

**Vitamin D und seine Bedeutung bei der HIV-Infektion:
Eine Untersuchung zu Knochengesundheit und
Vitamin D-Versorgung bei Patienten der HIV-Ambulanz
des Universitätsklinikums Bonn**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Michaela Jäcker
aus Bergisch Gladbach

2015

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh
2. Gutachter: PD Dr. med. Udo Schmitz

Tag der Mündlichen Prüfung: 5. Oktober 2015

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Für meine Eltern und Johannes

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| 1. Einleitung | 10 |
| 1.1 Epidemiologie von HIV und AIDS | 10 |
| 1.2 AIDS in Deutschland | 11 |
| 1.3 Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) | 12 |
| 1.4 Übertragungswege | 13 |
| 1.5 Der Verlauf einer HIV-Infektion | 14 |
| 1.6 Antiretrovirale Therapie | 17 |
| 1.7 Vitamin D ₃ | 21 |
| 1.8 Knochengesundheit | 24 |
| 1.9 FRAX | 27 |
| 1.10 Fragestellung der Arbeit | 30 |
| 2. Material und Methoden | 32 |
| 2.1 Patientenbezogene Daten | 32 |
| 2.2 FRAX-Rechner | 33 |
| 2.3 Laboruntersuchungen | 34 |
| 2.4 CD4-Zellzahl | 36 |
| 2.5 HI-Viruslast | 36 |
| 2.6 Auswahl der Patienten für weitere Untersuchungen | 36 |
| 2.6.1 Osteodensitometrie | 37 |
| 2.6.2 24-Stunden Sammelurin | 37 |
| 2.6.3 Erneute Bestimmung des FRAX-Scores | 38 |
| 2.7 Statistische Analyse | 38 |
| 3. Ergebnisse | 40 |
| 3.1. Die Kohorte | 40 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 3.1.1 | Geschlecht und Alter der Patienten..... | 40 |
| 3.1.2 | HIV-Infektionsrisiko | 40 |
| 3.1.3 | Herkunftsregion | 41 |
| 3.1.4 | CDC-Stadium | 42 |
| 3.1.5 | Dauer der HIV-Erkrankung..... | 43 |
| 3.1.6 | Antiretrovirale Therapie | 44 |
| 3.1.7 | HIV-Surrogatparameter | 44 |
| 3.1.8 | BMI-Verteilung..... | 46 |
| 3.1.9 | Substitutionstherapien | 46 |
| 3.2. | Erster Schritt der Studie..... | 47 |
| 3.2.1 | Allgemeine Risikofaktoren..... | 47 |
| 3.2.2 | Vitamin D ₃ | 49 |
| 3.2.3 | Weitere Laborparameter | 60 |
| 3.2.4 | FRAX..... | 65 |
| 3.3. | Der zweite Schritt der Untersuchung | 66 |
| 3.3.1 | Die Kohorte | 66 |
| 3.3.2 | 24h-Sammelurin | 68 |
| 3.3.3 | Knochendichte..... | 70 |
| 3.3.4 | FRAX..... | 72 |
| 4. | Diskussion | 76 |
| 4.1 | Die Kohorte | 76 |
| 4.2 | Vitamin D ₃ | 77 |
| 4.2.1 | Klassische Risikofaktoren für einen Vitamin D ₃ -Mangel..... | 78 |
| 4.2.2 | Weitere Risikofaktoren für einen Vitamin D ₃ -Mangel | 80 |
| 4.2.3 | Die Vitamin D ₃ -Substitution | 85 |
| 4.2.4 | Serum- und Urinelektrolyte und Vitamin D ₃ | 86 |
| 4.3 | Frakturen..... | 88 |
| 4.4 | Knochendichte | 88 |
| 4.5 | Der FRAX-Rechner in seiner Anwendbarkeit in der HIV-Population | 91 |
| 5. | Zusammenfassung | 94 |

| | | |
|-----------|----------------------------|------------|
| 6. | Erklärung | 96 |
| 7. | Bibliographie | 97 |
| 8. | Danksagung..... | 107 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| ART | Antiretrovirale Therapie |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CCR5 | CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 |
| CD4 | Cluster of differentiation 4 |
| CDC | Center for Disease Control and Prevention |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CXCR4 | CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 |
| DAIG | Deutsche AIDS-Gesellschaft |
| DEXA | Dual energy X-ray absorptiometry = Dual-Röntgen-Absorptiometrie |
| DNA | Desoxyribonukleinsäure |
| FACS | Fluorescence activated cell sorting = Durchflusszytometrie |
| FRAX | WHO Fracture Risk Assessment Tool |
| gp120 | Glykoprotein 120 |
| HAART | Hochaktive antiretrovirale Therapie |
| HIV | Humanes Immunodefizienz Virus |
| IVDA | Intravenöser Drogenabusus |
| LWS | Lendenwirbelsäule |
| MSM | Männer, die Geschlechtsverkehr mit Männern haben |
| NHANES | National Health and Nutrition Examination Survey |
| NNRTI | Non-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer |
| NOF | National osteoporosis foundation |
| NRTI | Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer |
| OPG | Osteoprotegerin |
| PCR | Polymerase-Kettenreaktion |
| PI | Proteasehemmer |
| PTH | Parathormon |
| RANK | Receptor activator of nuclear factor κ B |
| RANKL | Receptor activator of nuclear factor κ B-ligand |
| RKI | Robert Koch-Institut |
| RNA | Ribonukleinsäure |
| SHBG | Sexualhormon bindendes Globulin (SHBG) |

| | |
|---------------|--|
| SIV | Simianes Immunodefizienz Virus |
| SOFAT | Secreted osteoclastogenic factor of activated T cells |
| SUN | Understand the Natural History of HIV and AIDS in the Era of Effective Therapy |
| TNF- α | Tumor-Nekrose-Faktor α |
| TSH | Thyroidea-stimulierendes Hormon |
| UNAIDS | Joint United Nations Program on HIV/AIDS |
| UV-B | Ultraviolette Strahlung des Spektrums B |
| VDR | Vitamin D-Rezeptor |
| WHO | World Health Organisation |

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie von HIV und AIDS

Im Jahre 1981 wurde das Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) zum ersten Mal in einem Fallbericht beschrieben (Gottlieb, 1981). Zwei Jahre später konnte der dafür verantwortliche Erreger isoliert und identifiziert werden: das Humane T-lymphotrope Retrovirus III, das später in HIV-1 umbenannt wurde (Barré-Sinoussi et al., 1983).

Seit dieser Zeit ist die weltweite HIV- bzw. AIDS-Epidemie zu einem der größten Gesundheitsprobleme unserer Zeit geworden. Gemäß den von der WHO herausgegebenen Zahlen für das Jahr 2012 waren insgesamt 35,3 Millionen Menschen auf der Welt mit dem HI-Virus infiziert. Die Zahl der Neuinfizierten lag 2012 bei 2,3 Millionen und 1,6 Millionen Menschen verstarben an den Folgen der Infektion (UNAIDS, 2013). Aufgrund mangelnder technischer Infrastruktur und Meldepflichten in vielen Regionen der Welt sind die tatsächlichen Zahlen wahrscheinlich noch höher.

Nach wie vor liegt der geographische Schwerpunkt der Epidemie im südlich der Sahara gelegenen Teil Afrikas. Dort waren laut WHO im Jahr 2012 25 Millionen Erwachsene und Kinder Träger des HI-Virus, wovon sich 1,6 Millionen Menschen neu angesteckt hatten, während 1,2 Millionen Infizierte der Erkrankung erlagen. Die Prävalenz des HI-Virus unter Erwachsenen lag in dieser Region bei 4,7 % (UNAIDS, 2013).

In Europa bzw. Deutschland sind Prävalenz und Inzidenz deutlich niedriger. Man vermutet, dass seit Beginn der HIV-Epidemie in Deutschland ca. 100.000 Personen mit dem HI-Virus infiziert waren bzw. sind. Im Jahr 2013 lebten nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts in Deutschland ca. 80.000 Personen mit dem HI-Virus. Davon waren 65.000 männlichen und 15.000 weiblichen Geschlechts. Die Anzahl der betroffenen Kinder lag bei ca. 200 (Robert Koch-Institut, 2013). Es wurden 2013 ca. 3.200 neue Fälle einer HIV-Infektion gemeldet. Die anteiligen Infektionswege spiegeln anschaulich die Verteilung der HIV-Infizierten insgesamt wieder. So lagen der Infektion ungeschützte zumeist homo- bzw. bisexuelle Kontakte zugrunde (2.400 Fälle), gefolgt von heterosexuellen Kontakten (550 Fälle) und Fällen von intravenösem Drogenabusus (300 Fälle). Von den 80.000 HIV-Infizierten erhielten ca. 54.000, also ca. 67,5 %, eine antiretrovirale Therapie. Dabei ist die geschätzte Zahl von ca. 14.000 Personen, deren HIV-Infektion noch nicht diagnostiziert war, zu berücksichtigen (Robert Koch-Institut, 2013).

Die Zunahme der Gesamtinfizierten lässt sich durch ein längeres Überleben mit der Infektion durch die verbesserte antiretrovirale Therapie erklären. Damit vollzieht sich ein Wandel in der demographischen Struktur der HIV-Infizierten, weil auch mehr Menschen höheren Alters mit der Infektion leben. Momentan ist bereits jeder vierte mit HIV lebende Mensch in Deutschland älter als 50 Jahre (Reuter et al., 2012).

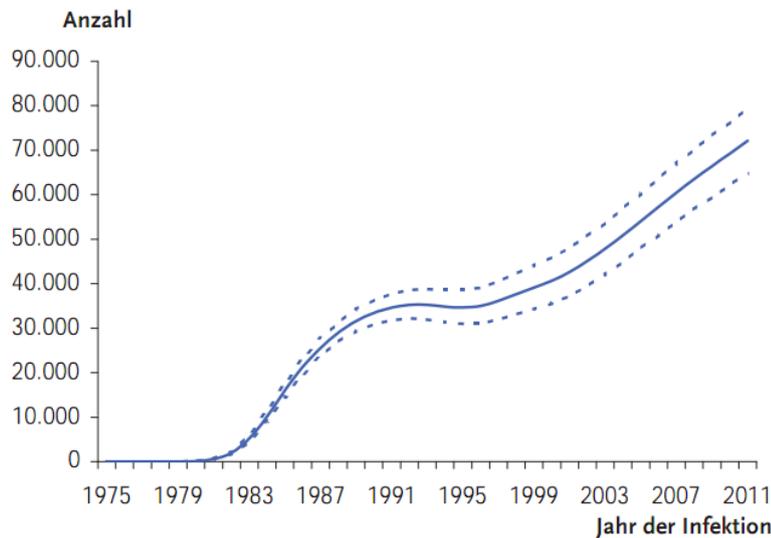


Abb. 1: Geschätzte Gesamtzahl der in Deutschland lebenden Menschen mit HIV seit Beginn der HIV-Epidemie: 1975 bis Ende 2011 mit Angabe des Vertrauensbereichs der Schätzung (Robert Koch-Institut, 2011).

Die Lebenserwartung von HIV-positiven Menschen ist bei früh begonnener und konsequent geführter Therapie und normaler CD4-Zellzahl nahezu der Allgemeinbevölkerung entsprechend (May und Ingle, 2011). Hieraus resultieren Veränderungen in der HIV-Population, die zukünftig für die optimale Versorgung berücksichtigt werden sollten. Die Dauer der antiretroviralen Therapie nimmt zu und somit auch die Zeit, in der die Betroffenen möglichen Nebenwirkungen ausgesetzt sind. Für die alternde HIV-Population werden die Alterserkrankungen der Allgemeinbevölkerung zunehmend von Bedeutung sein.

1.2 AIDS in Deutschland

Der erste AIDS-Fall wurde in Deutschland 1982 verzeichnet (Hamouda 2003). Seit Beginn der AIDS-Epidemie sind insgesamt 29.800 als an AIDS-erkrankt an das Robert Koch-Institut gemeldet worden (Robert Koch-Institut, 2014). Im Bezug auf die gemeldete Zahl der AIDS-Fälle ist die Wirkung der antiretroviralen Therapie besonders deutlich sichtbar. Wie in Abbildung 2 deutlich wird, begann die AIDS-Inzidenz in Deutschland im Jahr 1995

nach dem breiten Einsatz antiretroviraler Medikamente drastisch zu sinken. Für das gesamte Jahr 2013 geht das Robert Koch-Institut unter Berücksichtigung der Untererfassung von ca. 800 neu an AIDS erkrankte Personen aus (Robert Koch-Institut, 2014). Dabei spielt sich die AIDS-Epidemie besonders in und um die großen Ballungszentren in Deutschland ab. Dies sind v.a. Berlin, Frankfurt/Main, München, Hamburg, Düsseldorf und Köln (Hamouda, 2003). Im Rahmen der HIV-Kohortenstudien in der Schweiz konnte festgestellt werden, dass opportunistische Infektionen und maligne Erkrankungen im Rahmen der Immunschwäche zunehmend in den Hintergrund getreten sind (Hasse et al., 2011). An ihre Stelle sind vermehrt Untersuchungen von therapiebedingten Nebenwirkungen und nicht mit AIDS in Verbindung stehenden Erkrankungen in den Fokus gerückt (Hasse et al., 2011). Entsprechende Beobachtungen sind auch in Deutschland gemacht worden (Reuter et al., 2012).

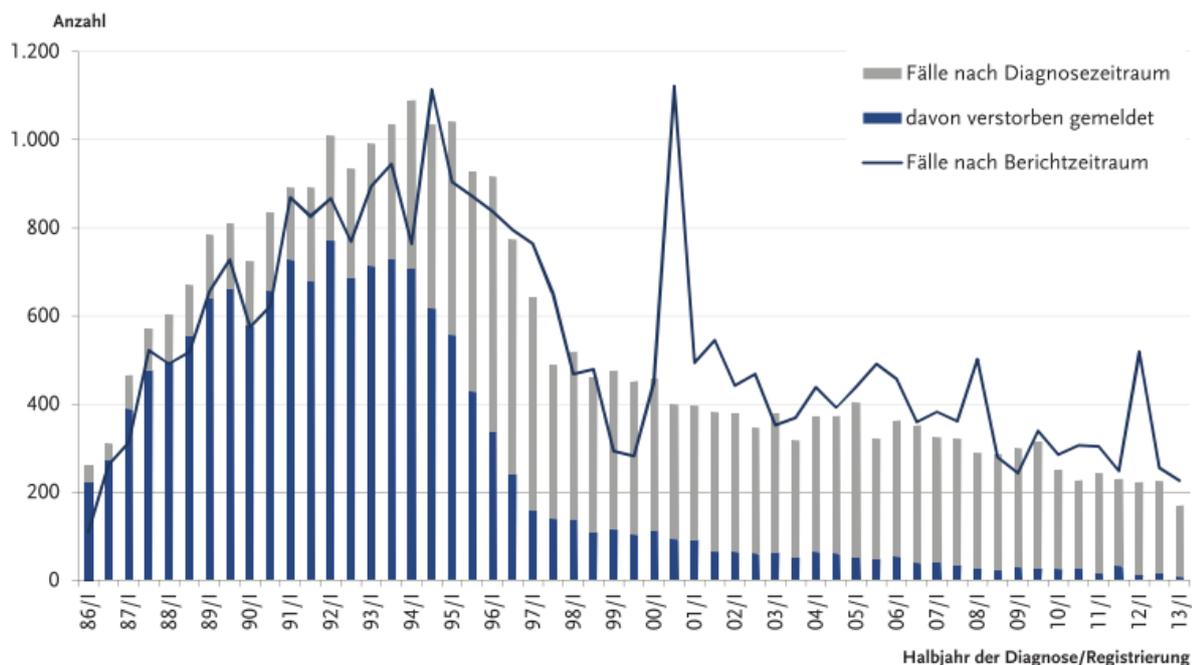


Abb. 2: AIDS in der Bundesrepublik Deutschland (Robert Koch-Institut, 2014). Anzahl der berichteten AIDS-Fälle nach Halbjahr der Diagnose/Registrierung und der als verstorben berichteten Fälle.

1.3 Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV)

Das Humane Immundefizienz-Virus ist ein lymphotropes Lentivirus aus der Familie der Retroviren und höchstwahrscheinlich zoonotischen Ursprungs. Simian immunodeficiency

viruses (SIV) haben Anfang des 20. Jahrhunderts, so vermutet man, die Speziesgrenze von Schimpansen und Gorillas in Westafrika auf den Menschen überschritten und so zum HI-Virus 1 geführt. HIV-2 entstand durch den Übertritt von SIV in Mangaben-Affen auf den Menschen in Westafrika (Locatelli und Peeters, 2012). HIV-2 macht insgesamt nur etwa 1 % aller HIV-Infektionen aus und ist nur in einigen Regionen Westafrikas vertreten. Aus diesen Gründen wird hauptsächlich HIV-1 in dieser Arbeit beschrieben (Behrens und Rubbert-Roth, 2012).

Als Wirtszelle für HIV kommen CD4-Zellen wie T-Lymphozyten, T-Zellvorläuferzellen in Knochenmark und Thymus, Monozyten und Makrophagen, Eosinophile, dendritische Zellen und Mikrogliazellen des ZNS in Frage. Als Co-Rezeptor wird entweder CCR5 oder CXCR4 benötigt (Behrens und Rubbert-Roth, 2012).

Ein HI-Virus enthält je zwei RNA-Stränge, die von einem Kapsidprotein (p24) und einer Lipidmembran mit zwei Hüllproteinen (Glykoprotein 120 und Glykoprotein 41) umschlossen werden. Die virale RNA wird nach Eintritt in die Wirtszelle von einer viruseigenen reversen Transkriptase in DNA umgeschrieben, die nach Transport in den Zellkern mit Hilfe der viralen Integrase in die Wirts-DNA integriert wird. Die über die Schritte Transkription und Translation gebildeten viralen Proteine werden durch die virale Protease zur Reifung gebracht. Dieser letzte Schritt ist notwendig für die Reife und Infektiosität des Virus (Hester, 2012).

1.4 Übertragungswege

Die Hauptübertragungswege von HIV sind ungeschützter Geschlechtsverkehr mit einem infizierten Partner, Austausch von Spritzen zumeist unter Drogenabhängigen und die vertikale Übertragung von der Mutter auf das Kind. Als besonders ansteckend gelten Blut und Samenflüssigkeit. Aber auch Vaginalsekret und Muttermilch können eine ausreichende Anzahl Viren enthalten, um zu einer Infektion zu führen. Die Übertragung des HI-Virus über Blutkonserven ist in Ländern, in denen regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden, wie dies auch in Deutschland der Fall ist, so gut wie ausgeschlossen (Lackritz und Satten, 1995).

Wie in Abbildung 3 dargestellt wird, teilt sich in Deutschland das Infektionsrisiko in bestimmte Gruppen auf. Schätzungen des Robert Koch-Instituts zufolge fallen von den

80.000 mit HIV infizierten Personen in Deutschland 66 % in die Gruppe der Männer, die Geschlechtsverkehr mit Männern haben (MSM). An zweiter Stelle der häufigsten Übertragungswege liegt der heterosexuelle Geschlechtsverkehr mit ca. 22,5 % der Fälle. 9 % aller HIV-Infektionen ist auf einen intravenösen Drogenabusus zurückzuführen, wobei besonders in dieser Gruppe die Zahl der Neuinfektionen stark rückläufig ist. Lediglich 0,5 % der HIV-positiven Personen haben sich über Bluttransfusionen mit dem HI-Virus infiziert und weitere 0,5 % entfallen auf die vertikale Infektion von der Mutter auf das Kind (Robert Koch-Institut, 2013). Es konnte gezeigt werden, dass alltäglicher Kontakt mit HIV-positiven Personen nicht mit einem erhöhten Ansteckungsrisiko einhergeht (Friedland et al., 1990).

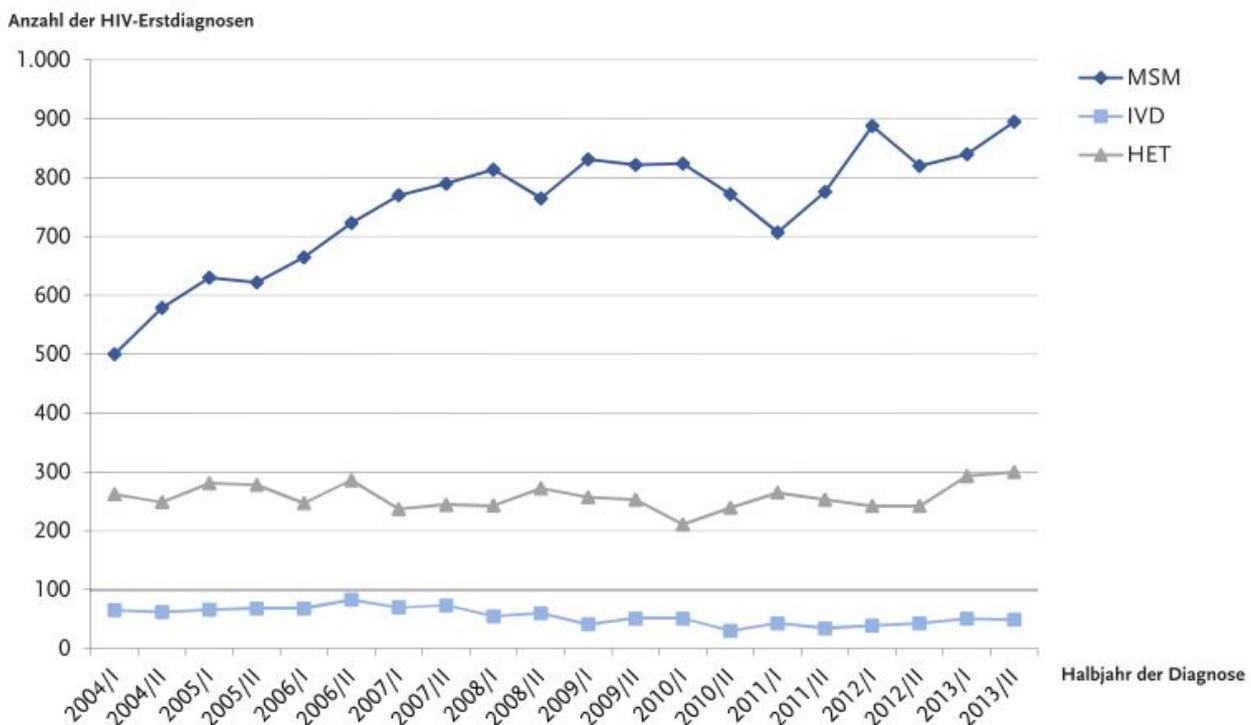


Abb. 3: HIV-Erstdiagnosen in Deutschland nach Halbjahr der Diagnose und nach wahrscheinlichem Infektionsweg (Robert Koch-Institut, 2014)

1.5 Der Verlauf einer HIV-Infektion

In diesem Abschnitt wird der natürliche Verlauf einer HIV-Infektion beschrieben, d.h. ohne eine Therapie mit antiretroviralen Medikamenten.

In der akuten Phase der HIV-Infektion zeigen 50-90 % der Betroffenen klinische Symptome unterschiedlicher Ausprägung (Richey und Halperin, 2012). Sie treten nach einer Inkubationszeit von 3-14 Tagen auf, setzen meist plötzlich ein und haben große Ähnlichkeit mit einer Mononukleose (Cooper et al., 1985; Richey und Halperin, 2012). Cooper et al.

(1985) beschrieben besonders grippeähnliche Symptome wie Fieber, Schwitzen, Lethargie, Appetitverlust, Lymphadenopathie und ein makulopapulöses Erythem am Körper und im Gesicht (Cooper et al., 1985; Richey und Halperin, 2012). Diese klinische Symptomatik hält im Durchschnitt ca. zwei Wochen lang an. In dieser Zeit können in selteneren Fällen aufgrund einer vorübergehenden Immunsuppression opportunistische Infektionen auftreten (Richey und Halperin, 2012).

In der daran sich anschließenden Phase der HIV-Infektion ist der Patient oft jahrelang beschwerdefrei. Nach diesem Intervall treten besonders Krankheiten auf, die der Center of Disease Control (CDC)-Klassifikationsgruppe B zuzuordnen sind. Genauer fallen darunter z.B. Herpes Zoster, oraler Soor und die orale Haarleukoplakie. Keine dieser Erkrankungen ist AIDS-definierend, jedoch hat jede Erkrankung die HIV-Infektion als Ursache und zeigt eine Störung der zellulären Immunabwehr an (Rockstroh, 2012). Im weiteren Verlauf – ca. 8-10 Jahre nach der Erstinfektion – treten AIDS-definierende Erkrankungen und damit der CDC-Klassifikationsgruppe C zugehörig, auf. Wird auch in diesem Stadium nicht mit anti-retroviralen Medikamenten therapiert, führt dies nach verschieden langer Zeit unweigerlich zum Tod des Betroffenen (Rockstroh, 2012).

Die HIV-Infektion wird anhand der Klassifikation des „Center for Disease Control and Prevention“ (CDC) der USA von 2008 eingeteilt (Centers for Disease Control and Prevention, 2008), wobei die Einteilung von 1993 noch sehr häufig benutzt wird. In die Klassifikationen fließen sowohl klinische Informationen als auch die CD4-Zellzahl ein. Das Ziel der in Tabelle 1 dargestellten Überarbeitung von 2008 war es, die Einteilung von 1993 zu vereinfachen, um ein besseres Monitoring von HIV und AIDS zu ermöglichen. Angegeben wird der schlechteste Zustand, in dem der HIV-Patient jemals gewesen ist. Eine Rückstufung ist dabei nicht möglich (Rockstroh, 2012).

Tab. 1: Einteilung der HIV-Infektion nach der CDC-Klassifikation von 2008 nach Hoffmann und Rockstroh (2012); * zu den AIDS-Erkrankungen s. Tabelle 3

| Stadium | AIDS-Erkrankungen* | CD4-Zellen |
|-----------|-------------------------------|---------------------------------|
| 1 | keine | > 500/ μ l oder \geq 29 % |
| 2 | keine | 200–499/ μ l oder 14–28 % |
| 3 | Dokumentierte AIDS-Erkrankung | oder < 200/ μ l oder <14 % |
| unbekannt | Keine Information vorhanden | Keine Information vorhanden |

Tab. 2: Einteilung der HIV-Erkrankung nach der CDC-Klassifikation von 1993 nach Hoffmann und Rockstroh (2012); * zu den AIDS-Erkrankungen s. Tabelle 3

| Klinik / CD4-Zellen | asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit | Symptomatisch aber nicht A oder C | AIDS-Erkrankung* |
|------------------------|--|--------------------------------------|------------------|
| > 500/ μ l | A1 | B1 | C1 |
| 200 – 499/ μ l | A2 | B2 | C2 |
| < 200/ μ l | A3 | B3 | C3 |

Tab. 3: Klinische Kategorien der CDC-Klassifikation nach Hoffmann und Rockstroh (2012)

Kategorie A

Asymptomatische HIV-Infektion
 Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion
 Persistierende generalisierte Lymphadenopathie

Kategorie B

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen. Hierzu zählen:

- Bazilläre Angiomatose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenie Purpura
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5 Grad oder eine > 1 Monat bestehende Diarrhoe
- Listeriose
- Orale Haarleukoplakie
- Oropharyngeale Candidose
- Vulvovaginale Candidose, die entweder chronisch (> 1 Monat) oder nur schlecht therapierbar ist
- Cervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Periphere Neuropathie

Kategorie C

AIDS-definierende Erkrankungen:

- Candidose von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Candidose, ösophageal
- CMV-Infektionen (außer Leber, Milz, Lymphknoten)
- CMV-Retinitis (mit Visusverlust)
 - Enzephalopathie, HIV-bedingt
- Herpes simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend; oder Bronchitis, Pneumonie, Ösophagitis)
- Histoplasmose, disseminiert oder extrapulmonal
- Isosporiasis, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Kaposi-Sarkom
- Kokzidioidomykose, disseminiert oder extrapulmonal
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kryptosporidiose, chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend
- Lymphom, Burkitt
- Lymphom, immunoblastisches
- Lymphom, primär zerebral
- Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal
- Mycobacterium, andere oder nicht identifizierte Spezies disseminiert oder extrapulmonal
- Pneumocystis-Pneumonie
- Pneumonien, bakteriell rezidivierend (> 2 innerhalb eines Jahres)
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Salmonellen-Septikämie, rezidivierend
- Tuberkulose
- Toxoplasmose, zerebral
- Wasting-Syndrom
- Zervixkarzinom, invasiv

1.6 Antiretrovirale Therapie

Die hocheffektive kombinierte antiretrovirale Therapie (HAART) wurde in Deutschland 1996 eingeführt (Jansen et al., 2009). Obwohl in den letzten 25 Jahren große Fortschritte in der Therapie der HIV-Infektion gemacht worden sind, konnte bis heute keine Eradikation der Viren aus dem menschlichen Körper erreicht werden. Die HI-Viren überleben in Reservoirs, in denen sie von den antiretroviralen Medikamenten nicht angegriffen werden können (Saksena und Potter, 2003). Solange diese Reservoirs nicht ausgeschaltet werden können, ist eine Heilung der HIV-Erkrankung nicht möglich. Dies macht sie zu einer chronischen Krankheit, die eine lebenslange Therapie erfordert, um die Funktion des Immunsystems aufrecht zu erhalten und Komplikationen zu vermeiden. Durch das längere Überleben mit der Infektion sind andere Gesundheitsaspekte einer alternden HIV-Population in

den Fokus gerückt. Dazu gehören z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen oder auch die Knochengesundheit, die durch die langjährige Einnahme von antiretroviralen Medikamenten beeinflusst werden (Hester, 2012).

Das primäre Ziel der antiretroviralen Therapie ist es, die Morbidität und Mortalität der HIV-Infektion zu senken (Hester, 2012). Dafür ist es notwendig die Viruslast auf unter 20 -50 Kopien/ml zu senken, wodurch die Mutationsrate gesenkt und die allgemeine Resistenzlage positiv beeinflusst wird. Anhand der Viruslast kann auch das Ansprechen auf die Therapie ermittelt werden. Sie ist ein guter Indikator für die Krankheitsprogression. Die CD4-Zellzahl hat den stärksten Vorhersagewert bezüglich sowohl der Immunfunktion als auch des Überlebens. Das HI-Virus hat eine hohe Affinität zum CD4-Rezeptor und die intrazelluläre Virusreplikation führt mit der Zeit zu einem ausgeprägten Rückgang dieser Zellen. Patienten, die nicht mit einer antiretroviralen Therapie behandelt werden, entwickeln eine Immunschwäche mit nachfolgenden opportunistischen Infektionen und einem erhöhten Risiko für maligne Erkrankungen wie z.B. dem Non-Hodgkin-Lymphom. Wird der Patient aber mit einer antiretroviralen Therapie behandelt, führt dies zu einem Absinken der Viruslast, wodurch sich die CD4-Zellen wieder erholen können und langfristig eine bessere Funktion des Immunsystems gewährleistet werden kann (Hester, 2012).

Grundsätzlich müssen bei der Frage nach dem optimalen Therapiebeginn einer ART verschiedene Gesichtspunkte abgewogen werden. Nicht nur die CD4-Zellzahl und die Wiederherstellung des Immunsystems spielen dabei eine entscheidende Rolle, sondern auch die Verhinderung von durch das HI-Virus verursachten Endorganschäden. Die Infektion bedingt eine chronische Entzündungsreaktion, die durch proinflammatorische Zytokine wie u.a. den Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), Interleukin 1 und 6, unterhalten wird (Hester, 2012). Im Rahmen der Behandlungsleitlinien der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) wird zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten unterschieden. Bei symptomatischen Patienten, d.h. Patienten in CDC-Stadien B oder C, besteht immer eine Indikation für den Beginn einer ART. Bei asymptomatischen Patienten hängt die Indikation zum Therapiebeginn von weiteren Faktoren ab, maßgeblich der CD4-Zellzahl im Blut. Bei CD4-Zellzahlen $< 350/\mu\text{l}$ ist unabhängig von weiteren Faktoren der Beginn angezeigt. Zwischen $350 - 500/\mu\text{l}$ sollte eine Therapie, besonders bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren, z.B. schneller CD4-Zellabfall oder auch höheres Lebensalter, eingeleitet werden; eine absolute Indikation besteht jedoch nicht. Bei CD4-Zellzahlen $> 500/\mu\text{l}$ hat sich

in Studien kein eindeutiger Überlebensvorteil durch frühzeitigen Beginn einer ART gezeigt, weshalb in diesen Fällen nur unter bestimmten Voraussetzungen begonnen werden sollte. Eine generelle Therapieempfehlung wird in diesen Fällen nicht gegeben (DAIG, 2014).

Derzeit sind über 30 verschiedene antiretrovirale Präparate erhältlich. Die verfügbaren fünf Wirkstoffklassen sind (Hoffmann, 2014):

- Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTIs)
- Proteasehemmer (PIs)
- Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTIs)
- Entry-Inhibitoren (Fusionshemmer und Korezeptor-Antagonisten)
- Integrasehemmer

Die verschiedenen Angriffspunkte ergeben sich aus dem Infektions- und Replikationszyklus des HI-Virus. Es hat eine hohe Affinität zu CD4-Rezeptoren, die sich auf T-Helferzellen, Monozyten, Makrophagen und dendritischen Zellen befinden. Das Virus bindet mit seinem Oberflächenprotein gp120 an den CD4-Rezeptor der Zielzelle, wodurch eine Konformationsänderung im Transmembranprotein gp41 bewirkt wird. Der Fusionshemmer Enfuvirtid unterbindet gerade diese Konformationsänderung und damit die Fusion des Virus mit der Zielzelle. Darüber hinaus bindet HIV an einen oder beide Chemokinrezeptoren, CCR5 bzw. CXCR4, um in die Zielzelle gelangen zu können. Hier ist seit 2007 das Präparat Maraviroc zugelassen, das als Korezeptor-Antagonist den Eintritt des Virus verhindert. Nach der erfolgreichen Membranfusion gelangt das Virus in die CD4-positive Zelle und die Virusnukleinsäure wird freigelegt. Die reverse Transkription der viralen RNA in DNA mit Hilfe der viralen Reversen Transkriptase als nächstem Schritt wird von zwei Wirkstoffklassen, den NRTIs und den NNRTIs, in den Fokus genommen. Bei den NRTIs handelt es sich um Nukleosid-Analoga, die mit den Nukleosiden in der Wirtszelle um die Bindungsstellen an der Reversen Transkriptase konkurrieren. Der Einbau eines Nukleosid-Analogons führt zu einem Kettenabbruch der neu entstandenen DNA. Bei den NNRTIs wird nicht-kompetitiv die Nukleosidbindungsstelle an der Reversen Transkriptase blockiert und die Polymerisation stark verlangsamt. Könnte die Reverse Transkriptase jedoch ungestört arbeiten, baut die Integrase den neu gebildeten Virus-DNA-Doppelstrang in die DNA der Wirtszelle ein. Dieser Schritt wird von den sog. Integrasehemmern, wie z.B. Raltegravir, verhindert. Im Anschluss an die Integration des Virusgenoms in die Zielzelle werden virale Proteine über die zellulären Mechanismen für Transkription und Translation ge-

bildet und durch die virale Protease zur Reifung gebracht. Die Proteasehemmer verhindern diesen wichtigen letzten Schritt im Reifungsprozess des Virus. Ohne diesen bleibt das Virus unreif und uninfektiös (Hester, 2012).

Die HAART besteht aus einer Kombination von mindestens drei hochwirksamen antiretroviralen Medikamenten (Hester, 2012), um die Wirksamkeit zu erhöhen und die Entstehung von Resistenzen zu minimieren.

Im Verlauf der Behandlung mit diesen Substanzen können verschiedene Nebenwirkungen auftreten. Metabolische Komplikationen unter bestimmten HAART-Therapeutika können z.B. Dyslipidämie, kardiovaskuläre Risikoerhöhung (Grinspoon und Carr, 2005), Insulinresistenz mit Diabetes mellitus, Lipodystrophie und auch Vitamin D₃-Mangel sein (Hester, 2012). Dabei sind im Bereich des Vitamin D₃-Mangels besonders Efavirenz und möglicherweise auch Proteaseinhibitoren als Verursacher zu nennen (Hester, 2012). Die PIs inhibieren die 1 α -Hydroxylase in der Niere und die Aktivierung von 25(OH)-Vitamin D₃ zu 1,25(OH)₂-Vitamin D₃. Ebenfalls erfolgt die Inhibierung der P450-Enzyme in der Leber, die für die 25-Hydroxylierung des Vitamin D₃s verantwortlich sind (Cozzolino et al., 2003). Efavirenz hingegen induziert den Abbau von 25(OH)-Vitamin D₃ und 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ und führt dadurch zu erniedrigten Vitamin D₃-Spiegeln. Darüber hinaus wird auch die hepatische Hydroxylierung durch Efavirenz gehemmt (Childs et al., 2012). Grundsätzlich ist hier zu erwähnen, dass die aktuelle Datenlage noch nicht ausreicht, Aussagen bezüglich aller ART-Medikamente treffen zu können (Childs et al., 2012).

Bei HIV-positiven Personen konnte in vielen Studien eine deutlich erhöhte Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte festgestellt werden (Ofotokun et al., 2012). Jede neu begonnene antiretrovirale Therapiekombination führte zu einer Reduktion der Knochendichte (Ofotokun et al., 2012). Wiederholt konnte festgestellt werden, dass innerhalb der ersten 48-96 Wochen nach HAART-Beginn eine Reduktion der Knochendichte bis ca. sechs Prozent an der Hüfte je nach Studie zu finden war (Li et al., 2007; Ofotokun und Weitzmann, 2010). Ein Erklärungsansatz dafür wird von Childs et al. (2012) gegeben: drei Monate nach Beginn einer ART erreichen die Knochenresorptionsmarker einen „steady state“, während die Knochenaufbaumarker ein Jahr brauchte, um diesen „steady state“ zu erreichen. In einem Zeitraum von ca. neun Monaten überwiegt folglich die Knochenresorption gegenüber dem Knochenaufbau. Dies könnte für den Rückgang an Knochendichte in der ersten Zeit nach ART-Beginn verantwortlich sein (Childs et al., 2012). Es scheint, dass der

Einfluss auf die Knochendichte relativ unabhängig von den gewählten Medikamenten ist und vielmehr auf die Tatsache des Beginns einer Therapie zurückzuführen ist (Brown et al., 2009). In der Mehrzahl der Fälle stabilisierte sich die Knochendichte jedoch nach dem initialen Abfall wieder auf einem konstanten, aber niedrigerem Level als dem Ausgangswert (Stone et al., 2010).

Ofotokun und Weitzmann (2010) schlagen vor das Phänomen, dass nach Beginn einer jeden HAART die Knochendichte abnimmt, als eine Neuordnung des Stoffwechsels in der Phase der Immunrekonstitution zu verstehen, der gerade durch jedes HAART-Regime bedingt und weniger von direkten Medikamentenwirkungen auf die einzelnen Knochenzellen bestimmt wird (Ofotokun und Weitzmann, 2010).

1.7 Vitamin D₃

Vitamin D₃, oder auch Cholecalciferol, wird in der Haut durch UVB-Einstrahlung gebildet und mit der Nahrung aufgenommen (Holick, 2007). Die Haut versorgt den menschlichen Organismus mit 80-100 % des täglichen Vitamin D₃- Bedarfs. Klassische Risikofaktoren für einen Vitamin D₃-Mangel stellen eine dunkle Hautfarbe, geringe Sonnenexposition, Adipositas, Malabsorption und ein höheres Lebensalter dar (Lips, 2006).

Bevor das Vitamin D₃ seine biologische Wirkung entfalten kann, muss es noch zwei Hydroxylierungsschritte an den Kohlenstoffatomen 25 und 1 durchlaufen. Zunächst erfolgt eine 25-Hydroxylierung in der Leber, die von einer durch die 1- α -Hydroxylase katalysierten Reaktion in der Niere ergänzt wird. Interessanterweise findet sich die 1- α -Hydroxylase auch in vielen anderen Körperzellen, so z.B. in Immunzellen und agiert unabhängig vom Calciumspiegel (Beard et al., 2011). Erst 1,25(OH)₂D₃, oder auch Calcitriol, ist die aktive Form des Vitamin D₃, das Effekte an den Zielorganen auslöst (Reichel und Schmidt-Gayk, 2003). Calcitriol diffundiert durch die Zellmembran hindurch und bindet hauptsächlich im Zellkern an die Hormonbindungsstelle des Vitamin D-Rezeptors (VDR). Dieser gehört zur Familie der Steroidrezeptoren. In Verbindung mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren kann die DNA-Bindungsstelle des Rezeptors an 1,25(OH)₂ Vitamin D₃-responsive Gene binden und sie hoch- bzw. herunterregulieren (Wang et al., 2012). Auf diese Weise nimmt Calcitriol Einfluss auf die Proteinsynthese der Zielzelle. Vitamin D₃ wurde in der Vergangenheit v.a. im Hinblick auf seine Rolle in der Kalziumhomöostase betrachtet. Die dabei

beteiligten Gewebe Niere, Darm, Knochen und Nebenschilddrüse weisen eine hohe Dichte an VDR auf, aber auch andere Gewebe wie Immunzellen, darunter T- und B-Lymphozyten, Monozyten und dendritische Zellen (Villamor, 2006), Pankreas und Geschlechtsorgane exprimieren den VDR (Wang et al., 2012). Die Bedeutung des Vitamin D₃ für die letztgenannten Gewebe ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Es macht aber deutlich, dass Vitamin D₃ auch über die Kalziumhomöostase hinaus von großer Bedeutung ist. Der komplexe Vitamin D₃-Stoffwechsel kommt in Abbildung 4 zur Darstellung.

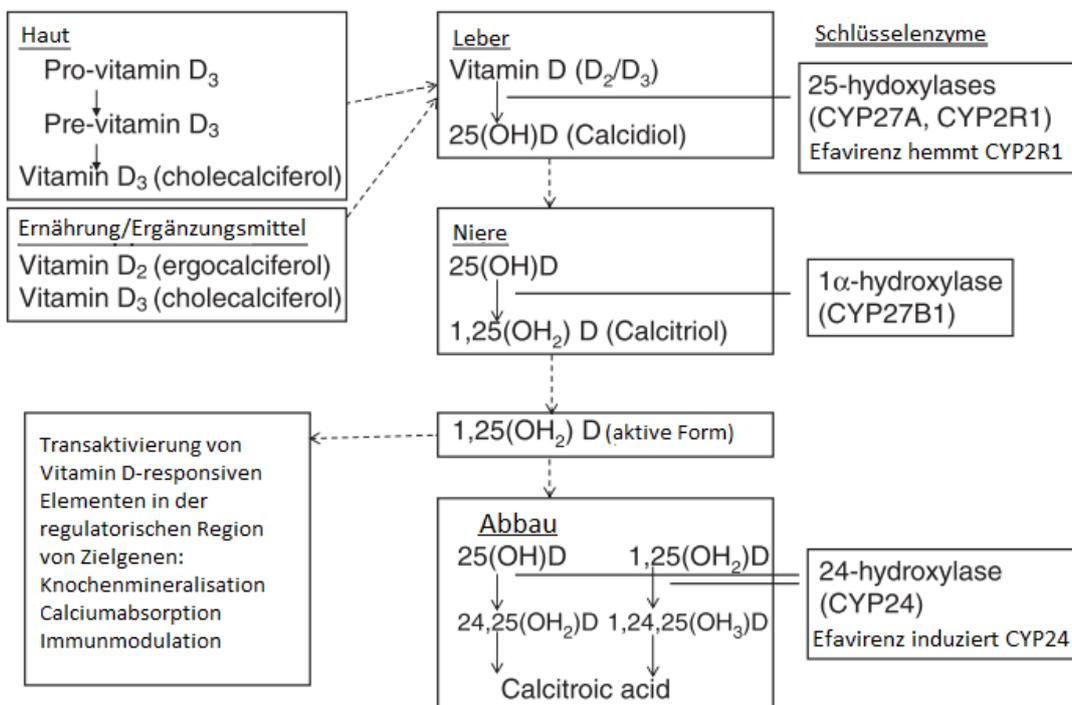


Abb. 4: Vitamin D-Stoffwechsel (Childs et al., 2012)

Die Produktion von Calcitriol in der Niere wird durch hohe Phosphat- und Calciumspiegel im Blut und den zirkulierenden Fibroblastenwachstumsfaktor 23, der vornehmlich von Osteozyten synthetisiert wird (Adams und Hewison, 2010), inhibiert und durch Parathormon gesteigert. Calcitriol hemmt seine eigene Synthese über einen negativen Feedbackmechanismus und gleichzeitig auch die Synthese des Parathormons in der Nebenschilddrüse (Holick, 2007). Im Dünndarm bewirkt Calcitriol eine gesteigerte Calcium- und Phosphatabsorption. Im Knochengewebe bindet es an den VDR in Osteoblasten, was einen

Aufbau von Knochenmatrix zur Folge hat (Holick et al., 2011). In der Niere führt Calcitriol zu einer gesteigerten tubulären Calciumreabsorption.

Neben diesen seit langem bekannten Effekten ist Calcitriol in den letzten Jahren in zahlreichen anderen physiologischen Kontexten in den Fokus gerückt. Man nimmt an, dass es die Angiogenese und die zelluläre Proliferation hemmt, während es die Differenzierung von Zellen fördert, die Insulinsekretion erhöht, und neben weiteren Effekten auch die Reninproduktion vermindert (Holick, 2007). Gleichzeitig induziert Calcitriol die Expression der 25-Hydroxyvitamin-D-24-Hydroxylase, die sowohl 25-Vitamin D₃ als auch 1,25(OH)₂D₃ in wasserlösliche Formen abbaut (Holick, 2007).

Bezüglich des als optimal anzusehenden Vitamin D₃-Spiegels im Serum des Erwachsenen herrschte lange Uneinigkeit. Um den Vitamin D-Status festzustellen wird das 25(OH)-Vitamin D₃ im Serum bestimmt (Viard et al., 2011). Es sind verschiedene Mechanismen betrachtet worden, mit deren Hilfe dieser Wert ermittelt werden sollte. Als Zielparameter wurden verschiedene vorgeschlagen: maximale Parathormonsuppression; höchste Calciumresorption im Darm; höchste Knochendichte, geringster Knochenabbau oder auch die niedrigste Sturzprävalenz (Dawson-Hughes et al., 2005). Im Rahmen einer Vergleichsarbeit zu diesen Aspekten ermittelte die Forschergruppe um Dawson-Hughes (2005) einen optimalen Wert für 25(OH)-Vitamin D₃ von ungefähr 28-32 ng/ml (70-80 nmol/l) (Dawson-Hughes et al., 2005), was der Untergrenze des Normwertes auch in der für diese Studie verwendeten Laboruntersuchung entspricht.

Vitamin D₃ ist auch deshalb in den letzten Jahren in den Fokus gerückt, weil Schätzungen zufolge bei ca. einer Milliarde Menschen der Cholecalciferolspiegel unterhalb der Grenze von 30 ng/ml liegt (Holick, 2007). Ergeben sich aus einem erniedrigten Vitamin D₃-Spiegel weitreichende gesundheitliche Folgen, stellt dies ein gewichtiges Problem im Bereich des Public Health dar. In der im Jahre 2004 in den USA durchgeführten National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ist eine weit verbreitete Vitamin D₃-Mangelversorgung festgestellt worden (Adams und Hewison, 2010). Demnach lag nur bei einem Viertel der Untersuchten eine ausreichende Vitamin D₃-Versorgung mit Werten über 30 ng/ml vor, während bei einem weiteren Viertel der Untersuchten ein deutlicher Mangelzustand mit Werten <20 ng/ml zu verzeichnen war (Adams und Hewison, 2010). Bei der afroamerikanischen Bevölkerung waren fast 100 % von einem Vitamin D₃-Mangel betroffen

(Lake und Adams, 2011). HIV-Infizierte sind nicht nur von den klassischen Risikofaktoren für einen Vitamin D₃-Mangel betroffen, sondern sind zusätzlich HIV-spezifischen Risiken ausgesetzt (Lake und Adams, 2011). Diese umfassen z.B. eine langjährige antiretrovirale Therapie, sowie die HIV-Infektion selbst (Childs et al., 2012). Auch wird vermutet, dass durch die gesteigerte T-Lymphozytenproliferation im Rahmen der HIV-Erkrankung das Auftreten eines Vitamin D₃-Mangels begünstigt wird (Warriner und Mugavero, 2010). Insgesamt scheinen HIV-Infizierte häufiger einen Vitamin D₃-Mangel aufzuweisen als die Normalbevölkerung (Lake und Adams, 2011; Stone et al., 2010).

Wichtig für die Einschätzung der Vitamin D₃-Versorgungslage ist die Definition der unzureichenden Versorgung bzw. des Mangels. Verschiedene Experten sprechen bei Werten zwischen 20 und 30 ng/ml von einer unzureichenden Versorgungslage, während Werte von weniger als 20 ng/ml als Vitamin D₃-Mangel interpretiert werden (Holick et al., 2011). Erst unterhalb dieser Grenze könne sicher von einer relevanten Mangelsituation z.B. mit klinisch sichtbaren Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel ausgegangen werden (Adams und Hewison, 2010). Im Rahmen der EuroSIDA-Studie wurde eine besondere Einteilung zur Beurteilung des Vitamin D₃-Spiegels vorgenommen, um so den Zusammenhang von Vitamin D₃-Versorgung und Krankheitsprogression im Rahmen der HIV-Infektion besser beurteilen zu können. So schufen die Autoren drei Bereiche des Vitamin D₃-Wertes: <12 ng/ml, 12-20 ng/ml und >20 ng/ml. Es zeigten sich deutliche Unterschiede im Bereich der Krankheitsprogression im Vergleich des untersten Drittels gegenüber den beiden anderen. So war z.B. eine geringere Wahrscheinlichkeit der Krankheitsprogression signifikant mit Vitamin D₃-Leveln in den beiden höheren Dritteln assoziiert (Viard et al., 2011).

Niedrige Vitamin D₃-Spiegel korrelieren mit einer erniedrigten Knochendichte (Adams und Hewison, 2010). Es wurde sogar postuliert, dass pro Abfall des Vitamin D₃-Spiegels um 10 ng/ml das Risiko für eine Hüftfraktur signifikant um 33 % steige (Cauley et al., 2008).

1.8 Knochengesundheit

Die Bereiche HIV-Infektion, Vitamin- D₃-Status und Knochengesundheit sind auf vielen Ebenen eng miteinander verknüpft. Dabei sind die chronische Entzündungssituation im Rahmen der HIV-Infektion, der epidemiologisch weit verbreitete Vitamin D₃-Mangel und

die hohe Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte bei HIV-Patienten von besonderem Interesse.

In den vergangenen Jahren ist das Wissen darüber stetig angewachsen, dass die HIV-Infektion neben den hervorstechenden Auswirkungen wie z.B. der Beeinträchtigung der Immunabwehr sich auch negativ auf den Knochenstatus der Betroffenen auswirkt (Ofotokun und Weitzmann, 2010; Stone et al., 2010; Gedmintas und Solomon, 2012). So finden sich in der HIV-Population gegenüber der Normalbevölkerung erhöhte Prävalenzraten von Osteopenie und Osteoporose (Ofotokun und Weitzmann, 2010; Stone et al., 2010; Gedmintas und Solomon, 2012). Darüber hinaus scheint sich auch ein Vitamin D₃-Mangel negativ auf den Knochenstatus auszuwirken (Ofotokun und Weitzmann, 2010; Stone et al., 2010). Wie bereits erwähnt, liegt bei HIV-Patienten tendenziell häufiger eine Vitamin D₃-Mangelsituation vor als bei Personen, die nicht von dieser Erkrankung betroffen sind. Zusätzlich birgt die antiretrovirale Therapie das Risiko die Knochendichte zu verringern (Ofotokun und Weitzmann, 2010). Hierdurch wird die Knochengesundheit von HIV-Patienten folglich gleich mehrfach gefährdet.

Um die Knochengesundheit begutachten zu können, ist es notwendig, sich die Vorgänge auf zellulärer und molekularer Ebene vor Augen zu führen. Das Skelett des Menschen ist ein dynamisches Organ, das kontinuierlich durch ein homöostatisches Remodeling regeneriert wird (Ofotokun und Weitzmann, 2010). Dabei beinhaltet die Knochenerneuerung die Resorption von altem Knochen durch Osteoklasten und die Synthese von neuem Knochen durch Osteoblasten (Ofotokun und Weitzmann, 2010). Auch auf molekularer Ebene zeigt sich, dass das Skelett- und das Immunsystem verbunden sind, weshalb sich Veränderungen im Bereich des Immunsystems auch auf den Knochenstoffwechsel auswirken (Ofotokun und Weitzmann, 2010). Osteoklasten leiten sich aus hämatopoetischen Stammzellen ab und sind den Monozyten und Makrophagen eng verwandt (Rachner et al., 2011). Im Falle einer Entzündung werden Lymphozyten aktiviert und sezernieren bestimmte Osteoklasten-stimulierende Zytokine. Dazu gehören u.a. RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B-ligand), Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und SOFAT (secreted osteoclastogenic factor of activated T cells), die die Knochenresorption in chronischen Entzündungssituationen steigern (Kong et al., 1999; Ofotokun und Weitzmann, 2010). Es wird sogar vermutet, dass das HIV-spezifische Glykoprotein 120 (gp120) direkt Einfluss auf die Reifung und Differenzierung von Osteoklasten nimmt (Gutiérrez und Masiá, 2011). Der

Gegenspieler des RANKL-Systems ist Osteoprotegerin (OPG), das v.a. von Osteoblasten, aber auch von B-Lymphozyten und möglicherweise auch von T-Lymphozyten außerhalb von Entzündungsgeschehnissen sezerniert wird (Ofotokun et al., 2012). OPG verhindert, dass RANKL an den RANK (receptor activator of nuclear factor κ B) binden kann, weshalb die Aktivierung der Osteoklasten ausbleibt (Ofotokun et al., 2012). Da Knochenauf- und -abbau in einem sensiblen Gegengewicht zueinander stehen, wirken sich Faktoren, die einseitig stimulieren auf die Dauer negativ auf die Knochenbilanz aus. Werden z.B. durch einen dauerhaften Entzündungsreiz Osteoklasten stimuliert, überwiegt der Abbau gegenüber dem Aufbau. Auch Faktoren, die die Osteoblastentätigkeit hemmen, können zu einer Negativbilanz führen. Dies führt langfristig zum Krankheitsbild der Osteoporose.

“Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture.” (Kanis et al., 1994; Peck, 1993). So wurde Osteoporose auf der internationalen Consensus Development Conference 1993 in Hong Kong definiert. Verminderte Knochenmasse und eine Mikroarchitekturstörung als Zeichen einer verringerten Knochenqualität bilden bis heute den Kernpunkt der Osteoporosedefinition (Wilkins, 2007). Aus diesen Störungen resultiert eine erhöhte Frakturneigung (Rachner et al., 2011). Osteoporose kommt auf der ganzen Welt in unterschiedlicher Häufigkeit vor (Wilkins, 2007). Demgegenüber liegt bei der Osteomalazie eine Mineralisierungsstörung der Extrazellulärmatrix des Knochens vor (Venhoff und Walker, 2014). Dieses Krankheitsbild ist auch mit einem Vitamin D₃-Mangel assoziiert.

Die Knochendichte, anhand derer die verminderte Knochenmasse objektiviert wird, kann mit einer Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA) bestimmt werden und wird als Gramm Mineral pro Quadratcentimeter (g/cm^2) ausgedrückt (Unnanuntana et al., 2010). Eine Osteoporose liegt dabei bei einer T-Score von $-2,5$, d.h. bei mehr als $2,5$ Standardabweichungen unterhalb des Durchschnitts der Knochendichte eines jungen Erwachsenen (Rachner et al., 2011). Von einer Osteopenie wird bei T-Score-Werten zwischen -1 und $-2,5$ gesprochen (Baim und Leslie, 2012).

Das Lebenszeitrisiko eines Patienten mit Osteoporose eine Fraktur zu erleiden liegt bei ca. 40% (Rachner et al., 2011). Am häufigsten treten Frakturen an Wirbelkörpern, Hüfte oder Handgelenk auf, aber auch andere Knochen wie Trochanter, Humerus oder die Rippen

können betroffen sein (Rachner et al., 2011). Hinzu kommt, dass gerade Frakturen der Hüfte und des Oberschenkelhalses mit einer hohen Mortalität und Morbidität verbunden sind. Dies hängt v.a. mit der Hospitalisation im Anschluss an die Fraktur zusammen, weil das Risiko für Komplikationen wie thrombembolische Ereignisse, Infektionen u.a. durch die Immobilisation deutlich erhöht ist (Rachner et al., 2011). Da eine Osteoporose in der Regel bis zur ersten Fraktur klinisch unauffällig verläuft, ist die frühzeitige Risikoevaluation besonders wichtig. Klassische Risikofaktoren für eine erniedrigte Knochendichte finden sich in Tabelle 4.

Tab. 4: Riskofaktoren für Osteoporose nach Wilkins (2007)

| Nicht beeinflussbare Faktoren | Beeinflussbare Faktoren |
|---------------------------------------|----------------------------------|
| Höheres Lebensalter | Rauchen |
| Weibliches Geschlecht | Geringe Calciumaufnahme |
| Weißer/ asiatische Rasse | Niedriges Vitamin D ₃ |
| Niedrige Spitzenknochenmasse | Niedriger BMI |
| Pos. Familienanamnese für Osteoporose | Östrogenmangel |
| Fraktur in der Vorgeschichte | Hypogonadismus |
| | Glukokortikoidtherapie |

Es wird geschätzt, dass in den USA bis 2015 über die Hälfte der HIV-Infizierten älter als 50 Jahre alt sein werden. Die besondere Risikokonstellation von HIV/HAART und der altersbedingtem Knochenmasseverlust könnten zu einer „Frakturerpidemie“ führen, weil die Patienten unter antiretroviraler Therapie eine nahezu normale Lebenserwartung haben und somit den Risiken länger ausgesetzt sind (Ofotokun und Weitzmann, 2010). Die Frakturprävalenz in der HIV-Population zeigte sich in verschiedenen Studien gegenüber der Normalbevölkerung erhöht (Ofotokun und Weitzmann, 2010).

1.9 FRAX

Das FRAX Osteoporose-Berechnungstool wurde 2008 von der WHO entwickelt, um Medizinern in der primären Krankenversorgung eine Orientierungshilfe bei der Risikoabschätzung für Knochenbrüche ihrer Patienten bereitzustellen. Der dem FRAX-Werkzeug zugrunde liegende Algorithmus ermittelt 10-Jahres-Frakturrisiken aus der Angabe klinischer Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, vorheriger Ermüdungsbruch, Schenkelhals-

bruch bei einem Elternteil, länger durchgeführte Glukokortikoidtherapie, Rauchen, Rheumatoide Arthritis und sekundäre Osteoporose. Das Verhältnis eines Risikofaktors zur Frakturwahrscheinlichkeit konnte aus primären Daten von neun internationalen Kohorten ermittelt und in Anwendung auf elf unabhängigen Kohorten überprüft werden (Kanis et al., 2011).

Optional kann der Wert einer Knochendichtemessung des Schenkelhalses mit in die Kalkulation einbezogen werden. Der Schenkelhals ist die einzige Region des Körpers, deren Knochendichte im FRAX berücksichtigt werden kann. Er ist auch die Dual-Röntgen-Absoptiometrie (DEXA)-Referenz für Osteoporose der WHO. Der Vorteil dieser Region liegt darin, dass unabhängig von Alter und Knochendichte, das Risiko für Männer und Frauen gleich hoch ist. Ein weiterer Grund für die Verwendung des Schenkelhalses als Referenzregion stellt die überaus gute Datenlage dar, die durch eine hohe Fallzahl eine große Genauigkeit des Algorithmus gewährleistet (Kanis et al., 2011).

Das Ergebnis der FRAX-Berechnung beschreibt das 10-Jahresrisiko einer größeren osteoporotischen, d.h. Wirbelkörper-, Hüfte-, Humerus- oder Handgelenksfraktur und einer Hüftfraktur. Ein wichtiger Aspekt des FRAX-Werkzeugs ist die Anpassungsmöglichkeit an die Herkunft des betrachteten Patienten (Kanis et al., 2011), da die Frakturwahrscheinlichkeit je nach Gebiet unterschiedlich ist. Auch unter verschiedenen Ethnien bestehen Unterschiede bezüglich des Frakturrisikos. Zum Teil konnten bei ausreichender Datenlage diese Unterschiede im FRAX berücksichtigt werden, z.B. in den USA (Kanis et al., 2011).

Ein Nutzen aus FRAX ist es, Patienten herauszufiltern, die aufgrund eines hohen berechneten Frakturrisikos für eine Knochendichtemessung bzw. eine präventive medikamentöse Intervention in Frage kommen (Kanis et al., 2011). Sowohl FRAX als auch die Knochendichte allein sollten nicht als einzige Prädiktoren für das Frakturrisiko angesehen werden, welches selbstverständlich von weiteren individuellen Faktoren abhängt. Nichtsdestotrotz ermöglichen diese Werkzeuge eine objektive und einfach durchzuführende Möglichkeit der Risikoeinschätzung, welche in die Gesamtbewertung des Frakturrisikos einfließen sollte. Grenzen des FRAX-Rechners sind hierbei u.a. seine Struktur in Form von ja/nein-Antworten, wodurch ggf. für das Frakturrisiko relevante Abstufungen der Einflussgrößen (z.B. Dosierung einer Glukokortikoidtherapie) nicht berücksichtigt werden können (Kanis et al., 2011). Nicht ausreichend geklärt ist die Frage, wie gut sich das anhand von großen,

jedoch aus der Normalbevölkerung entnommenen Kohorten entwickelte FRAX-Tool zur Vorhersage der Knochendichte bzw. des Frakturrisikos von deutschen HIV-Patienten eignet, deren Knochenstoffwechsel aus oben genannten Gründen deutlich von denen der Normalbevölkerung abweicht.

In den Abbildungen 5 und 6 wird exemplarisch der FRAX-Rechner einmal mit und einmal ohne eingegebenen Patientendaten und ausgewiesenem geschätztem Frakturrisiko dargestellt.

Country: **Germany** Name/ID: [About the risk factors](#) i

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
 Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
 Select DXA

Abb. 5: FRAX-Rechner Deutschland (World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, 2014)

Country: **Germany** Name/ID: [About the risk factors](#) 

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
 Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

8. Glucocorticoids No Yes

9. Rheumatoid arthritis No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 3 or more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
 Select DXA

BMI 23.4

The ten year probability of fracture (%)

without BMD

| | |
|--------------------|------------|
| Major osteoporotic | 2.4 |
| Hip fracture | 0.3 |

Abb. 6: Beispiel FRAX Deutschland (World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, 2014)

1.10 Fragestellung der Arbeit

Erstens sollte die Prävalenz eines Vitamin D₃-Mangels in der Bonner HIV-Kohorte quantifiziert werden. In der Literatur aufgeführte HIV-spezifische Risikofaktoren für einen Vitamin D₃-Mangel wie z.B. das HI-Virus selber oder auch bestimmte antiretrovirale Medikamente sollten auf ihr Vorliegen und ihre Relevanz im Bezug auf den Vitamin D₃-Spiegel in der Bonner Kohorte untersucht werden.

Zweitens sollten in einer Subgruppe von Patienten mit nachgewiesener Vitamin D₃-Unterversorgung 24-Stunden Urinsammlungen und Knochendichtemessungen durchgeführt werden. Hierbei sollten Störungen im Knochenstoffwechsel, wie eine gestörte Calcium- und Phosphatausscheidung, aber auch eine Osteopenie oder Osteoporose festgestellt werden.

Drittens sollte die Anwendbarkeit des FRAX-Rechners für eine osteoporotische Frakturrisikoabschätzung für ein HIV-Kollektiv in Deutschland geprüft werden. Dies sollte zum Einen durch Errechnung des Frakturrisikos mit und ohne Knochendichte, sowie unter Anga-

be von HIV als Ursache einer sekundären Osteoporose erfolgen. Die Ergebnisse sollten im Anschluss verglichen und eine Empfehlung bezüglich der Verwendung des FRAX-Rechners in der HIV-Population formuliert werden.

2. Material und Methoden

Diese prospektive klinische Studie in der HIV-Ambulanz der Universitätsklinik Bonn wurde in zwei aufeinander folgenden Schritten durchgeführt. Zunächst wurden Daten von insgesamt 337 Patienten im Zeitraum von April bis Oktober 2010 erhoben und ausgewertet. Dabei wurden v.a. Informationen aus einem anamnestischen Fragebogen, Laboruntersuchungen und der Berechnung des individuellen Frakturrisikos mit Hilfe des FRAX-Rechners der WHO ohne Berücksichtigung einer Knochendichteangabe gewonnen. Darüber hinaus wurden epidemiologische Grunddaten zu HIV-Infektion, Infektionsrisiko u.a. aus den Krankenakten oder der Ambulanz-Datenbank entnommen. Im zweiten Schritt wurden nach bestimmten Kriterien (s. Kapitel 2.6) 60 Patienten ausgewählt, bei denen eine Knochendichtemessung und ein 24h-Sammelurin durchgeführt werden sollte. Im Anschluss daran wurde erneut das Frakturrisiko mit dem FRAX-Rechner bestimmt.

2.1 Patientenbezogene Daten

Alle Patientenbezogenen Daten wurden in eine neu angelegte Datenbank, die mit dem Programm IBM Statistics SPSS Version 20 erstellt wurde, eingepflegt.

Die epidemiologischen Daten der Patienten wurden aus den Krankenakten und der HIV-Datenbank der HIV-Ambulanz in Bonn entnommen. Erfasst wurden Geburtsdatum, Geschlecht, Herkunftsland, Infektionsrisiko und Zeitpunkt der HIV-Erstdiagnose.

Auf die HIV-Infektion bezogene Informationen wie das CDC-Stadium, das jeweilige HIV-Transmissionsrisiko sowie die aktuelle antiretrovirale Therapie wurden aus den Krankenakten, sowie aus der Datenbank der HIV-Ambulanz übernommen.

Größe und Gewicht, Komorbiditäten wie chronische Hepatitiden, Niereninsuffizienz und auch die Einnahme bestimmter Medikamente wurden in die neue Datenbank eingepflegt.

Ein Fragebogen (s. Abbildung 7) diente der Erfassung weiterer Informationen. Dazu gehörten: Nikotinabusus, Ausmaß der sportlichen Aktivität, vorausgegangene Frakturen, Vitamin D₃-Substitution, Gewichtsveränderung, Testosteronsubstitution und Regelmäßigkeit des Menstruationszyklus.

Datum: _____ Name des Patienten (in Druckbuchstaben): _____

HIV und der Knochen

Bei der **Anamnese**:

- Rauchen Sie? Ja nein
 - Wenn ja, wie viel? _____ Pack years
- Treiben Sie regelmäßig Sport? Ja nein
 - Wenn ja, wie oft? 1x/Woche 2x/Woche 3x oder öfter/Woche
- Hat sich Ihr Gewicht innerhalb der letzten 12 Monate verändert?
 _____ Kg zugenommen abgenommen
- Haben Sie sich seit Ihrer HIV-Infektion Knochenbrüche zugezogen?
 Ja nein; wenn ja, wie oft und was genau? _____
- Nehmen Sie regelmäßig Vitamin D-haltige Präparate ein? Ja nein
- Führen Sie eine Testosteronersatztherapie durch? Ja nein
- Haben Sie einen regelmäßigen Menstruationszyklus (ja nein) oder nehmen Sie regelmäßig orale Kontrazeptiva ein? Wenn ja, welches Präparat?

Laboruntersuchungen:

- Calcium (Serum)
- Phosphat (Serum)
- 25(OH)-Vitamin D₃ (Serum)
- TSH
- Kreatinin
- Testosteron (Männer)
- SHBG (Männer)

FRAX-Score:

- **FRAX-Score** auf www.sheffield.ac.uk/FRAX/ ; weiter im „Calculation Tool“ auf „Germany“ oder über Google nach „FRAX Score“ suchen

Dann: 1. FRAX-Score ausfüllen
 2. ausdrucken
 3. im Anmeldezimmer zusammen mit diesem Zettel ins Fach „HIV und der Knochen, „Michaela Jäcker“ legen

Bei Rückfragen: jaecker.michaela@gmx.de Vielen Dank!

Abb. 7: Fragebogen und Aufgabenblatt

Im Rahmen des FRAX-Rechners wurde zusätzlich die Anamnese einer elterlichen Hüftfraktur, die Durchführung einer Glukokortikoidtherapie, das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis oder einer sekundären Osteoporose, sowie eines Alkoholkonsums erfragt. Der Alkoholkonsum wurde dabei als relevant eingestuft, wenn er drei oder mehr Alkoholeinhei-

ten (1 Einheit = ca. 10 g) pro Tag umfasste. Dabei entsprechen 30 g Alkohol drei Gläsern Wein mit ca. 120 ml oder drei größeren Gläsern Bier mit ca. 285 ml (Kanis et al., 2011).

Der FRAX-Rechner wurde für Personen zwischen 40 und 90 Jahren entwickelt. Wenn ein Patient jünger war, wurde das altersabhängige Risiko eines 40-Jährigen vom Rechner zugrunde gelegt. Bezüglich einer vorausgegangenen Fraktur sollten nur Frakturen eingegeben werden, die spontan oder aufgrund eines geringen Traumas eingetreten waren. Glukokortikoide zählten dann als Risikofaktor, wenn der Patient im Moment der Abfrage diese einnahm oder wenn er mindestens drei Monate lang orale Glukokortikoide in einer Dosis von mindestens 5mg Prednisolon pro Tag eingenommen hatte. Als Ursachen für eine sekundäre Osteoporose zählten Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ I, adulte Osteogenesis imperfecta, unbehandelte und lange bestehende Schilddrüsenüberfunktion, Hypogonadismus oder eine vorzeitige Menopause (jünger als 45 Jahre), chronische Malnutrition oder Malabsorption und chronische Lebererkrankungen.

Der FRAX-Rechner ermittelte das individuelle 10-Jahres-Frakturrisiko für eine Hüft- und eine osteoporotische Fraktur mit und ohne Einbeziehung der Ergebnisse einer Knochendichtemessung am Schenkelhals.

2.3 Laboruntersuchungen

Die Laboruntersuchungen wurden im Zentrallabor der Uniklinik Bonn im Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie durchgeführt.

- Calcium im Serum

| | |
|-----------------|------------------|
| Referenzbereich | 2,1 - 2,6 mmol/l |
|-----------------|------------------|

- Phosphat im Serum

| | |
|-----------------|--------------------|
| Referenzbereich | 0,81 - 1,58 mmol/l |
|-----------------|--------------------|

- Kreatinin im Serum

| | |
|-----------------|-----------------|
| Referenzbereich | 0,6 - 1,3 mg/dl |
|-----------------|-----------------|

- Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH)

| | |
|-----------------|---------------|
| Referenzbereich | 0,4 – 4 µU/ml |
|-----------------|---------------|

- Testosteron

| | |
|-----------------|------------------|
| Referenzbereich | 3,0 - 10,0 ng/ml |
|-----------------|------------------|

- Sexualhormon bindendes Globulin (SHBG)

| | |
|-----------------|--------------|
| Referenzbereich | 13-71 nmol/l |
|-----------------|--------------|

- Freier Androgenindex

Der freie Androgenindex ist ein Maß für das biologisch aktive Testosteron. Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Freier Androgenindex} = (\text{Gesamt-Testosteron [ng/ml]} \times 3,467 \times 100) / \text{SHBG [nmol/ml]}$$

| Referenzbereiche | Gesunde Männer (alle Altersstufen) | 14,8-94,8 |
|------------------|------------------------------------|------------|
| | 21-30 Jahre | 35,7-154,9 |
| | 31-40 Jahre | 31,4-116,3 |
| | 41-50 Jahre | 21,5-69,2 |
| | 51-60 Jahre | 8,7-61,3 |
| | 61-70 Jahre | 13,6-48,8 |
| | >70 Jahre | 6,9-44,3 |

- 25(OH)-Vitamin D₃

Diese Werte wurden durch einen kompetitiven ChemiLumineszenz ImmunoAssay ermittelt.

Gerät: cobas e 411, Roche Diagnostics GmbH. Das Labor gab als untere Nachweisgrenze 4 ng/ml an, obwohl der tatsächliche Vitamin D₃-Spiegel evtl. noch niedriger gewesen ist. Dies bedeutet, dass alle Werte ≤ 4 ng/ml als 4 ng/ml angegeben worden sind.

Tab. 5: Beurteilung der 25(OH)-Vitamin D₃-Werte im Serum; modifiziert nach Rodríguez et al. (2009)

| | |
|--------------------------|----------------|
| Toxizität | >100 ng/ml |
| ausreichende Versorgung | ≥30-100 ng/ml |
| unzureichende Versorgung | ≥20 <30 ng/ml |
| Moderater Mangel | ≥10 < 20 ng/ml |
| Schwerer Mangel | <10 ng/ml |

2.4 CD4-Zellzahl

Die Anzahl der CD4-Zellen wurde mit der Methode der Oberflächentypisierung von Lymphozyten mit Hilfe eines FACS-calibur-Flow-Zytometers im immunologischen Labor der Medizinischen Klinik und Poliklinik Bonn durchgeführt. Es wurde sowohl die absolute als auch die relative CD4-Zellzahl bestimmt.

2.5 HI-Viruslast

Die Viruslast wurde mit dem quantitativen m2000rt Real Time PCR-System der Firma Abbott als Kopien HIV-1-RNA/ml bestimmt. Die Durchführung erfolgte im Institut für Virologie der Universitätsklinik Bonn. Als untere Nachweisgrenze werden 40 Kopien/ml angegeben.

2.6 Auswahl der Patienten für weitere Untersuchungen

Im zweiten Schritt wurden 60 Patienten mithilfe des Programms SPSS zufällig ausgewählt, bei denen eine Knochendichtemessung und eine 24-Stunden Urinsammlung durchgeführt werden sollte. Die zugrunde gelegten Einschlusskriterien waren die folgenden:

- Männliches Geschlecht
- BMI > 19 kg/m²
- 25(OH)-Vitamin D₃ ≤ 20 ng/ml
- Keine Vitamin D₃-Substitution
- Keine Glukokortikoidtherapie
- Kein Alkoholabusus
- Keine rheumatoide Arthritis

2.6.1 Osteodensitometrie

Die Osteodensitometrie wurde in der Klinik für Radiologie und in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Bonn durchgeführt. Das verwendete Verfahren war die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DEXA), bei der zwei Röntgenstrahlen unterschiedlicher Energie verwendet werden, um die Knochendichte in den lumbalen Wirbelkörpern oder der Hüfte zu ermitteln. Dabei wird der Grad der Abschwächung im Verlauf des Durchtritts durch den Knochen gemessen. Dadurch, dass die Röntgenstrahlen zwei verschiedene Energielevel besitzen, können Korrekturen bezüglich des Weichgewebes vorgenommen und die Knochendichte sehr genau gemessen werden (Syed und Khan, 2002). Osteoporose wird mit Hilfe der T-Score aus dem Ergebnis einer Knochendichtemessung definiert (Rachner et al., 2011). Zwischen der Knochendichte und dem Frakturrisiko besteht eine negative Korrelation (Syed und Khan, 2002), d.h. je niedriger die Knochendichte ist, desto höher ist das Risiko für eine Fraktur.

In der vorliegenden Studie wurden bei 25 der 60 vorgeschlagenen Patienten eine DEXA-Messung durchgeführt.

2.6.2 24-Stunden Sammelurin

Die Untersuchung des Sammelurins wurde im Zentrallabor der Uniklinik Bonn im Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie durchgeführt.

- Calcium im 24-Stunden Sammelurin

| | |
|-----------------|--------------------|
| Referenzbereich | 2,5 –7,5 mmol/24 h |
|-----------------|--------------------|

- Phosphat im 24-Stunden Sammelurin

| | |
|-------------------------------|------------------|
| Referenzbereich ²⁵ | 12 –42 mmol/24 h |
|-------------------------------|------------------|

- Kreatinin im 24-Stunden Sammelurin

| | | |
|------------------|--------|-------------------|
| Referenzbereiche | Männer | 600 –2500 mg/24 h |
| | Frauen | 600 –1500 mg/24 h |

Von den 60 ausgewählten Patienten konnte bei 17 eine Untersuchung des abgegebenen Sammelurins durchgeführt werden.

2.6.3 Erneute Bestimmung des FRAX-Scores

Nach Erhalt der Ergebnisse des DEXA-Scans wurde erneut das 10-Jahres-Frakturrisiko für die ausgewählten Patienten mit Hilfe des FRAX-Rechners ermittelt. Ein Vergleich mit der ersten Risikoabschätzung ohne DEXA-Scan konnte im Anschluss erfolgen.

2.7 Statistische Analyse

Für die statistische Analyse wurde das Programm IBM Statistics SPSS Version 20 (IBM Corporation, Armonk, USA) verwendet.

Die Struktur der Probandenkohorte sowie der Zufallsstichprobe wurde dargestellt. Es wurde untersucht, ob sich Zusammenhänge zwischen der Vitamin D₃-Versorgung, HIV-spezifischen Faktoren, Risikofaktoren für Osteoporose und anderen Parametern zeigten. Darüber hinaus wurde dies in einen Zusammenhang mit dem FRAX-Osteoporoserechner gesetzt und im zweiten Schritt mit einer Knochendichtemessung zusammengeführt.

Bei metrischen Variablen wurde mit Mittelwertvergleichen gearbeitet. Für Mittelwertvergleiche zwischen zwei Gruppen wurde der Student t-test, für einen Vergleich von mehr als zwei Gruppen wurde eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA) genutzt. Bei signifikantem Ergebnis der ANOVA wurden mit paarweisen Vergleichen die signifikanten Unterschiede weiter differenziert.

Die Ergebnisse der Vitamin D₃-Messung im Blut der Patienten zeigten keine Normalverteilung, weshalb in diesem Kontext nichtparametrische Tests Anwendung fanden. Lagen zwei Ausprägungen vor, wurde der Mann Whitney U-Test herangezogen, bei mehr als zwei Ausprägungen der Kruskal-Wallis-Test. Grundsätzlich wurde bei nicht normalverteilten Variablen der Median besonders betrachtet. Im Rahmen nichtparametrischer Testverfahren fand bei Korrelationsuntersuchungen der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman seine Anwendung.

Eine logarithmische Transformation (ln) wurde nur bei den Daten über die Differenz der FRAX-Werte mit und ohne Einbeziehung der T-Score durchgeführt, um einen exponentiellen Zusammenhang darzustellen.

Die Signifikanztestung erfolgte stets zweiseitig auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Die Kohorte

3.1.1 Geschlecht und Alter der Patienten

Insgesamt nahmen 337 Patienten an der Studie in der Bonner HIV-Ambulanz teil. Davon waren 267 Personen männlichen und 70 weiblichen Geschlechts (s. Abbildung 8). Der Median des Alters der männlichen Population lag bei 46 Jahren, während der der Frauen bei 42,5 Jahren lag. Die Altersspanne reichte von 22 bis 72 Jahren.

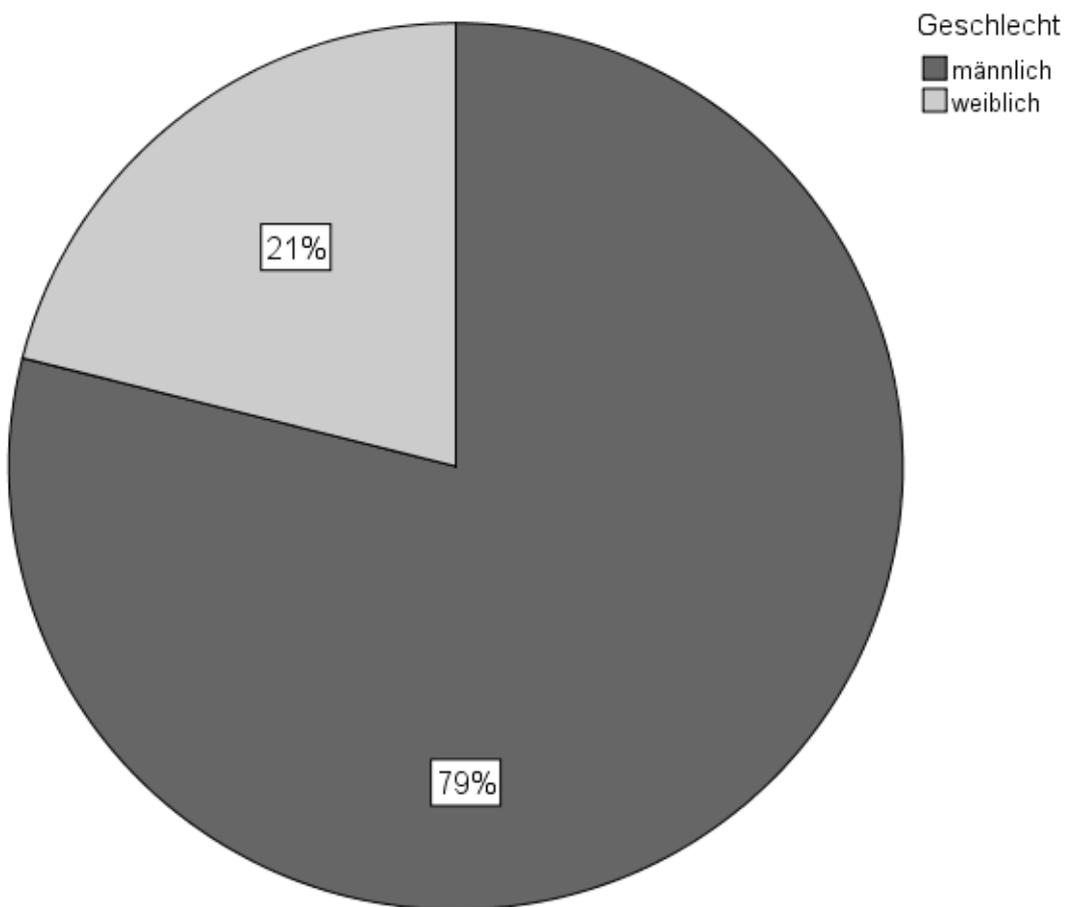


Abb. 8: Geschlechtsverteilung der Studienteilnehmer

3.1.2 HIV-Infektionsrisiko

Die Häufigkeitsverteilung der Infektionsrisiken ist in Abbildung 9 dargestellt. 46,9 % der Patienten hatten sich über homosexuellen Geschlechtsverkehr mit dem HI-Virus infiziert,

während 18,1 % die Infektion über heterosexuellen Verkehr erworben hatten. 9,5 % der Studienteilnehmer steckten sich durch einen intravenösen Drogenabusus an, während 4,2 % der Studienteilnehmer sich im Rahmen einer Hämophilieerkrankung bzw. über eine Bluttransfusion infizierten. Bei einer Person lag gleichzeitig neben homosexuellen Kontakten auch ein intravenöser Drogenabusus vor, so dass ein eindeutiger Infektionsweg nicht festzustellen war. Bei 6,8 % der Patienten war das Infektionsrisiko unbekannt. Insgesamt 12,5 % entstammten aus HIV-Endemiegebieten.

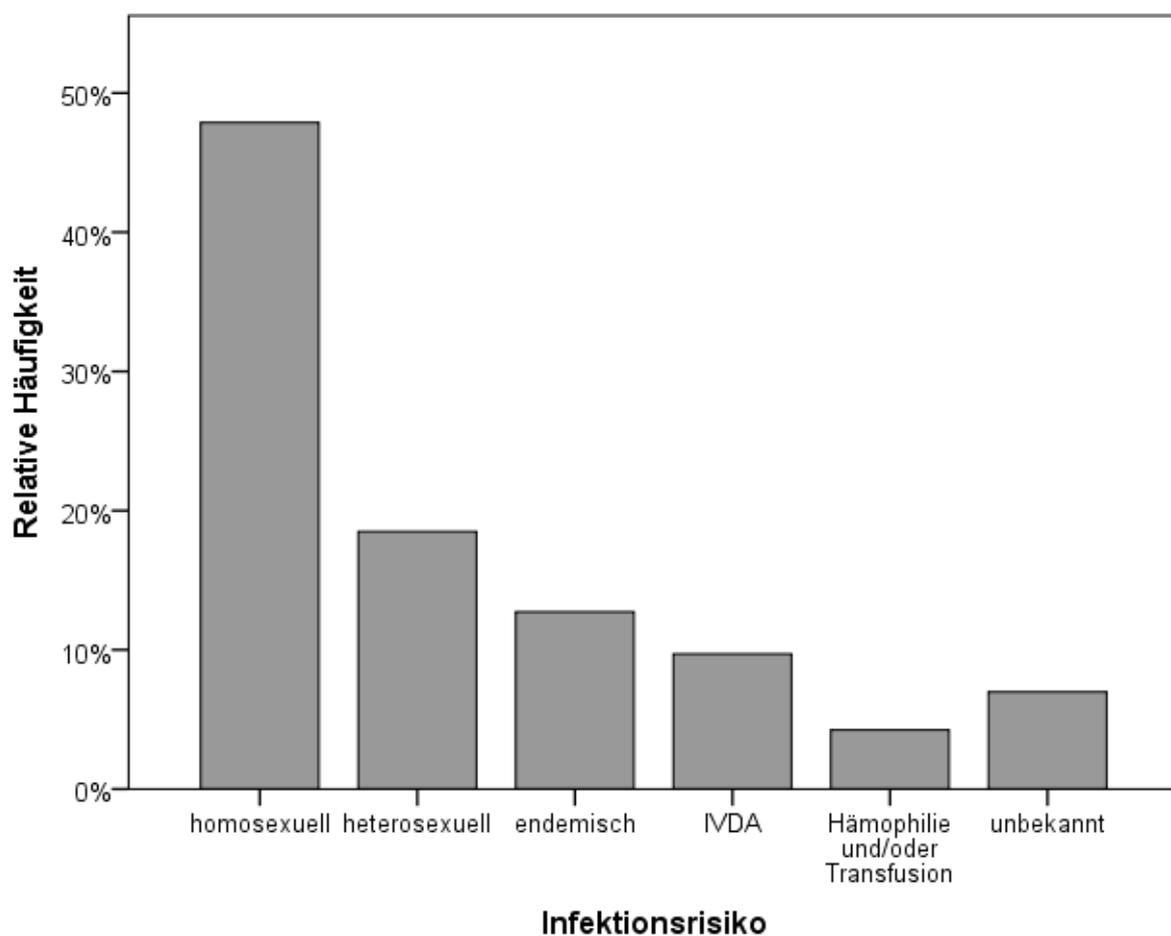


Abb. 9: Häufigkeitsverteilung der Infektionsrisiken der Studienteilnehmer

3.1.3 Herkunftsregion

Wie in Abbildung 10 dargestellt, zeigte sich, dass der Großteil der Studienteilnehmer aus Mitteleuropa stammt. Doch auch der afrikanische Kontinent war mit einer Fallzahl von 36

Personen vertreten. Bei 47 Personen lagen keine Informationen über die Herkunftsregion vor.

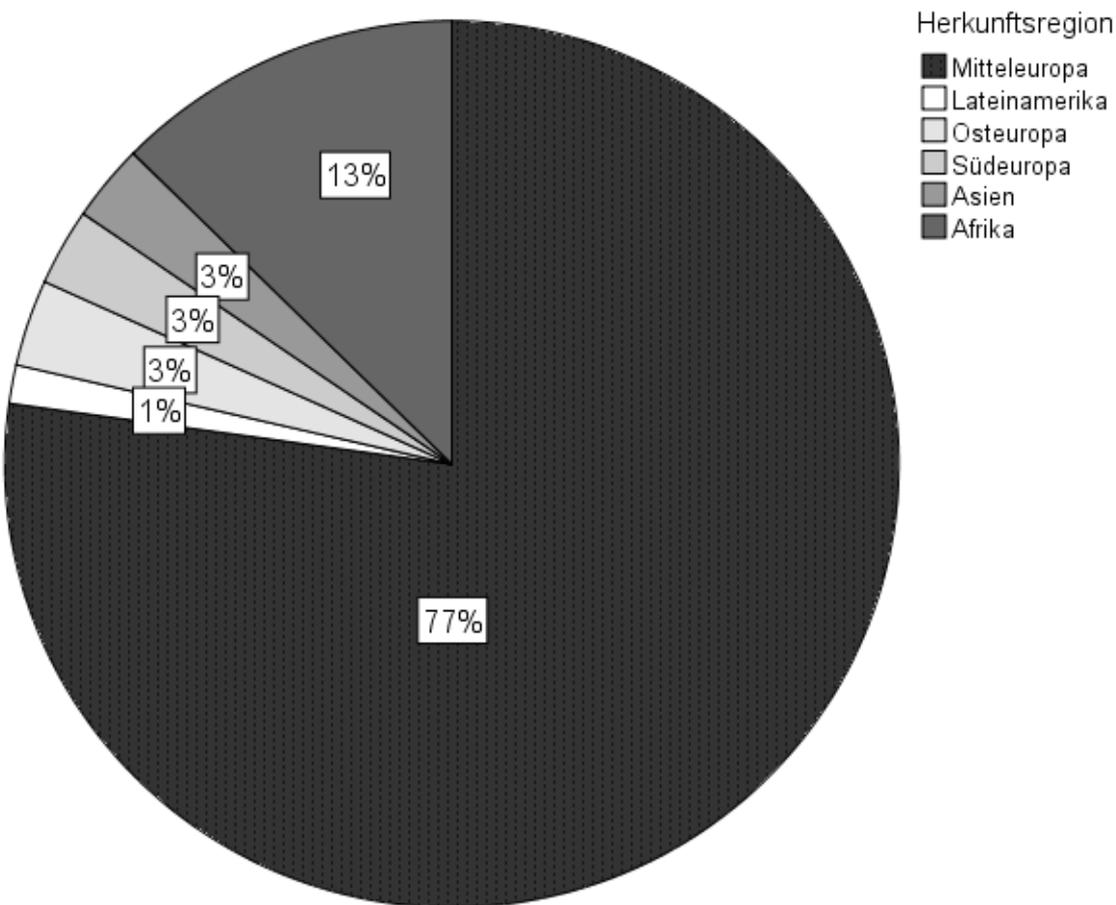


Abb. 10: Häufigkeitsverteilung der Herkunftsregionen der untersuchten Patienten

3.1.4 CDC-Stadium

Bei Betrachtung der CDC-Stadien zeigte sich in der Kohorte eine bimodale Häufigkeitsverteilung. Wie in Abbildung 11 zu sehen, waren jeweils die Stadien A2 und C2 am stärksten mit 85 bzw. 81 Personen vertreten. Keiner der Patienten befand sich zum Zeitpunkt der Erhebung im Stadium C1. Insgesamt befanden sich 91 (30 %) Patienten in einem der C-Stadien und damit in einem AIDS-Stadium der Erkrankung.

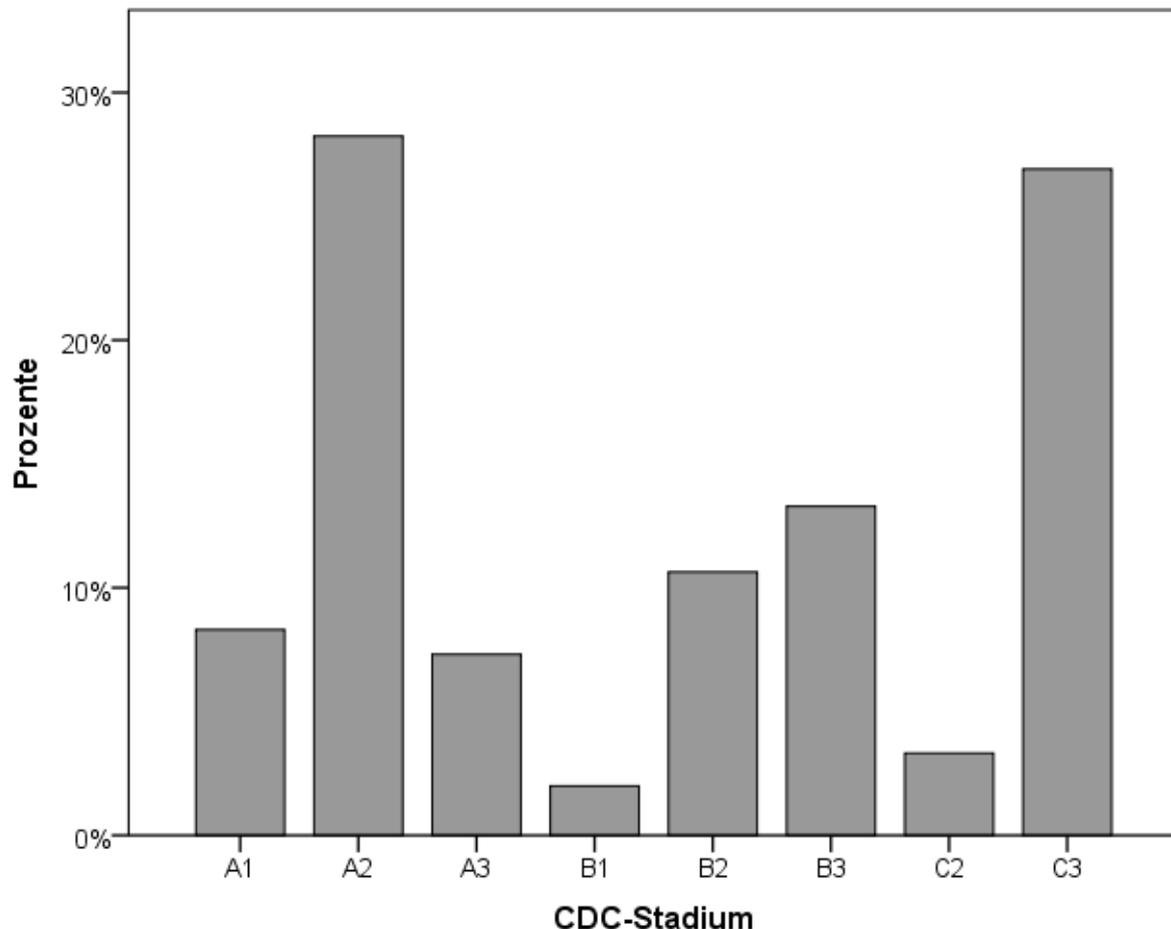


Abb. 11: Vorliegende Stadien der HIV-Infektion der untersuchten Patienten anhand der Klassifikation des „Center for Disease Control and Prevention“ (CDC); N=301

3.1.5 Dauer der HIV-Erkrankung

Um die Dauer seit der Infektion mit dem HI-Virus abschätzen zu können, wird i.d.R. die Zeit seit der Diagnosestellung zugrunde gelegt. Dies geschieht im Wissen darüber, dass damit der genaue Zeitpunkt der Infektion nicht erfasst werden kann, weil oft einige Jahre zwischen dem tatsächlichen Infektions- und dem Diagnosezeitpunkt liegen. Da eine genauere Abschätzung derzeit nicht möglich ist, wird mit diesem Verfahren auch in dieser Untersuchung gearbeitet.

In unserer Kohorte lag die längste Zeit seit der Diagnosestellung bei 28 Jahren. Bei einigen Patienten war die Diagnose der HIV-Infektion erst im Studienjahr 2010 erfolgt. Im Mittel war die Diagnose seit knapp 10 Jahren bekannt, wobei der Median bei 8 Jahren lag.

3.1.6 Antiretrovirale Therapie

Wie in Abbildung 12 gezeigt wird, erhielten 93 % der Patienten zum Erhebungszeitpunkt eine HAART. Durchschnittlich betrug die bisherige Dauer der Therapie 8,5 Jahre (Median 8 Jahre). Lediglich 7 % hatten noch nie antiretrovirale Medikamente bekommen.

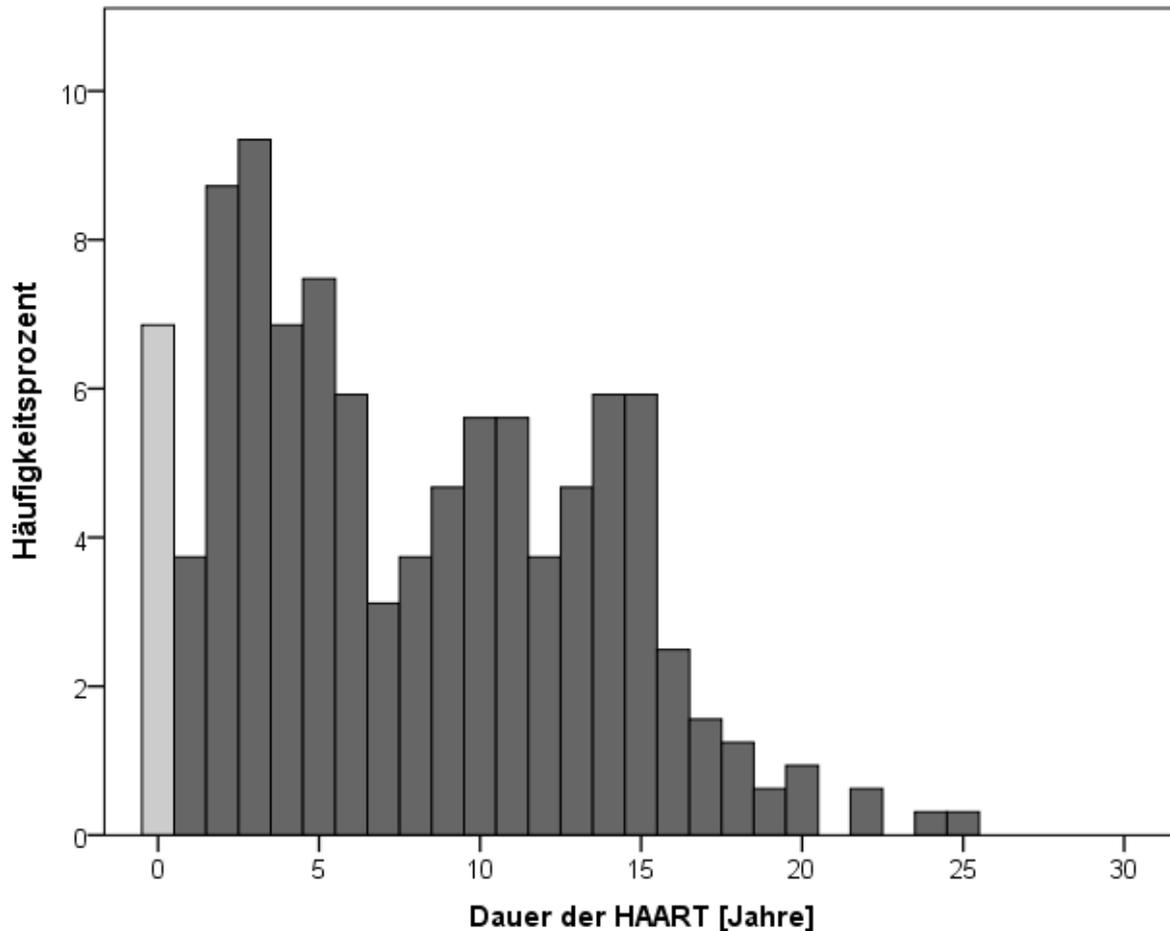


Abb. 12: Dauer der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) [dunkle Balken = Dauer der HAART in Jahren, hellgrauer Balken bei 0 = HAART-naiv]; N = 321

3.1.7 HIV-Surrogatparameter

Es wurde die CD4-Lymphozytenzahl und die Viruslast in Kopien/ml als Laborsurrogatmarker für die Krankheitsaktivität der HIV-Infektion herangezogen.

Abbildung 13 bringt die CD4-Zellzahlverteilung zum Ausdruck. Die absolute CD4-Lymphozytenzahl bewegte sich zwischen 2 und 1625 Zellen/ μ l. Der Durchschnitt lag bei 559 Zellen/ μ l (Referenzbereich 410 – 1.590 CD4-Zellen/ μ l). Bei der prozentualen CD4-Zellzahl ergab sich ein Mittelwert von 27,6 % (Median 28 %) bei einem Minimum von 0 %

und einem Maximum von 58 % bei insgesamt 325 untersuchten Fällen. Bei 34,1 % der Patienten lagen CD4-Zellzahlen unterhalb der unteren Normgrenze von 410 Zellen/ μ l vor.

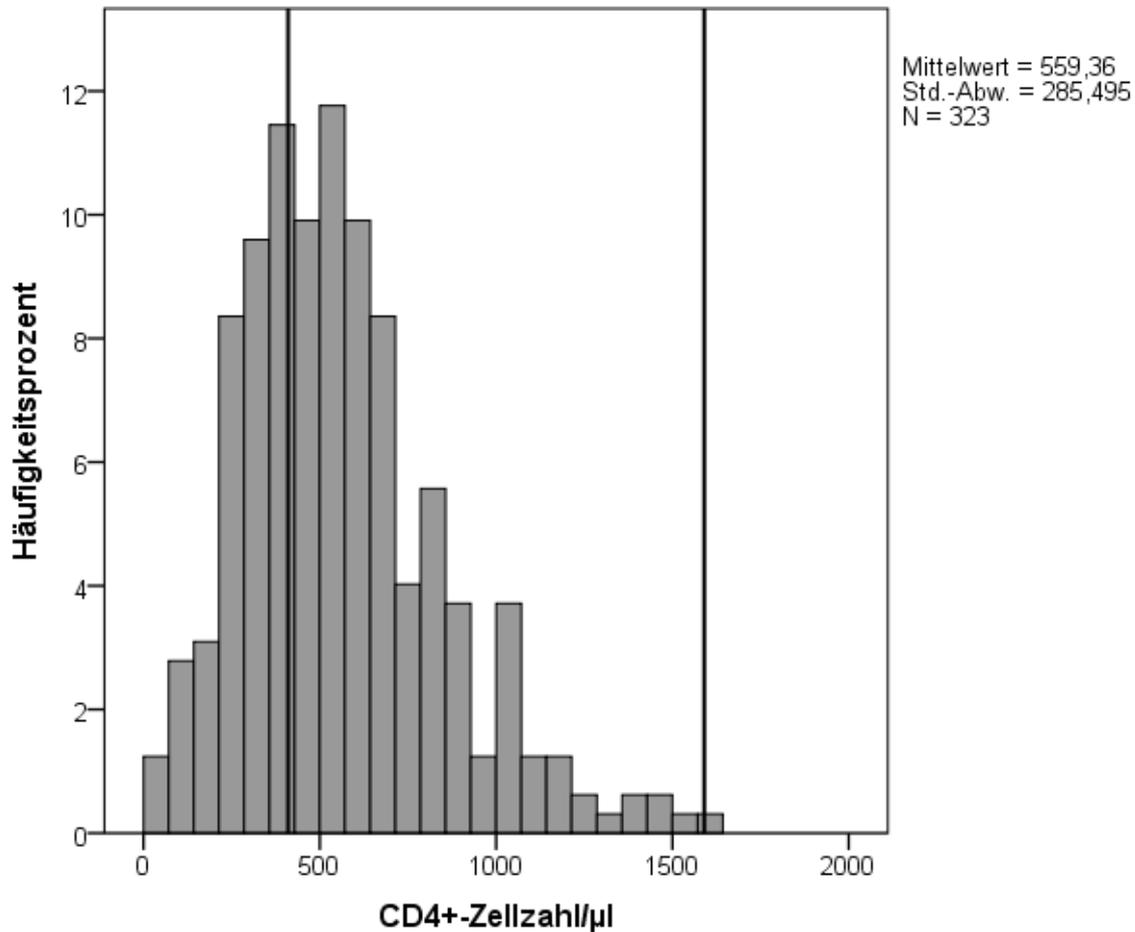


Abb. 13: Verteilung der CD4-Zellzahl/ μ l bei den Studienteilnehmern (senkrechte Linien geben unteren (410 CD4-Zellen/ μ l) bzw. oberen (1.590 CD4-Zellen/ μ l) Referenzbereich an)

Von 311 Patienten wurde die Viruslast zum Zeitpunkt der Erhebung erfasst. Abbildung 14 zeigt, dass 86,2 % der Viruslasten unterhalb der Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml zu verorten waren. 10 % lagen zwischen 40 und 10.000 Kopien/ml und lediglich 3,9 % befanden sich oberhalb von 10.000 Kopien/ml.

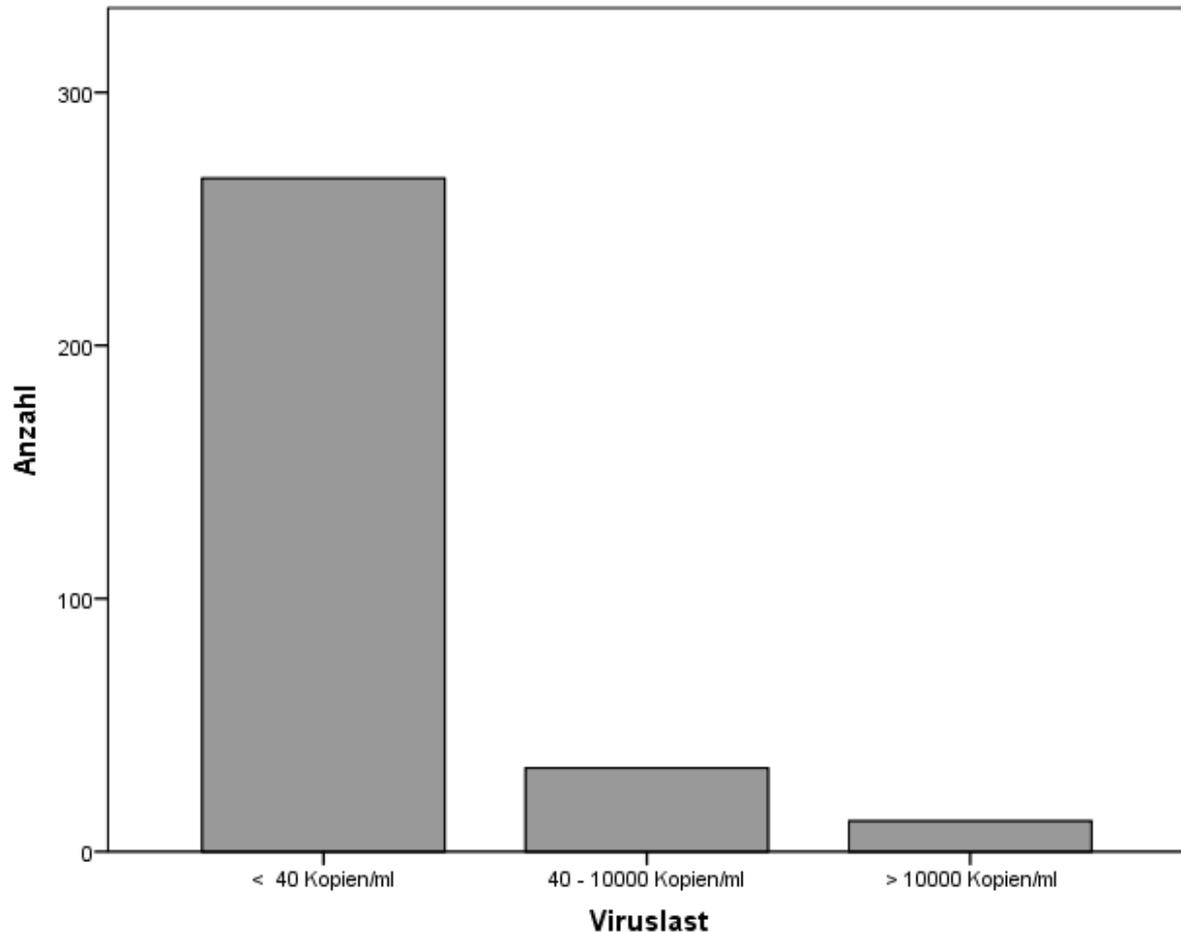


Abb. 14: Verteilung der HI-Viruslast in Kopien/ml, N = 311

3.1.8 BMI-Verteilung

Der durchschnittliche BMI lag bei $24,6 \text{ kg/m}^2$. 2,4 % der Patienten hatten einen BMI $\leq 18,5 \text{ kg/m}^2$ und befanden sich damit im untergewichtigen Bereich. 52,7 % der Patienten waren normalgewichtig (BMI zwischen $18,5$ und 25 kg/m^2), 30,7 % waren leicht übergewichtig (BMI zwischen 25 und 30 kg/m^2) und 6,6 % zwischen fielen mit einer Adipositas ersten Grades mit einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m^2 auf. Lediglich 0,9 % fielen auf stark adipöse Personen mit einem BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$.

3.1.9 Substitutionstherapien

Bei einigen der Studienteilnehmer wurden Substitutionstherapien für Vitamin D₃ oder Testosteron durchgeführt.

- Vitamin D₃-Substitution

Bei 8,7 % der Studienteilnehmer wurde eine Vitamin D₃-Substitutionstherapie durchgeführt, während dies bei 91,3 % nicht der Fall war.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen rund um das Vitamin D₃ berücksichtigen nicht die Fälle, in denen eine Vitamin D₃-Substitution durchgeführt wurde.

- Testosteronsubstitution

Eine Testosteronsubstitution wurde lediglich bei 1,2 % der Männer durchgeführt.

3.2 Erster Schritt der Studie

Im ersten Schritt der Studie wurden zahlreiche Aspekte hinsichtlich der Knochengesundheit der Patienten untersucht. Hierfür wurden Laboruntersuchungen, anamnestische Angaben und der WHO-Osteoporoserechner FRAX für die Analyse herangezogen. Besonders Vitamin D₃- und HIV-spezifische Fragestellungen stehen im Zentrum der Beobachtung, aber auch Wechselwirkungen und Zusammenhänge mit anderen Faktoren wurden untersucht.

3.2.1 Allgemeine Risikofaktoren

Das Vorliegen zahlreicher Risikofaktoren für Osteoporose, aber auch für einen Vitamin D₃-Mangel wurde in der Kohorte über einen Fragebogen und den FRAX-Rechner erfasst. Im Einzelnen wurde Rauchverhalten, sportliche Aktivität, Gewichtsverlust innerhalb der letzten 12 Monate, vorausgegangene Frakturen, regelmäßiger Alkoholkonsum, Glukokortikoidtherapie, rheumatoide Arthritis, sekundäre Osteoporose und eine Hüftfraktur eines Elternteils erfasst.

- Rauchen

Die Ergebnisse im Bereich Nikotinabusus sahen wie folgt aus: 56,5 % der Studienteilnehmer waren Nichtraucher, während 43,5 % regelmäßig rauchten. Für 91 der rauchenden Patienten konnte der Abusus quantitativ in pack years (py) erfasst werden. Dabei lagen im Mittel 20 py (Median 16 py) vor, bei einer Spannweite von 60 py. Insgesamt rauchten etwas weniger Frauen als Männer, jedoch war dieser Unterschied nicht signifikant ($p = 0,346$, Fisher-Exakt-Test).

- Sportliche Aktivität

Das Vorliegen einer regelmäßigen sportlichen Aktivität wurde von 325 Patienten im Rahmen des Fragebogens erfasst. Dabei gaben 63,1 % der Patienten an, keinen Sport zu

treiben, während 8,3 % 1x pro Woche, 12,6 % 2x pro Woche und 16 % 3x oder öfter pro Woche Sport trieben. Es bestand kein signifikanter Unterschied im sportlichen Verhalten zwischen den Geschlechtern ($p = 0,264$, Chi²-Test).

- Gewichtsveränderung

Zur Erfassung eines Wastingsyndroms wurden die bei 325 Patienten erfragten Informationen über die Veränderung des Körpergewichts innerhalb der letzten 12 Monate genauer analysiert. 82,5 % der Patienten hielten ihr Gewicht während der vergangenen 12 Monate, 8,9 % verzeichneten eine Gewichtszunahme, während 8,6 % einen Gewichtsverlust angaben. Diese Gewichtsveränderungen überstiegen jedoch nicht 10 % des Ausgangskörpergewichts.

- Frakturen

Des Weiteren wurde die Frakturprävalenz im untersuchten Kollektiv erfasst. Im Bereich vorausgegangener Frakturen gaben 86,8 % der Patienten keine Fraktur an, während 13,2 % in der Vergangenheit eine Fraktur erlitten hatten. In ca. 50 % der Frakturfälle lag jedoch ein nennenswertes Trauma der Verletzung ursächlich zugrunde. Der Altersmedian der von Frakturen Betroffener lag bei 47 Jahren und damit nur ein Jahr älter als der Altersdurchschnitt der gesamten Kohorte. Auch die Geschlechtsverteilung entsprach dieser mit 8 betroffenen Frauen und 35 betroffenen Männern. Der gemessene Vitamin D₃-Spiegel lag im Mittel 2 ng/ml höher als in der Gesamtkohorte. Bei 8 der 43 Personen mit einer Fraktur in der Vorgeschichte wurde eine Vitamin D₃-Substitution durchgeführt. Dies entsprach 14 %. In der Gesamtkohorte erhielten lediglich 8 % der Patienten eine Vitamin D₃-Substitution.

- Alkohol

Ein regelmäßiger Alkoholkonsum wurde lediglich von 2,4 % der Patienten angegeben. Alle anderen gaben an, weniger als drei Einheiten Alkohol pro Tag zu sich zu nehmen.

- Elterliche Hüftfraktur

Als weiterer wichtiger Risikofaktor für eine Fraktur wird im FRAX-Rechner das Vorliegen einer elterlichen Hüftfraktur angesehen. Es zeigte sich, dass bei 4,3 % der Patienten eine positive Familienanamnese für eine Hüftfraktur bei einem Elternteil gegeben war.

- Glukokortikoidtherapie

Lediglich 0,6 % der erfassten 329 Patienten wurden mit Glukokortikoiden behandelt.

- Rheumatoide Arthritis

Bei einem der untersuchten Patienten lag eine Rheumatoide Arthritis vor. Dies entspricht 0,3 %.

- Sekundäre Osteoporose

2,4 % der 329 Patienten gaben an, an einer sekundären Osteoporose zu leiden.

3.2.2 Vitamin D₃

Von 316 der insgesamt 337 Patienten wurde der 25(OH)-Vitamin D₃-Spiegel im Rahmen einer Blutabnahme bestimmt. Die Verteilung kommt in Abbildung 15 zur Darstellung. Es wurden Werte von 4 ng/ml bis 75,2 ng/ml ermittelt. Der Median lag bei 18,1 ng/ml, während der Mittelwert mit 21,3 ng/ml angegeben wurde.

Bei 15,5 % der Patienten lag ein Vitamin D₃-Wert ≤ 10 ng/ml vor, 39,9 % lagen zwischen >10 ng/ml und ≤ 20 ng/ml, während weitere 24,4 % sich zwischen >20 ng/ml und ≤ 30 ng/ml befanden. Lediglich 20,2 % der Patienten wiesen einen Vitamin D₃-Spiegel im Normbereich auf. Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass bei 79,8 % der untersuchten Patienten Vitamin D₃-Spiegel unterhalb des Normbereichs vorlagen.

Die Verteilung der Werte in Abbildung 15 folgt keiner Normalverteilung. Aus diesem Grund wurden für die Analysen rund um Vitamin D₃ nicht-parametrische Testverfahren angewendet.

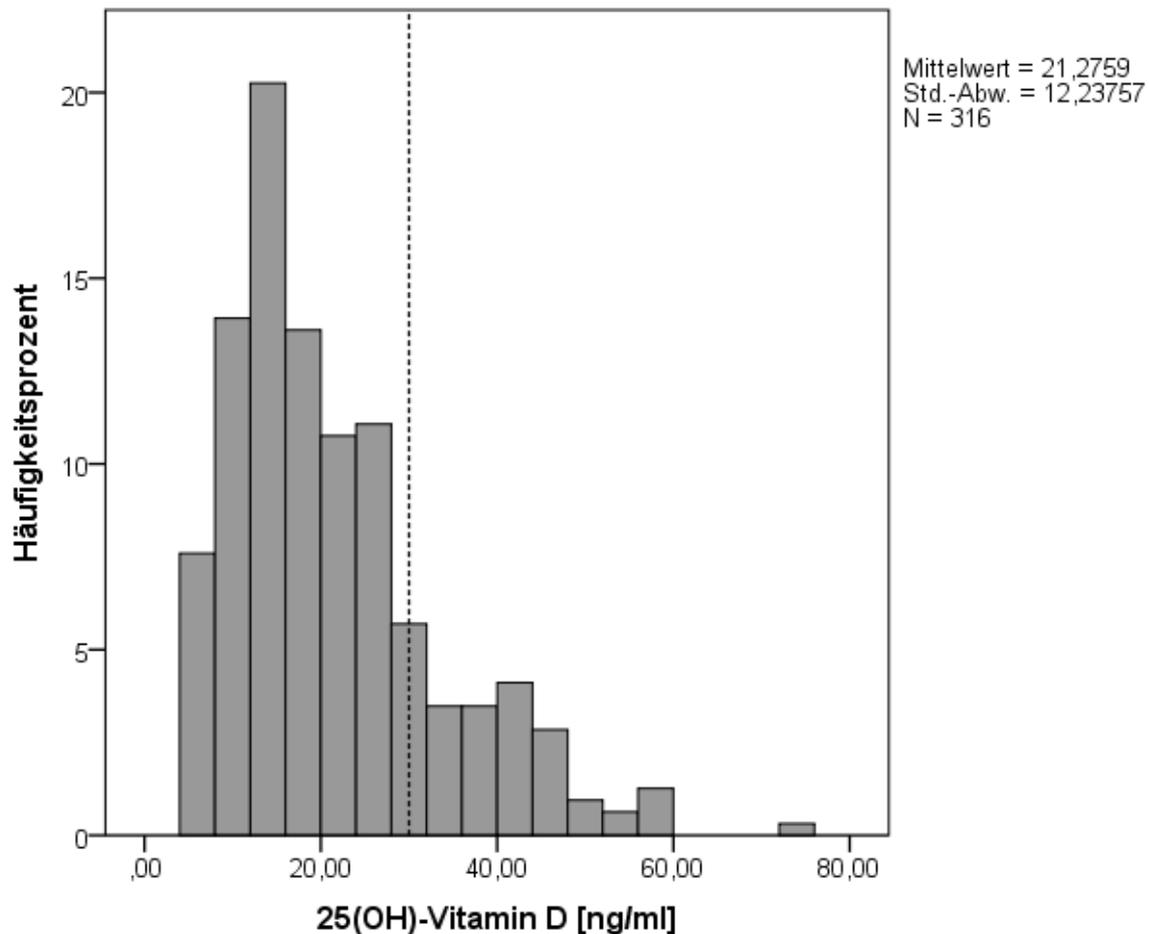


Abb. 15: Verteilung des 25(OH)-Vitamin D₃-Spiegels in der Kohorte (gestrichelte Linie zeigt unteren Referenzbereich von 30 ng/ml an); N = 316; inklusive Vitamin D₃-substituierte Patienten

- Vitamin D₃ und Geschlecht

Wie in Abbildung 16 gezeigt wird, unterschied sich der Vitamin D₃-Spiegel signifikant (Mann Whitney U: $p < 0,001$) zwischen den Geschlechtern. Männer wiesen dabei einen durchschnittlichen Vitamin D₃-Spiegel von 22,5 ng/ml auf bei einem Median von 19,8 ng/ml. Bei den Frauen lag der Mittelwert bei 16,7 ng/ml bei einem Median von 13,9 ng/ml. Dabei ist zu berücksichtigen, dass von den 67 Patientinnen immerhin 22 der Herkunftsregion Afrika zugeordnet werden. Personen aus dieser Region wiesen in der Untersuchung einen niedrigeren Vitamin D₃-Spiegel als Personen aus anderen Regionen auf. Dies wirkt sich entsprechend senkend auf den Vitamin D₃-Spiegel der untersuchten Frauen aus. Aber auch die 45 Frauen aus anderen Herkunftsregionen zeigten niedrigere Vitamin D₃-Werte (Mittelwert = 18,9 ng/ml, Median = 15,9 ng/ml) als die untersuchte Männergruppe. Immerhin 79,3 % der Frauen präsentierten Vitamin D₃-Spiegel unterhalb von 20 ng/ml und

befanden sich damit in einer Vitamin D₃-Mangelsituation. Lediglich 10,4 % wiesen eine ausreichende Versorgungslage vor.

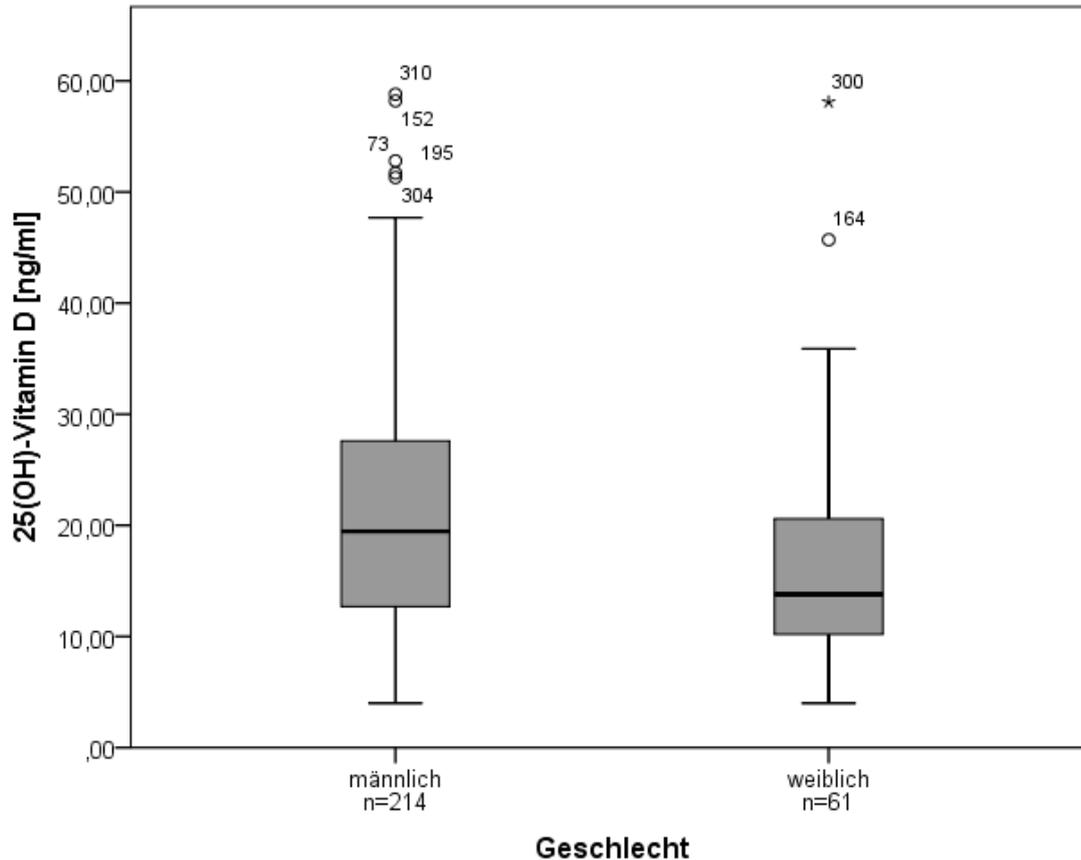


Abb. 16: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Vitamin D₃-Spiegel bei Männern und Frauen

- Vitamin D₃ und Lebensalter

Der Vitamin D₃-Spiegel der Kohortenteilnehmer korrelierte schwach positiv mit dem Lebensalter (Spearman Rho $r = 0,125$, $p = 0,038$).

- Vitamin D₃ und Vitamin D₃-Substitution

Insgesamt 28 Patienten erhielten Vitamin D-Präparate. Bei 26 von ihnen wurde eine Vitamin D₃-Spiegelbestimmung durchgeführt. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 27,5 ng/ml bei einem Median von 25,3 ng/ml. Trotz durchgeführter Substitutionstherapie fand sich lediglich bei 26,9 % der Patienten ein Wert über 30 ng/ml und damit ein Wert im Normbereich. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Vitamin D₃-Spiegels

zwischen denjenigen, die Vitamin D-Präparate erhielten gegenüber denjenigen, die keine Substitutionstherapie bekamen (Mann Wh U $p=0,01$, s. Abbildung 17).

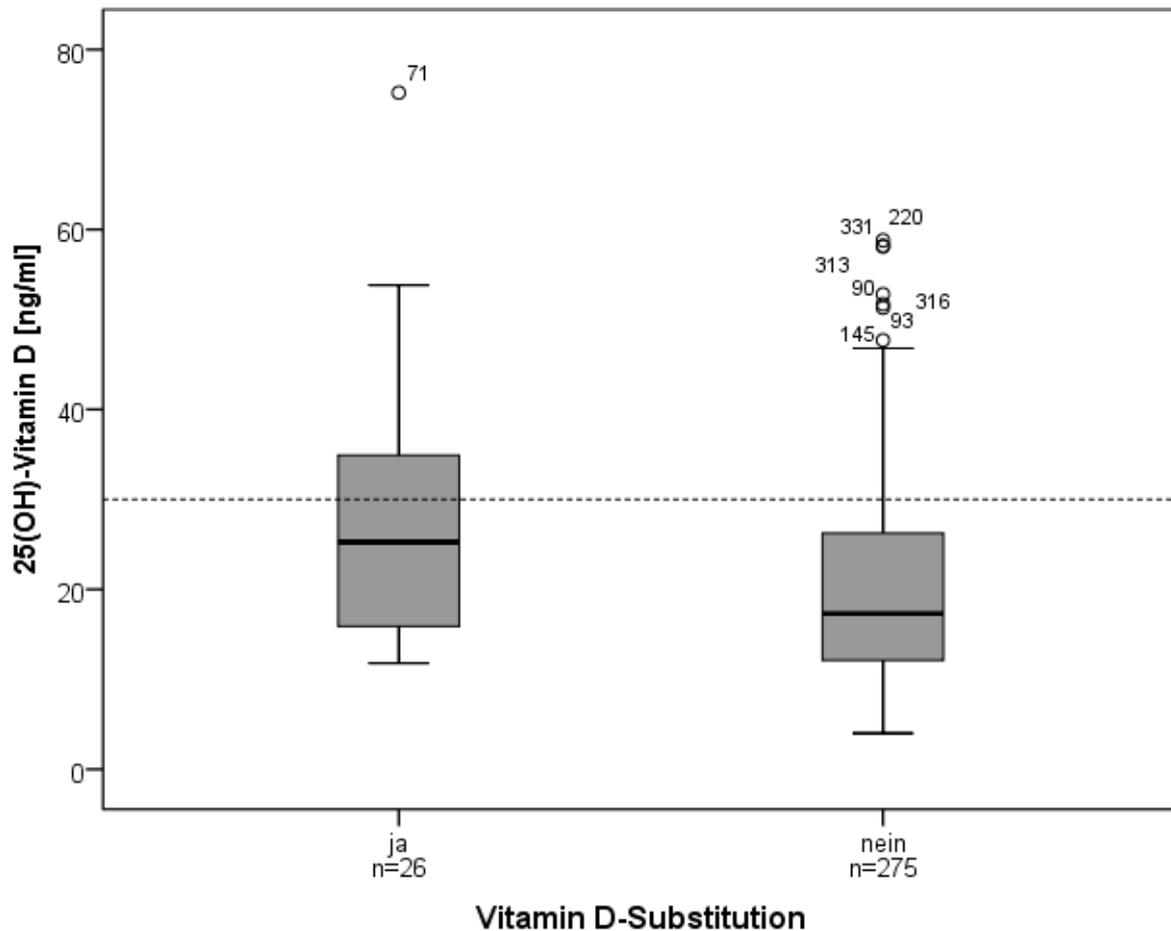


Abb. 17: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Vitamin D₃-Spiegel bei Vitamin D₃-Substituierten und bei Patienten, die keine Substitution erhalten (gestrichelte Linie: unterer Referenzbereich Vitamin D₃ 30 ng/ml)

- Vitamin D₃ und sportliche Aktivität

Bei der Untersuchung dieses Aspektes stellte sich die Frage, ob die Höhe des Vitamin D₃-Spiegels mit dem Ausmaß der regelmäßigen körperlichen Aktivität in einem Zusammenhang steht.

Um die möglichen Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen erfassen zu können, wurden die Ergebnisse der Vitamin D₃-Spiegelbestimmung wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit anschließender Post-Hoc-Untersuchung vorgenommen.

Wie in Abbildung 18 gezeigt wird, wiesen die einzelnen Gruppen der körperlichen Aktivität tatsächlich Unterschiede bezüglich der Höhe der gemessenen Vitamin D₃-Spiegel auf. Bei

regelmäßiger sportlicher Betätigung lag der durchschnittliche Vitamin D₃-Spiegel höher als ohne Sport. Lag der Mittelwert bei keinerlei sportlicher Aktivität bei 19,5 ng/ml, stieg er über 20,2 ng/ml (1x Sport/Woche), 22,8 ng/ml (2x Sport/Woche) bis 27,8 ng/ml (3x Sport/Woche) an.

Es bestanden signifikante Unterschiede in der Höhe der Vitamin D₃-Spiegel zwischen den einzelnen Gruppen ($p < 0,001$). Bei der genaueren Untersuchung in Form eines Post-Hoc-Tests zeigte sich, dass sich die Gruppen „kein Sport“ und „3x Sport/Woche“ signifikant in der Höhe der Vitamin D₃-Spiegel voneinander unterschieden ($p = 0,001$).

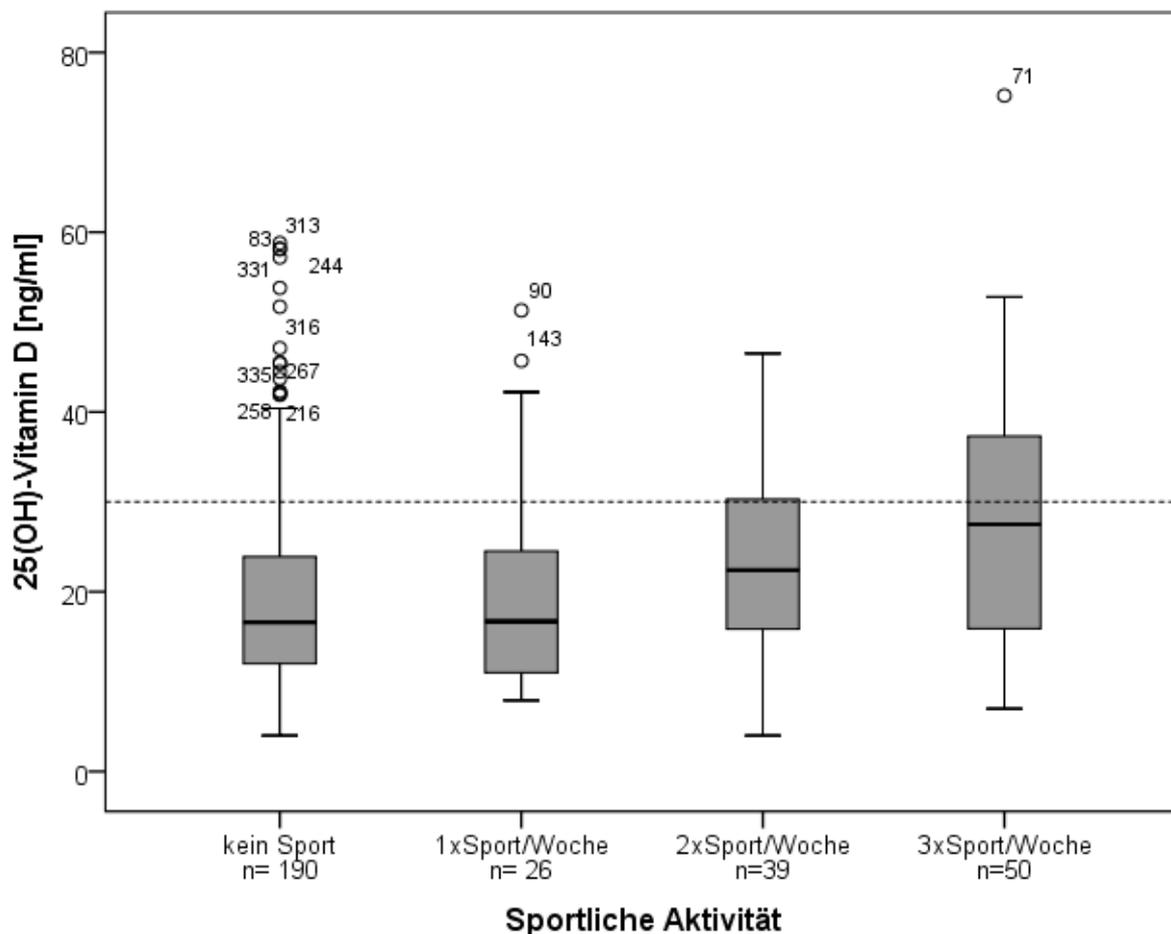


Abb. 18: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Vitamin D₃-Spiegel je nach Ausmaß der sportlichen Betätigung (gestrichelte Linie = unterer Referenzbereich für Vitamin D₃: 30 ng/ml)

- Vitamin D₃ und Infektionsrisiko

Die Art des Infektionsrisikos sollte im Kontext der Vitamin D₃-Spiegel näher betrachtet werden. Abbildung 19 zeigt den Unterschied je nach Transmissionsweg. So lag der Mittelwert bei homosexuellem Infektionsrisiko bei 22,3 ng/ml (Median 20 ng/ml), bei heterosexuellem bei 21,4 ng/ml (Median 17,8 ng/ml), bei endemischem bei 12,9 ng/ml (Median 13,1 ng/ml), bei intravenösem Drogenabusus bei 21,2 ng/ml (Median 16,4 ng/ml) und bei der Gruppe, die sich als Hämophile bzw. im Rahmen einer Bluttransfusion angesteckt haben bei 30,7 ng/ml (Median 27,5 ng/ml). Bei denjenigen, bei denen kein bestimmtes Infektionsrisiko bekannt ist, lag der gemessene Vitamin D₃-Wert bei 23 ng/ml (Median 21 ng/ml).

Auch hier wurde wieder mit dem rangtransformierten Vitamin D₃-Wert gearbeitet, um Unterschiede zwischen den Gruppen festzustellen. Die an die ANOVA angeschlossene Post-Hoc-Testung ergab signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen endemisches und homosexuelles ($p < 0,001$), endemisches und heterosexuelles ($p = 0,001$) sowie endemisches und IVDA ($p = 0,009$) Infektionsrisiko.

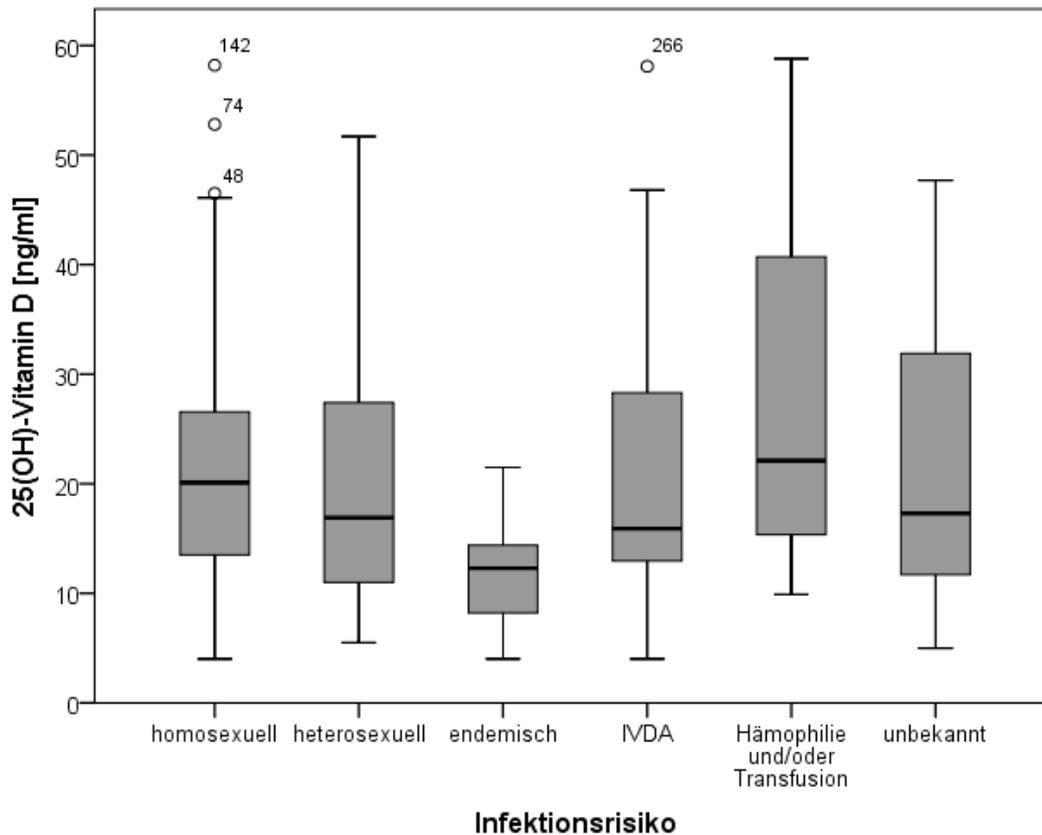


Abb. 19: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Vitamin D₃-Spiegel je nach Infektionsrisiko

- Vitamin D₃ und Herkunftsregion

Ähnliche Trends zeigten sich beim Verhältnis von Vitamin D₃-Spiegel und der Herkunftsregion der Studienteilnehmer (s. Abbildung 20). So war der Unterschied der Mittelwerte zwischen Patienten mitteleuropäischer (23,4 ng/ml) und afrikanischer (11,4 ng/ml) Herkunft am größten. Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0,001$). Auch Patienten aus Asien (Mittelwert 15 ng/ml, Median 15,4 ng/ml) und Lateinamerika (Mittelwert 14,3 ng/ml, Median 11,4 ng/ml) wiesen deutlich niedrigere Vitamin D₃-Spiegel auf als Patienten europäischer Herkunft. Diese Unterschiede waren aber nicht signifikant.

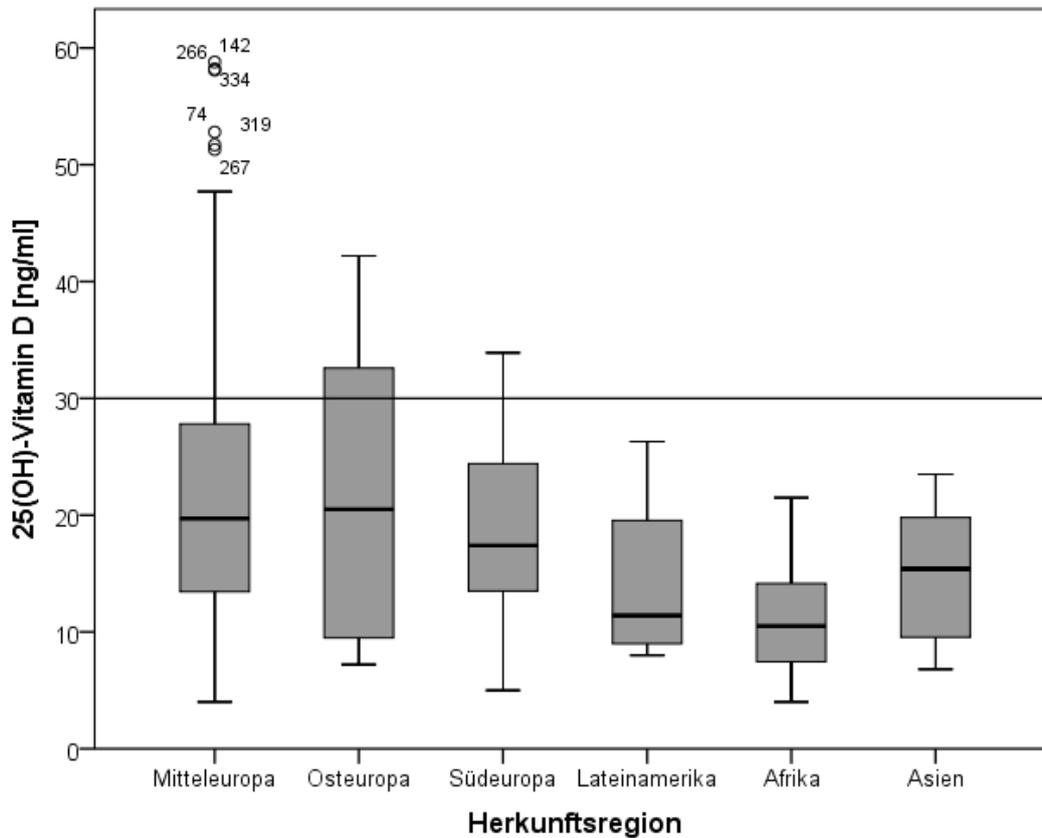


Abb. 20: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Vitamin D₃-Spiegel je nach Herkunftsregion (waagerechte Linie = unterer Referenzbereich Vitamin D₃ 30 ng/ml)

- Vitamin D₃ und Frakturen

Ein besonderes Augenmerk lag auf der Untersuchung des Zusammenhangs der Vitamin D₃-Versorgungslage und der Frakturprävalenz. Von 35 der Patienten mit einer Fraktur und ohne Vitamin D₃-Substitution in der Anamnese wurde der Vitamin D₃-Spiegel gemessen. Diese Patienten hatten im Durchschnitt einen Vitamin D₃-Spiegel von 20,7 ng/ml (Median 17,8 ng/ml), wohingegen diejenigen ohne positive Frakturanamnese einen Mittelwert von 20,4 ng/ml (Median 17,3 ng/ml) aufwiesen.

Zwischen diesen Gruppen konnte, wie in Abbildung 21 dargestellt, kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Mann Wh U $p=0,972$). Auch im Bezug auf andere in der Studie untersuchte Merkmale ließen sich keine eindeutigen Zusammenhänge aufzeigen.

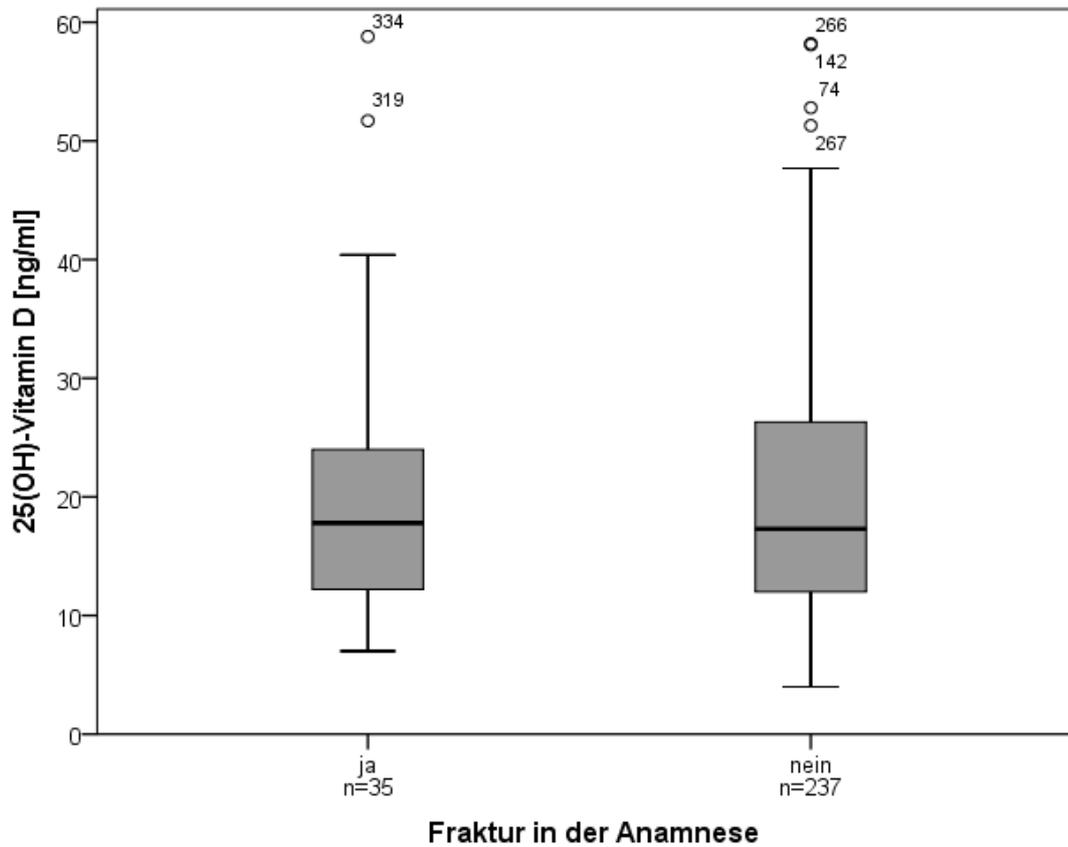


Abb. 21: Graphische Darstellung der durchschnittlichen Vitamin D₃-Spiegel bei Patienten mit positiver Frakturanamnese gegenüber Patienten ohne positive Frakturanamnese

- Vitamin D₃ und BMI

Im Verhältnis von Vitamin D₃-Spiegel und BMI zeigte sich eine schwache negative Korrelation ($r = -0,187$, $p = 0,002$ Spearman). Wie in Abbildung 22 zu sehen, bedeutet dies, dass mit zunehmendem BMI niedrigere Vitamin D₃-Werte zu finden waren.

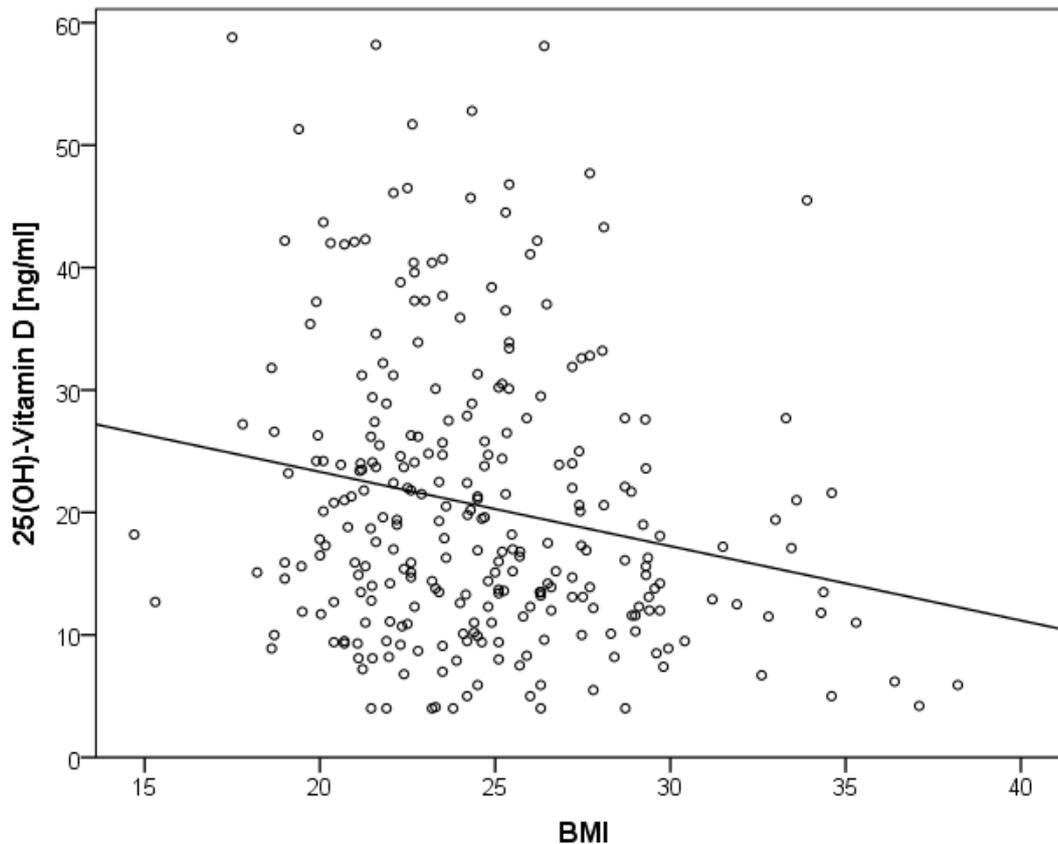


Abb. 22: Graphische Darstellung der Korrelation der Vitamin D₃-Spiegel mit dem BMI der Patienten

- Vitamin D₃ und HIV-Surrogatparameter

Auch war es wichtig zu untersuchen, ob die Höhe des Vitamin D₃-Spiegels in einer bestimmten Weise mit der CD4-Zellzahl zusammenhing. Hier konnte allerdings kein Zusammenhang festgestellt werden (Spearman-Rho: $r = -0,079$, $p = 0,192$).

Ebenfalls ließ sich zwischen den Klassen der Viruslast und der Höhe des Vitamin D₃-Spiegels kein Zusammenhang aufzeigen (einfaktorielle ANOVA $p = 0,912$).

- Vitamin D₃ und CDC-Stadium

Auch das jeweilige CDC-Stadium wurde daraufhin untersucht, ob sich die einzelnen Stadien in der Höhe der jeweiligen Vitamin D₃-Spiegel unterscheiden. Dies konnte jedoch nicht festgestellt werden (Kruskal Wallis $p = 0,226$). Auch war kein signifikanter Unterschied in den Gruppen AIDS und Non-AIDS bezüglich des Vitamin D₃-Spiegels (Mann-Whitney-U $p = 0,728$) nachzuweisen.

- Vitamin D₃ und HAART

Ein zentraler Aspekt bei Studien zum Thema HIV ist die antiretrovirale Therapie. In diesem Sinne war die Feststellung von Zusammenhängen zwischen HAART und Vitamin D₃-Spiegel von großer Wichtigkeit.

Bei 7 % der Studienteilnehmer wurde zum Zeitpunkt der Erhebung keine antiretrovirale Therapie verabreicht. Die Vitamin D₃-Spiegel unterschieden sich zwischen denjenigen, die eine Therapie erhielten und denjenigen, die nicht therapiert wurden nicht signifikant (Mann-Whitney-U p= 0,128).

Ganz allgemein korrelierte die Dauer der HAART so gut wie gar nicht mit dem Vitamin D₃-Spiegel (Spearman-Rho, r=0,029, p=0,634). Signifikante Korrelationen zwischen der Art der verwendeten Medikamente und dem Vitamin D₃-Spiegel ergaben sich nur für Abacavir (p= 0,048), Stavudin (p= 0,045), Nevirapin (p= 0,004) und Lopinavir in Tablettenform (p= 0,009). Efavirenz korrelierte nicht signifikant mit der Höhe des Vitamin D₃-Spiegels.

Tabelle 6 zeigt detailliert die Unterschiede der Vitamin D₃-Spiegel im Bezug auf die einzelnen zur antiretroviralen Therapie eingesetzten Medikamente.

Tab. 6: Auflistung der in der HAART verwendeten antiretroviralen Medikamente; Darstellung ihrer relativen Verwendungshäufigkeit; Gegenüberstellung der gemessenen Vitamin D₃-Werte mit und ohne dass das Medikament Teil der HAART war und Angabe der errechneten Signifikanz p (Mann Whitney U) des Unterschieds zwischen den Vitamin D₃-Werten

| Antiretrovirales Medikament | N | Relative Häufigkeit | Vitamin D ₃ Median (Präparat Teil der ART) | Vitamin D ₃ Median (Präparat kein Teil der ART) | Signifikanz p (Mann Whitney U) |
|-----------------------------|----|---------------------|---|--|--------------------------------|
| NRTI | | | | | |
| Tenofovir | 23 | 8,2 | 22,5 | 17,7 | 0,097 |
| Lamivudin | 15 | 5,4 | 24,4 | 18,1 | 0,287 |
| Abacavir | 8 | 2,9 | 27,7 | 17,8 | 0,048 |
| Zidovudin | 6 | 2,1 | 24,9 | 18,1 | 0,525 |
| Stavudin | 2 | 0,7 | 41,1 | 18,1 | 0,045 |
| Didanosin | 1 | 0,4 | | | 0,837 |
| NNRTI | | | | | |
| Nevirapin | 29 | 10,4 | 12 | 18,9 | 0,004 |

| | | | | | |
|-------------------------------|-----|------|------|------|--------------|
| Efavirenz | 22 | 7,9 | 20,4 | 18,1 | 0,788 |
| Etravirin | 5 | 1,4 | 22 | 18,1 | 0,637 |
| PI | | | | | |
| Ritonavir | 90 | 32,1 | 20 | 16,9 | 0,206 |
| Atazanavir | 53 | 18,9 | 17,6 | 19 | 0,477 |
| Lopinavir Tabletten | 48 | 17,1 | 22,5 | 17,3 | 0,009 |
| Prezista | 29 | 10,4 | 23,6 | 17,3 | 0,219 |
| Lopinavir Kapseln | 25 | 8,9 | 19,6 | 18,1 | 0,627 |
| Raltegravir | 14 | 5 | 27,4 | 17,7 | 0,091 |
| Fosamprenavir | 8 | 2,9 | 21,1 | 18,1 | 0,898 |
| Saquinavir | 1 | 0,4 | | | 0,335 |
| Indinavir | 1 | 0,4 | | | 0,251 |
| Tipranavir | 1 | 0,4 | | | 0,19 |
| Andere Substanzklassen | | | | | |
| Maraviroc | 3 | 1,1 | 24,5 | 18 | 0,265 |
| Kombinationspräparate | | | | | |
| TDFFTC | 139 | 49,6 | 19,3 | 16,8 | 0,322 |
| TVDEFV | 52 | 18,6 | 15,9 | 19 | 0,609 |
| ABC3TC | 36 | 12,9 | 16,8 | 18,1 | 0,314 |
| AZT3TCABC | 4 | 1,4 | 16,6 | 18,1 | 0,778 |
| AZT3TC | 3 | 1,1 | 16 | 18,1 | 0,566 |
| Therapiepause | 5 | 1,8 | 13,5 | 18,1 | 0,194 |
| | | | | | |

3.2.3 Weitere Laborparameter

Die im Serum gemessenen Laborparameter Calcium, Phosphat, TSH, Testosteron, SHBG und der errechnete freie Androgenindex sollen hier in ihrer Verteilung dargestellt werden. Falls Auffälligkeiten im Bezug auf besondere Merkmale innerhalb der Kohorte gefunden wurden, werden sie an dieser Stelle dargestellt.

- Calcium im Serum

Die Calciumhomöostase ist ein zentraler Aspekt im Hinblick auf die Knochengesundheit. Aus diesem Grund wurde der Serumcalciumspiegel bestimmt.

Der vom Labor des Instituts für Klinische Chemie der Universität Bonn angegebene Referenzbereich reicht von 2,1 bis 2,6 mmol/l. Der durchschnittliche Calciumwert lag bei 2,25 mmol/l (Median 2,25 mmol/l), wobei das Minimum bei 1,73mmol/l und das Maximum bei

2,63 mmol/l lag. 7,1 % der Patienten wiesen eine nach diesen Referenzwerten vorliegende Hypokalzämie auf. Wie Abbildung 23 zeigt, waren die Calciumspiegel im Serum eher im niedrig-normalen Bereich angesiedelt.

Die Höhe der Calciumwerte zeigte keine Korrelation mit den gemessenen Vitamin D₃-Werten im Serum ($r=0,063$, $p=0,31$ Spearman-Rho). Jedoch war bei 100 % der hypokalzämischen Patienten ein Vitamin D₃-Spiegel unter 25 ng/ml zu finden.

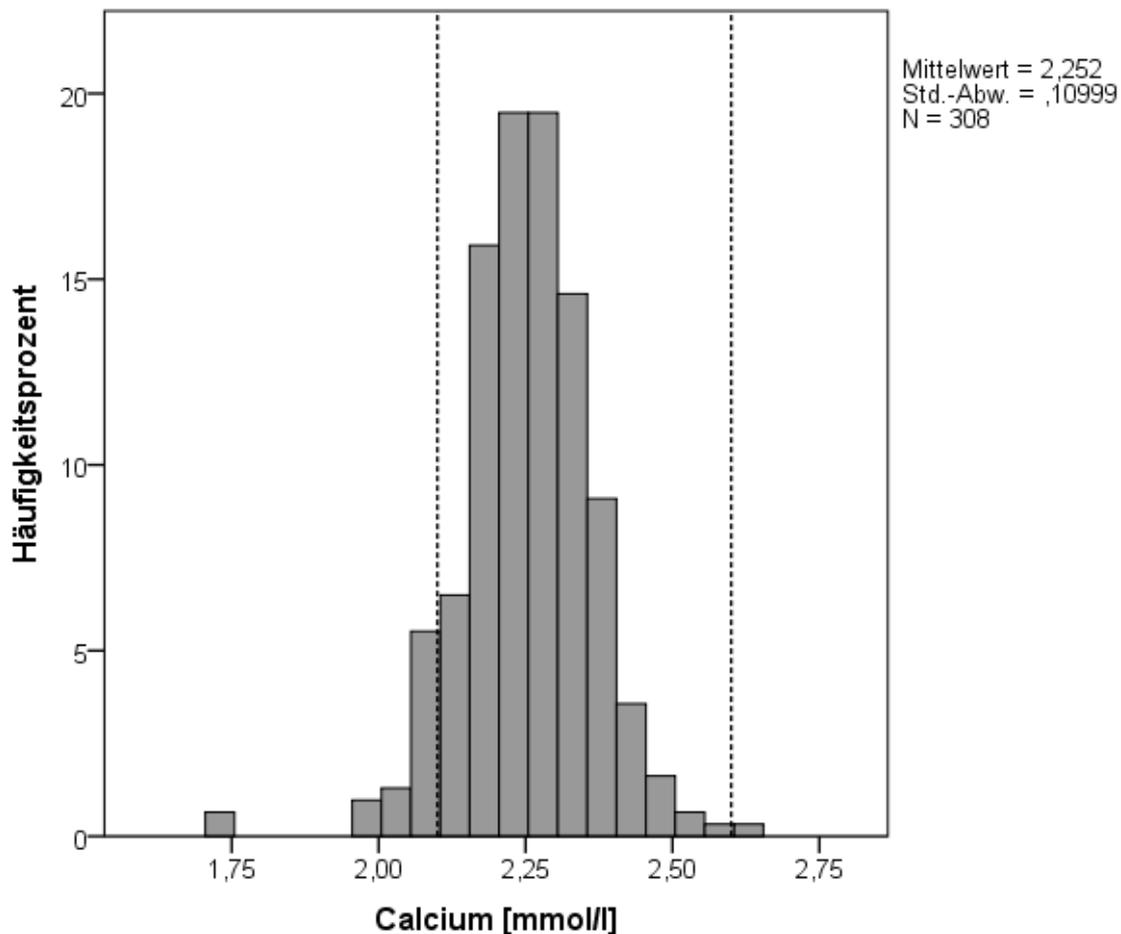


Abb. 23: Verteilung des bei den Patienten gemessenen Calciums i.S. (gestrichelte Linien geben den Referenzbereich an)

Das Serum-Calcium wurde auch auf Unterschiede zwischen den CDC-Stadien hin untersucht. Hier zeigten sich aber keine Unterschiede zwischen den Gruppen (ANOVA $p=0,129$).

- Phosphat im Serum

Im Kontext einer Untersuchung zu Vitamin D₃ und dem Knochen ist wegen seiner Wechselwirkungen auch immer der Phosphatspiegel im Serum zu betrachten.

Die im Serum gemessenen Phosphatwerte betragen im Durchschnitt 0,93 mmol/l (Median 0,93 mmol/l) bei einem Maximum von 1,58 mmol/l und einem Minimum von 0,48 mmol/l. 25,6 % der Patienten wiesen eine Hypophosphatämie auf. Keiner der Patienten zeigte eine Hyperphosphatämie. Die gemessenen Phosphatspiegel lagen insgesamt eher im unteren Normbereich. Die Verteilung kommt in Abbildung 24 zur Darstellung.

Bei den hypophosphatämischen Patienten fiel bei 83,9 % der Patienten ein Vitamin D₃-Mangel mit Werten unterhalb von 30 ng/ml auf. 51,9 % der Patienten wiesen sogar einen Vitamin D₃-Spiegel < 20 ng/ml auf. Der Mittelwert lag bei 21,7 ng/ml (Median 19 ng/ml).

Es wurde weiter untersucht, ob die Phosphatspiegel i.S. signifikant mit den Vitamin D₃-Werten korrelierten, jedoch war dies nicht der Fall ($r=-0,091$, $p=0,116$, Spearman-Rho).

Insgesamt 4 Patienten zeigten die Laborparameterkonstellation einer kombinierten Hypokalzämie-Hypophosphatämie. Bei diesen Patienten betrug der durchschnittliche Vitamin D₃-Spiegel 17,1 ng/ml bei einem Median von 16,1 ng/ml. Drei dieser Patienten befinden sich im CDC-Stadium C3. Beim vierten Patienten ist kein CDC-Stadium angegeben. Im Bezug auf die gesamte Kohorte sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den CDC-Stadien zu erkennen ($p=0,286$).

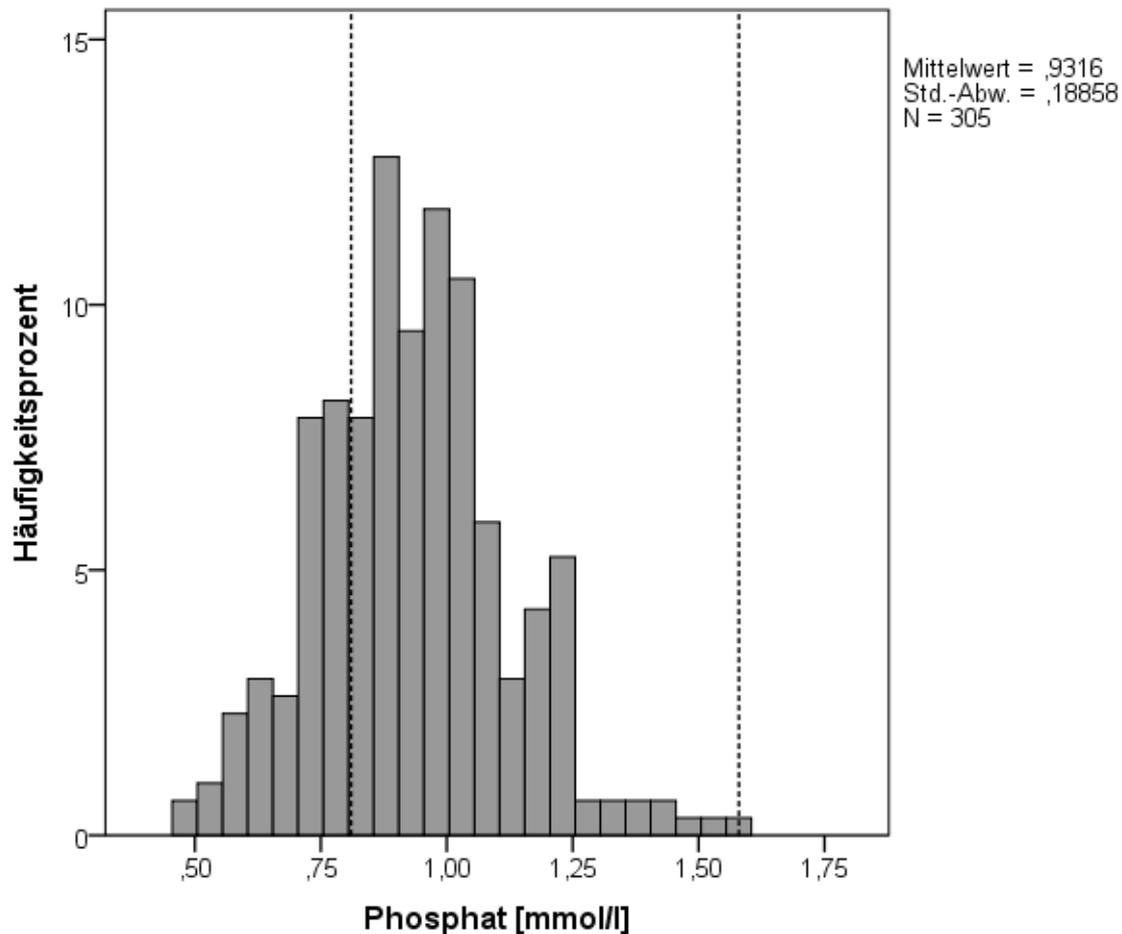


Abb. 24: Verteilung des bei den Patienten gemessenen Phosphats i.S. (senkrechte Linien geben den Referenzbereich an)

- Kreatinin im Serum

Um eine Einschränkung der Nierenfunktion weitgehend auszuschließen, wurde der Kreatininwert im Serum bestimmt. Der Referenzbereich wird als 0,6 - 1,3 mg/dl angegeben. Der durchschnittliche Kreatininwert lag bei 0,94 mg/dl (Median 0,92 mg/dl) und damit im Normbereich. Lediglich 6,3 % der Patienten wiesen einen Kreatininwert höher als 1,3 mg/dl auf.

- TSH im Serum

Störungen in der Schilddrüsenfunktion wie ein Hyperthyroidismus können langfristig Knochenstoffwechselstörungen führen. TSH gilt hierbei als Screening-Parameter, um Auffälligkeiten frühzeitig zu entdecken. Das TSH wurde mit einem Referenzbereich von 0,4 - 4 μ U/ml angegeben. Im Durchschnitt lag der TSH-Wert der Patienten bei 1,65 μ U/ml (Median 1,3 μ U/ml) bei einem Maximum von 18,4 μ U/ml und einem Minimum von 0,07 μ U/ml.

2,5 % der Patienten wiesen einen TSH-Wert unterhalb von 0,4 $\mu\text{U/ml}$ auf und 2,8 % einen Wert oberhalb von 4 $\mu\text{U/ml}$. Damit befanden sich knapp 95 % der Patienten in einem euthyreoten Zustand.

- Testosteron im Serum

Hypogonadismus ist ein bekannter Risikofaktor für Osteoporose. Aus dem Testosteron- und SHBG-Spiegel kann der freie Androgenindex als Maß für einen Hypogonadismus errechnet werden. Für das Gesamttestosteron wurde der Referenzrahmen von 3,0 - 10,0 ng/ml angegeben. Abbildung 25 stellt die Verteilung der Testosteronspiegel dar: Der durchschnittliche Testosteronspiegel wies einen Wert von 4,46 ng/ml (Median 4,3 ng/ml) auf. 16,5 % der Patienten wiesen einen Wert unterhalb von 3 ng/ml auf. Die drei Patienten, die eine Testosteronsubstitutionstherapie erhielten, lagen innerhalb des Referenzbereichs.

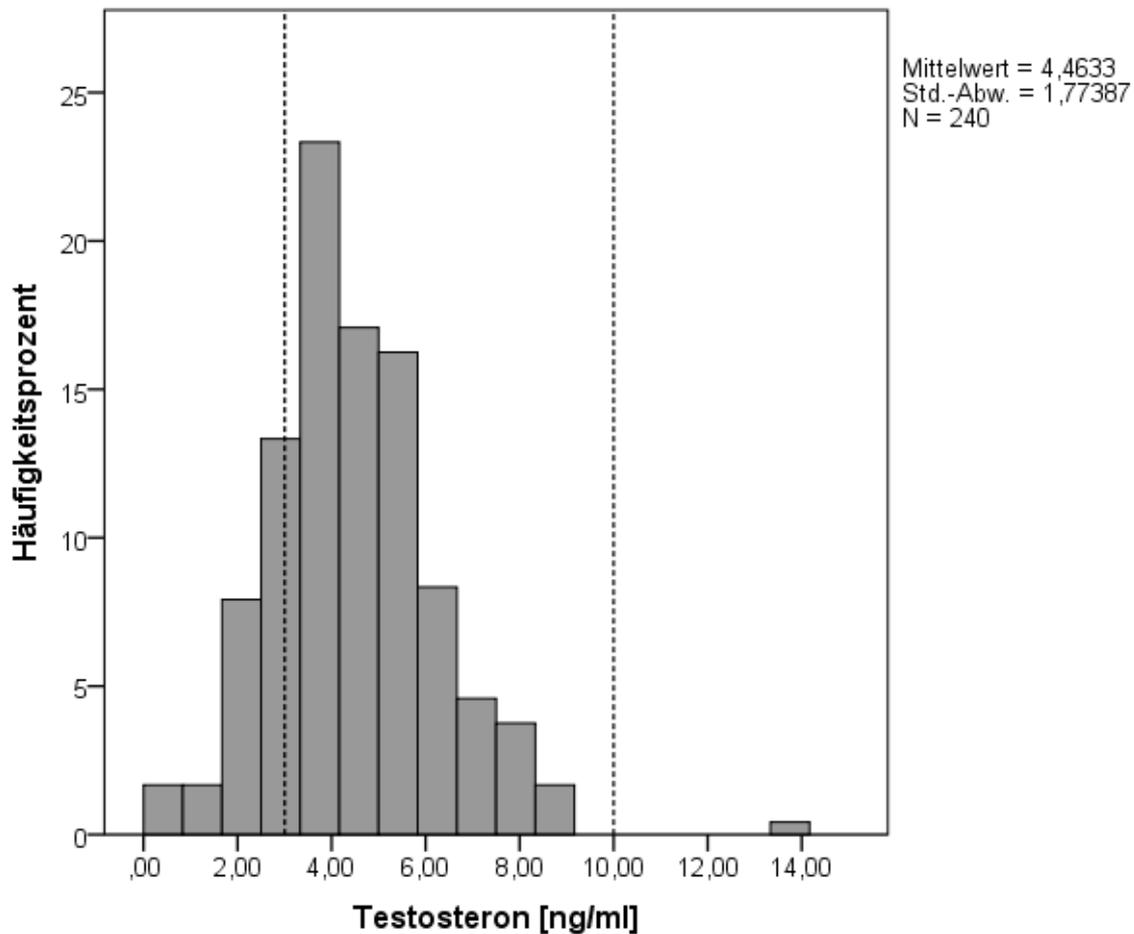


Abb. 25: Verteilung des bei den Patienten gemessenen Testosterons i.S. (gestrichelte Linien geben den Referenzbereich an)

- SHBG

Der SHBG-Spiegel sollte in einem Bereich von 13 bis 71 nmol/l liegen. Der durchschnittliche SHBG-Wert lag bei 49,4 nmol/l (Median 45,8 nmol/l) bei einer Spannweite von 139,3 nmol/l. 12,7 % der Patienten wiesen einen SHBG-Wert oberhalb der Norm auf. Auch bei diesem Parameter lagen die mit Testosteron substituierten Patienten innerhalb des Referenzbereichs.

- Freier Androgenindex

Der errechnete freie Androgenindex korrelierte signifikant ($r = -0,231$, $p = 0,001$) mit dem Alter der Patienten. Über alle Altersgruppen verteilt lag der freie Androgenindex eher in der unteren Hälfte des Referenzbereichs. Dies galt nur nicht für die Gruppe der über 70-jährigen und für die Gruppe der 61-70-jährigen, wobei diese Gruppen jeweils geringe Fallzahlen aufwiesen. Tabelle 7 zeigt die nach Altersgruppen verteilten Beträge des freien Androgenindex.

Tab. 7: Darstellung der für die jeweiligen Altersgruppen errechneten mittleren freien Androgenindices unter prozentualer Angabe derjenigen, die Werte unterhalb des Referenzbereiches aufgewiesen haben

| Alter | Mittelwert (Median) | Referenzbereich | % unterhalb des Referenzbereiches |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------|--------------------------------------|
| Gesunde Männer (insgesamt) | 35,3 (34,1) | 14,8-94,8 | |
| 21-30 Jahre (n = 9) | 40,1 (42,8) | 35,7-154,9 | 40,0 % |
| 31-40 Jahre (n = 42) | 39,5 (36) | 31,4-116,3 | 29,2 % |
| 41-50 Jahre (n = 100) | 36,3 (35,6) | 21,5-69,2 | 6,3 % |
| 51-60 Jahre (n = 43) | 29,2 (28,6) | 18,7-61,3 | 20,9 % |
| 61-70 Jahre (n = 12) | 32,2 (34,4) | 13,6-48,8 | 0,0 % |
| >70 Jahre (n = 2) | 30,6 (30,6) | 6,9-44,3 | 0,0 % |

3.2.4 FRAX

Der FRAX-Rechner dient der Abschätzung des Frakturrisikos bei Osteoporose („major osteoporotic fractures“). In dieser Arbeit sollte u.a. untersucht werden, inwiefern der FRAX-Rechner ein geeignetes Instrument für die realistische Einschätzung des Frakturrisikos in der HIV-Population sein könnte.

Bei 328 Patienten wurde eine Frakturrisikoberechnung mittels des FRAX durchgeführt, um das 10-Jahresrisiko für eine Hüft- bzw. eine andere Fraktur bei den einzelnen Studienteilnehmern zu ermitteln. Dabei lag der Mittelwert des 10-Jahre-Hüftfrakturrisikos bei 0,49 % (Median 0,2 %) und das einer osteoporotischen Fraktur bei 3,2 % (Median 2,5 %). Die Spannweite des Hüftfrakturrisikos war mit einem Minimum von 0 % bis zu einem Maximum von 14 % recht groß. Im Bezug auf das Risiko einer osteoporotischen Fraktur lagen das Minimum bei 1,7 % und das Maximum bei 21 %.

Nach Bereinigung der Analyse um die Patienten, die eine Vitamin D₃-Substitution erhielten, ergab sich eine Reduzierung der ermittelten Risiken, da Vitamin-D-Substitution als Faktor in die FRAX-Berechnung eingeht. So verringerte sich der Mittelwert für das Hüftfrakturrisiko von 0,49 % auf 0,36 % bei gleich bleibendem Median. Die Spannweite verringerte sich von 14 auf 5,7. Das ermittelte Risiko für osteoporotische Frakturen verhielt sich ähnlich mit einer Abnahme des Mittelwertes auf 3 % von vorher 3,2 % bei gleich bleibendem Median von 2,5 %. Auch die Spannweite verringerte sich deutlich von 21 auf 13.

3.3 Der zweite Schritt der Untersuchung

Im zweiten Schritt sollten für eine Untergruppe des Kollektivs (Zufallsauswahl von 60 männlichen Probanden mit erniedrigtem Vitamin-D-Spiegel, normalem BMI, jünger als 75 Jahre, keine Glukokortikoidtherapie, kein Alkoholabusus und ohne Vitamin D₃-Substitution) eine 24-Stunden Urinsammlung und eine Knochendichtemessung (DEXA-Scan) durchgeführt werden. Durch eine DEXA-Messung sollte objektiv der Knochenstatus der Patienten mit einem erniedrigten Vitamin D₃-Spiegel ermittelt werden. Über eine Berechnung des 10-Jahres-Frakturrisikos unter Angabe der T-Score am Schenkelhals sollten diese Ergebnisse mit den FRAX-Frakturrisiken aus dem ersten Schritt verglichen werden. Des Weiteren sollte die Eignung des FRAX-Rechners zur Abschätzung eines Frakturrisikos in der HIV-Population getestet werden, auch für die Fälle, in denen keine Knochendichtemessung durchgeführt werden konnte. Die Urinsammlung hatte zum Ziel, weitergehende Informationen über die Knochenhomöostase zu gewinnen.

3.3.1 Die Kohorte

Die Kohorte des zweiten Schrittes wurde nach oben genannten Kriterien zufällig mit dem Programm SPSS ausgewählt. Tabelle 8 stellt in einer kurzen Übersicht die Zusammensetzung der Zufallsstichprobe dar.

Tab. 8: Überblick über die Zusammensetzung der Zufallsstichprobe für den zweiten Schritt der Untersuchung

| Stichprobenumfang | N=60 |
|---|--|
| Geschlecht | 100 % männlich |
| Alter | 45 Jahre (Mittelwert) Minimum 22 Jahre, Maximum 65 Jahre |
| Infektionsrisiko | Homosexuell: 56,7 % Heterosexuell: 10 % Endemisch: 10 % IVDA: 11,7 % Unbekannt: 11,7 % |
| Herkunftsregion: | Mitteleuropa: 68,3 % Südeuropa: 3,3 % Lateinamerika: 3,3 % Afrika: 10 % Asien: 1,7 % Keine Angabe: 13,3 % |
| Dauer HIV-Infektion | 8 Jahre (Mittelwert), 6,5 Jahre (Median) |
| CD4-Zellzahl | 564 Zellen/ μ l (Mittelwert), 508 Zellen/ μ l (Median) |
| Viruslast | 86,8 % < 40/ml, 3,8 % 40-10000/ml, 9,4 % > 10000/ml |
| HAART | 90 % erhalten HAART, 10 % HAART-naiv |
| Dauer der HAART | 7,5 Jahre (Mittelwert), 5,5 Jahre (Median) |
| BMI | 25,3kg/m ² (Mittelwert), 24,8kg/m ² (Median) |
| Rauchen | 52,5 % Nichtraucher, 47,5 % Raucher |
| Sport | 73 % kein Sport, 5 % 1x/Woche, 10 % 2x/Woche, 10 % 3x/Woche |
| Frakturen | 88 % keine Fraktur, 12 % Fraktur in Vorgeschichte |
| Testosteronsubstitution | 1 Patient |
| Hüftfraktur | 10 % positive Familienanamnese, 90 % negativ |
| Vitamin D₃-Substitution | 0 % |
| Calcium i.S.: | 2,25 mmol/l (Mittelwert), 2,26 mmol/l (Median) 9 % Hypokalzämie, 0 % Hyperkalzämie |
| Phosphat i.S.: | 0,94 mmol/l (Mittelwert), 0,96 mmol/l (Median) |
| Kreatinin i.S.: | 98 % innerhalb des Referenzbereichs |
| TSH i.S.: | 5 % < 0,4 μ U/ml, 1,7 % > 4 μ U/ml |
| Testosteron i.S | 86,2 % innerhalb des Normbereichs, 13,8 % darunter |
| Vitamin D₃ i.S.: | 12,8 ng/ml (Mittelwert), 13,1 ng/ml (Median) Minimum: 4 ng/ml, Maximum: 19,6 ng/ml 30 % < 10 ng/ml |

3.3.2 24h-Sammelurin

Mit Hilfe einer 24-Stunden Urinsammlung sollten weitere Aussagen über den Kalzium- und Phosphathaushalt und damit über den Knochen und die Vitamin D₃-Versorgung getroffen werden. Diese Sammlungen wurden bei 18 Patienten aus der Zufallsstichprobe durchgeführt (s. Abbildung 26 bzw. Abbildung 27).

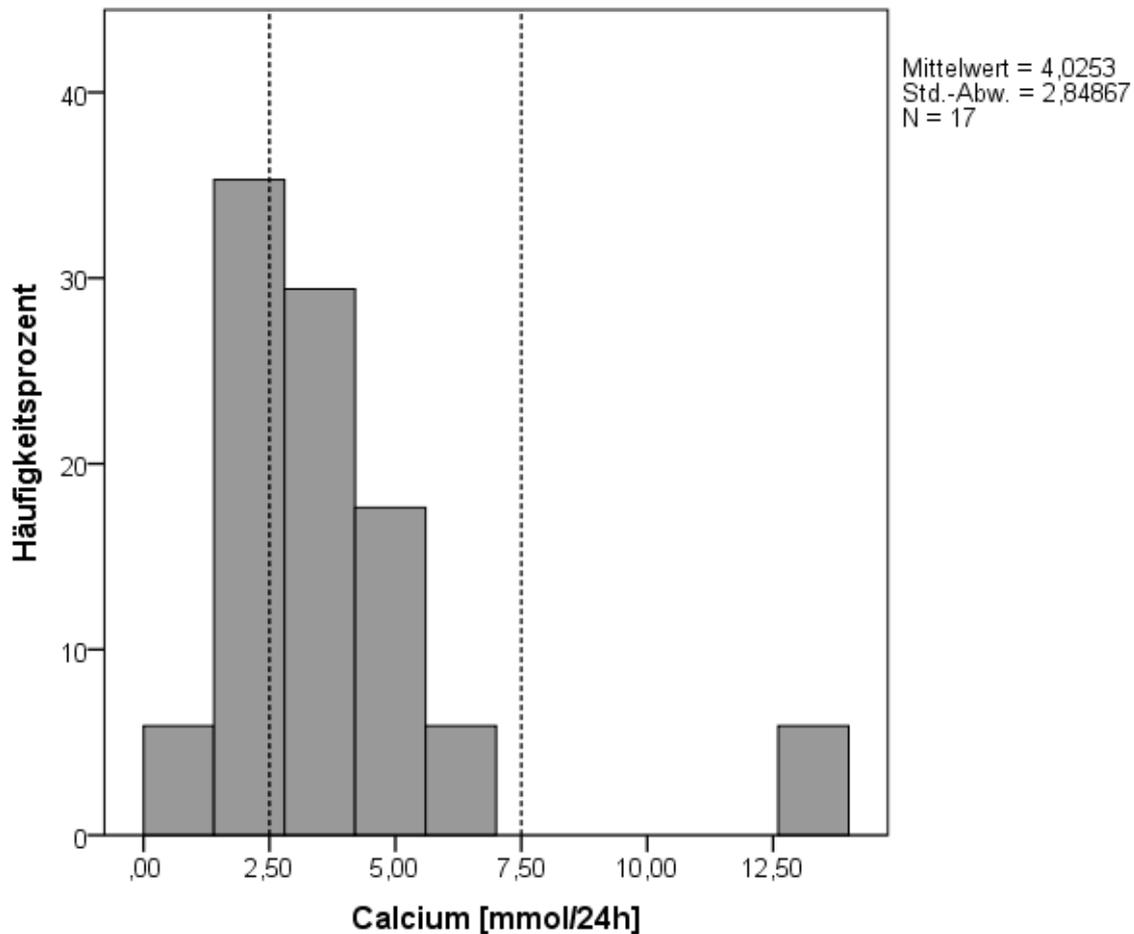


Abb. 26: Darstellung der Calciumausscheidung im 24-Stunden Sammelurin (gestrichelte Linien geben den Referenzbereich an)

Von 17 Patienten konnte der 24-Stunden Urin auf die Calciumausscheidung hin untersucht werden. Dabei zeigte sich, dass die Patienten im Durchschnitt 4 mmol Calcium in 24 Stunden ausschieden (Median 3,4 mmol/24h). 30 % der Patienten schieden weniger als 2,5 mmol Calcium/24h aus, während ein Patient 13,9 mmol in 24 Stunden mit dem Urin ausschied. Dieser Patient war partiell thyroidektomiert worden.

Ohne Berücksichtigung dieses Ausreißers liegt der Mittelwert bei 3,4 mmol/24h. Es fällt insgesamt auf, dass der Großteil der Patienten eine Calciumausscheidung im eher unteren Normbereich aufwies.

Die Betrachtung der Phosphatausscheidung im Sammelurin ergab die folgenden Ergebnisse: Im Mittel lag die Phosphatausscheidung bei 37,2 mmol/24h (Median 35 mmol/24h). 22,2 % der Patienten schieden Phosphatmengen oberhalb des Referenzbereiches aus, während ein Patient deutlich unterhalb der Normgrenze verblieb.

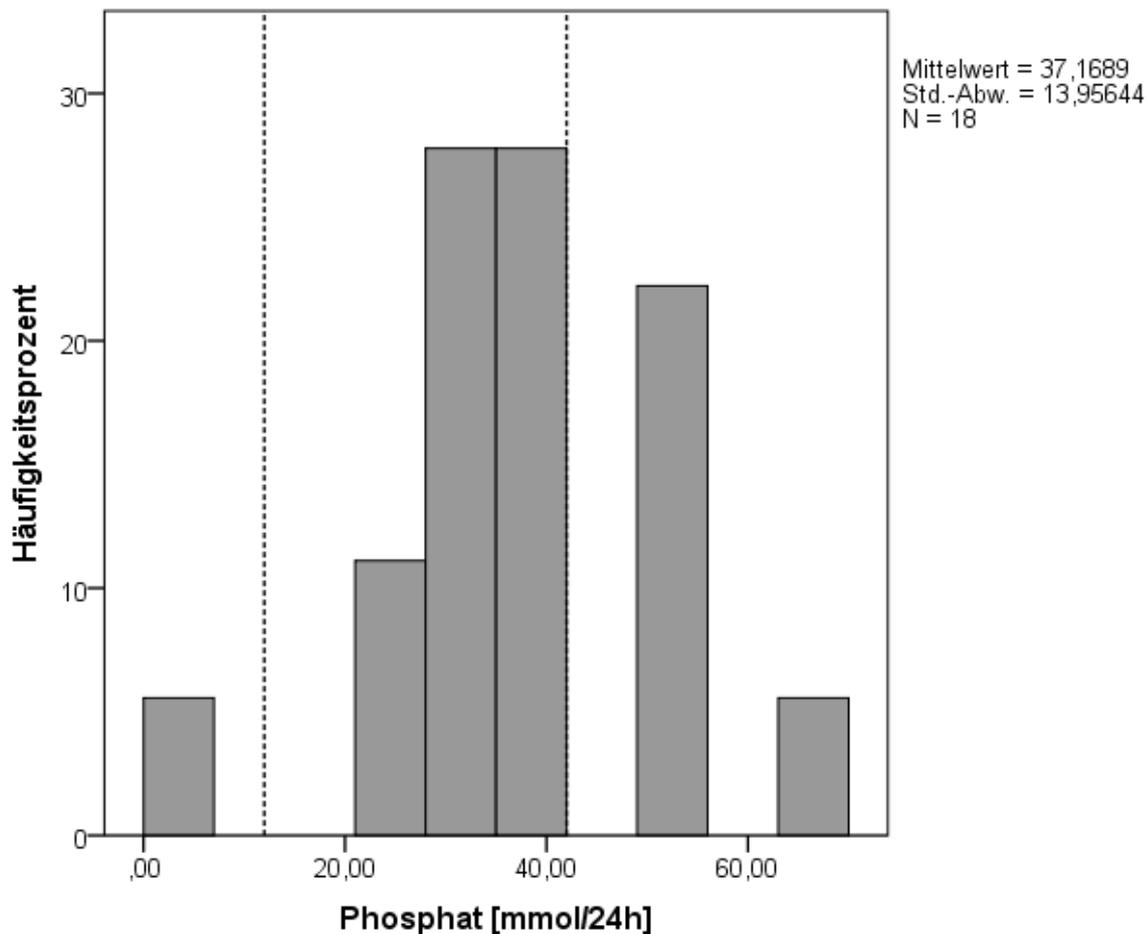


Abb. 27: Darstellung der Phosphatausscheidung im 24-Stunden Sammelurin (gestrichelte Linien geben den Referenzbereich an)

Insgesamt decken sich diese Ergebnisse mit den an die Zufallsstichprobe gestellten Erwartungen. Alle ausgewählten Patienten wiesen einen Vitamin D₃-Spiegel unterhalb von 20 ng/ml auf. Die Ergebnisse der Urinsammlung scheinen für eine tatsächliche Vitamin D₃-Mangelsituation zu sprechen, denn in dieser wird die Phosphatausscheidung gesteigert, während die Calciumausscheidung reduziert ist. Genau diese Konstellation ist anhand der spiegelbildlichen Ausscheidungswerte in den Diagrammen zu erkennen.

3.3.3 Knochendichte

Nun war es interessant zu überprüfen, ob auch die Knochendichte bei den untersuchten Patienten Auffälligkeiten zeigen würde.

Bei 25 der 60 (42 %) in der Zufallsstichprobe ausgewählten Patienten wurde eine Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals durchgeführt. Wie in Abbildung 28 zu sehen, zeigte sich bei den Messungen im Bereich des Schenkelhalses ein durchschnittlicher T-Score von -1 (Median -1,4). An diesem Untersuchungsort wiesen 56 % der Patienten eine T-Score ≤ -1 auf und befanden sich damit im osteopenischen bis osteoporotischen Knochendichtebereich.

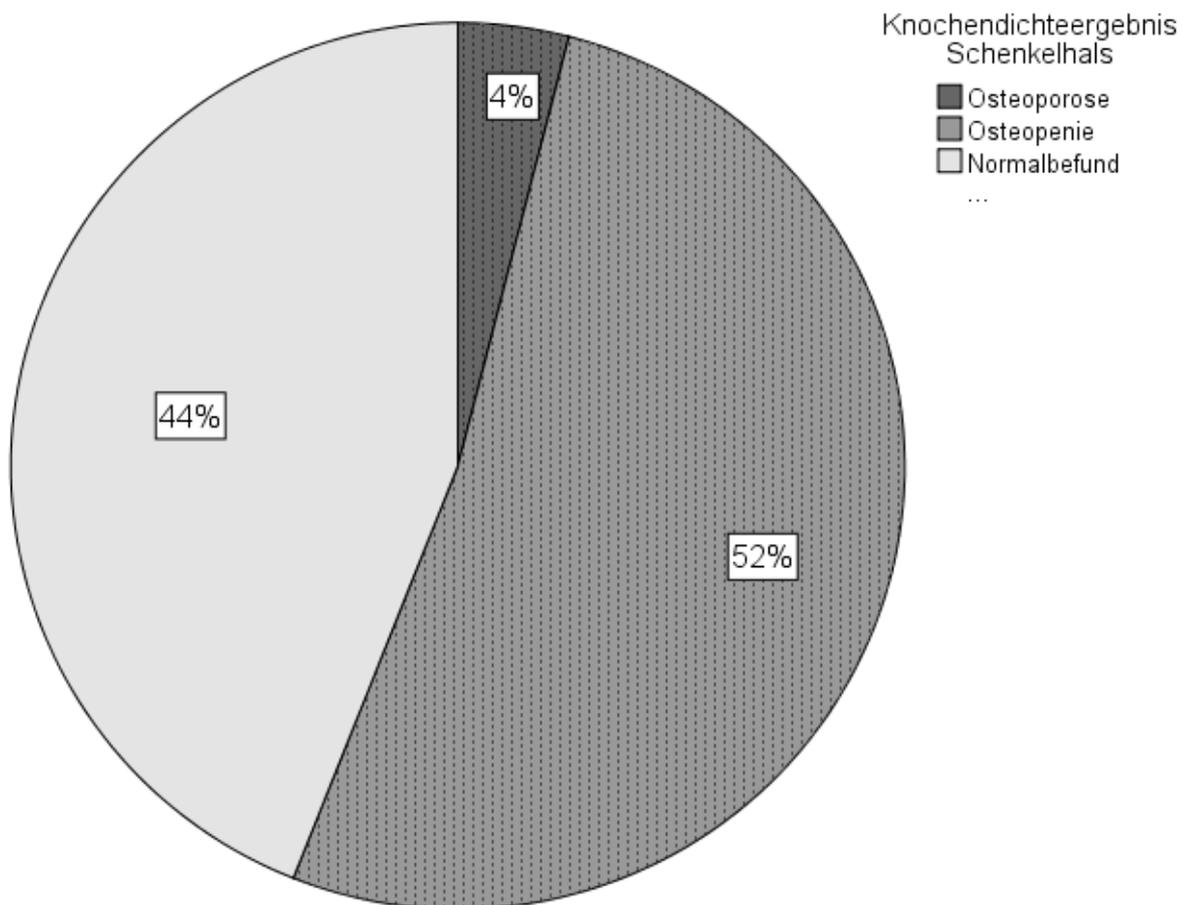


Abb. 28: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Knochendichtemessung am Schenkelhals (N=25)

Abbildung 29 zeigt die entsprechende Verteilung im Bereich der Lendenwirbelsäule: in diesem Bereich wurde eine durchschnittliche T-Score von -0,64 (Median -0,8) ermittelt. 48 % der Patienten zeigten T-Score-Werte unterhalb der osteopenischen Grenze von -1.

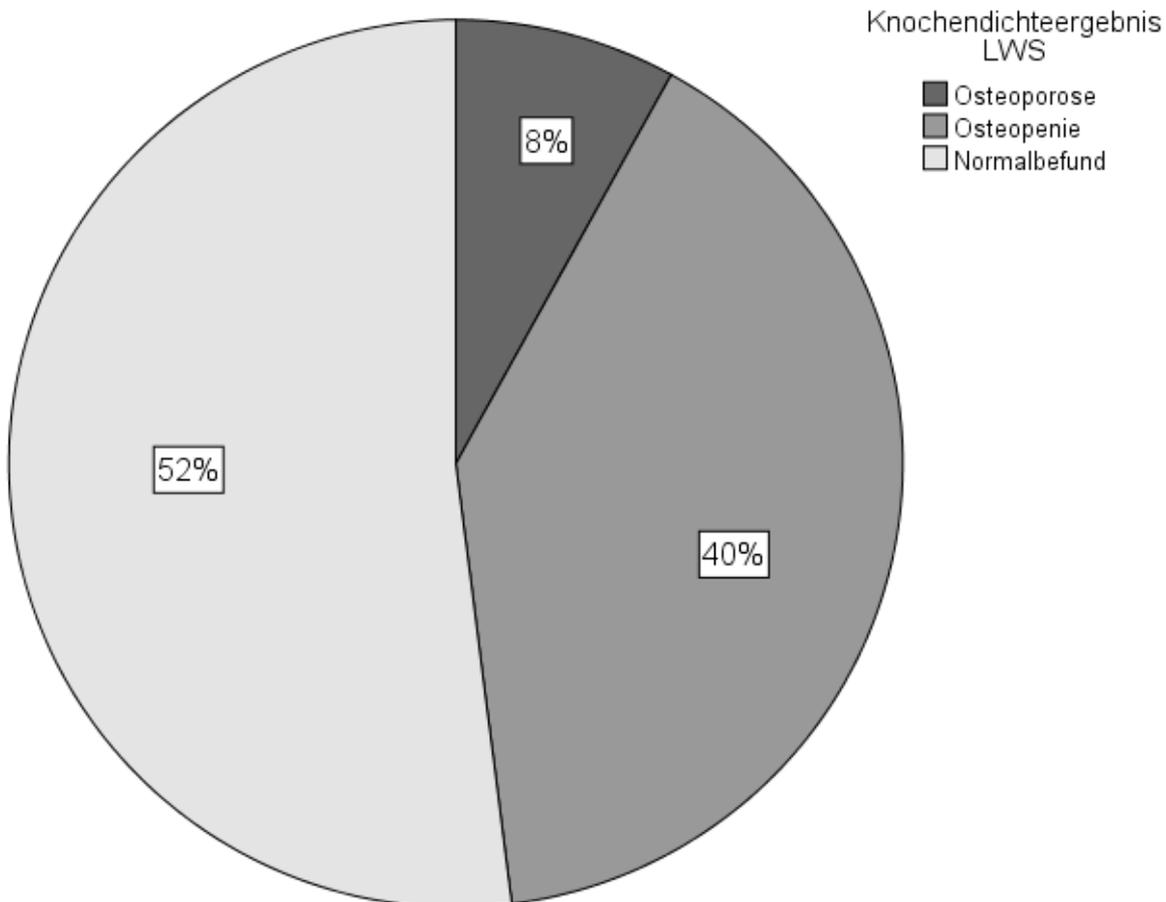


Abb. 29: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule (N=25)

Augenscheinlich lag in der untersuchten Kohorte eine hohe Prävalenz geringer Knochendichte vor. Bei der Suche nach erklärenden Aspekten erwies sich eine Verbindung von Knochendichte und Alter als nicht signifikant.

Der Vitamin D₃-Spiegel der Patienten lag im Mittel bei 12,9 ng/ml (Median 13,1 ng/ml). Eine deutliche Korrelation der erniedrigten Vitamin D₃-Spiegel mit der gemessenen Knochendichte ließ sich allerdings nicht zeigen.

21 der 25 Patienten erhielt ein Tenofovir enthaltendes Therapieregime, während bei nur 4 Patienten kein Tenofovir in der ART-Medikation enthalten war. Die beiden Gruppen unterschieden sich in den Mittelwerten der Knochendichte signifikant (T-Test $p = 0,006$) bei ei-

nem Mittelwert der T-Score am Schenkelhals von -0,895 in der Tenofovir-Gruppe gegenüber -1,625 in der Nicht-Tenofovir-Gruppe.

Die Knochendichte am Schenkelhals zeigte keine signifikanten Unterschiede je nach Höhe der Viruslast (ANOVA $p = 0,379$).

3.3.4 FRAX

Ein Ziel dieser Arbeit ist es, die Zuverlässigkeit des für die Normalbevölkerung entwickelten WHO-Osteoporoserechner FRAX bei Anwendung in einer HIV-Population zu testen. Da in der untersuchten Kohorte die gemessenen Knochendichten in erheblicher Zahl im osteopenischen Bereich lagen, sollte noch einmal der FRAX-Rechner Anwendung finden – dieses Mal unter Einbeziehung der T-Score in die Berechnung.

Der durchschnittliche Wert des 10-Jahres-Risikos einer Hüftfraktur betrug ohne die DEXA-Messung 0,2 %, wohingegen sie bei Einbeziehung des T-Scores am Schenkelhals bei 1,35 % lag. Dies ist ungefähr eine Risikosteigerung um den Faktor 7. Bei Betrachtung der Ergebnisse bezüglich einer osteoporotischen Fraktur ergab sich ohne Angabe der T-Score ein Mittelwert von 2,7 % und mit Angabe der T-Score ein Mittelwert von 4,1 %. Dies entspricht einer Zunahme um den Faktor 1,5.

Die vom FRAX ermittelten Risiken unter Einbeziehung der T-Score am Schenkelhals unterscheiden sich deutlich von denen ohne Angabe der T-Score. Dies wird auch in Abbildung 30 deutlich, die den Zusammenhang zwischen der Differenz der errechneten FRAX-Frakturrisiken mit und ohne T-Score zum einen und der ermittelten T-Score am Schenkelhals zum anderen darstellt.

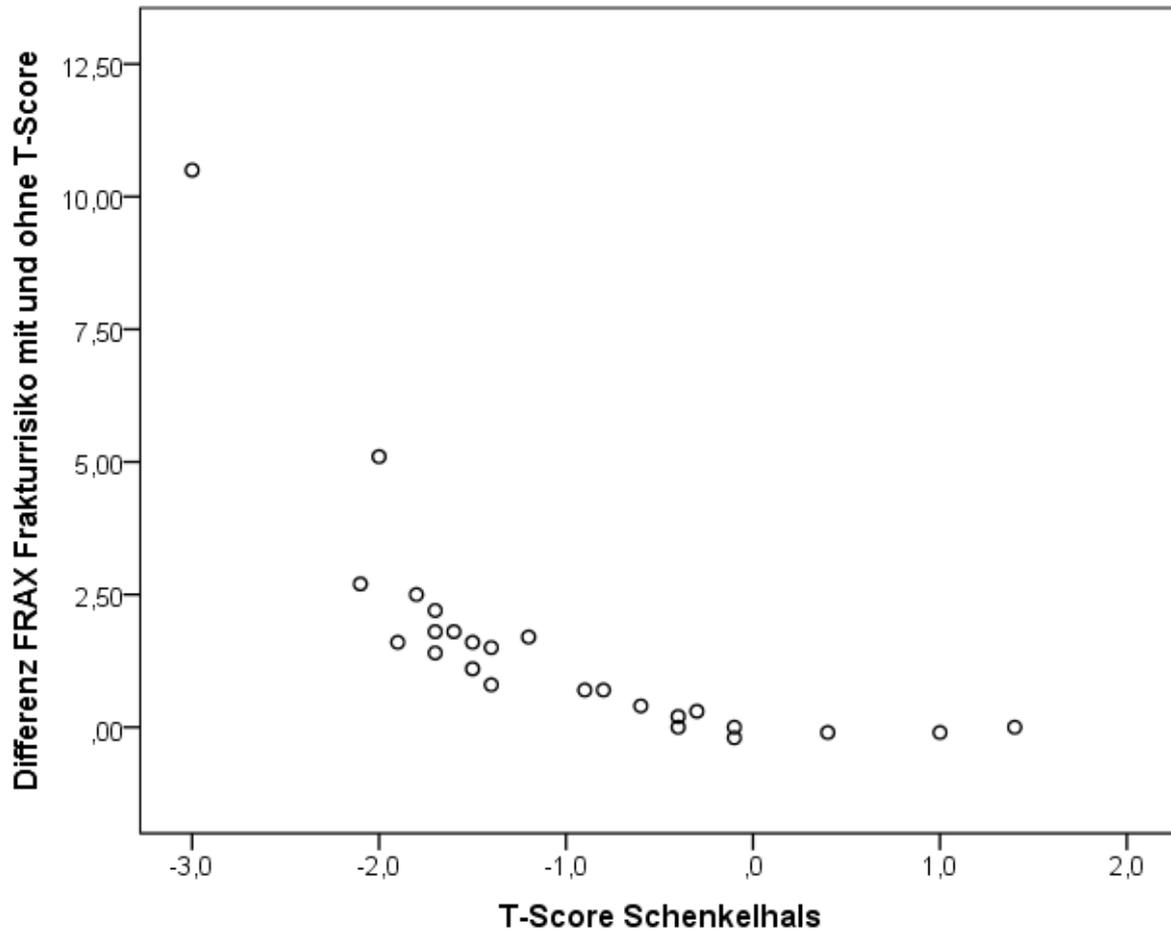


Abb. 30: Darstellung des Zusammenhangs zwischen gemessener T-Score am Schenkelhals und der Unterschiede des mit FRAX ermittelten Frakturrisikos je nach T-Score

Deutlich erkennbar ist, dass, wenn der T-Score im Normalbereich liegt, die Differenz der FRAX-Risiken nahe Null ist. Je niedriger aber der T-Score ausfällt, desto größer werden das absolute Frakturrisiko und die Differenz zwischen den vom FRAX-Rechner ausgegebenen Frakturrisiken mit und ohne Einbeziehung des T-Scores in die Berechnung. Es wird eine exponentielle Risikozunahme mit abnehmendem T-Score deutlich. Nach logarithmischer Transformation der Werte der Y-Achse (Differenz FRAX Fraktur mit und ohne T-Score) ergibt sich die in Abbildung 31 dargestellte Gerade, die den starken exponentiellen Zusammenhang verdeutlicht ($R^2 = 0,896$).

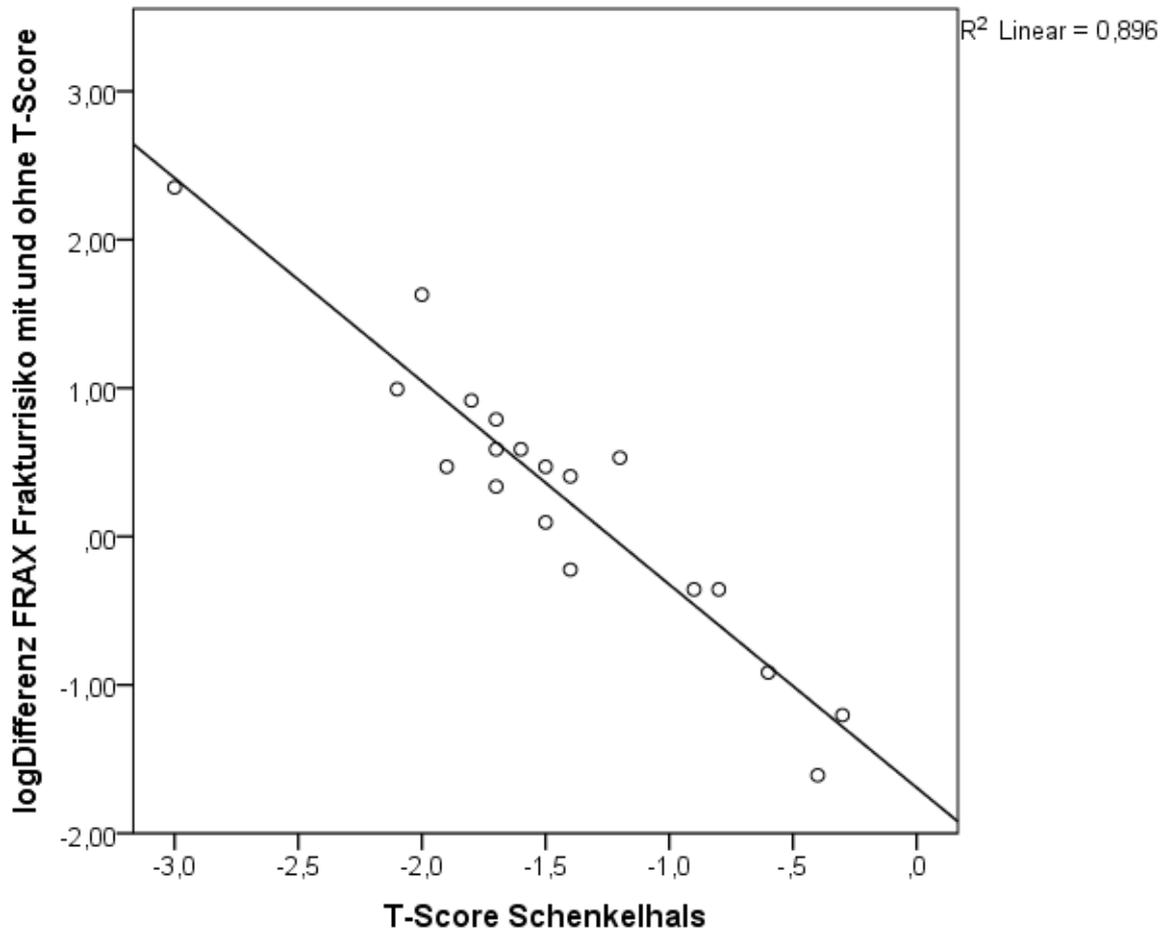


Abb. 31: Darstellung des exponentiellen Zusammenhangs zwischen T-Score-Abnahme und logarithmierter Risikoveränderung

Hierbei wird deutlich, dass der FRAX-Rechner auch ohne die Einbeziehung der Knochendichte dann verlässliche Risikoeinschätzungen liefert, wenn die Knochendichte tatsächlich im Normbereich liegt. Je geringer aber die Knochendichte ausfällt, desto mehr scheint der FRAX-Rechner das tatsächliche Frakturrisiko zu unterschätzen. Unabhängig von HIV-spezifischen Risikofaktoren besteht in einer erniedrigten Knochendichte ein hohes Risiko für eine Fraktur. Fließt diese nicht in die FRAX-Berechnung mit ein, wird das Frakturrisiko automatisch unterschätzt. Dieses Phänomen tritt demnach unabhängig von der HIV-Erkrankung auf. Da in der HIV-Population die Prävalenz einer erniedrigten Knochendichte überdurchschnittlich hoch ist, wie verschiedene Studien zeigen konnten (Amiel et al., 2004; Grund et al., 2009; Huang et al., 2002), hat diese Unterschätzung des Risikos wesentliche Folgen für die Einschätzung des Ergebnisses.

Um einer so deutlichen Unterschätzung des Frakturrisikos durch FRAX vorzubeugen, könnte HIV als eigener Risikofaktor für eine sekundäre Osteoporose angesehen werden. Wird im FRAX das Vorliegen einer sekundären Osteoporose bei allen Patienten (unabhängig vom gemessenen T-Score) bejaht, so liegen die ermittelten Risiken wesentlich näher an den geschätzten Risiken, die unter Berücksichtigung einer T-Score ermittelt wurden. Wurde durchschnittlich ein 10-Jahres-Frakturrisiko für eine generelle osteoporotische Fraktur von 2,7 % ermittelt, lag dieser Wert unter Angabe einer sekundären Osteoporose mit 3,6 % schon wesentlich näher an den durchschnittlichen 3,9 %, die unter Angabe der T-Score ermittelt wurden. Für das Hüftfrakturrisiko ergeben sich ähnliche Verhältnisse, wobei die Annäherung nicht ganz so ausgeprägt ist. Hier steigert sich das Risiko lediglich von 0,2 % auf 0,4 %, während das mit T-Score ermittelte Risiko mit 1,3 % noch wesentlich darüber liegt. Nichtsdestotrotz verdoppelt sich das ausgegebene Risiko unter Annahme einer sekundären Osteoporose und nähert sich so dem tatsächlichen Risiko deutlich an.

4. Diskussion

4.1 Die Kohorte

Die in die Studie aufgenommenen Patienten der Uniklinik Bonn spiegelten die in ganz Deutschland zu findende Verteilung des Infektionsrisikos und der Geschlechterverteilung gut wider (Robert Koch-Institut, 2014). Auffällig war, dass in Bonn anteilig mehr Patienten, nämlich 4 % der Gesamtkohorte, die HIV-Infektion im Rahmen einer Hämophilieerkrankung bzw. einer Transfusion erworben hatten, während dies in Gesamtdeutschland nur bei 0,4 % der Patienten der Fall war. Auch fand sich unter den Studienteilnehmern niemand, der über eine vertikale Infektion Träger des HI-Virus geworden ist.

Zu überprüfen, ob die Zusammensetzung der Stichprobe mit der Grundgesamtheit übereinstimmt, ist für die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die gesamte Population eine wichtige Voraussetzung. Die Aufnahme der Patienten in diese Studie richtete sich danach, ob die Patienten im Zeitraum der Datenerhebung in der Sprechstunde der HIV-Ambulanz erschienen waren. Denkbar wäre die Verfälschung der Repräsentativität dadurch, dass nur Patienten in die Studie eingegangen sind, denen ihre Gesundheit überdurchschnittlich wichtig ist und somit wieder eine besondere Gruppe bilden. Davon ist jedoch nicht auszugehen, da aufgrund der regelmäßigen Kontrollen der HIV-Parameter grundsätzlich eine enge Anbindung an die Ambulanz gegeben ist und der Großteil der Patienten regelmäßig die Sprechstunde besucht.

Eine Kontrollgruppe mit HIV-negativen Individuen war in der vorliegenden prospektiven Studie nicht vorgesehen. Dies liegt insbesondere am explorativen Charakter der Untersuchung. Zu Beginn der Studie war nicht bekannt, inwiefern die Bonner Patienten ein erhöhtes Frakturrisiko oder eine erniedrigte Knochendichte aufwiesen. Auch über den Vitamin D₃-Spiegel lagen keine Informationen vor. Ziel der Arbeit war es dies zu untersuchen und so ggf. weitere Untersuchungen und Maßnahmen einleiten zu können. Im Verlauf ist es sicherlich ratsam eine Langzeitstudie mit HIV-positiven, sowie HIV-negativen Individuen durchzuführen, um die HIV-spezifischen Einflussfaktoren auf die Knochengesundheit noch weiter differenzieren und von Nicht-HIV-abhängigen Faktoren abgrenzen zu können.

4.2 Vitamin D₃

Um einen Überblick über den Vitamin D₃-Haushalt der Bonner HIV-Patienten zu gewinnen, wurden Blutuntersuchungen mit Bestimmung des 25(OH)-Vitamin D₃s vorgenommen. Diese Hormonform gilt allgemein als am besten repräsentativ für den Vitamin D₃-Haushalt und die Langzeitversorgung des Körpers mit Vitamin D₃ (Bischoff-Ferrari, 2009; Holick et al., 2011). Dies erstaunt zunächst, ist schließlich 1,25(OH)-Vitamin D₃ die aktive Form des Hormons. Verschiedene Gründe sprechen dafür, weshalb 25(OH)-Vitamin D₃ besser als 1,25(OH)-Vitamin D₃ als Marker für den Vitamin D₃-Haushalt geeignet ist. Zum Einen ist die Halbwertszeit von 1,25(OH)-Vitamin D₃ mit vier bis sechs Stunden deutlich kürzer als die mit zwei bis drei Wochen angegebene Halbwertszeit der einfach hydroxylierten Hormonvorstufe. Zusätzlich kann, wenn ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vorliegt, der 1,25(OH)-Vitamin D₃- Spiegel im Normbereich oder noch darüber sein, obwohl tatsächlich eine Mangelsituation vorliegt (Holick, 2009). Entsprechend wurde in der vorliegenden Untersuchung 25 OH-Vitamin D₃ als Referenzparameter für den Vitamin D₃-Haushalt verwendet.

In der Literatur werden Vitamin D₃-Werte von mindestens 28-32 ng/ml als notwendig zur Prävention von Knochenkomplikationen angesehen (Dawson-Hughes et al., 2005). Die in unserer Studie erfolgte gestaffelte Unterteilung der Vitamin D₃-Versorgungslage in ausreichende und unzureichende Versorgung sowie moderater und schwerer Mangel entspricht dem Studiendesign zahlreicher klinischer Studien und leitet sich aus den gesundheitlichen Folgen, die aus der jeweiligen Versorgungslage entstehen, her (Holick, 2007; Rodríguez et al., 2009).

Bei der Untersuchung der Vitamin D₃-Versorgungslage der HIV-positiven Patienten in der HIV-Ambulanz der Uniklinik Bonn zeigte sich bei fast 80 % der Patienten Vitamin D₃-Spiegel unterhalb der unteren Referenzgrenze von 30 ng/ml. In der im Jahre 2004 in den USA durchgeführten NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) wurde u.a. die Vitamin D₃-Versorgung der US-amerikanischen Bevölkerung ermittelt. Ungefähr 75 % der getesteten Personen wiesen einen Vitamin D₃-Spiegel unterhalb des Normbereichs und 25-35 % unterhalb von 20 ng/ml auf (Adams und Hewison, 2010). In der Bonner Kohorte waren es 55 % der Studienteilnehmer, bei denen sich der Vitamin D₃-Spiegel <20 ng/ml befand. Im Rahmen der NHANES wurde gezeigt, dass bei 100 % der HIV-positiven Testpersonen niedrige Vitamin D₃-Werte vorlagen (Lake und Adams, 2011). In

der SUN-Studie (Understand the Natural History of HIV and AIDS in the Era of Effective Therapy) wurde lediglich bei 70,3 % der ausschließlich HIV-positiven Studienteilnehmer Vitamin D₃-Spiegel unterhalb von 30 ng/ml gefunden (Dao et al., 2011; Lake und Adams, 2011).

Aufgrund verschiedener Faktoren ist eine direkte Vergleichbarkeit mit US-amerikanischen Daten nur eingeschränkt möglich, da sich die Länder auf unterschiedlichen Breitengraden befinden und auch die ethnische Zusammensetzung der Bevölkerung stark differiert. In Deutschland wurde i.R. der German National Health Interview and Examination Survey 1998 (GNHIES) ebenfalls eine hohe Prävalenz eines Vitamin D₃-Mangels festgestellt. Bei 57% der untersuchten Personen fanden sich Vitamin D₃-Spiegel unterhalb von 20 ng/ml. Eine HIV-positive Subgruppe wurde nicht gebildet.

Das Bonner Ergebnis stimmt trotz mit den US-amerikanischen Daten weitgehend überein. 80 % der HIV-Infizierten in Bonn wiesen Vitamin D₃-Spiegel unterhalb von 30 ng/ml auf. Werte unterhalb von 20 ng/ml, wie sie in der deutschen Studie erhoben wurde, kamen nachgewiesenem Vitamin D₃-Mangel liegt somit zwischen diesen beiden Studienergebnissen und unterstreicht das erhöhte Risiko für einen Vitamin D₃-Mangel bei HIV-Positivität.

4.2.1 Klassische Risikofaktoren für einen Vitamin D₃-Mangel

Als klassische Risikofaktoren für einen Vitamin D₃-Mangel werden eine dunkle Hautfarbe, geringe Sonnenexposition, Adipositas, Malabsorption und ein höheres Lebensalter angesehen (Lips, 2006).

- Hautpigmentierung

Eine dunkle Hautpigmentierung ging in der Bonner Kohorte mit einem erhöhten Risiko für ein niedriges Vitamin D₃ einher. Dies wurde auch in anderen Studien als unabhängiger Risikofaktor festgestellt (Van Den Bout-Van Den Beukel et al., 2008; Mithal et al., 2009). Als Ursache hierfür ist die erhöhte Melaninkonzentration in dunkler Haut zu nennen. Melanin steht als UV-Strahlung absorbierendes Pigment in Konkurrenz mit 7-Dehydrocholesterol, der Vorstufe des Vitamin D₃s. Je höher der Melaningehalt in der Haut ist, desto weniger UV-Strahlung verbleibt für die Aktivierung des 7-Dehydrocholesterols (Norman, 1998). Im Verhältnis zum kutanen Melaningehalt der dunkelhäutigen Patienten der Kohor-

te ist die UV-Strahlung im Bereich des Bonner Breitengrades zu gering, um eine ausreichende Vitamin D₃-Produktion zu gewährleisten. An dieser Stelle ist anzumerken, dass dafür, dass die Bonner Kohorte weniger dunkelhäutige Patienten umfasst als die US-amerikanischen Untersuchungen, die Prävalenz eines niedrigen Vitamin D₃-Spiegels vergleichsweise hoch ist. So waren z.B. in der SUN-Studie 30 % afroamerikanischer und 10 % der Patienten lateinamerikanischer Herkunft (Vellozzi et al., 2009), während in der Bonner Kohorte lediglich 11,9 % aus Afrika und Lateinamerika entstammten. Die Hautfarbe allein scheint keine ausreichende Erklärung für die hohe Prävalenzrate der niedrigen Vitamin D₃-Spiegel zu sein. Sie könnte auch mit anderen Risikofaktoren, die im Rahmen eines Vitamin D₃-Mangelgeschehens bereits formuliert worden sind, zusammenhängen.

- Sonneneinstrahlung

Da der Vitamin D₃-Stoffwechsel in der Haut maßgeblich vom Ausmaß und der Intensität der Sonneneinstrahlung abhängig ist, wird im Winterhalbjahr deutlich weniger Vitamin D₃ gebildet als in den Sommermonaten (Van Den Bout-Van Den Beukel et al., 2008; Holick, 1995). Bei der Interpretation unseres Studienergebnisses ist entsprechend zu beachten, dass im Winterhalbjahr eine noch ausgeprägtere Vitamin D₃-Mangelsituation vorliegen müsste als dies im untersuchten Sommerhalbjahr 2010 der Fall gewesen ist.

Wie in Abbildung 3.15 des Ergebnisteils zu sehen ist, nahm die Prävalenz eines Vitamin D₃-Mangels mit höherem BMI in der Bonner Kohorte zu. Diese Korrelation war zwar schwach, jedoch signifikant. Je höher der BMI der Patienten war, desto niedriger waren die gemessenen Vitamin D₃-Werte im Blut. Dies entspricht den Ergebnissen der Forschergruppe um Dao et al. (2011), die die Risikofaktoren für einen Vitamin D₃-Mangel in einer HIV-Kohorte untersucht haben (Dao et al., 2011). Adipositas als Risikofaktor für einen Vitamin D₃-Mangel ist auch in der Allgemeinbevölkerung beobachtet worden (Lips, 2006). Als Ursache ist am ehesten von einer Sequestrierung von Vitamin D₃ im Körperfett auszugehen (Holick, 2007). Für HIV-Patienten liegen bezüglich der Bedeutung von Adipositas für den Vitamin D₃-Spiegel teils widersprüchliche Studienergebnisse vor (Lake und Adams, 2011; Dao et al., 2011). Viard et al. (2011) teilten das BMI-abhängige Risiko für einen Vitamin D₃-Mangel weiter ein: so waren sowohl Patienten mit einem BMI <18 kg/m² als auch mit einem BMI >25 kg/m² insbesondere gefährdet (Viard et al., 2011). Insgesamt neigen HIV-Patienten zu tendenziell niedrigeren BMI-Werten als die Normalbevölkerung (Lake und Adams, 2011). So betrug der durchschnittliche BMI der deutschen Bevölkerung

im Jahr 2009 25,7 kg/m² (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 2009). Dem gegenüber war der BMI der Bonner Kohorte mit einem Durchschnitt von 24,6 kg/m² niedriger als der Bundesdurchschnitt. Die Anwendung gesamtdeutscher Durchschnittswerte auf HIV-Kohorten sollte folglich mit Vorsicht erfolgen.

- Lebensalter

Ein erhöhtes Lebensalter als Risikofaktor für einen Vitamin D₃-Mangel wird von verschiedenen Autoren angeführt (Dao et al., 2011; Lips, 2006; Wasserman und Rubin, 2010). Als Ursache wird die mit dem Alter abnehmende Fähigkeit der Haut 7-Dehydrocholesterol, eine Vorstufe des Vitamin D₃s, zu bilden, angeführt (Holick, 1995). In der Bonner Kohorte ließ sich ein solcher Zusammenhang nicht feststellen. Im Gegenteil zeigte sich eine schwach positive Korrelation zwischen Alter und Vitamin D₃-Spiegel. Die klinische Relevanz dieser Korrelation (r=0,125) bleibt aufgrund des sehr schwachen Zusammenhangs trotz statistischer Signifikanz fraglich. Auch die Arbeitsgruppe von Van Den Bout-Van Den Beukel (2008) fand in ihrer Untersuchung jüngere Lebensalter mit einem Vitamin D₃-Mangel assoziiert, welcher teilweise durch die v.a. dunklere Hautpigmentierung dieser Gruppe erklärt werden konnte (Van Den Bout-Van Den Beukel et al., 2008). In der Bonner Kohorte unterscheiden sich die durchschnittlichen Lebensalter der dunkelhäutigen jedoch nicht deutlich vom Lebensalter der hellhäutigen Studienteilnehmer (Median 47 Jahre Mitteleuropäer, Median 41,5 Jahre Afrikaner). Es ist möglich, dass bei der Betrachtung des Vitamin D₃-Mangels als multifaktorielles Geschehen andere Aspekte, wie die antiretrovirale Therapie oder auch die Dauer der HIV-Erkrankung das Alter in seiner Bedeutung für die Höhe des Vitamin D₃-Spiegels an Gewicht verlieren lässt.

4.2.2 Weitere Risikofaktoren für einen Vitamin D₃-Mangel

- Geschlecht

Frauen zeigten in der Kohorte einen signifikant niedrigeren mittleren Vitamin D₃-Spiegel als Männer. Die Höhe des Spiegels stand in keinem Zusammenhang zum Alter oder Menopausenstatus der 61 Patientinnen. Dies wurde auch von der Arbeitsgruppe um Van Den Bout-Van Den Beukel et al. (2008) beobachtet. Um spezifische Risikofaktoren für die weiblichen Patientinnen in der Bonner Kohorte zu erfassen, müssten weitere Studien zum

Thema Freizeitverhalten, kulturell-religiöse Lebensgewohnheiten wie z.B. Verschleierung und auch ein Sexualhormonstatus erhoben werden.

- Sportliche Aktivität

In der Bonner Kohorte konnte festgestellt werden, dass der Vitamin D₃-Spiegel in Abhängigkeit von der sportlichen Aktivität anstieg. So zeigte sich dieser Trend schon bei ein- und zweimaligem Sport in der Woche und war zwischen dreimaligem Sporttreiben und gar keiner sportlichen Aktivität signifikant. Auch in der SUN-Studie war eine geringe sportliche Aktivität mit einem erhöhten Risiko für einen Vitamin D₃-Mangel assoziiert worden (Lake und Adams, 2011). Es scheint folglich nicht nur so zu sein, dass körperliche Aktivität zu einer Bewahrung der Knochenmasse beiträgt (Mondy und Tebas, 2003) und somit eine wirkungsvolle Osteoporoseprävention leistet (Venhoff und Walker, 2014), sondern dass sie auch einen positiven Effekt auf die Vitamin D₃-Versorgungslage hat. Auch von anderen Autoren konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an sportlicher Betätigung das Risiko für eine Vitamin D₃-Mangelversorgung erhöht (Dao et al., 2011). In unserer Studie ist nicht erfasst worden, in welcher Form der Sport ausgeübt wurde. Es könnte folglich sein, dass wenn es sich hauptsächlich um Außensport gehandelt hat, die höheren Vitamin D₃-Werte lediglich mit einer höheren UV-Exposition zusammenhängen. In folgenden Studien könnte ein Schwerpunkt auf die Konkretisierung und den Umfang der sportlichen Aktivität gelegt werden.

- Infektionsrisiko

Die Höhe der Vitamin D₃-Spiegel unterschied sich zwischen den Gruppen des Infektionsrisikos. Für Personen mit endemischem Infektionsrisiko wurden die niedrigsten Spiegel gemessen. Dies war nicht verwunderlich, weil darunter insbesondere die Patienten mit dunkler Hautpigmentierung fielen. In der Bonner Kohorte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Höhe des Vitamin D₃-Spiegels zwischen den anderen Infektionsrisikogruppen.

Aus einer Schweizer Kohorte war eine Assoziation eines aktiven IVDA mit erniedrigten Vitamin D₃-Spiegeln berichtet worden (Mueller et al., 2010). In der Bonner Kohorte zeigte sich zumindest kein Zusammenhang zwischen dem Infektionsrisiko Drogenabusus und der Höhe der Spiegel. Jedoch kann natürlich nicht davon ausgegangen werden, dass nur, weil die HIV-Infektion auf diesem Transmissionsweg erfolgte auch noch ein aktiver Dro-

genabusus besteht. Dies müsste im Rahmen einer weiteren Studie genauer erfasst werden, um valide Aussagen zu diesem spezifischen Risiko treffen zu können.

- HIV selbst

Auffällig an der Bonner Kohorte ist die hohe Prävalenz niedriger Vitamin D₃-Spiegel, weshalb die Frage nach der Rolle der HIV-Infektion selbst an diesem Geschehen nahe liegt. Die chronische HIV-Infektion führt zu einer anhaltenden Entzündungsreaktion. Verschiedene Mediatoren (IL-1, TNF- α) werden aufgrund der Infektion vermehrt freigesetzt (Ofotokun et al., 2012). Direkte Effekte des HI-Virus auf den Vitamin D₃-Haushalt konnten bisher nicht nachgewiesen werden. Es wird jedoch vermutet, dass die oftmals niedrigen 1,25(OH)-Vitamin D₃-Werte durch den erhöhten Spiegel an TNF- α erklärt werden könnte. TNF- α fungiere, so die Annahme, als ein Inhibitor der renalen 1- α -Hydroxy-lase, und könne somit für die niedrigen 1,25(OH)-Vitamin D₃-Spiegel verantwortlich zeichnen (Van Den Bout-Van Den Beukel et al., 2008). Auch könnte ein erhöhter Verbrauch von 1,25(OH)-Vitamin D₃ im Rahmen der gesteigerten Proliferation und Reifung von T-Lymphozyten im Falle einer HIV-Erkrankung für evtl. niedrigere Spiegel verantwortlich gemacht werden (Villamor, 2006). Selbst wenn keine Daten bezüglich des Zusammenhangs dieser Phänomene zu 25(OH)-Vitamin D₃ vorliegen, ist es durchaus denkbar, dass auch der 25(OH)-Vitamin D₃-Spiegel aufgrund des erhöhten T-Lymphozytenumsatzes erniedrigt sein könnte. In der Bonner Kohorte zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe der CD4-Zellzahl und dem Vitamin D₃-Spiegel. Auch bei denjenigen Patienten, die CD4-Zellzahlen unterhalb der Normgrenze von 500 Zellen/ μ l aufwiesen, fanden sich nicht gehäuft niedrige Vitamin D₃-Spiegel. Ebenfalls stand die Viruslast in keinem Zusammenhang mit dem Vitamin D₃-Status der Bonner Probanden. Beides kann der Multifaktorialität der Vitamin D₃-Mangelversorgung geschuldet sein oder auch mit einer zu geringen Auswirkung auf den Vitamin D₃-Spiegel erklärt werden.

- CDC-Stadium

Im Zusammenhang mit dem Vitamin D₃-Spiegel ist das Stadium der HIV-Erkrankung von großem Interesse. In der Bonner Kohorte befanden sich zum Zeitpunkt der Erhebung 30 % der Patienten in einem AIDS-definierenden Stadium der Erkrankung. Zwischen den einzelnen Stadien und auch zwischen Non-AIDS- und AIDS-Stadien zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf den Vitamin D₃-Spiegel. Viard et al. (2011) stellten im

Rahmen der EuroSIDA-Studie fest, dass Patienten, die zum Studienbeginn einen Vitamin D₃-Spiegel < 12 ng/ml aufwiesen ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung von AIDS, aber auch von weiteren AIDS-assoziierten Komplikationen im Zeitraum des 14-jährigen Follow-ups aufwiesen (Viard et al., 2011). Die Bonner Kohortenstudie ist als Querschnittsstudie angelegt, weshalb solche Aussagen aufgrund des Studiendesigns nicht möglich sind. Es unterstreicht aber noch einmal mehr, dass eine Normalisierung des Vitamin D₃-Spiegels gerade für die HIV-Population von großer Wichtigkeit ist, um die krankheitsspezifische Progression zu verhindern.

- Antiretrovirale Therapie

Ein zentraler Aspekt einer Studie zum Thema HIV ist die antiretrovirale Therapie. In diesem Sinne war die Feststellung von Zusammenhängen zwischen HAART und Vitamin D₃-Spiegel von großer Wichtigkeit. Die HAART-naiven Patienten unterschieden sich in der Bonner Kohorte in der Höhe des Vitamin D₃-Spiegels nicht signifikant von denen unter einer antiretroviralen Therapie, was u.a. auch an der hohen Helferzellzahl der naiven Patienten gelegen haben könnte. Auch die Dauer der HAART zeigte keinen Einfluss auf den Vitaminstatus. Wiederholt wurde festgestellt, dass die antiretroviralen Medikamente in unterschiedlichem Ausmaß in den Vitamin D₃-Metabolismus eingreifen. So sind insbesondere PIs und NNRTIs für die Beeinflussung der CYP450 Enzyme bekannt (Van Den Bout-Van Den Beukel et al., 2008). Dass sich keine Unterschiede in der Höhe der Vitamin D₃-Spiegel zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten in der Bonner Kohorte ergaben, ist u.a. damit zu erklären, dass nur 7 % der Patienten HAART-naiv waren. Hiermit ergibt sich nur eine sehr kleine Vergleichsgruppe zu den therapierten Patienten.

Aus der Klasse der NNRTIs konnte allein bei Nevirapin ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Vitamin D₃-Spiegels in der Bonner Studie gezeigt werden. Es war das einzige Medikament, bei dem sich unter Einnahme niedrigere Vitamin D₃-Werte fanden. In der Literatur sind immer wieder niedrige Vitamin D₃-Spiegel unter Gabe von NNRTIs beschrieben worden (Wasserman und Rubin, 2010). Dabei wurde bisher ein besonderer Schwerpunkt auf der hohen Vitamin D₃-Mangelprävalenz unter Efavirenz-Gabe gelegt (Allavena et al., 2012; Childs et al., 2012; Dao et al., 2011; Welz et al., 2010). Pharmakodynamisch führt Efavirenz zu einer reduzierten Expression von P450 (CYP)2R1 – der Vitamin D-25-Hydroxylase (Ellfolk et al., 2009). Darüber hinaus konnte gezeigt werden,

dass Efavirenz CYP24A1 induziert, das zu einem vermehrten Abbau von 25(OH)-Vitamin D₃ und von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ zu wasserlöslicheren Formen führt (Childs et al., 2012). Dies bedeutet, dass zum Einen weniger 25(OH)-Vitamin D₃ als Vorstufe des aktiven 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ gebildet wird und zum Anderen, dass beide Formen schneller in ihre inaktiven Metabolite abgebaut werden. Nevirapin, als Mitglied der NNRTI-Gruppe, weist ähnliche Eigenschaften wie Efavirenz auf, jedoch wurde es bisher weniger häufig im Zusammenhang mit einem Vitamin D₃-Mangel gesehen. In der Bonner Kohorte allerdings zeigten sich signifikant niedrigere Vitamin D₃-Werte bei Nevirapin und nicht bei Efavirenz. Ein Grund dafür könnte natürlich die geringe Probandenzahl sein, die diese Therapie zum Zeitpunkt der Erhebung erhalten haben. Bei Efavirenz waren es 22 und bei Nevirapin 29 Patienten. Aufgrund der Datenlage spricht einiges dafür, unter Einnahme von NNRTIs ein regelmäßiges Vitamin D₃-Screening durchzuführen.

Auch der Wirkstoff Abacavir aus der Substanzklasse der NRTIs zeigte signifikante Unterschiede, jedoch ist dieses Ergebnis aufgrund der zu geringen Fallzahlen wenig verlässlich. NRTIs sind im Zusammenhang mit Vitamin D₃-Wertveränderungen bisher in der Literatur nicht in Erscheinung getreten.

Aus der Gruppe der PIs, zeigte sich in der Bonner Untersuchung Lopinavir in Tablettenform signifikant mit einem erniedrigten Vitamin D₃-Spiegel assoziiert. Auffällig war, dass Lopinavir in Kapselform diese Signifikanz nicht aufwies. Der pharmakologische Unterschied dieser beiden Darreichungsformen liegt darin, dass die Tablettenform hydrophil, während die Kapselform lipophil ist. Aus diesem Unterschied ist jedoch nicht hinreichend der Einfluss auf den Vitamin D₃-Spiegel zu erklären. Die Durchführung einer gezielten Untersuchung, die die Frage nach dem Zusammenhang von Lopinavirdarreichungsform und der Höhe des Vitamin D₃-Spiegels näher betrachtet, wäre empfehlenswert.

PIs werden in der Leber über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert. Sie führen zu einer Enzyminduktion, sowie zu einer kompetitiven Hemmung (Wasserman und Rubin, 2010). Alle Vitamin D₃-metabolisierenden Enzyme gehören der Gruppe der Cytochrom P450 Monooxygenasen an (Cozzolino et al., 2003). Somit kann es zu einer Hemmung der hepatischen 25-Hydroxylierung der Vitamin D₃-Vorstufe kommen und somit einen Vitamin D₃-Mangel herbeiführen oder verstärken (Wasserman und Rubin, 2010). Es empfiehlt sich auch bei Patienten, bei denen ein PI Teil der HAART ist, regelmäßig Vitamin D₃-Spiegel zu bestimmen.

4.2.3 Die Vitamin D₃-Substitution

Zwischen den Probanden, die eine Vitamin D₃-Substitutionstherapie erhielten und denjenigen, die keine Ergänzungspräparate einnahmen, zeigte sich ein signifikanter Unterschied bezüglich der Höhe des Vitamin D₃-Spiegels. Es wiesen zwar noch 69,2 % der substituierten Patienten Vitamin D₃-Werte unterhalb der unteren Referenzbereichsgrenze von 30 ng/ml auf, jedoch war dieser Anteil deutlich niedriger als bei den Personen ohne Substitutionstherapie. Dass keiner der Patienten einen schweren Vitaminmangel aufwies, d.h., dass alle substituierten Patienten Vitamin D₃-Werte oberhalb von 10 ng/ml zeigten, unterschied sie deutlich von der Gruppe der Nicht-Substituierten. Über die Dauer der Vitamin D₃-Substitutionstherapie lagen keine Informationen vor. Bech et al (2012) zeigten in einer Monocenterstudie für Patienten unter Tenofovirtherapie, dass nach einem Jahr einer hochdosierten Cholecalciferoltherapie eine Normalisierung des Vitamin D₃-Spiegels in 91 % der Fälle gelang (Bech et al., 2012). Diese Patienten erhielten alle Tenofovir im Rahmen der HAART. Eine Übertragung dieses Ergebnisses auf die Bonner Kohorte ist dahingehend eingeschränkt, dass nicht alle Patienten in Bonn Tenofovir als Teil ihrer Therapie aufweisen. Immerhin bei 57,8 % der Bonner HIV-Patienten ist Tenofovir Teil der HAART, weshalb zumindest für diesen Anteil eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse angenommen werden kann. Da die beschriebene Studie eine geringe Fallzahl aufwies, sind sicherlich weitere Studien notwendig, um unter kontrollierten Bedingungen über einen definierten Zeitraum den Effekt und die Sinnhaftigkeit einer Substitutionstherapie bei HIV-Infizierten zu untersuchen, da diesbezüglich noch zu wenige Daten vorliegen (Spector, 2011). Bei den Bonner Studienteilnehmern bleibt im Ungewissen, ob die Substitutionstherapie ausreichend lange gegeben wurde, als der Vitamin D₃-Spiegel gemessen wurde. Bei Bech et al. (2012) trat die Normalisierung der Vitamin D₃-Spiegel erst im Verlauf eines Jahres ein (Bech et al., 2012).

Bemerkenswert bleibt bis dahin die Tatsache, dass trotz Substitutionstherapie viele Bonner Patienten keinen normalen Vitamin D₃-Wert vorweisen konnten.

Die klinische Wirksamkeit einer Substitutionstherapie ist umstritten. Childs et al. (2012) verweisen auf Studien, in denen es bei einer Steigerung der Calcium- und Vitamin D₃-Aufnahme zu keiner deutlichen Reduzierung eines Knochenmasseverlustes kam. Dem widersprechen jedoch andere Ergebnisse, bei denen eine Zunahme der Knochendichte im Rahmen einer Calcium- und Vitamin D₃-Substitution bei HIV-Infizierten unter einer stabili-

len HAART und mit einer niedrigen Knochendichte verzeichnet wurde (Bech et al., 2012; Stone et al., 2010).

Selbst wenn widersprüchliche Studienergebnisse bezüglich der Wirkung einer Substitutionstherapie auf die Knochendichte vorliegen (Childs et al., 2012), bleibt festzuhalten, dass eine Normalisierung des Vitamin D₃-Spiegels zusätzlich zu den Einflüssen auf den Knochen auch noch weitere positive Folgen mit sich bringt (Childs et al., 2012; Lake und Adams, 2011). So konnte nachgewiesen werden, dass ein schwerer Vitamin D₃-Mangel in einem starken Zusammenhang mit AIDS-Ereignissen und der Gesamtmortalität stand (Viard et al., 2011). Stürze und Frakturen wurden seltener bei höheren Vitamin D₃-Spiegeln beobachtet (Bischoff-Ferrari et al., 2006).

Die Erkenntnisse zahlreicher Studien sind in die aktuelle EACS (European AIDS Clinical Society)-Leitlinie zum Thema Vitamin D₃ eingeflossen. Bei Vitamin D₃-Spiegeln von <20 ng/ml wird eine Substitutionstherapie empfohlen. Hierbei soll zunächst für einige Wochen eine Hochdosis- und im Anschluss eine Erhaltungstherapie durchgeführt werden. Als Ziele werden Spiegel über 20 ng/ml und ein normwertiges Parathormon angestrebt (Clumbeck et al., 2013). 20 ng/ml markiert auch im Studiendesign der Bonner Kohorte den Grenzwert zwischen unzureichender Versorgung und manifestem Vitamin D₃-Mangel.

Gemäß den obigen Ausführungen. Erscheint es aus verschiedenen Gründen sinnvoll einen Vitamin D₃-Mangel auszugleichen. Dies sollte jedoch nach einem strukturierten Protokoll und Verlaufskontrollen des Vitamin D₃-Spiegels erfolgen. Da es sich um ein sicheres Verfahren handelt, kann die Therapieindikation vergleichsweise großzügig gestellt werden (Lake und Adams, 2011).

4.2.4 Serum- und Urinelektrolyte und Vitamin D₃

In der Bonner Kohorte befand sich der gemessene Calciumwert im Serum bei der überwiegenden Anzahl der Patienten im Normbereich. Lediglich 7,1 % der Patienten wiesen eine Hypokalzämie auf, wobei die Calciumwerte insgesamt eher im unteren Referenzbereich lagen. Dies passt zu den niedrigen in der Kohorte gemessenen Vitamin D₃-Spiegeln. Eine Korrektur bezüglich der Serumalbuminkonzentration erfolgte nicht. Klinisch zeigt sich eine niedrige Eiweißkonzentration bei HIV-Patienten meist in Form eines Wasting-Syndroms (Kuehn et al., 1999), das wir anamnestisch über den mindestens 10 %-igen Gewichtsverlust miterfasst haben. Bei keinem der Patienten lag ein Wasting-Syndrom vor,

weshalb auch zunächst nicht von einem erniedrigten Albuminwert auszugehen ist. Eine Korrelation zwischen der Höhe der Calciumspiegel und der Vitamin D₃-Werte wurde nicht beobachtet.

Die Patienten, die für den zweiten Schritt der Studie ausgewählt wurden, sollten eine 24-stündige Urinsammlung durchführen, in der die Exkretion verschiedener Elektrolyte untersucht wurde. Als Zeichen eines Vitamin D₃-Mangels mit nachfolgendem sekundären Hyperparathyreoidismus kann eine gesteigerte Phosphatausscheidung in Kombination mit einer vermehrten Calciumreabsorption aus dem Harn angesehen werden. Parathormon führt zu diesen beiden Mechanismen (Al-Azem und Khan, 2012). Da sämtliche Urin- und Serumwerte der Knochenresorption zirkadianen Schwankungen unterliegen, wählten wir den 24-Stunden-Sammelurin als verlässliche Untersuchungsmethode (Unnanuntana et al., 2010).

In unserer Kohorte fand sich ein spiegelbildliches Muster von Calcium- und Phosphatausscheidung. Bei den Studienteilnehmern, die Urin gesammelt und abgegeben hatten, lag auch ein relevanter Vitamin D₃-Mangel mit Werten von < 20 ng/ml vor. Es zeigte sich, dass die Elektrolytausscheidung tendenziell dem Muster eines beginnenden sekundären Hyperparathyreoidismus entsprach. Aufgrund der geringen Zahl derjenigen, bei denen eine Urinuntersuchung durchgeführt werden konnte, ist jedoch dieses Ergebnis in seiner Repräsentationsfähigkeit stark eingeschränkt. Es gibt jedoch einen Hinweis darauf, dass der Calciumphosphatstoffwechsel bei den Probanden möglicherweise gestört ist.

Diese indirekte Methode der Bestimmung eines Hyperparathyreoidismus kann die Schwierigkeiten, die mit einer Relation des Vitamin D₃-Spiegels zum Serumparathormonspiegel entstehen, teilweise vermeiden. Laut einiger Autoren eignet sich der Serumparathormonspiegel nicht gut zur Korrelation zum optimalen Vitamin D₃-Spiegel, weil er abhängig vom Tageszeitpunkt, der Nierenfunktion, der körperlichen Aktivität u.a. in seiner Höhe schwanken kann (Bischoff-Ferrari et al., 2006). In einer folgenden Studie könnten Parathormonspiegel ergänzend bestimmt werden, um eine Beurteilbarkeit ihrer Validität und Aussagekraft vornehmen zu können.

4.3 Frakturen

Die Erhebung einer Frakturanamnese war in der Studie von besonderer Bedeutung – lieferte sie schließlich weitere Indizien für das Vorliegen von Störungen im Knochenstoffwechsel. 13,2 % der befragten Patienten gaben eine Fraktur in der Vergangenheit an. Obwohl diese Zahl Unsicherheiten bezüglich des genauen Unfallhergangs lässt, kann doch angenommen werden, dass nicht bei allen Frakturen ein adäquates Trauma zugrunde lag. Triant et al. (2008) erhoben in einer populationsbezogenen Studie in den USA die Frakturprävalenz bei HIV-Infizierten gegenüber Nicht-HIV-Infizierten. Dabei zeigte sich, dass HIV-Infizierte häufiger Frakturen erlitten hatten als gesunde Probanden. Die Prävalenz der HIV-Infizierten mit einer Fraktur betrug 2,9 % Patienten gegenüber 1,8 % bei den Nicht-HIV-Infizierten (Triant et al., 2008). Werden nun die Zahlen aus der Erhebung der Bonner Kohorte entsprechend umgerechnet, dann entfallen auf 100 HIV-Infizierte sogar 13 Personen, die eine Fraktur in der Anamnese angaben. Damit weisen in Bonn wesentlich mehr Patienten eine Fraktur auf als in der US-amerikanischen Studie. Anzumerken bleibt allerdings, dass in zukünftigen Studien der Frakturmechanismus detaillierter erhoben werden sollte, um Frakturen ohne adäquates Trauma im Sinne einer osteoporotischen Fraktur sicher identifizieren zu können.

In unserer Untersuchung zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Höhe des Vitamin D₃-Spiegels und einer stattgehabten Fraktur. Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D₃ wird von vielen Autoren als eine wirksame Prophylaxe von Stürzen und Frakturen angesehen (Bischoff-Ferrari et al., 2006; Leidig-Bruckner et al., 2012). Selbst wenn in der Bonner Kohorte keine Korrelation zu erkennen war, gibt es genug Indizien, die dafür sprechen, dass ein Vitamin D₃-Spiegel innerhalb des Referenzbereiches einen Beitrag zur Frakturprophylaxe leistet. Es sind jedoch noch mehr Studien nötig, die die genauen Zusammenhänge von Vitamin D₃, Frakturen und Stürzen untersuchen.

4.4 Knochendichte

Ein bemerkenswertes Ergebnis ist die hohe Prävalenz einer verminderten Knochendichte unter den Bonner Studienteilnehmern. 56 % wiesen am Schenkelhals und 48 % in Höhe der Lendenwirbelsäule T-Score-Werte unterhalb von -1 auf. Bei der Interpretation dieses Ergebnisses ist zu beachten, dass die Auswahl der Probanden für den zweiten Schritt der Studie als Zufallsstichprobe aus einer nach bestimmten Kriterien erfolgte (Zufallsauswahl

von 60 männlichen Probanden mit erniedrigtem Vitamin D-Spiegel, normalem BMI, jünger als 75 Jahre, keine Glukokortikoidtherapie, kein Alkoholabusus und ohne Vitamin D₃-Substitution). Ein niedriges Vitamin D₃ ist von verschiedenen Autoren mit einer erniedrigten Knochendichte assoziiert worden (Dolan et al., 2006; Yin et al., 2010). In der NHANES-Studie wurde sogar ein direkter Zusammenhang von reduzierter Knochendichte an der Hüfte und dem Vitamin D₃-Spiegel hergestellt (Adams und Hewison, 2010).

Auch direkte Auswirkungen des HI-Virus auf den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte sind wahrscheinlich. So konnten Cotter et al. (2008) einen durch die HIV-1 Glykoproteine (p55-gag und gp120) reduzierten Calciumeinbau, sowie eine verminderte Aktivität der alkalischen Phosphatase und der Osteoblasten experimentell nachweisen (Cotter et al., 2007, Cotter et al., 2008). Auch direkte Auswirkungen auf die Osteoklastengenese wurden diskutiert (Gutiérrez und Masiá, 2011). Dem widersprechend konnten Grund et al. (2009) keinen Zusammenhang zwischen einer hoher Viruslast und einer verminderten Knochendichte feststellen (Grund et al., 2009). In der Bonner Studiengruppe ließ sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Höhe der Viruslast und der Knochendichte am Schenkelhals feststellen. Eine valide Interpretation dieses Ergebnisses ist jedoch bei der geringen Studienteilnehmerzahl nur sehr eingeschränkt möglich.

Tenofovir zeigte sich in verschiedenen Studien als mit einer erniedrigten Knochendichte in Zusammenhang stehend (Cotter und Powderly, 2011; Grund et al., 2009; Childs et al., 2012). In der Bonner Kohorte erhielten 21 der 25 Patienten, bei denen ein DEXA-Scan durchgeführt wurde, Tenofovir. Die beiden Gruppen unterschieden sich in den Mittelwerten der Knochendichte signifikant, wobei die Nicht-Tenofovirgruppe eine niedrigere Knochendichte aufwies als die Tenofovirgruppe. Aufgrund der geringen Patientenzahl ist die Verwertung der vorliegenden Daten nur sehr eingeschränkt möglich. Es liegen keine Informationen vor, weshalb z.B. die Nicht-Tenofovirgruppe kein Tenofovir erhielt. Möglicherweise war eine bekannte Knochen- oder Nierenerkrankung der Grund für eine alternative Therapie.

Nicht nur Tenofovir-enthaltende Therapieregimes sind mit einer Verminderung der Knochendichte aufgefallen, sondern jede Form der antiretroviralen Therapie, wobei Tenofovir die Knochendichte etwas stärker zu reduzieren scheint als andere Medikamente (Childs et al., 2012; Grund et al., 2009). Als Grund für den Knochenabbau kann eine Steigerung des

Knochenumsatzes angesehen werden (Childs et al., 2012). Verschiedene Longitudinalstudien untersuchten die Knochendichte vor und nach Beginn einer antiretroviralen Therapie. Hierbei zeigte sich, dass der Knochenmasseverlust innerhalb des ersten Jahres am stärksten ausgeprägt war und nach dieser Zeit ein Plateau erreichte (Cotter und Powderly, 2011; Mondy et al., 2003; Grund et al., 2009). Verluste der Knochendichte lagen im Bereich von 2-6 % nach Beginn der ART (Brown et al., 2009; Childs et al., 2012). Die Patienten der Bonner Kohorte erhielten alle eine antiretrovirale Therapie zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung. Als eine der möglichen Ursachen für die hohe Prävalenz eines T-Scores unter -1 ist die antiretrovirale Therapie nach den oben genannten Ergebnissen anzusehen.

Dass es sich bei der Tenofovir-induzierten Knochendichtereduktion vielmehr um eine Form der Osteomalazie als um eine Osteoporose handeln könnte, wurde bereits vermutet (Castillo und Tarantal, 2002). Sollte diese Hypothese zutreffen, dann rückt die Bedeutung des Vitamin D₃-Substitution erneut in den Fokus, weil ein Vitamin D₃-Mangel ebenfalls zum Krankheitsbild der Osteomalazie führen kann. Durch eine effektive Substitutionstherapie könnte das Risiko dieser Knochenerkrankung vermutlich gesenkt werden.

Deutsche Daten bezüglich der durchschnittlichen Knochendichte von Männern im Alter von ca. 45 Jahren lagen nicht vor. Verschiedene Studien konnten jedoch zeigen, dass HIV-positive Männer deutlich erniedrigte Knochendichten gegenüber Kontrollgruppen aufwiesen (Amiel et al., 2004; Grund et al., 2009; Huang et al., 2002). Die dort untersuchten Probanden waren im Durchschnitt etwas jünger als die in dieser Studie untersuchten Personen. Bei keiner der Studien lag jedoch der Prozentsatz derjenigen, die eine erniedrigte Knochendichte aufwiesen und HIV-negativ waren, höher als 36 %. Damit lag unser Ergebnis noch immer deutlich über dem der HIV-negativen Population. In einer australischen Querschnittsstudie wurde ebenfalls die Knochendichte HIV-positiver Männer untersucht. Interessanterweise fanden sich ähnliche Ergebnisse wie in der Bonner Kohorte: 47 % der Probanden wiesen eine Osteoporose oder Osteopenie auf (Calmy et al., 2009).

Dies unterstreicht noch einmal das in den vorigen Abschnitten erläuterte: HIV und die damit verbundenen Umstände wie Medikamentennebenwirkungen und Vitamin D₃-Mangel scheinen ein erhöhtes Risiko für eine erniedrigte Knochendichte mit sich zu bringen.

4.5 Der FRAX-Rechner in seiner Anwendbarkeit in der HIV-Population

Die in der Bonner Kohorte festgestellten Differenzen zwischen Risikoeinschätzung mithilfe des FRAX-Rechners mit und ohne Einbeziehung des T-Scores wurden in ähnlicher Form im HIV-Kontext auch von anderen Autoren beobachtet (Calmy et al., 2009; Gazzola et al., 2010). Die Arbeitsgruppe von Calmy et al. (2009) postulierte, dass der FRAX-Score ohne BMD nicht ausreichend in der Lage sei zwischen Patienten mit und ohne erhöhtem Frakturrisiko zu unterscheiden. So veränderte sich das Risiko einer Hüftfraktur ohne BMD von 0,4 % zu 0,9 % unter Einbeziehung des gemessenen T-Scores. Dies entspricht immerhin einer Steigerung des Risikos um den Faktor 2,25 (Calmy et al., 2009). In unserer Untersuchung erhöhte sich das errechnete Risiko sogar um den Faktor 7. Ähnliches zeigte sich auch im Bezug auf das Risiko einer osteoporotischen Fraktur (Calmy et al., 2009).

Im FRAX-Rechner kommen ausschließlich klassische Risikofaktoren für Osteoporose zum Tragen. Besondere HIV-bezogene Risikofaktoren finden im verwendeten Algorithmus keine Berücksichtigung, obwohl verschiedene Untersuchungen gezeigt haben, dass HIV selber und die HAART mit einer verminderten Knochendichte in Verbindung stehen (Warriner und Mugavero, 2010; Ofotokun und Weitzmann, 2010). Entsprechend erfolgt durch den FRAX-Rechner eine konservative Risikoabschätzung für HIV-Infizierte. Calmy et al. (2009) vergleichen die chronische HIV-Infektion mit der Situation einer rheumatoiden Arthritis: in beiden Fällen liege eine chronische Entzündungsreaktion vor, die einen Risikofaktor für Knochenfrakturen darstelle (Calmy et al., 2009).

Gazzola et al. (2010) ergänzten die festgestellte Risikounterschätzung um die Anmerkung, dass selbst, wenn HIV im FRAX als Ursache für eine sekundäre Osteoporose gewertet werde, noch immer eine Unterschätzung des tatsächlichen Risikos vorliege (Gazzola et al., 2010). In unserer Untersuchung zeigte sich zwar eine Anpassung des errechneten Risikos, jedoch persistierte die Differenz zwischen der 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit ohne Angabe der Knochendichte und der errechneten Wahrscheinlichkeit mit Angabe der Knochendichte – wenn auch in weniger ausgeprägter Form. Die Anwendung des FRAX-Rechners in der HIV-Kohorte in seiner Standardform führt zu einer ausgeprägten Risikounterschätzung, wenn die Knochendichte nicht angegeben wird. In dieser Form sollte der FRAX-Rechner nicht im HIV-Kontext verwendet werden. Wird HIV als Ursache einer sekundären Osteoporose angesehen und im Rechner angegeben, dann ist der FRAX-Rechner als Abschätzung eines Frakturrisikos auch ohne Angabe der Knochendichte deutlich besser für die HIV-Population geeignet.

Die National Osteoporosis Foundation (NOF) in den USA reagierte bereits in ihrer Osteoporose Leitlinie für das Jahr 2013 auf die neuen Erkenntnisse über den Zusammenhang von HIV-Infektion und Knochengesundheit. Sie erkennt in der Leitlinie die HIV-Infektion als Risikofaktor an und empfiehlt sie unter „andere Risikofaktoren“ in den FRAX-Rechner zu integrieren (Venhoff und Walker, 2014).

Als zusätzliches Problem, so führten Calmy et al an, sei der FRAX-Rechner nicht für junge HIV-positive Personen validiert (Calmy et al., 2009). In der Tat wird beim FRAX-Rechner das Mindestalter mit 40 Jahren angegeben. Eine Risikoberechnung für Personen unterhalb dieser Grenze berücksichtigt nicht das tatsächliche Alter. Dies ist bei der Untersuchung im HIV-Kontext von besonderer Relevanz, weil auch gerade jüngere Menschen von dieser Infektionskrankheit betroffen sind. (Yin et al., 2010)

Das FRAX-Tool der WHO wird häufig als Screeningmethode für Knochenstoffwechselstörungen in HIV-Populationen angewendet (Calmy et al., 2009). Möchte man den FRAX-Rechner aufgrund seiner einfachen Verfügbarkeit zur Frakturrisikoabschätzung benutzen, so sollten jedoch zusätzliche Aspekte mit in die Auswertung einbezogen werden, um die Indikation für weitere Maßnahmen, wie eine DEXA-Untersuchung, zuverlässig stellen zu können. Auf die Angabe von HIV als Form der sekundären Osteoporose sollte bei Verwendung des FRAX-Rechners geachtet werden.

Grundsätzlich ist der FRAX-Rechner ein gutes Screeningtool, um mit und ohne Angabe einer gemessenen Knochendichte Patienten zu entdecken, die ein erhöhtes Frakturrisiko aufweisen (Kanis et al., 2011). Kanis et al. sprechen von der Angabe eines T-Scores als eine optionale weitere Information zur Errechnung eines Frakturrisikos. In den dem FRAX-Algorithmus zugrunde liegenden Metaanalysen lagen Informationen zu 40 000 T-Scores am Schenkelhals vor (Kanis et al., 2011) und sind entsprechend in die Entwicklung des Algorithmus eingeflossen. Es scheint so zu sein, dass der FRAX-Rechner in einer Population, in der keine gesonderten Risikofaktoren für Frakturen vorliegen auch ohne DEXA-Scan zuverlässige Informationen generiert. Explizite Daten diesbezüglich liegen jedoch nicht vor.

Eine kombinierte Therapie der Patienten mit Vitamin D₃-Präparaten und Bisphosphonaten, sowie einer ausreichenden nutritiven Calciumaufnahme wird bei einer vorliegenden Osteoporose empfohlen (Cotter und Powderly, 2011; Clumeck et al., 2013). Besonders wichtig

erscheint für die HIV-Kohorte jedoch, Risikofaktoren für einen Vitamin D₃-Mangel, sowie für eine Osteoporose und Frakturen frühzeitig zu erkennen und präventiv tätig zu werden. Der modifizierte FRAX-Rechner ist für eine ergänzende Risikoeinschätzung geeignet. Noch mehr Wissen über die Wechselwirkungen von HIV-Erkrankung selbst, Vitamin D₃ und dem Knochenstoffwechsel zu gewinnen, sollte in zukünftigen Studien realisiert werden.

5. Zusammenfassung

In Deutschland lebten nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts im Jahr 2011 73.000 HIV-infizierte Menschen. Insbesondere durch verbesserte Therapiemöglichkeiten im Rahmen der antiretroviralen Therapie (ART) wird heute für die betroffenen Patienten von einer nahezu normalen Lebenserwartung ausgegangen. Medizinische Fragestellungen wie die Knochengesundheit sind dadurch in den Fokus einer alternden HIV-Population gerückt.

Eine Vitamin D₃-Mangelversorgung wurde gehäuft in den letzten Jahren im Kontext der HIV-Infektion beobachtet. Der Status der Vitamin D₃-Versorgungslage und der Knochengesundheit, sowie die Eignung des WHO FRAX-Rechners zur Risikoabschätzung einer osteoporotischen Fraktur in der HIV-Kohorte in Bonn sollten im Rahmen der vorliegenden prospektiven klinischen Studie untersucht werden. 337 Patienten wurden durch einen Fragebogen über u.a. Lebensweise, Osteoporose-Risikofaktoren und Frakturhistorie in die Studie eingeschlossen. Laborchemische Bestimmungen wie unter anderem des Vitamin D₃-, sowie des Calcium- und Phosphatspiegels und auch HIV-spezifischer Parameter wurden durchgeführt. Nach Auswahl einer Zufallsstichprobe von 60 Patienten konnte bei 25 eine Knochendichtemessung mittels DEXA-Scan realisiert werden. Schließlich wurde bei allen Patienten das individuelle Frakturrisiko mittels FRAX-Rechner ermittelt.

Bei 316 der 337 Probanden der HIV-Ambulanz in Bonn wurde der Vitamin D₃-Spiegel bestimmt; 80 % wiesen eine Vitamin D₃-Unterversorgung auf. Hiermit in Verbindung stehende Faktoren waren eine afrikanische oder lateinamerikanische Herkunft, weibliches Geschlecht, ein erhöhter BMI, die Einnahme bestimmter ART-Medikamente (insb. Nevirapin) und ein geringes Ausmaß sportlicher Aktivität. Die Höhe der Viruslast oder der CD4-Zellzahl traten als Einfluss nehmende Faktoren nicht in Erscheinung.

Für einen zweiten Untersuchungsschritt wurden Patienten mit Vitamin D₃-Spiegeln unterhalb von 20 ng/ml zufällig ausgewählt. Es konnte bei 25 Patienten eine Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule (LWS) und Schenkelhals durchgeführt werden. Bei 56 % (Schenkelhals) bzw. 48 % (LWS) konnten Knochendichten im osteopenen bzw. osteoporotischen Bereich nachgewiesen werden. Die hier gemessenen Knochendichten lagen deutlich unter denen von HIV-negativen Probanden anderer Studien.

Der FRAX-Risikoscore, der auf einer überwiegend HIV-negativen Kohorte beruht, kann mit und ohne Einbeziehung einer Knochendichtemessung eingesetzt werden. Er wurde be-

reits im HIV-Kontext verwendet, jedoch noch nicht für das deutsche Ländermodell. In unserer Untersuchung zeigte sich ein deutlich höheres errechnetes Frakturrisiko unter Einbeziehung der Knochendichte gegenüber dem Ergebnis ohne Einbeziehung der Knochendichte. Dies liegt am ehesten daran, dass unsere Patienten eine deutlich niedrigere Knochendichte haben als in der Normalbevölkerung zu erwarten wäre. In seiner Standardform leistet der FRAX-Rechner keine zuverlässige Risikostratifizierung für die HIV-Population.

Eine Verbesserung der Risikoabschätzung auch ohne Einbeziehung der Knochendichte kann jedoch durch Angabe der HIV-Infektion als Form einer sekundären Osteoporose erreicht werden. Hierdurch erhöht sich die Anwendbarkeit des FRAX-Rechners ohne Angabe der Knochendichte in der medizinischen Versorgung von HIV-Patienten.

Zusammenfassend ist die HIV-Population besonders gefährdet Frakturen zu erleiden. Dies liegt an einer hohen Prävalenz eines Vitamin D₃-Mangels, HIV- und ART-spezifischen Nebenwirkungen auf die Knochengesundheit und damit einhergehend an einer deutlich erniedrigten Knochendichte in diesem Kollektiv. Ein Screening besonders gefährdeter Patienten – u.a. mit Hilfe des angepassten FRAX-Risikos – sollte rechtzeitig erfolgen, um geeignete Therapiemaßnahmen einzuleiten und negative Auswirkungen für die Betroffenen zu vermeiden.

6. Erklärung

Alle in dieser Dissertation unternommenen Untersuchungen am Menschen sind auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1964) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt worden.

7. Bibliographie

Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471–478

Al-Azem H, Khan A. Hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26: 517–522

Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, Guillot P, Duvivier C, Billaud E, Raffi F. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67: 2222–2230

Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N’Guyen T, Lajeunie E, Neit-Ngeilh L, Rozenbaum W, De Vernejoul MC. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 402–409

Baim S, Leslie WD. Assessment of fracture risk. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10: 28–41

Barré-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vézinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220: 868–871

Beard J, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J Clin Virol* 2011; 50: 194–200

Bech A, Van Bentum P, Telting D, Gisolf J, Richter C, De Boer H. Treatment of calcium and vitamin D deficiency in HIV-positive men on tenofovir-containing antiretroviral therapy. *HIV Clin Trials* 2012; 13: 350–356

Bischoff-Ferrari H, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 18–28

Bischoff-Ferrari H. Vitamin D: what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 789–795

Van Den Bout-Van Den Beukel CJP, Fievez L, Michels M, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Bosch MEW, Burger DM, Bravenboer B, Koopmans PP, Van Der Ven AJ. Vitamin D deficiency among HIV type 1-infected individuals in the Netherlands: effects of antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 1375–1382

Brown TT, McComsey G, King MS, Qaqish RB, Bernstein BM, da Silva B. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51: 554–561

Calmy A, Fux C, Norris R, Vallier N, Delhumeau C, Samaras K, Hesse K, Hirschel B, Cooper D, Carr A. Low bone mineral density, renal dysfunction, and fracture risk in HIV infection: a cross-sectional study. *J Infect Dis* 2009; 200: 1746–1754

Castillo A, Tarantal A. Tenofovir treatment at 30 mg/kg/day can inhibit cortical bone mineralization in growing rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *J Orthop Res* 2002; 20: 1185–1189

Cauley J, LaCroix A, Wu L. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* 2008; 149: 242–250

Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years - United States, 2008. *Morb Mortal Wkly Rep* 2008;1-9

Childs K, Welz T, Samarawickrama A, Post F. Effects of vitamin D deficiency and combination antiretroviral therapy on bone in HIV-positive patients. *AIDS* 2012; 26: 253–262

Clumeck N, Lundgren JD, Rockstroh J. EACS-Guidelines 2014.

[http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS %20EN7.02.pdf](http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS%20EN7.02.pdf).

(Zugriffsdatum: 20.10.2014)

Cooper D, Maclean P, Finlayson R. Acute AIDS retrovirus infection: definition of a clinical illness associated with seroconversion. *Lancet* 1985;9

537–540

Cotter AG, Powderly WG. Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25: 501–515

Cotter EJ, Ip HSM, Powderly WG, Doran PP. Mechanism of HIV protein induced modulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9: 1–12

Cotter EJ, Malizia AP, Chew N, Powderly WG, Doran PP. HIV Proteins Regulate Bone Marker Secretion and Transcription Factor Activity in Cultured Human Osteoblasts with Consequent Potential Implications for Osteoblast Function and Development. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23: 1521–1530

Cozzolino M, Vidal M, Arcidiacono MV, Tebas P, Yarasheski KE, Dusso AS. HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D. *AIDS* 2003; 17: 513–520

DAIG. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-infektion. 2014. http://www.daignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische_Leitlinien_zur_antiretroviralen_Therapie_der_HIV_Infektion.pdf. (Zugriffsdatum 4.11.2014)

Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, Bush T, Brooks JT. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 396–405

Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713–716

Dolan SE, Kanter JR, Grinspoon S. Longitudinal analysis of bone density in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2938–2945

Ellfolk M, Norlin M, Gyllensten K, Wikvall K. Regulation of human vitamin D3 25-hydroxylases in dermal fibroblasts and prostate cancer LNCaP cells. *Mol Pharmacol* 2009; 75: 1392–1399

Friedland G, Kahl P, Saltzman B, Rogers M, Feiner C, Mayers M, Schable C, Klein RS. Additional evidence for lack of transmission of HIV infection by close interpersonal (casual) contact. *AIDS* 1990; 4: 639–644

Gazzola L, Comi L, Savoldi A, Tagliabue L, Del Sole A, Pietrogrande L, Bini T, d'Arminio Monforte A, Marchetti G. Use of the FRAX equation as first-line screening of bone metabolism alteration in the HIV-infected population. *J Infect Dis* 2010; 202: 330–331

Gedmintas L, Solomon DH. HIV and its effects on bone: a primer for rheumatologists. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 567–575

Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Verteilung der Bevölkerung auf Body-Mass-Index-Gruppen in Prozent. 2009. <https://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=641:15082943D> (Zugriffsdatum 8.11.2014)

Gottlieb MS. Pneumocystis Pneumonia - Los Angeles. *Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30: 250–252

Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005; 352: 48–62

Grund B, Peng G, Gibert C, Hoy J, Isaksson R, Shlay C, Martinez E, Reiss P, Visnegarwala F, Carr A. Continuous antiretroviral therapy decreases bone mineral density. *AIDS* 2009; 23: 1519–1529

Gutiérrez F, Masiá M. The role of HIV and antiretroviral therapy in bone disease. *AIDS Rev* 2011; 13: 109–118

Hamouda O. HIV/AIDS surveillance in Germany. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 49–54

Hasse B, Ledergerber B, Furrer H, Battegay M, Hirschel B, Cavassini M, Bertisch B, Bernasconi E, Weber R. Morbidity and aging in HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 1130–1139

Hester EK. HIV medications: an update and review of metabolic complications. *Nutr Clin Pract* 2012; 27: 51–64

Hoffmann C, Rockstroh J. HIV 2014 / 2015. Hamburg: Medizin Fokus Verlag; 2014: 843

Hoffmann C. Substanzklassen, Medikamentenübersicht. In: Hoffman C, Rockstroh J, Hrsg. HIV 2014 / 2015 Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2014: 68-119

Holick M. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 638–645

Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H, Gordon CM, Hanley D, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911–1930

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–281

Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19: 73–78

Huang JS, Mulkern RV, Grinspoon S. Reduced intravertebral bone marrow fat in HIV-infected men. *AIDS* 2002; 16: 1265–1269

Jansen K, Brockmeyer N, Hahn M. Epidemiological composition, clinical and treatment characteristics of the patient cohort of the German Competence Network for HIV/AIDS. *Eur J Med Res* 2009; 14: 415–425

Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Johansson H, Leslie WD, Lewiecki EM, Luckey M, Oden A, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2395–2411

- Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137–1141
- Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402: 304–309
- Kuehn EW, Anders HJ, Bogner JR, Obermaier J, Goebel FD, Schlöndorff D. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. *J Intern Med* 1999; 245: 69–73
- Lackritz E, Satten G. Estimated risk of transmission of the human immunodeficiency virus by screened blood in the United States. *N Engl J Med* 1995; 333: 26–30
- Lake JE, Adams JS. Vitamin D in HIV-Infected Patients. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011; 8: 133–141
- Leidig-Bruckner G, Raue F, Frank-Raue K. Secondary osteoporosis - relevant clinical characteristics in diagnosis and therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 326–332
- Li Y, Toraldo G, Li A, Yang X, Zhang H, Qian W-P, Weitzmann MN. B cells and T cells are critical for the preservation of bone homeostasis and attainment of peak bone mass in vivo. *Blood* 2007; 109: 3839–3848
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 4–8
- Locatelli S, Peeters M. Cross-species transmission of simian retroviruses: how and why they could lead to the emergence of new diseases in the human population. *AIDS* 2012; 26: 659–673
- May MT, Ingle SM. Life expectancy of HIV-positive adults: a review. *Sex Health* 2011; 8: 526–533
- Mithal A, Wahl D, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman J, El-Hajj Fuleihan G, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1807–1820

Mondy K, Tebas P. Emerging bone problems in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 101–105

Mondy K, Yarasheski K, Powderly WG, Whyte M, Claxton S, DeMarco D, Hoffmann M, Tebas P. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 482–490

Mueller NJ, Fux C, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, Magenta L, Calmy A, Vergopoulos A, Bischoff-Ferrari H. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 2010; 24: 1127–1134

Norman A. Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1108–1110

Ofotokun I, McIntosh E, Weitzmann MN. HIV: inflammation and bone. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012; 9: 16–25

Ofotokun I, Weitzmann MN. HIV-1 infection and antiretroviral therapies: risk factors for osteoporosis and bone fracture. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 523–529

Peck W. Consensus Development Conference. *Am J Med* 1993; 94: 646–650

Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377: 1276–1287

Reichel H, Schmidt-Gayk H. The role of 25-Hydroxyvitamin D in normal and disturbed calcium metabolism. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 281–282

Reuter S, Oette M, Kaiser R, Lengauer T, Fätkenheuer G, Rockstroh J, Knechten H, Häussinger D. Risk factors associated with older age in treatment-naive HIV-positive patients. *Intervirology* 2012; 55: 147–153

Richey LE, Halperin J. Acute Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am J Med Sci* 2012; 0: 1–7

Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 46/2011.

http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2011/Ausgaben/46_11.pdf?__blob=publicationFile (Zugriffsdatum: 4.11.2014)

Robert Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland 2013.

http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf;jsessionid=B825290DE0CA681C58F31260536BF8CE.2_cid363?__blob=publicationFile. (Zugriffsdatum: 25.11.2014)

Robert Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin Nr. 26/2014.

http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Epidemiologie/Daten_und_Berichte/EckdatenDeutschland.pdf;jsessionid=B825290DE0CA681C58F31260536BF8CE.2_cid363?__blob=publicationFile. (Zugriffsdatum: 25.11.2014)

Rockstroh J. Einleitung. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Hrsg. HIV 2012 Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012: 2-14

Rodríguez M, Daniels B, Gunawardene S, Robbins GK. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25: 9–14

Rubbert-Roth A, Behrens G. Pathophysiologie der HIV-Infektion. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Hrsg. HIV 2012 Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012: 22-44

Saksena N, Potter S. Reservoirs of HIV-1 in vivo: implications for antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2003; 5: 3–18

Spector SA. Vitamin D and HIV: letting the sun shine in. *Top Antivir Med* 2011; 19: 6–10

Stone B, Dockrell D, Bowman C, McCloskey E. HIV and bone disease. *Arch Biochem Biophys* 2010; 503: 66–77

Syed Z, Khan A. Bone densitometry: applications and limitations. *J Obstet Gynaecol Canada* 2002; 24: 1–9

Triant V, Brown TT, Lee H, Grinspoon SK. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3499–3504

UNAIDS. UNAIDS World AIDS Report 2013.

http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf (Zugriffsdatum: 25.11.2014)

Unnanuntana A, Gladnick BP, Donnelly E, Lane JM. The assessment of fracture risk. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 743–753

Vellozzi C, Brooks JT, Bush TJ, Conley LJ, Henry K, Carpenter CCJ, Overton ET, Hammer J, Wood K, Holmberg SD. The study to understand the natural history of HIV and AIDS in the era of effective therapy (SUN Study). *Am J Epidemiol* 2009; 169: 642–652

Venhoff N, Walker UA. HIV, Rheumatische Erkrankungen und ossäre Komplikationen. In: Hoffman C, Rockstroh J, Hrsg. HIV 2014 / 2015 Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2014: 677-682

Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, Gatell J, Pedersen C, Bogner JR, Lundgren JD, Mocroft A. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2011; 25: 1305–1315

Villamor E. A potential role for vitamin D on HIV infection? *Nutr Rev* 2006; 64: 226–233

Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys* 2012; 523: 123–133

Warriner AH, Mugavero MJ. Bone changes and fracture risk in individuals infected with HIV. *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12: 163–169

Wasserman P, Rubin DS. Highly prevalent vitamin D deficiency and insufficiency in an urban cohort of HIV-infected men under care. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24: 223–227

Welz T, Childs K, Ibrahim F, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, Post F. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010; 24: 1923–1928

World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. FRAX WHO Fracture Risk Assessment Tool. <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>.
(Zugriffsdatum: 4.11.2014)

Wilkins CH. Osteoporosis screening and risk management. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 389–394

Yin MT, Lu D, Cremers S, Tien PC, Cohen MH, Shi Q, Shane E, Golub ET, Anastos K. Short term bone loss in HIV infected premenopausal women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53: 1–16

8. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Jürgen Rockstroh für die Überlassung des Themas und für seine Hinweise bei der Bearbeitung des Projekts. Ebenfalls bedanken möchte ich mich beim Team der HIV-Ambulanz der Uniklinik Bonn, das mir stets hilfsbereit bei der Umsetzung der Studie und Recherchearbeiten zur Seite stand.

Nicht zuletzt gebührt auch meinen Eltern und meinem Partner großer Dank, da sie mit ihrer moralischen Unterstützung einen großen Teil zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.