

JOHANNES BOGNER, MÜNCHEN

# Vitamin D und seine Bedeutung bei HIV-Infektion

*In mehr als 10 Jahren wurde wissenschaftliche Evidenz zum Vitamin D-Mangel und den möglichen Konsequenzen auf Knochenstoffwechsel sowie immunologisch/virologische Parameter der HIV-Infektion vorgelegt. Heute besteht Konsensus, dass bei jedem Patienten mit HIV-Infektion Vitamin D (zweifach hydroxyliertes Vitamin D) bestimmt werden soll. Prospektive Studien zum klinischen Nutzen einer Vitamin D-Substitution gibt es bislang nicht, dennoch wird vielfach zu einer Substitution bei stark erniedrigten Werten geraten.*

Vitamine gehören zu den lebenswichtigen Baustoffen im Körper. Schon der Name „Vitamin“ suggeriert, dass es sich um für das Leben (lateinisch „vita“) wichtige organische Verbindungen („amin“ für organische Verbindungen, die eine sogenannte Aminogruppe besitzen) handelt. Eine vitaminreiche Ernährung gilt gemeinhin als erforderlich für ein gesundes Leben, denn in Regelfall müssen Vitamine dem Körper von außen über die Nahrung zugeführt werden. Vitamin D nimmt hier eine Ausnahmestellung ein, denn Vitamin D kann der Körper sowohl vollkommen selbständig bilden als auch über die Nahrung aufnehmen. Die Stoffwechselwege von Vitamin D sind in der Grafik 1 dargestellt. Für die Beurteilung des Vitamin D-Spiegels sollte das aktive (zweifach hydroxylierte) 1,25-OH Vitamin D bestimmt werden. Im klinischen Alltag sowie in den meisten Studien wird jedoch das einfach hydroxylierte 25-OH Vitamin D gemessen, das erst durch die 1 $\alpha$ -Hydroxylase in der Niere zur aktiven Form verstoffwechselt wird. Eine weitere Unsicherheit besteht hinsichtlich der Normwerte. Der Vitamin D-Spiegel schwankt in Abhängigkeit von Sonneneinstrahlung und Hautfarbe. Gemäß der Definition der Europäischen AIDS-Gesellschaft liegt eine insuffizienter Vitamin

D-Spiegel bei Werten <20 ng/ml bzw. 50 nmol/l und ein Vitamin D-Mangel bei <10 ng/ml bzw. <25 nmol/l vor.

## FUNKTIONEN VON VITAMIN D

Vitamin D wurde lange Zeit hauptsächlich als wichtiges Element im Regelmechanismus des Serum-Kalzium-Spiegels betrachtet zusammen mit Parathormon und Kalzitronin. Mittlerweile sind aber auch vielfältige immunologische Effekte bekannt. Ein Blick auf die physiologischen Funktionen von Vitamin D macht klar, warum gerade bei einer chronischen Infektionskrankheit ein normaler Vitamin D-Spiegel von Bedeutung sein kann: Vitamin D hat unter anderem Einfluss auf die Differenzierung von lymphatischen Zellen des Immunsystems. So wurden kürzlich in Zellkulturen direkte antivirale Effekte von Vitamin D beobachtet, insbesondere gegen bekapselte Viren<sup>1</sup>. Dieser antivirale Effekt könnte durch die Hochregulierung der antimikrobiellen Peptide LL-37 und Beta-Defensin 2 erklärt werden<sup>1</sup>.

Der Vitamin D-Rezeptor (VDR) scheint ebenfalls immunmodulatorische Effekte im Zusammenhang mit der HIV-Infektion zu haben<sup>2</sup>. Ein Polymorphismus des Rezeptors (VDR-rs1544410\_GG) zeigt eine Assoziation mit einer langsameren

Progression zu AIDS<sup>2</sup>. Der Rezeptor hatte in-vitro auch Einfluss auf dendritische Zellen (DC) und Makrophagen. Unreife DC zeigten bei Vorliegen des GG-Allels eine niedrigere Expression des Rezeptors im Vergleich mit dem AA-Allel. Bei letzterem lag die Stimulationsantwort auf Differenzierungsmarker bis zu 50% höher.

## KLINISCHE DATEN

Der Kalzium- und Knochenstoffwechsel bei Patienten mit HIV-Infektion wird seit den 90er-Jahren wissenschaftlich untersucht. Bereits 1999 beschrieb unsere Arbeitsgruppe in München, dass die HIV-Infektion zu einer signifikanten Verringerung des Serum-Kalziums führt<sup>3</sup>. Im Zusammenhang damit wurde auch bei einem hohen Prozentsatz der Patienten pathologische Vitamin D- und Parathormon-Spiegel gemessen<sup>3</sup>.

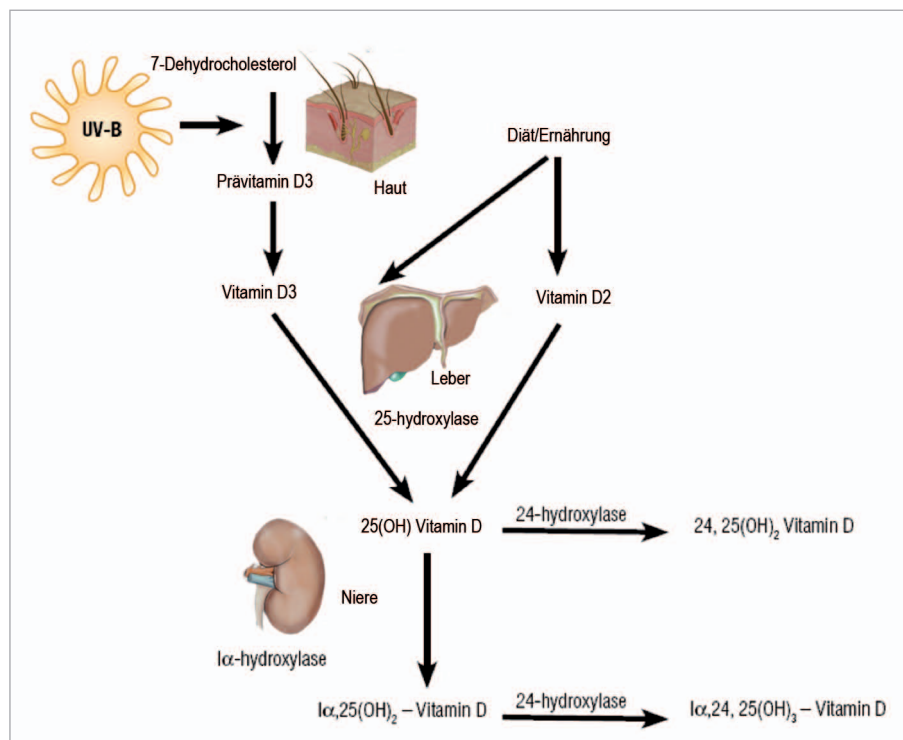
Haug und Kollegen aus Oslo berichteten 1998 über 54 HIV-infizierte Patienten und deren Vitamin D-Stoffwechsel. 15 Patienten hatten eine asymptomatische HIV-Infektion, 12 eine symptomatische HIV-Infektion ohne AIDS und 27 hatten AIDS. 29 von 54 Patienten hatten Vitamin D-Serumspiegel unterhalb des Normalwertes und bei 18 davon war Vitamin D nicht nachweisbar. In dieser Studie wurde auch das Vitamin D-Bindungsprotein gemessen. Da dies im Normbereich lag, ist eine Veränderung dieses Proteins als Ursache des Vitamin D-Mangels unwahrscheinlich. Auch zeigte sich keine Korrelation zwischen Unterernährung bzw. Resorptionsstörungen und Vitamin D-Werten. Gegenüber gesunden Kontrollen waren Kalzium- und Parathormon (PTH)-Werte reduziert<sup>4</sup>. Nach Meinung der norwegischen Autoren blockiert eine erhöhte TNF  $\alpha$ -Aktivität den stimulierenden Effekt von PTH auf die 1  $\alpha$ -Hydroxylase in der Niere. Dadurch wird weniger 1,25OH-Vitamin D gebildet<sup>4,5</sup>.

**NEUES INTERESSE**

Die Rolle von Vitamin D bei der Regulierung des Kalziumspiegels und des Knochenstoffwechsels wird neuerdings insbesondere in Verbindung mit einer erhöhten Inzidenz der Osteopenie/Osteoporose bei HIV-Infizierten sowie Veränderung der Nieren-Ausscheidung der wichtigen Elektrolyte Kalzium und Phosphat diskutiert. In der publizierten Literatur der letzten Jahre finden sich zunehmend Hinweise auf die Häufung eines Vitamin D-Mangels bei HIV-Infizierten<sup>6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21</sup>. Das aktuelle Interesse an diesem Thema spiegelt sich auch in der Zahl von Beiträgen auf wichtigen Kongressveranstaltungen wider. Alleine auf der CROI 2010 wurden rund ein halbes Dutzend guter Beiträge zu Vitamin D präsentiert und im weiteren Verlauf des Jahres wurden eine interessante Anzahl von klinischen Analysen in internationalen Journalen publiziert<sup>8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21</sup>. Leider wird in fast allen Arbeiten die 25-OH-Vitamin D-Form (einfach hydroxyliertes Vitamin D) gemessen. Die aktive Form, das in der Niere gebildete 1,25-OH-Vitamin D, ist wesentlich schwieriger zu bestimmen, insbesondere aus retrospektiven Proben. Zudem handelt es sich in der Regel mehr oder minder große Kohorten, anhand derer Häufigkeit, Mechanismen und/oder Folgen des Vitamin D-Mangels dargestellt werden. Der vorläufige Schluss, dass die Supplementierung von Vitamin D einen Effekt auf klinische Ereignisse oder die Überlebenszeit hat, ist mangels prospektiver, kontrollierter und interventioneller Studien nicht zulässig. Allein die Schwankungsbreite der Häufigkeit des Vitamin D-Mangels in den verschiedenen Kohorten zeigt, dass Methodik und Umstände einen Einfluss auf die Ergebnisse haben müssen. So lag die Prävalenz des Mangels in den publizierten Arbeiten zwischen 5% und 91%

Name der Kohorte / Studie	Patientenzahl	% Vitamin D-Mangel	Zitat
SUN – Studie (USA)	627	75%	26
Modena-Kohorte (Italien)	1.811	64%	8
Schweizer Kohorte (Frühjahr)	211	42%	17
Schweizer Kohorte (Herbst)	211	14%	17
ITM Kohorte Belgien prospektiv (1997-2006)	87	70%	22
Tansania Schwangere Frauen prospektiv	884	41%	23
MONET	221	77%	6
London	1.077	91	12

**Tabelle 1** Übersicht über Studien und Kohorten, die stark unterschiedliche Prävalenzen eines Vitamin D-Mangels bei HIV-Infizierten beschreiben



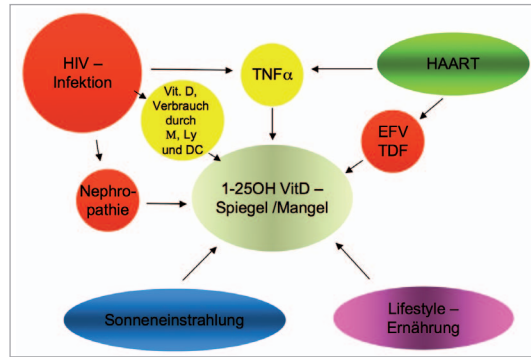
**Abbildung 1** Stoffwechselwege von Vitamin D

(Tab. 1). Diese Unterschiede lassen sich zum Teil sicherlich dadurch erklären, dass bekannte Einflussgrößen wie jahreszeitliche Schwankungen, Nierenfunktion, Hautfarbe, geographische Region (Sonneneinstrahlung) sowie die Mess-

methode usw. unterschiedlich stark zu Buche schlagen.

**RELEVANTE FOLGEN?**

Die Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit vom Vitamin D-Spiegel wurde



**Abbildung 2** Schema zu Einflussfaktoren auf Vitamin D-Mangel bei HIV

in einer tansanischen Studie an 884 Schwangeren über einen medianen Zeitraum von 69 Monaten beobachtet. Ein Wert von  $< 32\text{ ng/ml}$  25-OH-VitD war mit einer signifikanten Erhöhung der Progressionsrate zu WHO Stadium III und mit einer gehäuften Entwicklung einer Anämie vergesellschaftet. Die Patientinnen mit den höchsten Vitamin D-Werten (oberste Quintile) hatten eine 42% niedrigere Mortalität<sup>23,24</sup>.

Szep und seine Kollegen aus Modena analysierten den Zusammenhang zwischen dem Vitamin D-Mangel und Diabetes beziehungsweise metabolischem Syndrom anhand einer Querschnittsuntersuchung. Nach einer Berücksichtigung der Faktoren Alter, Geschlecht, BMI und HCV-Infektion zeigte die multivariate Analyse eine Odds Ratio von 1,85 für das Auftreten von Diabetes bei niedrigem Vitamin D<sup>8</sup>. Auch im Rahmen der EuroSida-Kohorte wurden Vitamin D-Spiegel in Bezug auf die Morbidität und Mortalität untersucht. Die Analyse der Daten von 1985 Patienten ergab, dass pathologische Vitamin D-Spiegel mit einer erhöhten Rate an klinischen Ereignissen assoziiert sind<sup>25</sup>. Die retrospektiv aus eingefrorenen Plasmen bestimmten 25-OH Vitamin D-Werte wurden in drei Terzile eingeteilt und mit klinischen Ereignissen im weiteren Verlauf korreliert: 36% der Patienten hatten einen Vitamin D-Spiegel  $< 12\text{ ng/ml}$ , 31% von ihnen zeigten Werte zwischen 12,1 und

20 ng/ml und bei 32% lag das Ergebnis  $> 20\text{ ng/ml}$ . Auch hier bestätigte sich der Einfluss von Hautfarbe und Saison. Patienten in der mittleren und der oberen Perzentile hatten ein signifikant geringeres Risiko einer klinischen Progression. Die adjustierte Mortalitätsrate (alle Ursachen) war 0,66 für diese beiden Terzile<sup>25</sup>.

### ROLLE EINZELNER ANTIRETROVIRALER SUBSTANZEN

Verschiedene Querschnittsuntersuchungen deuten in univariaten wie multivariaten Analysen darauf hin, dass ein Vitamin D-Mangel mit einzelnen antiretroviralen Substanzen assoziiert sein könnte. Am häufigsten wurden Efavirenz und Tenofovir genannt.<sup>26,12,13</sup>

In einer prospektiven Untersuchung aus Belgien, in der 25-OH Vitamin D vor und nach einem Jahr HAART bei 87 Patienten untersucht wurden, hatten 43,7% der Therapienaiven Werte  $< 20\text{ ng/ml}$ . Nach einem Jahr Therapie hatten mehr Patienten (47,1%) einen solch niedrigen Spiegel ( $p=0,001$ ). Einflussfaktoren waren das Körpergewicht und der Gebrauch von NNRTI, nicht von Proteasehemmern.<sup>22</sup>

In der Monet-Studie wurde die Veränderung des (niedrigen) Vitamin D-Spiegels bei Studienbeginn 96 Wochen prospektiv untersucht. Nach Absetzen von Efavirenz kam es unter einer Darunavir/Ritonavir-Monotherapie zum signifikanten Anstieg

der Vitamin D-Spiegel (10,6).

Eine Londoner Querschnittsuntersuchung an 1077 HIV-Infizierten fand bei 91% der Teilnehmer erniedrigte Vitamin D-Werte. Ein Drittel hatte einen schweren Vitamin D-Mangel. Einflussfaktoren waren schwarze Hautfarbe, Probenentnahme im Winter und niedriger CD4-Nadir ( $< 200\text{ } \mu\text{l}$ ). Die multivariate Analyse der Patienten unter ART ergab eine odds Ratio für das Vorliegen eines schweren Vitamin D-Mangels von 3,5 bei Tenofovir und von 1,6 bei Efavirenz.<sup>12</sup> Der Einfluss von Tenofovir auf Vitamin D und Parathormon wurde von Rosenvinge und Kollegen bei 45 Patienten untersucht. Bei Patienten mit suboptimalen Vitamin D-Spiegeln waren erhöhte PTH-Spiegel deutlich häufiger ( $p=0,018$ ). Der mediane PTH-Spiegel war unter Tenofovir höher als ohne Tenofovir:  $80\text{ pg/ml}$  versus  $55\text{ pg/ml}$  ( $p = 0,02$ ). Multivariate Analysen zeigten, dass PTH abhängig und direkt mit Tenofovir korreliert und in umgekehrter Relation zu Vitamin D steht ( $p = 0,017$ ). Der PTH-Spiegel war dabei nicht mit der glomerulären Filtrationsrate assoziiert.<sup>11</sup>

### EVIDENZ FÜR VITAMIN D-GABE

Unter Tenofovir werden durch Einfluss auf die tubuläre Nierenfunktion zum Teil erniedrigte Serum-Phosphat-Spiegel gemessen, die auch mit einer erhöhten Phosphat-Ausscheidung einhergehen. Dies könnte theoretisch einen erhöhten Knochenumsatz, charakterisiert durch vermehrten Knochenabbau (Aktivierung der Osteoklasten) zur Folge haben. Andererseits kam es aber unter Tenofovir zu einem (möglicherweise kompensatorischen) Anstieg von Vitamin D. Dies würde wiederum dem Knochenabbau entgegen wirken. Ob daraus gefolgert werden darf, dass ein Vitamin D-Mangel besonders unter Tenofovir korrigiert werden sollte, muss prospektiv unter-

sucht werden, entbehrt aber keinesfalls einer hohen Plausibilität.

Prof. Dr. med. Johannes R. Bogner, Infektionsabteilung, Med. Poliklinik, Klinikum der Universität, Pettenkoferstr. 8a, 80336 München,  
[Johannes.Bogner@med.uni-muenchen.de](mailto:Johannes.Bogner@med.uni-muenchen.de)

**Reference List**

1. Beard JA, Bearden A, Striker R. Vitamin D and the anti-viral state. *J.Clin.Virol.* (2011).
2. Torres C, Sanchez de la TM, Garcia-Moruja C et al. Immunophenotype of vitamin D receptor polymorphism associated to risk of HIV-1 infection and rate of disease progression. *Curr.HIV Res.* 8(6), 487-492 (2010).
3. Kuehn EW, Anders HJ, Bogner JR, Obermaier J, Goebel FD, Schlondorff D. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. *J.Intern.Med.* 245(1), 69-73 (1999).
4. Haug CJ, Aukrust P, Haug E, Morkrid L, Muller F, Froland SS. Severe deficiency of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human immunodeficiency virus infection: association with immunological hyperactivity and only minor changes in calcium homeostasis. *J.Clin. Endocrinol.Metab* 83(11), 3832-3838 (1998).
5. Haug CJ, Muller F, Aukrust P, Froland SS. Different effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on replication of *Mycobacterium avium* in monocyte-derived macrophages from human immunodeficiency virus-infected subjects and healthy controls. *Immunol.Lett.* 63(2), 107-112 (1998).
6. Fox J, Peters B, Prakash M, Arribas J, Hill A, Moeklinghoff C. Improvement in Vitamin D Deficiency Following Antiretroviral Regime Change: Results from the MONET Trial. *AIDS Res.Hum.Retroviruses* 27(1), 29-34 (2011).
7. Stein EM, Yin MT, McMahon DJ et al. Vitamin D deficiency in HIV-infected postmenopausal Hispanic and African-American women. *Osteoporos.Int.* 22(2), 477-487 (2011).
8. Szep Z, Guaraldi G, Shah SS et al. Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection. *AIDS* (2010).
9. Barrett H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best.Pract.Res.Endocrinol.Metab* 24(4), 527-539 (2010).
10. Childs KE, Fishman SL, Constable C et al. Short communication: Inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users. *AIDS Res.Hum.Retroviruses* 26(8), 855-859 (2010).
11. Rosenvinge MM, Gedela K, Copas AJ et al. Tenofovir-linked hyperparathyroidism is independently associated with the presence of vitamin D deficiency. *J.Acquir.Immune.Defic.Syndr.* 54(5), 496-499 (2010).
12. Welz T, Childs K, Ibrahim F et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 24(12), 1923-1928 (2010).
13. Brown TT, McComsey GA. Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D. *Antivir.Ther.* 15(3), 425-429 (2010).
14. Conrado T, Miranda-Filho DB, Bandeira F. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? *Arq Bras.Endocrinol.Metabol.* 54(2), 118-122 (2010).
15. Currier J. Report from the 11th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Comorbidities in HIV. Treatment for patients with central

**Vitamin D bei Hepatitis C-Therapie**

**In einer Studie, die 2010 auf der Tagung der EASL (European Association for the Study of the Liver) präsentiert wurde, hatten Patienten mit Vitamin D-Gabe während einer HCV-Therapie deutlich höhere SVR-Raten (HCV-RNA 24 Wochen nach Therapieende nicht nachweisbar). Behandelt wurden insgesamt 58 therapienaive Patienten mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1, die Hälfte davon erhielt zusätzlich zur Standardtherapie Vitamin D3). Die Patienten im Vitamin-D-Behandlungsarm hatten ungünstigere Prädiktoren für einen Therapieerfolg, dennoch erzielten 86% (13/15) der mit Vitamin D behandelten Patienten versus 41% (5/12) der Patienten im Kontrollarm eine SVR (p<0,001) ( Abu Mouch et al., Journal of Hepatology 2010; 52 (Supp 1):S26).**

Soll man bei der Behandlung der Hepatitis C auch Vitamin D geben?

**Prof. Zeuzem:** Bei dieser Studie aus Israel handelt es sich um eine prospektive doppelblinde Untersuchung, die noch nicht publiziert ist, aber auf Kongressen präsentiert wurde. In Deutschland haben über 50% der Männer und Frauen einen Vitamin D-Mangel. Bei diesen Menschen sollte man den Vitamin D-Mangel ausgleichen aus verschiedenen Gründen, z.B. wegen des ungünstigen Einflusses des Vitamin D-Mangels auf das Abwehrsystem, den Knochenstoffwechsel usw. Eine darüber hinausgehende Indikation sehe ich nicht.



Prof. Stefan Zeuzem, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Medizinische Klinik I, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, E-Mail: [zeuzem@uni-frankfurt.de](mailto:zeuzem@uni-frankfurt.de)

- fat accumulation. *J.Watch.AIDS Clin.Care* 22(3), 21-22 (2010).
16. 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.* 24(4), 223-227 (2010).
17. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients. *AIDS* 24(8), 1127-1134 (2010).
18. Paul TV, Asha HS, Thomas N et al. Hypovitaminosis D and bone mineral density in human immunodeficiency virus-infected men from India, with or without antiretroviral therapy. *Endocr.Pract.* 16(4), 547-553 (2010).
19. Bang UC, Shakar SA, Hitz MF et al. Deficiency of 25-hydroxyvitamin D in male HIV-positive patients: a descriptive cross-sectional study. *Scand.J.Infect.Dis.* 42(4), 306-310 (2010).
20. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J.Allergy Clin. Immunol.* 125(2 Suppl 2), S195-S203 (2010).
21. Yin MT, Lu D, Cremers S et al. Short-term bone loss in HIV-infected premenopausal women. *J.Acquir. Immune.Defic.Syndr.* 53(2), 202-208 (2010).
22. Conesa-Botella A, Florence E, Lynen L, Colebunders R, Menten J, Moreno-Reyes R. Decrease of vitamin D concentration in patients with HIV infection on a non nucleoside reverse transcriptase inhibitor-containing regimen. *AIDS Res.Theor.* 7, 40- (2010).
23. Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PLoS.One.* 5(1), e8770- (2010).
24. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *J.Infect.Dis.* 200(7), 1022-1030 (2009).
25. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. submitted (2011).
26. Dao CN, Patel P, Overton ET et al. 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.* 52(3), 396-405 (2011).