

Fakultät für Medizin

Einfluss einer pulsatilen Vitamin-D<sub>3</sub>-Supplementation auf den Serum-  
Vitamin-D-Spiegel bei Menschen mit einer HIV-Erkrankung mit  
nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel  
- eine retrospektive Auswertung

Christine Isabelle Möckel

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin der Medizin (Dr. med.) genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. Prof. Dr. Hana Algül
2. apl. Prof. Dr. Christian Lersch

Die Dissertation wurde am 02.11.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 13.04.2022 angenommen.

## *Meiner Familie*

# Inhaltsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis  | vi |
| 1. Einleitung  | 1  |
| 1.1 Vitamin D  | 2  |
| 1.1.1 Vitamin-D-Bildung und Metabolismus                                     | 2  |
| 1.1.2 Wirkung von Vitamin D als Hormon                                       | 4  |
| 1.1.3 Wirkung von Vitamin D auf weitere Organsysteme                         | 6  |
| 1.1.4 Hypovitaminose: Vitamin-D-Mangel und Insuffizienz                      | 7  |
| 1.1.4.1 Definition und Grenzwerte  | 7  |
| 1.1.4.2 Epidemiologie  | 8  |
| 1.1.4.3 Screening  | 8  |
| 1.1.4.4 Pathophysiologie   | 8  |
| 1.1.5 Vitamin-D-Supplementierung   | 10 |
| 1.1.6 Hypervitaminose: Vitamin-D-Intoxikation                                | 11 |
| 1.2 HIV  | 11 |
| 1.2.1 Geschichte   | 11 |
| 1.2.2 Die HIV-Infektion  | 12 |
| 1.2.2.1 Übertragungswege   | 12 |
| 1.2.2.2 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion                             | 12 |
| 1.2.2.3 Epidemiologie  | 14 |
| 1.2.3 Das HI-Virus   | 14 |
| 1.2.4 Der Replikationszyklus des HI-Virus                                    | 15 |
| 1.2.5 Virenreservoirs  | 16 |
| 1.2.6 Therapie   | 16 |
| 1.2.6.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)              | 17 |
| 1.2.6.2 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)       | 17 |
| 1.2.6.3 Proteaseinhibitoren (PI)   | 17 |
| 1.2.6.4 Integraseinhibitoren (INSTI – Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren) | 17 |
| 1.2.6.5 CCR5-Antagonisten  | 18 |
| 1.2.6.6 Fusionsinhibitoren   | 18 |
| 1.3 Vitamin-D-Haushalt und Knochenstoffwechsel bei PLWH                      | 18 |
| 1.3.1 Einfluss des HI-Virus auf den Knochenstoffwechsel                      | 19 |
| 1.3.2 Vitamin-D-Mangel bei PLWH  | 20 |
| 1.3.3 Einfluss der ART auf den Knochenstoffwechsel                           | 20 |
| 1.3.3.1 Proteaseinhibitoren  | 21 |
| 1.3.3.2 NRTIs  | 21 |

|  |    |
|--|----|
| 1.3.3.3 NNRTI.....   | 22 |
| 1.4 Problemstellung .....  | 23 |
| 2. Material und Methoden .....   | 24 |
| 2.1 Studiendesign .....  | 24 |
| 2.2. Patienten.....  | 24 |
| 2.2.1 Patientenauswahl .....   | 24 |
| 2.2.2 Ausschlusskriterien.....   | 25 |
| 2.2.3 Erhobene Daten .....   | 26 |
| 2.3 Methoden .....   | 27 |
| 2.3.1 Vitamin-D-Messung .....  | 27 |
| 2.3.2 Statistische Auswertung .....  | 28 |
| 3. Ergebnisse.....   | 30 |
| 3.1 Die Patientenkohorte.....  | 30 |
| 3.2 Basischarakteristika der Vergleichsgruppen .....                         | 31 |
| 3.3 Vitamin-D-Ausgangswerte .....  | 35 |
| 3.4 Vitamin-D-Wert nach 12 Monaten .....                                     | 36 |
| 3.5 Wirkung der Supplementation bei schwerem Vitamin-D-Mangel .....          | 39 |
| 3.6 Einflüsse auf den Vitamin-D-Wert im logistischen Regressionsmodell ..... | 41 |
| 3.7 Veränderungen im Knochenstoffwechsel.....                                | 43 |
| 3.8 Vitamin-D-Wert und Inflammationsmarker .....                             | 44 |
| 3.9 Sicherheit der Supplementation mit Vitamin D <sub>3</sub> .....          | 45 |
| 4. Diskussion .....  | 46 |
| 5. Zusammenfassung .....   | 57 |
| 6. Danksagung .....  | 59 |
| 7. Referenzen .....  | 60 |

## Abkürzungsverzeichnis

|                         |   |
|-------------------------|---|
| 1,25(OH) <sub>2</sub> D | 1,25-Dihydroxyvitamin D = 1,25-Dihydroxycholecalciferol   |
| 7-DHC                   | 7-Dehydrocholesterin  |
| 25(OH)D                 | 25-Hydroxyvitamin D = 25-Hydroxycholecalciferol   |
| AIDS                    | <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> – Erworbenes Immunschwächesyndrom   |
| AP                      | Alkalische Phosphatase  |
| ART                     | Antiretrovirale Therapie  |
| AZT                     | Zidovudin   |
| BMI                     | <i>Body Mass Index</i> – Körpermasseindex   |
| BUN                     | <i>Blood Urea Nitrogen</i> – Harnstoff-Stickstoff   |
| Ca <sup>2+</sup>        | 2-wertiges Calcium  |
| cART                    | <i>combined antiretroviral therapy</i> – kombinierte antiretrovirale Therapie   |
| CCR5                    | C-C-Motiv-Chemokinrezeptor 5  |
| CD                      | <i>Cluster of differentiation</i> – Differenzierungscluster   |
| cDNA                    | <i>complementary desoxyribonucleic acid</i> – komplementäre Desoxyribonukleinsäure  |
| CDC                     | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> – Zentren für Krankheitskontrolle und Prävention                                      |
| CMV                     | Cytomegalie-Virus   |
| CXCR4                   | CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4  |
| CYP                     | Cytochrom P450-Enzym  |
| DBP                     | Vitamin-D-Bindeprotein  |
| DNA                     | <i>Desoxyribonucleic acid</i> – Desoxyribonukleinsäure  |
| DEGS1                   | Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1  |
| DRG                     | <i>Diagnosis Related Group</i> – Diagnose-bezogene Fallgruppe   |
| EDTA                    | Ethylendiamintetraazetat  |
| EFV                     | Efavirenz   |
| ENF                     | Enfuvirtid  |
| FTC                     | Emtricitabin  |
| FGF 23                  | <i>fibroblast growth factor 23</i> – Fibroblastenwachstumsfaktor 23   |
| Gag                     | <i>group antigen</i> – Gruppenantigen   |
| Gp                      | Glykoprotein  |
| GV                      | Geschlechtsverkehr  |
| HBV                     | Hepatitis-B-Virus   |
| HCV                     | Hepatitis-C-Virus   |
| HIV                     | <i>Human Immunodeficiency Virus</i> – Humanes Immundefizienz-Virus  |
| HLA                     | <i>Human leucocyte antigen</i> – Histokompatibilitätsantigen  |
| IE                      | Internationale Einheit(en)  |
| IFN- $\gamma$           | Interferon $\gamma$   |
| IOM                     | <i>Institute of Medicine</i> – heute <i>National Academy of Medicine</i> , US-amerikanische Non-Profit- und Nichtregierungsorganisation |
| IL                      | Interleukin   |
| INSTI                   | <i>Integrase strand transfer inhibitor</i> – Integrase-Strangtransfer-Inhibitor   |
| IQR                     | Interquartilsbereich  |
| IVDA                    | <i>intravenous drug abuse</i> - Intravenöser Drogengebrauch   |
| KI                      | Konfidenzintervall  |
| KIS                     | Klinik-Informations-System  |

|               |   |
|---------------|---|
| M-CSF         | <i>macrophage colony stimulating factor</i> – Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor   |
| mRNA          | <i>messenger ribonucleic acid</i> – Boten-Ribonukleinsäure  |
| MSM           | <i>Men who have sex with men</i> – Männer, die Sex mit Männern haben  |
| MVC           | Maraviroc   |
| NNRTI         | Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor   |
| NRTI          | Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor   |
| OPG           | Osteoprotegerin   |
| OR            | <i>Odds Ratio</i> – Chancenverhältnis   |
| PI            | Proteaseinhibitor   |
| PLWH          | <i>People living with HIV</i> – Menschen mit einer HIV-Erkrankung   |
| PMCA1b        | Plasmamembran Ca <sup>2+</sup> -ATPase 1b   |
| PPAR $\gamma$ | <i>Peroxisome Proliferator-activated receptor <math>\gamma</math></i> – Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor $\gamma$                        |
| PTH           | Parathormon   |
| RANKL         | <i>Receptor Activator of NF-<math>\kappa</math>B Ligand</i> –Ligand am Rezeptor Aktivator des nukleären Faktor kappa aktivierter B-Zellen           |
| Rev           | <i>regulator of virion protein</i> – HIV-Regulationsprotein   |
| RKI           | Robert-Koch-Institut  |
| RNA           | <i>Ribonucleic acid</i> – Ribonukleinsäure  |
| RT            | Reverse Transkriptase   |
| RUNX2         | <i>Runt-related transcription factor 2</i> – Runt-bezogener Transkriptionsfaktor 2  |
| SIV           | <i>Simian Immunodeficiency Virus</i> – Simianes Immundefizienz-Virus  |
| T20           | Enfuvirtid  |
| TBC           | Tuberkulose   |
| TDF           | Tenofoviridisoproxilfumarat   |
| TNF $\alpha$  | Tumor Nekrose Faktor $\alpha$   |
| TRPV5         | <i>Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5</i> – Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V, Subtyp 5 |
| TRPV6         | <i>Transient receptor potential cation channel subfamily V member 6</i> – Transienter Rezeptor-Potential-Kationenkanal der Unterfamilie V, Subtyp 6 |
| UNAIDS        | <i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS</i> – Gemeinsames Programm der Vereinten Nationen für HIV/AIDS  |
| UVB           | Ultraviolettstrahlung B   |
| VDR           | Vitamin-D-Rezeptor  |
| VITAL         | <i>Vitamin D and Omega 3 Trial</i> – Vitamin D und Omega 3 Studie   |
| WHO           | <i>World Health Organization</i> – Weltgesundheitsorganisation  |
| ZNS           | Zentrales Nervensystem  |

# 1. Einleitung

Seit dem Aufkommen der Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV) -Epidemie zu Beginn der 1980er Jahre konnten bei der Behandlung der Infektion als auch des erworbenen Immunschwäche-Syndroms (AIDS) vor allem durch die Einführung der antiretroviralen Therapie (ART) große Fortschritte gemacht werden. Da Menschen mit einer HIV-Erkrankung (PLWH) dank der heutigen Therapiemöglichkeiten eine normale Lebenserwartung haben, sind sie zunehmend dem Risiko der Entwicklung von Komorbiditäten im Rahmen der HIV-Infektion und der (potenziellen) Langzeittoxizität der ART ausgesetzt (May et al. 2014; Guaraldi et al. 2014). Dazu gehören neben kardiovaskulären Erkrankungen und Krebserkrankungen insbesondere Knochenstoffwechselstörungen wie Osteoporose (Brown and Qaqish 2006; Viard et al. 2011). Vitamin D ist an der Regulation des Knochenstoffwechsels beteiligt, weshalb Mangelzustände zur Entwicklung von Erkrankungen wie Osteoporose beitragen können (DeLuca 2004). In den letzten Jahren gab es Hinweise, dass Vitamin D außerdem Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf von kardiovaskulären Erkrankungen und Krebs haben könnte (Feldman et al. 2014; Zittermann 2014). Ein Vitamin-D-Mangel ist sowohl in der Gesamtbevölkerung als auch unter PLWH weit verbreitet (Stephensen et al. 2006; Dao et al. 2011). Trotz des hohen Interesses und Forschungsaufwandes zu Vitamin D in den letzten Jahren konnte in der Fachwelt noch kein einheitlicher Vitamin-D-Grenzwert festgelegt werden, der eine suffiziente Versorgung kennzeichnet. Eine generelle Empfehlung zur optimalen Vitamin-D-Supplementation kann ebenfalls nicht gegeben werden, da diese in Hinblick auf die gewünschten Zielwerte gewählt werden muss.

Aufgrund der zusätzlichen Risikofaktoren durch die HIV-Infektion ist der Untersuchung des Vitamin-D-Haushaltes und seiner Einflüsse auf andere Organsysteme bei PLWH besondere Beachtung zu schenken. Obwohl bereits einige Studien zur Vitamin-D-Supplementation durchgeführt wurden, ist die optimale Form und Dosierung der Supplementation bei PLWH weiterhin strittig.

In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Reduktion der täglichen Tablettenzahl der ART die Adhärenz und infolgedessen der virologische und immunologische Erfolg der HIV-Therapie verbessert werden konnte (Sax et al. 2012; Sterrantino et al. 2012). Um bei PLWH mit einem zusätzlichen Vitamin-D-Mangel die Tablettenanzahl möglichst gering zu halten, wurde in der infektiologischen Ambulanz

des Klinikums rechts der Isar der TU München die Vitamin-D-Supplementation mit 20.000 Internationalen Einheiten (IE) Cholecalciferol einmal monatlich etabliert. Toxische Konzentrationen sind bei dieser Dosierung nicht zu erwarten. Des Weiteren sind die monatlichen Kosten von unter einem Euro sehr gering.

Im Rahmen dieser Arbeit werden zunächst die Rolle von Vitamin D und die Grundlagen der HIV-Infektion und des Knochenstoffwechsels erläutert. Anhand einer retrospektiven Auswertung wird der Erfolg dieser Form der monatlichen Vitamin-D-Supplementierung in der Kohorte der Patienten der infektiologischen Ambulanz untersucht und bewertet.

## 1.1 Vitamin D

### 1.1.1 Vitamin-D-Bildung und Metabolismus

Vitamin D ist ein lipophiles Vitamin, das als Cholecalciferol tierischen Ursprungs (Vitamin D<sub>3</sub>) oder als Ergocalciferol pflanzlichen Ursprungs (Vitamin D<sub>2</sub>) mit der Nahrung aufgenommen werden kann. Einen hohen Gehalt an Vitamin D<sub>3</sub> weisen z.B. Leber, fetthaltiger Fisch oder Fischöl auf. Vitamin D<sub>2</sub> ist unter anderem in Pilzen enthalten, es entsteht aus dem pflanzlichen Ergosterol und kann im menschlichen Körper nicht synthetisiert werden (Holick 2007).

Vitamin D ist ein Prohormon. Die wesentliche Vitamin-D<sub>3</sub>-Quelle ist die sonnenlicht-abhängige Synthese in der Haut. Durch ultraviolette Strahlung B (UVB) und spontane thermische Umlagerung entsteht aus membranständigem 7-Dehydrocholesterin (7-DHC) Vitamin D<sub>3</sub>, das in die Blutbahn gelangt. Dies ist ein kontinuierlich ablaufender Prozess (Holick et al. 1980). Im Blut zirkuliert das in der Haut gebildete Vitamin D<sub>3</sub> gebunden an das Vitamin-D-Bindeprotein (DBP) (Haddad et al. 1993).

Je höher der Pigmentanteil der Haut ist, desto langsamer wird Vitamin D<sub>3</sub> gebildet (Clemens et al. 1982). Nach längerer UVB-Einwirkung nimmt die Bildung von Prävitamin D<sub>3</sub> ab. Dieser Mechanismus schützt vor einer Vitamin-D-Intoxikation durch prolongierte UV-Einwirkung (Holick, MacLaughlin, and Doppelt 1981). UVB-Strahlung führt außerdem zum Abbau von Vitamin D<sub>3</sub> (Webb, Decosta, and Holick 1989).

Eine Sonnenlichtexposition des gesamten Körpers nur in Badebekleidung, die einer minimalen erythemalen Dosis (leichte Rötung der Haut 24 Stunden nach der

Exposition) entspricht, ist ungefähr äquivalent zur Einnahme von 20.000 IE Vitamin D<sub>2</sub> (Holick 2007).

Für die endogene Vitamin-D-Synthese spielt der Sonnenstand und somit der Einfallswinkel des Sonnenlichts eine große Rolle. In den Wintermonaten wird in unseren Breitengraden kaum Vitamin D<sub>3</sub> in der Haut gebildet und je größer die Entfernung zum Äquator, desto weniger Vitamin D<sub>3</sub> kann in der Haut gebildet werden (Webb, Kline, and Holick 1988).

Im Alter ist die Konzentration an 7-DHC in der Dermis und Epidermis geringer, weshalb weniger Prävitamin D<sub>3</sub> und dadurch auch weniger Vitamin D<sub>3</sub> gebildet wird (MacLaughlin and Holick 1985).

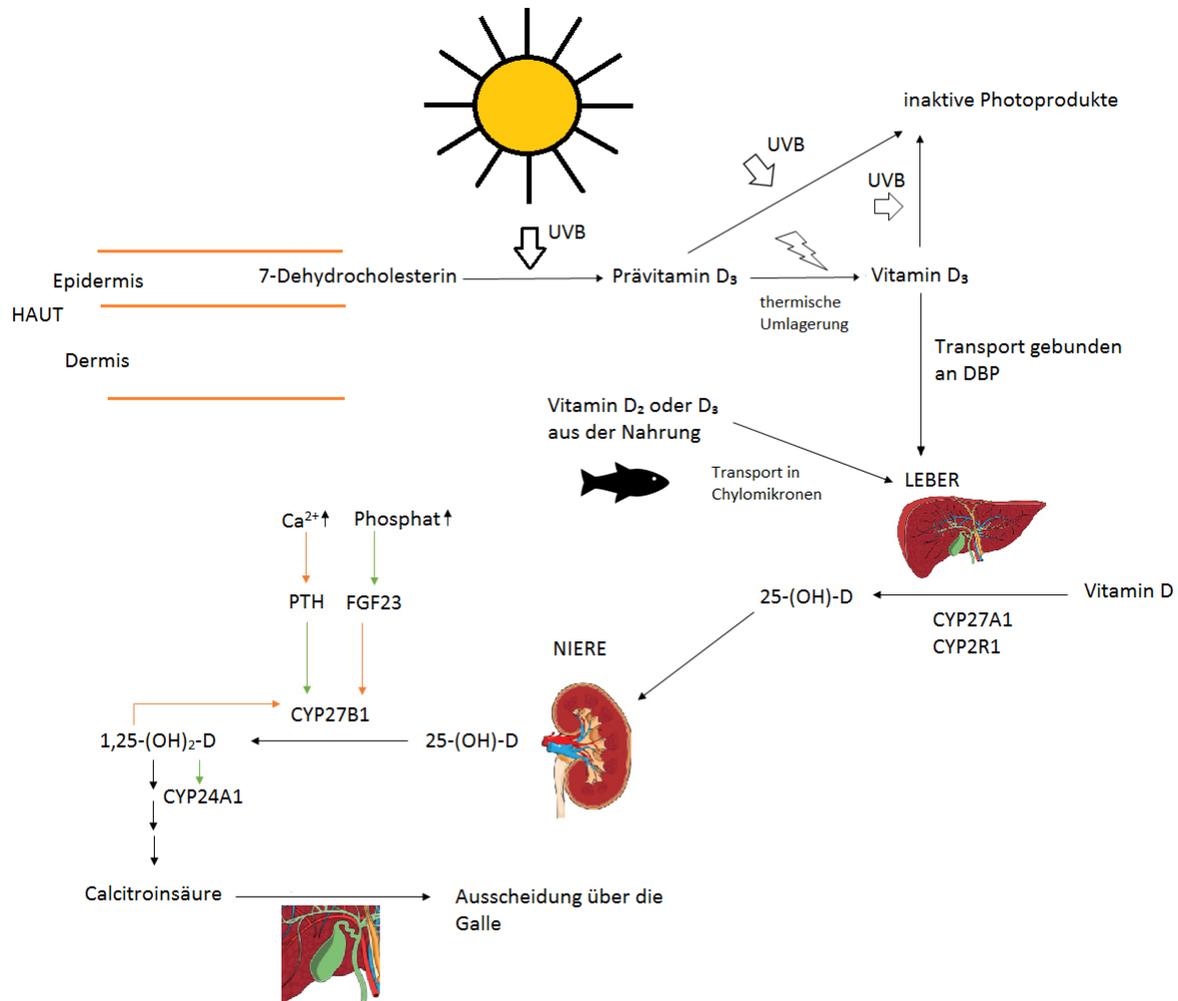
Vitamin D<sub>2</sub> oder D<sub>3</sub> aus der Nahrung wird von der Dünndarmmukosa aufgenommen und gelangt in Chylomikronen über die Lymphe in die Blutbahn. In der Haut synthetisiertes Vitamin D und über die Nahrung resorbiertes Vitamin D kann in Adipozyten gespeichert werden oder zur Hydroxylierung in die Leber aufgenommen werden (Avioli 1969).

Im Folgenden soll hauptsächlich auf den Metabolismus des Vitamin D<sub>3</sub> genauer eingegangen werden, da es sich dabei um die in dieser Studie verwendete Supplementationsform handelt.

Durch verschiedene Enzyme der Cytochrom P450-Familie (CYP) wird Vitamin D<sub>3</sub> in mehreren Hydroxylierungsschritten in seine aktive Form, das 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) bzw. Calcitriol, überführt. Von der hepatischen 25-Hydroxylase (CYP27A1) wird Vitamin D<sub>3</sub> in den Mitochondrien der Hepatozyten zu 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D<sub>3</sub>) hydroxyliert (Björkhem and Holmberg 1978). Das so entstandene 25(OH)D<sub>3</sub> wird in der Niere an der Position 1 $\alpha$  von CYP27B1 zu 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> hydroxyliert (Takeyama et al. 1997). Die renale 1 $\alpha$ -Hydroxylase CYP27B1 unterliegt verschiedenen Regulierungsmechanismen. Parathormon (PTH) erhöht die Aktivität, der Fibroblastenwachstumsfaktor 23 (FGF23) aus Osteozyten als auch 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> selbst hemmt die Enzymaktivität (Fraser and Kodicek 1973; Shimada et al. 2004). Calcium hemmt indirekt via Parathormon (PTH) und Phosphat steigert via FGF23 die Aktivität der renalen 1 $\alpha$ -Hydroxylase (Bikle 2014).

In den Zielzellen von Vitamin D induziert das Enzym CYP24A1 den Abbau von 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in seinen biologisch inaktiven Metaboliten Calcitroinsäure. Dieser

Prozess wird von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  selbst induziert. Die Ausscheidung erfolgt über die Galle (Bikle 2014). Abbildung 1 veranschaulicht die Bildung, den Metabolismus und den Abbau von Vitamin D.



**Abbildung 1: Synthese, Metabolismus und Katabolismus von Vitamin D**

Bildung von Vitamin D<sub>3</sub> unter UVB-Einfluss in der Haut, Metabolisierung zum aktiven Hormon 1,25(OH)<sub>2</sub>D in Leber und Niere, Abbau und Ausscheidung über die Galle.

Orange Pfeile = Hemmung, grüne Pfeile = Stimulation. UVB = Ultraviolette Strahlung B, DBP = Vitamin-D-Bindeprotein, FGF23 = Fibroblast growth factor 23, PTH = Parathormon

Eigene Darstellung, Abbildungen von Leber, Niere und Gallenblase von mindthegraph.com

### 1.1.2 Wirkung von Vitamin D als Hormon

Vitamin D ist notwendig für ein regelrechtes Knochenwachstum im Kindesalter und für die Knochenhomöostase im Erwachsenenalter. Zusammen mit PTH und Calcitonin reguliert es den Calcium- und Phosphathaushalt im Blut:

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  entfaltet seine Wirkung über die Bindung an den nukleären Vitamin-D-Rezeptor (VDR), ein ligandenabhängiger Transkriptionsfaktor (Haussler et al. 2011). Dieser wird in zahlreichen Körperzellen exprimiert. Man geht davon aus, dass

mindestens 3-5% des menschlichen Genoms über ihn beeinflusst werden können (Feldman et al. 2014).

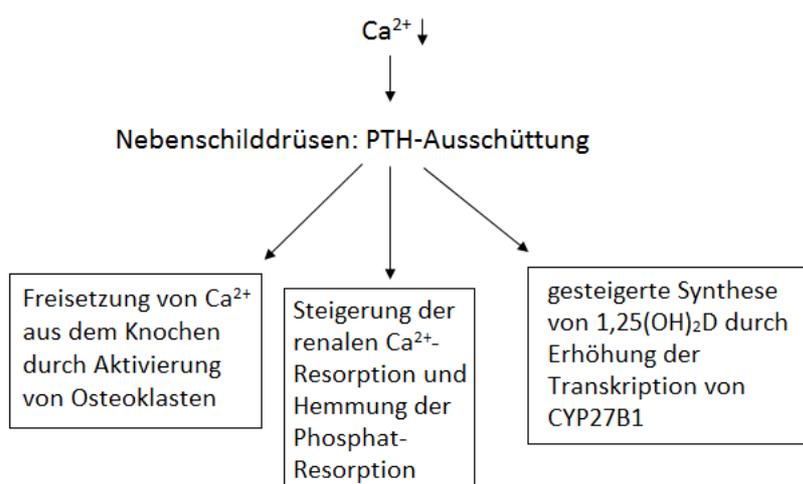
Durch Induktion von Transportproteinen in den Mucosazellen des Dünndarms sowie durch Förderung der parazellulären Diffusion steigert  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  die Calciumabsorption von 10-15% auf 30-40% sowie die Phosphatabsorption von 60% auf 80% (Heaney et al. 2003; Holick 2007; Christakos et al. 2011). Außerdem wird die renale Calcium- und Phosphatabsorption an der apikalen Tubulusmembran der Niere gesteigert (Lieben, Carmeliet, and Masuyama 2011).

Unter physiologischen Bedingungen unterstützt Vitamin D so den Knochenaufbau.

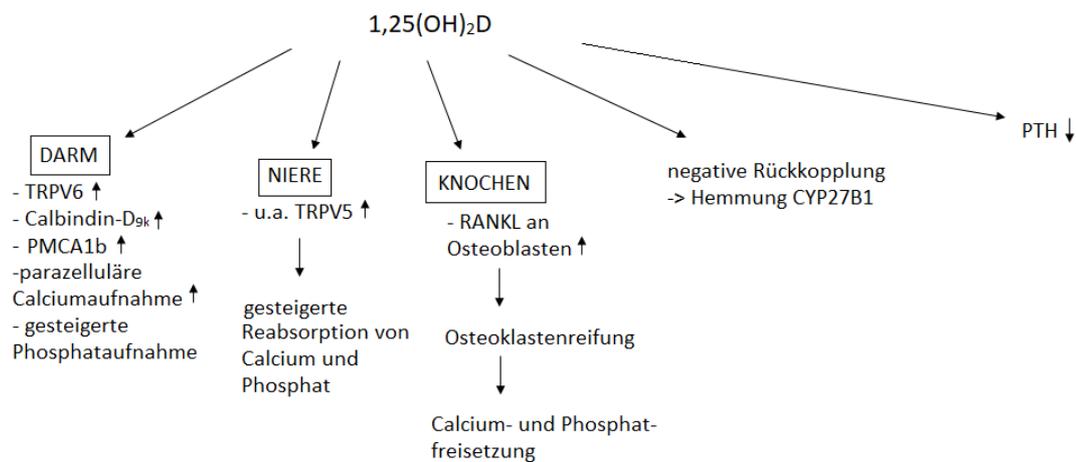
Durch Hemmung der Parathormonproduktion schützt Vitamin D zum einen die Nebenschilddrüsen vor einer Hyperplasie, zum anderen verhindert es toxische Parathormonwirkungen und wirkt dadurch ebenfalls knochenprotektiv (Bikle 2014).

Ähnlich wie Parathormon induziert  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  durch Synthese und Freisetzung von RANKL (Ligand am Rezeptor Aktivator von NF- $\kappa\text{B}$ ) aus Osteoblasten aber auch die Differenzierung von reifen Osteoklasten. Bei Calciummangel bzw. bei supraphysiologischen  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Spiegeln, z.B. bei einer medikamentösen Überdosierung, setzt es somit auch Calcium aus dem Knochen frei (Suda et al. 2003; DeLuca 2004; Holick 2007).

Abbildung 2 fasst die Regulation des Calciumhaushaltes zusammen. Abbildung 3 zeigt eine schematische Übersicht über die Wirkungen von  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  im Körper.



**Abbildung 2: Schematische Darstellung der Regulation des Calciumhaushaltes**  
 $\text{Ca}^{2+}$  = 2-wertiges Calcium



**Abbildung 3: Übersicht über die Wirkung von Vitamin D als Hormon**

*PTH = Parathormon, TRPV5 = transient receptor potential cation channel subfamily V member 5, TRPV6 = transient receptor potential cation channel subfamily V member 6, PMCA1b = Plasma Membran Ca<sup>2+</sup>-ATPase 1b, RANKL = Receptor activator of NF-κB ligand*

### 1.1.3 Wirkung von Vitamin D auf weitere Organsysteme

Vitamin D beeinflusst zusätzlich zu den bereits genannten Mechanismen die Skelettmuskelkraft, weshalb ein Vitamin-D-Mangel mit einer Muskelschwäche einhergehen kann (Boland 1986; Bischoff-Ferrari et al. 2003). Vor allem bei älteren Patienten, die häufig zusätzlich an Osteoporose leiden, kann sich dadurch das Sturz- und Frakturrisiko erhöhen. Mithilfe einer Vitamin-D-Supplementation kann das Sturzrisiko gesenkt werden (Bischoff-Ferrari et al. 2006).

Neben seiner endokrinen Wirkung hat Vitamin D eine lokale Zytokinfunktion und trägt damit zur angeborenen Immunantwort bei. Das aus zirkulierendem 25(OH)D lokal von Immunzellen synthetisierte 1,25(OH)<sub>2</sub>D wirkt sich auf die Abwehr von Krankheitserregern aus (Adams and Hewison 2010).

In den letzten Jahren gab es einige Hinweise darauf, dass ein hoher Vitamin-D-Spiegel eine protektive Rolle bei der Entstehung weiterer Krankheiten spielen könnte. Experimentelle Studien zeigten, dass der mit Vitamin D beladene VDR myokardiale Hypertrophie und Fibrose kontrolliert und an der Blutdruckregulation beteiligt ist (Gardner, Chen, and Glenn 2013). In epidemiologischen Studien zeigte sich eine Assoziation von hohen Vitamin-D-Spiegeln mit einem erniedrigten Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen und arterieller Hypertonie zu erkranken (Parker et al. 2010; Wang et al. 2012). Ein kausaler Zusammenhang konnte jedoch bislang nicht nachgewiesen werden.

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  die vermehrte Expression von Genen bewirkt, die an der Regulation des Zellzyklus, der Apoptose, der Angiogenese, der Zelldifferenzierung und -proliferation als auch an der Immunmodulation beteiligt sind (Hossein-nezhad, Spira, and Holick 2013). Aufgrund der Ergebnisse von präklinischen Studien wird  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  eine protektive Rolle bei der Krebsentstehung zugeschrieben, wobei für Prostata-, Mamma- und Kolonkarzinome die meisten Daten vorliegen (Feldman et al. 2014). Dabei könnte vor allem extrarenal gebildetes  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , welches eine para- und autokrine Wirkung im Gewebe hat und nicht in den systemischen Kreislauf gelangt, von Bedeutung sein (Höbaus et al. 2013). Allerdings sind die Ergebnisse von Beobachtungsstudien widersprüchlich, und die Zahl randomisierter kontrollierter Studien ist nicht ausreichend, um die Rolle von Vitamin D in der Krebsentstehung abschließend zu beurteilen (Bjelakovic et al. 2014). Die über 5 Jahre durchgeführte randomisierte klinische VITAL-Studie (VITamin D and Omega3-Trial), die den Einfluss einer täglichen Vitamin-D-Supplementation mit 2.000 IE Cholecalciferol und Omega-3-Fettsäuren auf die Entstehung von Krebs und kardiovaskuläre Erkrankungen als primären Endpunkt untersuchte, ergab bezüglich dieser Endpunkte keine signifikante Risikoreduktion (Manson et al. 2012; Manson et al. 2019).

Auch ein Zusammenhang zwischen einem Vitamin-D-Mangel und der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose, rheumatoider Arthritis und Diabetes mellitus Typ 1 wird vermutet. Genaue Mechanismen und eventuelle Kausalitäten bedürfen jedoch weiterer Erforschung (Ponsonby, McMichael, and van der Mei 2002).

#### 1.1.4 Hypovitaminose: Vitamin-D-Mangel und Insuffizienz

##### 1.1.4.1 Definition und Grenzwerte

Nach den Kriterien der Endocrine Society werden  $25(\text{OH})\text{D}$ -Werte unter 10 ng/ml als schwerer Mangel, Werte von 10 bis 19 ng/ml als moderater Mangel, Werte von 20 bis 29 ng/ml als Insuffizienz und Werte ab 30 ng/ml als ausreichende Vitamin-D-Versorgung klassifiziert. Werte über 150 ng/ml gelten als toxisch (Holick et al. 2011). Nach den Richtlinien des amerikanischen Institute of Medicine (IOM, seit 2015: National Academy of Medicine) ist ein Vitamin-D-Spiegel über 20 ng/ml ausreichend (Institute of Medicine 2011). Eine ausführliche Auseinandersetzung mit den

kontroversen Standpunkten der Fachgesellschaften und eine Interpretation der Datenlage finden sich im Diskussionsteil dieser Arbeit.

#### *1.1.4.2 Epidemiologie*

Es wird geschätzt, dass weltweit 1 Milliarde Menschen an einem Vitamin-D-Mangel oder an einer Vitamin-D-Insuffizienz leiden (Holick 2007). Die vom Robert-Koch-Institut durchgeführte DEGS1-Studie (Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland – Welle 1) untersuchte den Vitamin-D-Status der deutschen Bevölkerung in den Jahren 2008 bis 2011. Dabei wurde bei 61,6% der Teilnehmer ein 25(OH)D-Spiegel unter 20 ng/ml und bei 30,2% ein Wert unter 12 ng/ml festgestellt (Rabenberg et al. 2015). Eine 2007 in Hausarztpraxen durchgeführte Erhebung ergab ähnliche Ergebnisse. 92% wiesen einen 25(OH)D-Spiegel unter 30 ng/ml, 65% unter 20 ng/ml und 10% unter 7 ng/ml auf (Ringe and Kipshoven 2012).

#### *1.1.4.3 Screening*

Während das IOM keine genauen Empfehlungen zum Screening auf einen Vitamin-D-Mangel gibt, empfiehlt die Endocrine Society ein Screening nur beim Vorliegen von Risikofaktoren, zu denen unter anderem Osteoporose, dunkle Hautfarbe und Medikamente wie Cortison, Antikonvulsiva oder eine antiretrovirale Therapie gehören (Ross et al. 2011; Holick et al. 2011). Die European AIDS Clinical Society empfiehlt, PLWH mit niedriger Knochendichte, Frakturen oder hohem Frakturrisiko auf einen Vitamin-D-Mangel zu untersuchen. Bei vorliegenden Risikofaktoren wie dunkler Haut, chronischen Nierenerkrankungen, Malabsorption, Adipositas, Vermeidung von Sonnenlichtexposition und Mangelernährung soll eine Vitamin-D-Messung in Erwägung gezogen werden (European AIDS Clinical Society 2018).

#### *1.1.4.4 Pathophysiologie*

Ein Mangel an Vitamin D führt in erster Linie zu einer verminderten Calciumaufnahme im Darm. Dadurch kommt es PTH-vermittelt zu einer Freisetzung von Calcium und Phosphat aus der Knochenmatrix. Über diesen Mechanismus kann ein verminderter Calciumspiegel, beispielsweise aufgrund eines Vitamin-D-Mangels, zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus führen. PTH erhöht einerseits die renale Calciumreabsorption, andererseits aber auch die Phosphatausscheidung. Der erniedrigte Phosphatspiegel verhindert den Knochenaufbau, da kein suffizientes

Calcium-Phosphat-Produkt zur Mineralisation des Knochens bereitsteht (Holick 2007). Der Mangel an Calcium für den Knochenaufbau und die gesteigerte Knochendemineralisation kann im Kindesalter das Krankheitsbild der Rachitis und im Erwachsenenalter eine Osteomalazie hervorrufen (Lieben, Carmeliet, and Masuyama 2011). Während die Rachitis zu Knochendeformitäten und Wachstumsretardierung führt, geht eine Osteomalazie typischerweise mit Knochenschmerzen und einem erhöhten Frakturrisiko einher. Erst wenn sehr viel Calcium aus dem Knochen mobilisiert wurde, kommt es zu einem erniedrigten Calciumspiegel im Blut, weshalb man selbst bei manifester Rachitis oder Osteomalazie noch normale Calciumspiegel vorfinden kann. Auch schwerer Calciummangel, genetische Störungen der Vitamin-D-Synthese, des Vitamin-D-Metabolismus sowie des Calcium- und Phosphatstoffwechsels können zu Rachitis und Osteomalazie führen, wobei ein Vitamin-D-Mangel die häufigste Ursache ist (Holick 2006). Die Therapie der Vitamin-D-Mangel-Rachitis und der Osteomalazie beinhaltet eine hochdosierte Vitamin-D-Supplementation mit gleichzeitiger Calciumgabe.

Des Weiteren sind niedrige Vitamin-D-Spiegel mit einer niedrigen Knochendichte und Osteoporose assoziiert (Bischoff-Ferrari et al. 2009). Im Gegensatz zur unzureichenden Mineralisierung des Knochens bei Osteomalazie liegt bei der Osteoporose ein Verlust an Knochenmasse vor, der meist auf einen den Knochenaufbau übersteigenden Knochenabbau zurückzuführen ist. Während die Definition der Osteopenie als auch der Osteoporose, bei der auch immer eine Störung der Mikroarchitektur vorliegt, auf einer anhand des T- oder Z-Scores bestimmten reduzierten Knochendichte beruht, kann auch eine Osteomalazie mit einer verminderten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko einhergehen (McComsey et al. 2010). Ein chronischer Vitamin-D-Mangel kann eine Osteopenie oder Osteoporose bewirken oder verstärken (Ross and McComsey 2012).

Ein Vitamin-D-Mangel aufgrund einer zu geringen endogenen Vitamin-D<sub>3</sub>-Produktion kann durch zu geringe Sonnenlichtexposition, durch die Nutzung von Sonnenschutzmitteln oder verhüllender Kleidung, durch jahreszeitlich bedingte geringe Sonneneinstrahlung an einem Wohnort in Breitengraden weit entfernt vom Äquator oder durch eine dunkle Hautfarbe bedingt sein (Holick, MacLaughlin, and Doppelt 1981; Holick 2007). Auch eine geringe Bioverfügbarkeit von Vitamin D bei vermehrter Speicherung im Fettgewebe kann einen Vitamin-D-Mangel begünstigen (Wortsman et al. 2000; Vilarrasa et al. 2007). Aufgrund dessen wird empfohlen,

adipösen Menschen bei der Vitamin-D-Supplementation die zwei- bis dreifache Dosis zu verabreichen, um dieselben Zielwerte wie bei Normalgewichtigen zu erreichen (Holick et al. 2011). Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie und andere Malabsorptionssyndrome können zu einer verringerten Fett- und Vitamin-D-Absorption aus der Nahrung führen und so ebenfalls zu einem Mangel beitragen (Holick 2007). Hohes Alter stellt aufgrund der verringerten Vitamin-D<sub>3</sub>-Synthese in der Haut einen weiteren Risikofaktor dar. Im Gegensatz zu den USA, wo Nahrungsmittel wie Milch und Orangensaft aufgrund gesetzlicher Vorschriften mit Vitamin D ergänzt werden, ist eine Vitamin-D-Supplementierung in Nahrungsmitteln in Europa nicht üblich (Holick 2007). Aus diesem Grund und wegen des seltenen Vorkommens von Vitamin D in unserer Ernährung ist die endogene Synthese und eine Vitamin-D-Supplementierung in Tablettenform hierzulande besonders relevant.

Hypothesen zu den Gründen für eine in den letzten Jahrzehnten beobachtete zunehmende Prävalenz des Vitamin-D-Mangels beinhalten neben einer vermehrten Aufmerksamkeit für Vitamin D ein zunehmendes Sonnenschutzverhalten, eine Abnahme der draußen verbrachten Zeit und eine erhöhte Prävalenz von Adipositas (Looker et al. 2008).

#### 1.1.5 Vitamin-D-Supplementierung

Für die Knochengesundheit und Muskelfunktion im Erwachsenenalter wird in der Richtlinie der Endocrine Society und vom IOM eine tägliche Aufnahme von 600 IE Vitamin D für Personen bis 70 Jahre empfohlen; Personen über 70 sollten täglich 800 IE aufnehmen (Holick et al. 2011; Ross et al. 2011). Um einen Vitamin-D-Spiegel über 30 ng/ml zu erreichen und langfristig zu halten, wie von Holick für einen optimalen extraossären Nutzen empfohlen, wird neben einer vernünftigen Sonnenlichtexposition zu einer täglichen Vitamin-D-Supplementation mit 1.000 IE für Kinder und 2.000 IE für Erwachsene geraten (Holick 2016).

Eine Supplementierung kann mit Vitamin D<sub>2</sub> oder mit Vitamin D<sub>3</sub> erfolgen. Allerdings wurde eine geringere Effektivität von Vitamin D<sub>2</sub> beobachtet, welche vermutlich auf die geringere Affinität zum DBP zurückzuführen ist, wodurch es schneller aus der Zirkulation eliminiert wird (Hollis 1984; Armas, Hollis, and Heaney 2004).

Eine Vitamin-D-Einnahme kann zur Frakturprävention beitragen, wie Bischoff-Ferrari et al. in einer Meta-Analyse zeigten (Bischoff-Ferrari et al. 2005). Das relative Risiko für Hüft- und weitere nicht-vertebrale Frakturen konnte durch eine tägliche

Cholecalciferol-Supplementation mit 700-800 IE um 23-26% gesenkt werden; eine tägliche Gabe von nur 400 IE zeigte diesen Effekt jedoch nicht.

#### 1.1.6 Hypervitaminose: Vitamin-D-Intoxikation

Eine Vitamin-D-Intoxikation liegt vor, wenn die 25(OH)D-Werte im Serum 150 ng/ml übersteigen (Holick 2007). Dabei kann es zu einer Hypercalcämie mit entsprechender klinischer Symptomatik und langfristig zu Knochenabbau und Nephrolithiasis kommen.

### 1.2 HIV

#### 1.2.1 Geschichte

1981 wurde eine Häufung von Pneumocystis-carinii-Pneumonien und Kaposi-Sarkomen bei bislang gesunden, jungen Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) beschrieben (Gottlieb et al. 1981; Masur et al. 1981; Friedman-Kien 1981). Diese bisher unbekannte erworbene Immunschwäche trat bald darauf auch bei einigen Patienten mit Hämophilie auf. Bei den teilweise zusammenhängenden Fällen unter MSM fiel auf, dass den opportunistischen Infektionen oder dem Kaposi-Sarkom oft eine Lymphadenopathie vorausging. Zwei Jahre später, als bereits bekannt war, dass die Infektion über ungeschützten Geschlechtsverkehr, intravenösen Drogenabusus und Bluttransfusionen übertragbar ist, wurde das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) als Ursache für das erworbene Immunschwächesyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome, AIDS) von Barre-Sinoussi und Montagnier entdeckt (Barre-Sinoussi et al. 1983). Sie erhielten dafür im Jahr 2008 den Nobelpreis für Medizin (Lever and Berkhout 2008).

Ursprünglich wurde das Virus vermutlich von Affen, die das Simiane Immundefizienz-Virus (SIV) trugen, auf den Menschen übertragen (Sharp and Hahn 2011).

Zu Beginn der Epidemie starben erkrankte Patienten meist innerhalb kurzer Zeit an AIDS. 1987 gelang die Entwicklung des ersten antiretroviralen Medikaments, des nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitors Zidovudin (AZT) (Fischl et al. 1987). Ein weiterer Meilenstein in der Geschichte der HIV-Therapie war die Einführung der Kombinationstherapie aus einem Proteaseinhibitor und zwei nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren in den 1990er Jahren, die zu deutlich besseren und

langfristigen Therapieerfolgen führte. Es wurden seitdem große Fortschritte in der Entwicklung neuer Substanzen zur Eindämmung des Virus gemacht und die Lebenserwartung von PLWH unter ART hat sich normalisiert (Obel et al. 2011; May et al. 2014). Eine „funktionelle“ Heilung im Sinne einer Wiederherstellung des Immunsystems und langfristiger Unterdrückung der Virusreplikation durch das Immunsystem auch in Abwesenheit einer ART ist heute bereits möglich (Katlama et al. 2013; Ruelas and Greene 2013; Davenport et al. 2019). Das Erreichen einer „sterilisierenden“ Heilung durch Elimination aller replikationsfähigen Viruspartikel bleibt Gegenstand aktueller Forschung (Spragg, De Silva Felixge, and Jerome 2016; Barouch and Deeks 2014).

## 1.2.2 Die HIV-Infektion

### 1.2.2.1 Übertragungswege

Das HI-Virus wird über infektiöse Körperflüssigkeiten wie Blut, Sperma, Vaginalsekret und Muttermilch übertragen. Somit besteht ein Infektionsrisiko bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr, bei gemeinsam verwendeten Spritzen bei intravenösem Drogenabusus, bei Verletzungen im Kontakt mit infizierten Patienten wie beispielsweise bei Nadelstichverletzungen und über infizierte Blutprodukte. Das Übertragungsrisiko ist abhängig von der Art des Kontakts und von der Viruslast der infizierten Person (Dosekun and Fox 2010). Das Risiko einer vertikalen Infektion besteht vor allem während der Geburt und beim Stillen, und kann durch eine antiretrovirale Therapie deutlich gesenkt werden (Peckham and Gibb 1995).

### 1.2.2.2 Der natürliche Verlauf der HIV-Infektion

Die Infektion mit dem HI-Virus ist gekennzeichnet durch eine initiale Phase hoher Virämie, in der die Zahl der CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten stark abfällt und es zur klinischen Ausprägung eines akuten retroviralen Syndroms mit mononukleoseähnlichem Krankheitsbild kommen kann. Darauf folgt ein Absinken der Viruslast auf ein niedriges Niveau und eine Erholung der CD4<sup>+</sup>-Zellzahl. Das Stadium der asymptomatischen Infektion (Latenzphase) ist sehr variabel und kann Jahre bis Jahrzehnte betragen (Simon, Ho, and Abdool Karim 2006). Bei einigen Patienten kommt es zum Auftreten einer generalisierten Lymphadenopathie oder zu nicht-AIDS-definierenden Erkrankungen (Murphy et al. 2009). Schließlich führt eine steigende Viruslast und ein

Abfall der CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozyten zum Auftreten von AIDS, welches durch das Auftreten eines Wasting-Syndroms, einer HIV-assoziierten Enzephalopathie, opportunistischer Infektionen oder AIDS-definierender Malignome definiert ist.

Eine Stadieneinteilung der HIV-Infektion erfolgt nach der Centers for Disease Control and Prevention (CDC)-Klassifikation nach CD4<sup>+</sup>-T-Lymphozytenzahl in die Kategorien 1, 2 und 3 und nach klinischer Symptomatik in die Kategorien A, B und C (siehe Tabelle 1) und nach der WHO-Klassifikation (World Health Organization) in die Stadien 1-4 (siehe Tabelle 2) (Centers for Disease Control and Prevention 2014; World Health Organization 2006).

Bei einer HIV-Infektion wird vor allem zu Beginn, aber auch langfristig eine Erhöhung der CD8-Zellen beobachtet und mit einer Immunaktivierung und chronischen Inflammationssituation in Verbindung gebracht (Cao et al. 2016; Catalfamo et al. 2011; Helleberg et al. 2015).

**Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion von 1993, zuletzt überarbeitet 2014**

|             | CD4 <sup>+</sup> -Zellzahl | A   | B                             | C                                |
|-------------|----------------------------|---|-------------------------------|----------------------------------|
|             |                            | Asymptomatische HIV-Infektion, Akute HIV-Infektion, persistierende Lymphadenopathie | Symptomatische HIV-Infektion* | AIDS-definierende Erkrankungen** |
| Kategorie 1 | > 500/µl                   | A1  | B1                            | C1                               |
| Kategorie 2 | 200-499/µl                 | A2  | B2                            | C2                               |
| Kategorie 3 | <200/µl                    | A3  | B3                            | C3                               |

\*Erkrankungen die in Stadium B auftreten: Bazilläre Angiomatose, oropharyngale Candidose, chronische vulvovaginale Candidose, Cervicale Dysplasien oder Carcinoma in situ, Fieber über 38,5°C oder länger als 1 Monat andauernde Diarrhoe, Orale Haarleukoplakie, Herpes zoster (>2 Episoden oder mehr als 1 Dermatom betroffen), Idiopathische Thrombozytopenische Purpura, Listeriose, Entzündungen des weiblichen kleinen Beckens, periphere Neuropathie.

\*\*AIDS-definierende Erkrankungen: Wasting-Syndrom, HIV-assoziierte Enzephalopathie, Opportunistische Infektionen (Candidose von Bronchien, Trachea, Lunge oder Ösophagus, Pneumocystis jirovecii-Pneumonie, extrapulmonale Kryptokokkose, Zerebrale Toxoplasmose, Kryptosporidiose, chronische intestinale Isosporiasis, disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, disseminierte oder extrapulmonale Kokzidioidomykose, rezidivierende bakterielle Pneumonien, atypische Mykobakteriose, Tuberkulose, rezidivierende Salmonellen-Sepsis, CMV-Infektion (Cytomegalie-Virus) (außer Leber, Milz), CMV-Retinitis, chronische Herpes simplex-Ulzerationen oder Herpes-Bronchitis, Herpes-Pneumonitis oder -Ösophagitis), progressive, multifokale Leukenzephalopathie, AIDS-definierende Malignome (Kaposi-Sarkom, invasives Zervixkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphome)

**Tabelle 2: WHO-Klassifikation der HIV-Infektion**

| WHO-Stadium | HIV-assoziierte Symptome   |
|-------------|--|
| Stadium 1   | <u>Asymptomatisch</u><br>Asymptomatische HIV-Infektion, generalisierte persistierende Lymphadenopathie   |
| Stadium 2   | <u>Milde Symptome</u><br>moderater unerklärter Gewichtsverlust, rezidivierende Atemwegsinfekte, Herpes zoster, rezidivierende orale Ulzerationen, angulare Cheilitis, papuläre pruritische |

|           |  |
|-----------|--|
|           | Eruptionen, seborrhoische Dermatitis, Pilzinfektionen der Nägel  |
| Stadium 3 | <u>Fortgeschrittene Symptome</u><br>unerklärter, starker Gewichtsverlust; unerklärte chronische Diarrhoe; persistierendes Fieber; persistierende orale Candida-Infektion: Orale Haarleukoplakie, pulmonale Tuberkulose; schwere bakterielle Infekte; akute nekrotisierende ulzerierende Stomatitis, Gingivitis oder Periodontitis; unerklärte Thrombopenie, Neutropenie oder chronische Anämie |
| Stadium 4 | <u>Schwere Symptome</u><br>Weitgehend wie CDC Stadium C: AIDS-definierende Erkrankungen  |

### 1.2.2.3 Epidemiologie

Für das Jahr 2019 schätzte UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS), dass weltweit 38 Millionen Menschen mit HIV lebten, davon 2,2 Millionen in West- und Zentraleuropa und Nordamerika, dass 1,7 Millionen Menschen sich neu infizierten und, dass 690 000 Menschen an den Folgen von AIDS starben. Der Zugang zu antiretroviralen Medikamenten ist regional sehr unterschiedlich. Durch die verbesserten Therapiemöglichkeiten und somit längeres Überleben mit HIV-Infektion steigt die Prävalenz der HIV-Infektion weiter an (UNAIDS 2020). Das Robert-Koch-Institut (RKI) schätzte die Zahl der Ende 2018 mit HIV infizierten Menschen in Deutschland auf 87 900, davon sind ca. 10 600 Infektionen nicht diagnostiziert. Das RKI ging von 2400 Neuinfektionen im Jahr 2018 aus, diese Zahl ist im Vergleich zum Vorjahr rückläufig (Robert Koch Institut 2019).

### 1.2.3 Das HI-Virus

Der weltweit vorherrschende Virustyp ist HIV-1, der die Hauptgruppen M, N und O beinhaltet. Die bei weitem häufigste Hauptgruppe M hat weitere Subtypen (A-K). Der in Europa und Nordamerika häufigste Typ ist HIV-1-M:B. HIV-2 ist sehr viel seltener und kommt vor allem in Westafrika vor (Herold 2013).

HIV ist ein behülltes Retrovirus aus der Familie der Lentiviren, dessen Hülle aus der Lipiddoppelschicht der Wirtszelle besteht. Auf dieser Oberfläche trägt das HI-Virus ca. 15 Glykoproteinkomplexe aus Trimeren des transmembranen Glykoproteins gp41 und Trimeren des Oberflächenglykoproteins gp120 (Zhu et al. 2006). Gp41 und gp120 entstehen durch Spaltung des Glykoproteins gp160 durch die wirtszelleigene Protease Furin (Hallenberger et al. 1992). Innerhalb der Virushülle liegt das Viruskapsid, welches aus p24-Proteinen besteht. Im Viruskapsid befindet sich eine zweifache

Ausführung der einzelsträngigen Virus-Ribonukleinsäure (RNA), die an Nukleokapsidproteine p7 gebunden ist, und die viralen Enzyme Reverse Transkriptase (RT), Integrase und Protease.

Die virale RNA hat ca. 10 000 Basenpaare und verfügt über 9 Gene, die für die Virusbestandteile, die viralen Enzyme und wichtige Proteine für die Virusreplikation und Zellinfektion kodieren (Cullen 1998).

#### 1.2.4 Der Replikationszyklus des HI-Virus

HIV ist ein lymphotropes und neurotropes Virus. Es befällt Zellen, die das CD4-Antigen auf ihrer Oberfläche tragen, darunter CD4-positive T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen und Mikroglia im zentralen Nervensystem (ZNS) (Klatzmann et al. 1984).

Das Oberflächenprotein gp120 des HI-Virus bindet an den CD4-Rezeptor der Wirtszelle. Dadurch wird im Glykoproteinkomplex eine Konformationsänderung ausgelöst, die eine Bindungsstelle für Korezeptoren freilegt und das Virus näher an die Zelle bringt (Choe et al. 1996; Liu et al. 2008). Als Korezeptor bindet das Virus in den meisten Fällen einen der beiden G-Protein-gekoppelten Rezeptoren C-C-Chemokinrezeptor 5 (CCR5) oder CXC-Motiv-Chemokinrezeptor 4 (CXCR4) (Chan and Kim 1998). Viren, die den CCR5-Rezeptor nutzen und überwiegend Makrophagen und Monozyten infizieren werden als R5- oder M-trope Viren bezeichnet. Viren, die CXCR4-vermittelt vermehrt T-Lymphozyten befallen, heißen X4- oder T-trope Viren (Deng et al. 1996; Feng et al. 1996). Oft wird bei der Übertragung von HIV vor allem CCR5 und im späteren Verlauf der Infektion vermehrt CXCR4 als Korezeptor genutzt (Connor et al. 1997). Personen, die aufgrund einer genetischen Variante, der  $\Delta 32$ -Mutation, keinen CCR5-Rezeptor auf der Oberfläche der CD4<sup>+</sup>-Zellen aufweisen, sind weitgehend immun gegen eine Infektion mit vielen HIV-Stämmen, da meist R5-Viren übertragen werden. Menschen die eine heterozygote  $\Delta 32$ -Mutation aufweisen zeigen oft einen verlangsamten Krankheitsverlauf (Dean et al. 1996).

Durch die Bindung des Korezeptors findet eine weitere Konformationsänderung in gp41 statt und die Membranfusion wird eingeleitet (Chan et al. 1997). In der Folge kommt es zum „Uncoating“, bei dem das Viruskapsid seinen Inhalt ins Zytoplasma der Wirtszelle entleert. Mithilfe der Reversen Transkriptase (RT), einer RNA-abhängigen DNA-Polymerase, beginnt die Transkription der viralen RNA in DNA (Desoxyribonukleinsäure). Da die RT eine sehr hohe Fehlerquote aufweist, entstehen

häufig Neumutationen. Die komplementäre Desoxyribonukleinsäure (cDNA) und virale Proteine bilden den Präintegrationskomplex, welcher in den Nukleus transloziert wird (Miller, Farnet, and Bushman 1997). Dort wird die virale DNA mithilfe der viralen Integrase in die DNA der Wirtszelle integriert, bevorzugt an Stellen aktiver Gene (Schröder et al. 2002). Die von der Wirtszell-Polymerase transkribierte Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) dient als komplette RNA für neue Viruspartikel oder als Grundlage für virale Proteine, die im Zytoplasma entstehen. Die virale Protease ist notwendig, um die unfertigen Proteine zu funktionsfähigen viralen Proteinen zuzuschneiden.

Bei der Ausknospung („Budding“) der Viruspartikel aus der Wirtszelle befinden sich neben Proteinen der Wirtszellmembran wie Histokompatibilitätsantigen (HLA) Klasse I und II Molekülen Glykoproteinkomplexe aus gp120/gp41 in der neuen Virushülle.

#### 1.2.5 Virenreservoirs

HI-Viren bilden, meist bereits während der akuten Infektion, Reservoirs, zum Beispiel in ruhenden T-Zellen (Finzi et al. 1997; Chun et al. 1998). Selbst wenn die Viruslast mit einer ART konstant unterhalb der Nachweisgrenze bleibt, lässt sich das Virus nicht komplett eradizieren, und nach einem Absetzen der ART kommt es bei Aktivierung der T-Zellen zur Virusreplikation und zu einem Anstieg der Viruslast (Davey et al. 1999).

#### 1.2.6 Therapie

Ziele der kombinierten antiretroviralen Therapie (cART) sind eine Suppression der Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze und ein Erhöhen oder Erhalten der CD4-Zellzahl auf Werte im Normbereich, um ein längeres progressionsfreies Überleben zu erreichen (Lee, Amin, and Carr 2014; Insight Start Study Group et al. 2015). Dies bewirkt, dass opportunistische Infektionen verhindert und HIV-assoziierte Komorbiditäten und Malignome reduziert werden (Bhaskaran et al. 2008). Außerdem senkt eine cART die Infektiosität, wodurch das Transmissionsrisiko z.B. auf seronegative Partner oder das ungeborene Kind verringert werden kann (Cohen et al. 2016; Rodger et al. 2016; Sperling et al. 1996). Da das HI-Virus bisher nicht aus dem Körper eradiziert werden kann, muss eine lebenslange antivirale Therapie erfolgen, um die Virusreplikation zu hemmen (Katlama et al. 2013). Es wird empfohlen, Therapiepausen zu vermeiden, um immunologische Defekte und eine Resistenzbildung zu verhindern. Die Therapie erfolgt gemäß deutschen und

internationalen Leitlinien meist mit einer Dreifachkombination antiretroviraler Medikamente. Es stehen sechs verschiedene Substanzklassen zur Verfügung, die in unterschiedliche Schritte des HIV-Replikationszyklus eingreifen (European AIDS Clinical Society 2018; Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents ; Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) et al. 2017).

#### *1.2.6.1 Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)*

Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren hemmen die virale Replikation, indem sie nach intrazellulärer Phosphorylierung mit den Nukleotiden um Einbau in die provirale DNA durch die RT konkurrieren und zum Strangabbruch führen, da ihnen am 3'-Ende eine Hydroxyl-Gruppe fehlt (Pau and George 2014). NRTI werden überwiegend renal eliminiert und führen kaum zu Interaktionen mit anderen Medikamenten.

#### *1.2.6.2 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)*

NNRTI sind nicht-kompetitive Inhibitoren der RT, die keiner intrazellulären Phosphorylierung zur Aktivierung bedürfen. Da sie überwiegend hepatisch über die CYP450-Enzyme abgebaut werden, muss mit Interaktionen mit anderen Wirkstoffen gerechnet werden (Pau and George 2014). Gegen NNRTIs können sich leicht und schnell Resistenzen entwickeln.

#### *1.2.6.3 Proteaseinhibitoren (PI)*

Proteaseinhibitoren sind seit Mitte der 1990er Jahre verfügbar und hemmen das virale Enzym Protease. Werden die viralen Proteine nicht korrekt zurechtgeschnitten, können sie nicht zu neuen Viruspartikeln zusammengebaut werden. PIs werden meist in Kombination mit einem Booster, entweder Ritonavir oder Cobicistat, angewendet. Bei den Boostern handelt es sich um CYP3A4-Inhibitoren, die die PI-Spiegel und somit die Wirksamkeit deutlich steigern (Pau and George 2014).

#### *1.2.6.4 Integraseinhibitoren (INSTI – Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren)*

Die vier bisher zugelassenen Integraseinhibitoren gehören zu den Integrase-Strang-Transfer-Inhibitoren (INSTI). Sie hemmen das Andocken der Enden der viralen DNA an die Wirts-DNA und verhindern somit eine erfolgreiche Integration. Weitere

Integraseinhibitoren, die andere Schritte der Integration hemmen, befinden sich in der Entwicklung (Pau and George 2014; Tsiang et al. 2016).

#### *1.2.6.5 CCR5-Antagonisten*

Maraviroc (MVC) ist ein selektiver CCR5-Antagonist, der eine potente antivirale Wirkung auf M-trope HI-Viren innehat. Es verhindert die Bindung von gp120 an den CCR5-Korezeptor, wodurch eine Membranfusion verhindert wird (Dorr et al. 2005). Vor dem Einsatz eines CCR5-Antagonisten müssen Patienten auf R5-Tropismus getestet werden. Wenn das Virus nicht ausschließlich den CCR5-Korezeptor nutzt, ist von der Anwendung eines CCR5-Antagonisten abzusehen (Hoffmann and Rockstroh 2014). Kommt es, aus bislang nicht bekannten Gründen, zu einem Shift zu X4-tropen Viren, kann unter Therapie mit CCR5-Antagonisten ein Selektionsvorteil für X4-trope Viren vorliegen. Die CCR5-Antagonisten-Therapie ist vermutlich nicht für den Shift verantwortlich, am ehesten liegen in Reservoirs bereits X4-trope Viren vor (Westby et al. 2006).

#### *1.2.6.6 Fusionsinhibitoren*

T-20 (Enfuvirtid, ENF) ist ein Entry-Inhibitor, der durch Bindung an gp41 in einer Zwischenkonformation im Rahmen des Fusionsprozesses mit der Wirtszellmembran ein Verschmelzen der Membranen verhindert. Da es sich um ein Polypeptid handelt, ist zweimal täglich eine subkutane Injektion notwendig (Pau and George 2014). Insbesondere aufgrund der komplizierten Anwendungsart spielt es in der klinischen Anwendung heutzutage keine Rolle mehr.

### 1.3 Vitamin-D-Haushalt und Knochenstoffwechsel bei PLWH

PLWH haben im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ein erhöhtes Risiko an ossären Komplikationen wie Osteopenie, Osteoporose, Osteomalazie und Osteonekrose zu erkranken (Brown and Qaqish 2006; Miller et al. 2002; Madeddu et al. 2004; Mueller et al. 2010; Viard et al. 2011).

Osteopenie und Osteoporose bei PLWH können Folge einer unzureichenden Knochenmineralisierung, eines vermehrten Knochenabbaus, eines verminderten Knochenaufbaus oder einer Kombination aus mehreren dieser Faktoren sein.

Osteoporose zählt inzwischen zu den anerkannten Komplikationen einer chronischen HIV-Infektion. Neben den klassischen Risikofaktoren für Osteoporose wie hohes Alter, niedriger Body Mass Index (BMI) oder weibliches Geschlecht sind die mit der HIV-Infektion verbundenen Risikofaktoren wie Krankheitsdauer, Viruslast, CD4-Zahl und die ART von großer Bedeutung (Cotter and Powderly 2011). Zusätzlich sind die in Abschnitt 1.1.4.4. bereits erwähnten Risikofaktoren für einen Vitamin-D-Mangel, der ebenfalls eine Osteoporose begünstigt, zu beachten.

### 1.3.1 Einfluss des HI-Virus auf den Knochenstoffwechsel

Zusätzlich zu den in der PLWH-Population vermehrt vorkommenden Risikofaktoren für eine erniedrigte Knochendichte hat das HI-Virus vermutlich selbst direkten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Die viralen Proteine p55-gag (p55-Gruppenantigen), gp120 und rev (regulator of virion activity – HIV-Regulationsprotein) zeigten in vitro einen Einfluss auf Transkriptionsfaktoren wie PPAR $\gamma$  (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor  $\gamma$ ) und RUNX-2 (Runt-bezogener Transkriptionsfaktor 2) und auf weitere Marker der Osteoblastogenese, wobei jedoch kein genereller knochenabbauender Effekt, sondern sowohl proosteogene als auch antiosteogene Effekte nachgewiesen wurden (Cotter et al. 2008). In infizierten Makrophagen induziert HIV die Bildung von Makrophagen - colony stimulating factor (M-CSF), welche die Bildung von Osteoprotegerin (OPG), dem Gegenspieler von RANKL, in Knochenmarksmakrophagen inhibieren und somit zur Osteoklastenproliferation beitragen (Gruber et al. 1995; Yamada et al. 2005). Des Weiteren besteht bei einer HIV-Infektion eine chronische Immunaktivierung mit erhöhten Zytokinwerten wie Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), Interleukin 1 (IL-1) und Interleukin 6 (IL-6), die sich negativ auf den Knochenstoffwechsel auswirken (Aukrust et al. 1999). In vitro konnte gezeigt werden, dass das HI-Virus für eine TNF $\alpha$ -induzierte Apoptose von Osteoblasten sorgt (Gibellini et al. 2008). Bei fortgeschrittener HIV-Infektion wurden erniedrigte Level an Osteocalcin, einem Marker des Knochenaufbaus, nachgewiesen, die mit der Zahl der CD4-Zellen positiv korrelierten (Serrano et al. 1995).

Eine längere Krankheitsdauer und eine hohe Viruslast korrelieren mit dem Auftreten einer reduzierten Knochendichte (Mondy et al. 2003; Bruera et al. 2003; Fausto et al. 2006). Aufgrund vieler möglicher Confounder, wie beispielsweise eines niedrigen Körpergewichts, welches bei PLWH im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung häufiger

ist und einen Risikofaktor für Osteoporose darstellt, gilt ein kausaler Zusammenhang nicht als gesichert (Bolland et al. 2007). Ein erhöhtes Frakturrisiko ließ sich bei PLWH teils in Zusammenhang mit einer erniedrigten Knochendichte, teils unabhängig davon, nachweisen (Triant et al. 2008; Prior et al. 2007; Womack et al. 2013).

### 1.3.2 Vitamin-D-Mangel bei PLWH

Die Studienlage zur Prävalenz eines Vitamin-D-Mangels bei PLWH im Vergleich zur Normalbevölkerung ist uneinheitlich: Manche sprechen von einer erhöhten Prävalenz, andere von einer der Gesamtbevölkerung entsprechenden Prävalenz, da diese auch in der Allgemeinbevölkerung über 75% geschätzt wird (Stephensen et al. 2006; Hileman, Overton, and McComsey 2016; Hidron et al. 2015; Adeyemi et al. 2011; Adams and Hewison 2010). In einigen Studien korrelierten niedrige Vitamin-D-Werte mit erniedrigten Knochendichtewerten (Dolan, Kanter, and Grinspoon 2006; Mezquita-Raya et al. 2001; Collins et al. 1998; Bischoff-Ferrari et al. 2004). Passend dazu zeigte eine Vitamin-D-Supplementierung einen positiven Effekt auf die Knochendichte (Dawson-Hughes et al. 1995; Ooms et al. 1995). Andere Studien konnten diesen Effekt jedoch nicht zeigen (Villamor 2006).

Auch der Einfluss von Vitamin D auf die Krankheitsprogression, bestimmt durch die Zahl der CD4-positiven T-Zellen, ist weiterhin nicht eindeutig. Stein et al. zeigten eine Korrelation niedriger Vitamin-D-Werte mit niedrigen CD4-Zellzahlen, in anderen Studien konnte jedoch kein Zusammenhang nachgewiesen werden (Stein et al. 2011; Ross and McComsey 2012).

### 1.3.3 Einfluss der ART auf den Knochenstoffwechsel

Trotz Senkung der Viruslast und Verbesserung des Immunstatus sinkt die Knochendichte nach Beginn einer ART signifikant ab. Dieser Verlust an Knochendichte ist noch ausgeprägter, wenn die Erkrankung bei ART-Beginn bereits fortgeschritten ist (Grant et al. 2013). Nach einiger Zeit unter stabiler antiretroviraler Therapie stabilisiert sich die Knochendichte. Die Knochendichteveränderungen sind je nach Lokalisation unterschiedlich ausgeprägt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass zum Beispiel die Knochenmineralisierung der Wirbelsäule aufgrund des höheren Anteils an trabekulärem Knochen mehr kurzfristigen Einflüssen unterliegt, wodurch die

Veränderung der Knochendichte dort stärker ausgeprägt sein könnte als bei der Gesamtkörper-Knochendichtemessung (Blake et al. 2000).

#### *1.3.3.1 Proteaseinhibitoren*

PI sind potente CYP-Inhibitoren, weswegen es zu Interaktionen mit dem Vitamin-D-Stoffwechsel kommen kann. In vitro Studien zeigten eine Hemmung der hepatischen 25-Hydroxylase, der  $1\alpha$ -Hydroxylase als auch eine leichte Hemmung der für den Vitamin-D-Katabolismus zuständigen 24-Hydroxylase (Cozzolino et al. 2003).

Durch die Inhibition der  $1\alpha$ -Hydroxylase können die 25(OH)D-Werte normal oder sogar erhöht sein, während der Spiegel des aktiven Hormons  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  vermindert ist.

Weitere in vitro Studien zeigten, dass PIs, darunter vor allem Ritonavir und Saquinavir, über die Blockade von Interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), welches RANKL inhibiert, den Knochenabbau fördern (Fakruddin and Laurence 2003; Jain and Lenhard 2002). Ebenso konnte in klinischen Studien eine erhöhte Inzidenz an Osteopenie und Osteoporose unter Proteaseinhibitoren gezeigt werden, und die Unterschiede blieben auch nach Einberechnung von Einflussfaktoren wie BMI, Geschlecht und AIDS-Vorgeschichte nachweisbar (Tebas et al. 2000; Brown and Qaqish 2006).

#### *1.3.3.2 NRTIs*

Bei den NRTI sind keine direkten Interaktionen mit den Enzymen des Vitamin-D-Stoffwechsels zu erwarten; allerdings kommt es über andere Mechanismen zu einer Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels:

In vitro Studien und Tierversuche zeigten eine gesteigerte Osteoklastogenese mit damit einhergehender Osteopenie unter Zidovudin, Lamivudin und Didanosin (Pan et al. 2004; Pan et al. 2006). Bei Tenofovir-Disoproxilfumarat (TDF)-haltigen ART-Regimes scheinen die unter ART beobachteten Knochendichteverluste am größten zu sein (Gallant et al. 2004; Brown et al. 2009; Brown and Qaqish 2006; Jacobson et al. 2008).

Im Tierversuch verursachte TDF bei langfristiger Anwendung mit hohen täglich Dosen eine proximale tubuläre Funktionsstörung mit renalem Glucose-, Aminosäuren- und Phosphatverlust und kortikalen Knochenmineralisationsstörungen. Aufgrund der Hypophosphatämie durch den renalen Phosphatverlust steht zu wenig Phosphat für die Knochenmineralisierung zur Verfügung, was zur Ausbildung einer Osteomalazie führen kann (Van Rompay et al. 2004; Castillo et al. 2002). Es kommt es zu einer

Akkumulation von TDF im proximalen Tubulusepithel, wodurch die Nephrotoxizität weiter verstärkt wird. Man geht von einer Schädigung der Mitochondrien durch die Inhibition der mitochondrialen DNA-Polymerase  $\gamma$  aus, der genaue Pathomechanismus der proximalen Tubuludysfunktion ist jedoch bislang nicht geklärt (Lebrecht et al. 2009). Da in den Mitochondrien des proximalen Tubulus die  $1\alpha$ -Hydroxylierung von  $25(\text{OH})\text{D}$  stattfindet, ist eine Beeinträchtigung des Vitamin-D-Stoffwechsels denkbar (Hall 2013). Nach Beendigung der TDF-Therapie oder Reduktion der Dosis verbesserten sich die Dysfunktionen oder verschwanden (Van Rompay et al. 2004; Cotter and Powderly 2011).

Bei Patienten mit niedrigem und suboptimalem Vitamin-D-Spiegel konnten unter TDF-Therapie höhere PTH-Werte als bei Therapieregimes ohne TDF festgestellt werden, wodurch eine Knochendemineralisation weiter verstärkt werden könnte (Childs et al. 2010). Da PTH die  $1\alpha$ -Hydroxylierung von  $25(\text{OH})\text{D}$  induziert, wird dadurch zwar die Bereitstellung von ausreichend  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  gewährleistet, der Mangel an  $25(\text{OH})\text{D}$  wird aber weiter verstärkt (Mueller et al. 2010). Durch eine Vitamin-D-Supplementierung konnten erhöhte PTH-Werte bei TDF-Nutzern gesenkt werden (Havens, Stephensen, et al. 2012).

#### *1.3.3.3 NNRTI*

Da es sich bei dem NNRTI Efavirenz (EFV) um einen CYP-Induktor handelt, kann es zu Wechselwirkungen mit dem Vitamin-D-Stoffwechsel und durch einen vermehrten Abbau zu verringerten Vitamin-D-Spiegeln unter EFV-Therapie kommen (Welz et al. 2010; Landriscina et al. 2008). In Studien konnte ein signifikanter Abfall der Vitamin-D-Werte nach Beginn einer Efavirenz-haltigen ART im Vergleich zu einem ART-Beginn mit einem EFV-freien Regime gezeigt werden, und eine EFV-Therapie war signifikant mit einem schweren Vitamin-D-Mangel assoziiert (Brown and McComsey 2010; Welz et al. 2010; Theodorou et al. 2014).

Aufgrund der vielfältigen Wechselwirkungen zwischen HIV, ART, Vitamin-D-Haushalt, Knochenstoffwechsel und Inflammationsprozessen erhofft man sich von einer Optimierung des Vitamin-D-Spiegels bei PLWH eine Verbesserung der immunologischen Lage, eine Verringerung der knochendestabilisierenden Wirkung der ART und eine Maximierung der Immunrekonstitution durch die ART.

## 1.4 Problemstellung

Bis heute herrscht keine Einigkeit über die Definition eines Grenzwertes für einen normalen Vitamin-D-Wert und die erforderliche Dosierung einer Vitamin-D-Supplementation. Ob 25(OH)D-Werte über 30 ng/ml tatsächlich notwendig sind, um die Knochengesundheit zu gewährleisten, ist umstritten. Mit Sicherheit sind 25(OH)D-Werte unter 20 ng/ml (Mangel) bzw. schwere Mangelzustände mit 25(OH)D-Werten unter 10 ng/ml pathologisch und gehen mit einem erhöhten Osteopenie- und Osteoporose-Risiko einher. Zusätzlich zur HIV-Infektion beeinflussen die antiretroviralen Medikamente den Vitamin-D-Haushalt. Durch die ART hat sich die Lebenserwartung von PLWH normalisiert und sie können ohne Krankheitsprogression und gravierende gesundheitliche Einschränkungen leben. Da gezeigt werden konnte, dass eine geringe Tablettenzahl für die Adhärenz der ART förderlich ist, ist die Auswahl einer Vitamin-D-Supplementation mit einer möglichst geringen Tablettenzahl zur Förderung der Compliance erstrebenswert (Sax et al. 2012; Sterrantino et al. 2012). In dieser retrospektiven Arbeit sollen Auswirkungen einer monatlichen pulsatilen Vitamin D<sub>3</sub>-Supplementation mit 20.000 IE Cholecalciferol auf die 25(OH)D-Werte bei einer PLWH-Kohorte in München untersucht werden. Hierfür wurden die Vitamin-D-Werte von PLWH, die Patienten der Infektiologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar sind, mit und ohne Vitamin-D-Supplementation im Verlauf von 12 Monaten miteinander verglichen. In einem zweiten Ansatz wurde der Einfluss weiterer bekannter Modulatoren auf die Veränderung des Vitamin-D-Spiegels untersucht. Da es sich um eine retrospektive Datenauswertung handelt und keine Randomisierung der Patienten erfolgte, hat diese Arbeit zum Ziel, mögliche Assoziationen aufzuzeigen und Grundlagen für zukünftige prospektive, randomisierte Studien zu legen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei dieser Datenauswertung handelt es sich um eine retrospektive longitudinale Kohortenstudie. Anhand der Daten im Klinik-Informationssystem (KIS) und den Patientenakten der Infektiologischen Ambulanz des Klinikums rechts der Isar wurden die 25(OH)D-Werte der PLWH für den Zeitraum vom ersten Quartal 2009 bis zum ersten Quartal 2015 retrospektiv ausgewertet.

Unter der Hypothese, dass unter Supplementation mit 20 000 IE Vitamin D<sub>3</sub> einmal monatlich bei einem ausreichend großen Anteil der PLWH mit Vitamin-D-Mangel (25(OH)D < 20 ng/ml) ein Ausgleich des Vitamin-D-Mangels erreicht wird, wurde als primärer Endpunkt der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 12 (+/- 3) Monaten unter dieser Suppletionsform einen 25(OH)D-Spiegel über 20 ng/ml aufweisen, im Vergleich zu den Patienten ohne Supplementation untersucht.

Außerdem wurde ausgewertet, wie viele Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel (25(OH)D < 10 ng/ml) mit Hilfe einer Supplementation 25(OH)D-Werte über 20 ng/ml erreichten. Bekannte Einflussfaktoren auf den Vitamin-D-Mangel sollen auf ihre Assoziation mit dem Erreichen eines 25(OH)D-Wertes über 20 ng/ml nach 12 (+/- 3 Monate) untersucht werden. Des Weiteren werden Veränderungen im Knochenstoffwechsel und Veränderungen eines inflammatorischen Markers in den beiden Gruppen verglichen.

Die Erhebung aller Daten erfolgte retrospektiv, sodass lediglich Assoziationen, jedoch keine Kausalitäten untersucht werden konnten.

Das Vorhaben und das Studienprotokoll wurden der zuständigen Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar vorgelegt und wurden genehmigt.

### 2.2. Patienten

#### 2.2.1 Patientenauswahl

Mit Hilfe des KIS SAP wurden alle Patienten mit der Diagnose-bezogenen-Fallgruppe (DRG) B20.24 (HIV-Krankheit) identifiziert, die zwischen dem ersten Quartal 2009 und dem ersten Quartal 2015 die Infektiologische Ambulanz des Klinikums rechts der Isar besucht haben.

Aus dieser Gruppe wurden die Patienten herausgesucht, zu denen Labordaten mit 25(OH)D-Messungen zu wiederholten Zeitpunkten vorlagen. Die Patienten mit 25(OH)-D-Werten unter 20 ng/ml und Folgemesswerten wurden pseudonymisiert in eine neu angelegte Datenbank aufgenommen, vorausgesetzt, dass kein Ausschlusskriterium vorlag (siehe 2.2.2.).

Es wurden nur Patienten eingeschlossen, die einen 25(OH)D-Verlaufswert innerhalb von 12 Monaten (+/- 3 Monate) nach der ersten 25(OH)D-Messung bzw. nach dem Beginn einer Vitamin-D-Supplementation aufwiesen. Da der 25(OH)-D-Wert einer saisonalen Variabilität unterliegt, konnte dadurch gewährleistet werden, dass die Vitamin-D-Ausgangswerte und die Verlaufswerte ungefähr zur selben Jahreszeit erhoben wurden und dadurch vergleichbar waren (Webb, Kline, and Holick 1988).

In einem zweiten Schritt wurden die Patienten identifiziert, die zwischen den dokumentierten laborchemischen Messungen von ärztlicher Seite eine Vitamin-D-Supplementation mit 20 000 IE Cholecalciferol einmal pro Monat verordnet bekommen haben. Dies wurde anhand der Krankenakte und der im KIS elektronisch gespeicherten Rezepte verifiziert. Die Daten dieser Patienten wurden der Supplementationsgruppe zugeordnet.

Analog dazu wurde erhoben, welchen Patienten mit Vitamin-D-Messwerten < 20 ng/ml keine Vitamin-D-Supplementation verordnet wurde. Diese Patienten bildeten die Vergleichsgruppe.

Die Entscheidung für oder gegen eine Supplementation oblag individuell dem Patienten und dem behandelnden Arzt. Da in den meisten Fällen anhand der Krankenakte retrospektiv nicht nachvollziehbar war, aus welchen spezifischen Gründen auf eine Vitamin-D-Supplementation verzichtet wurde, konnte dies nicht dokumentiert werden.

Alle Patienten, die in diese Studie aufgenommen wurden, waren in München (GPS-Koordinaten 48° 8' 6.45" N 11° 34' 55.132" E) und Umgebung wohnhaft, weshalb kein Einfluss durch regionale Unterschiede in der Sonneneinstrahlung zu befürchten ist.

### 2.2.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit manifester Osteoporose und/oder chronischer Niereninsuffizienz (Kreatininwert oberhalb der alters- und geschlechtsspezifischen Norm) wurden nicht in die Datenerhebung aufgenommen.

Patienten, die in der Krankenakte dokumentiert eine Calciumsubstitution oder bereits eine Vitamin-D-Supplementierung anderer Form als 20 000 IE Cholecalciferol / Monat Art erhielten, wurden ebenfalls nicht in die Datenerhebung aufgenommen. Die selbstständige, nicht ärztlich verordnete Einnahme von Vitamin-D-Präparaten (z. B. rezeptfreie Präparate oder Nahrungsergänzungsmittel) konnte im Rahmen der retrospektiven Erhebung nicht ausgeschlossen werden, sofern sie nicht in der Anamneseerhebung durch den behandelnden Arzt erfasst wurde.

Auch Patienten, die zu Beginn der Beobachtung und über den Beobachtungszeitraum hinweg keine ART erhielten, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen. Aufgrund der aktiven HIV-Infektion und der sich unterschiedlich entwickelnden Immunlage dieser Patienten ist eine Vergleichbarkeit mit den Patienten unter ART, die zum Ende der Beobachtung fast alle eine supprimierte Viruslast aufwiesen, nicht gewährleistet.

### 2.2.3 Erhobene Daten

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv zu den Zeitpunkten 0 und 12 Monate (mit einem Zeitfenster von +/- 3 Monaten). Der Beobachtungsbeginn (Monat 0) war der Beginn der Supplementation bei Patienten in der Suppletionsgruppe bzw. die erstmalige 25(OH)D-Messung bei Patienten in der Vergleichsgruppe. Der Beobachtungsbeginn erfolgte somit bei jedem Patienten zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt.

Von allen in die Datenbank aufgenommenen Patienten wurden Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, BMI, Ethnie, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Vorliegen von relevanten Koinfektionen (Hepatitis B- (HBV), Hepatitis C- (HCV) oder Tuberkulose- (TBC) Koinfektion) und AIDS-definierenden Erkrankungen, der Infektionsweg, die ART und das CDC-Stadium erfasst. Bei dem Infektionsweg wurde in MSM, heterosexueller Geschlechtsverkehr, intravenöser Drogengebrauch (IVDA) und dem Patienten unbekanntem Infektionsweg unterschieden, zudem wurde eine Kategorie für aus den vorliegenden Akten nicht hervorgehenden Infektionsweg (keine Angabe) angelegt. Nach Erfassung der Ethnie der Patienten wurde diese für eine bessere Auswertbarkeit in die beiden Kategorien afrikanische Herkunft und nicht-afrikanische Herkunft eingeteilt. Bei den ART-Regime wurden die Kategorien TDF-Therapie (ja/nein), EFV-Therapie (ja/nein) und Therapie mit geboostertem PI (ja/nein) unterschieden. An laborchemischen Parametern wurden die absolute CD4- und CD8-Zellzahl, Calcium

im Serum, Phosphat im Serum, Harnstoff-Stickstoff (Blood Urea Nitrogen, BUN) im Serum, Kreatinin im Serum und die Alkalische Phosphatase (AP) im Serum in die Datenbank aufgenommen. Außerdem wurde die vom Institut für Virologie gemessene dokumentierte HIV1-Viruslast im EDTA (Ethyldiamintetraazetat) - Blut für jeden Beobachtungszeitpunkt erfasst.

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Vitamin-D-Messung

Zur Bestimmung des Vitamin-D-Wertes hat sich die Messung des im Blut zirkulierenden 25(OH)D durchgesetzt, da es eine wesentlich längere Halbwertszeit (ca. 3 Wochen) hat und in wesentlich höheren Konzentrationen als die hormonell aktive Form des Vitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) vorhanden ist. Dies liegt daran, dass die Produktion von 1,25(OH)<sub>2</sub>D den in Abschnitt 1.1.1 genannten Regulationsmechanismen unterliegt, wohingegen die Hydroxylierung von Vitamin D zu 25(OH)D in der Leber vor allem von der Verfügbarkeit des Substrats abhängig ist. Deshalb gibt die Messung von 25(OH)D zuverlässig Aufschluss über den Vitamin-D-Speicher (Zerwekh 2008). In dieser Studie wurden aus diesen Gründen ausschließlich die 25(OH)D-Werte erhoben und beurteilt. Die Vitamin-D-Messungen wurden am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar mit dem DiaSorin LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL Assay (DiaSorin Inc, Stillwater MN, USA) durchgeführt. Dabei handelt es sich um einen direkten, kompetitiven Chemilumineszenz-Immunassay, mit dem 25-OH-Vitamin D und andere hydroxylierte Vitamin-D-Metabolite im menschlichen Serum im Rahmen der klinischen Routine nachgewiesen werden (DiaSorin Inc). Da Werte unter 4 ng/ml (Messbereich von 4 ng/ml bis 150 ng/ml) mit diesem Testverfahren nicht quantifiziert werden können wurden Werte kleiner 4 ng/ml als 3 ng/ml in die Datenbank aufgenommen.

Nach den Richtlinien der Endocrine Society wurden Vitamin-D-Werte in die in Tabelle 3 aufgeführten Kategorien eingeteilt (Holick et al. 2011).

**Tabelle 3: Einteilung der Vitamin-D-Werte in Kategorien**

| Vitamin-D-Spiegel | Vitamin-D-Kategorie       |
|-------------------|---------------------------|
| <10 ng/ml         | Schwerer Vitamin-D-Mangel |

|             |                                |
|-------------|--------------------------------|
| 10-19 ng/ml | Moderater Vitamin-D-Mangel     |
| 20-29 ng/ml | Vitamin-D-Insuffizienz         |
| ≥30 ng/ml   | Suffizienter Vitamin-D-Spiegel |

Bei allen in dieser Arbeit erwähnten 25(OH)D-Messwerten handelt es sich stets um die Messwerte im Serum.

### 2.3.2 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde mit IBM SPSS Statistics Version 22 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. P-Werte unter 0,05 wurden als signifikant angesehen.

Zunächst wurden die Daten der beiden Gruppen zu Beginn der Beobachtung analysiert. Kategoriale Variablen wurden als Anzahl (Häufigkeit ihres Vorkommens) und Prozentsatz angegeben, metrische Variablen wurden mit dem Median und dem Interquartilsbereich (IQR) angegeben, da bei keiner der Variablen eine Normalverteilung anzunehmen war. Zum Vergleich der Ausgangswerte wurden die kategorialen Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. bei zu geringer Testfeldbelegung mit dem exakten Test nach Fisher verglichen. Die metrischen Variablen wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Der primäre Endpunkt der Studie, die Häufigkeit eines 25(OH)D-Spiegels über 20 ng/ml in den beiden Gruppen nach 12 (+/- 3) Monaten, wurde mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen.

Die Untersuchung, wie viele Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel (<10 ng/ml) mit bzw. ohne Vitamin-D-Supplementierung einen Wert über 20 ng/ml erreichen, wurde mit dem exakten Test nach Fisher statistisch getestet. Die Verteilung des Vitamin-D-Wertes nach 12 (+/- 3) Monaten bei den Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel zum Zeitpunkt Monat 0 wurde zwischen den Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. mit dem Exakten Test nach Fisher verglichen. Die Mediane der 25(OH)D-Werte in der Subgruppe der Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel zum Zeitpunkt Monat 0 wurden zwischen der Supplementations- und der Vergleichsgruppe mit dem Mann-Whitney-U-Test statistisch auf Unterschiede untersucht.

In univariaten logistischen Regressionsanalysen wurden Variablen auf ihre Assoziation mit dem Erreichen eines Vitamin-D-Wertes über 20 ng/ml nach 12 (+/- 3) Monaten untersucht. Dafür wurden die folgenden metrischen Variablen in dichotome Variablen umgewandelt: Der BMI wurde in die Kategorien über und unter 30 kg/m<sup>2</sup> umcodiert; der Vitamin D-Ausgangswert in unter 10 ng/ml und über 10 ng/ml; die CD4-Zellzahl in über 200/μl und unter 200/μl; die Viruslast in nachweisbar (mindestens 40 Kopien/ml) und nicht nachweisbar (<40 Kopien/ml). In univariaten Regressionsanalysen wurden die Faktoren Vitamin-D-Supplementation (20.000 IE Vitamin D<sub>3</sub> monatlich ja / nein), Geschlecht (männlich / weiblich), Ethnie (afrikanisch / nicht-afrikanisch), Vitamin-D-Ausgangswert (über / unter 10 ng/ml); BMI (über / unter 30 kg/m<sup>2</sup>), ART-Neubeginn (ja / nein), Efavirenz-haltige ART (ja / nein), Tenofovir-DF-haltige ART (ja / nein), Proteaseinhibitor-haltige ART (ja / nein), AIDS-definierende Erkrankungen (ja / nein), CD4-Zellzahl (über / unter 200/μl) und Viruslast (nachweisbar / nicht nachweisbar) auf eine Assoziation mit einem 25(OH)D-Spiegel über 20 ng/ml nach 12 Monaten getestet. Mit den Variablen, die in der univariaten Analyse einen p-Wert unter 0,1 aufwiesen, wurde ein multivariates logistisches Regressionsmodell erstellt. Dabei wurden die Einflussfaktoren in hierarchischer Reihenfolge in das Modell aufgenommen. Die Ergebnisse werden als Odds Ratio (OR) mit zugehörigem 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben.

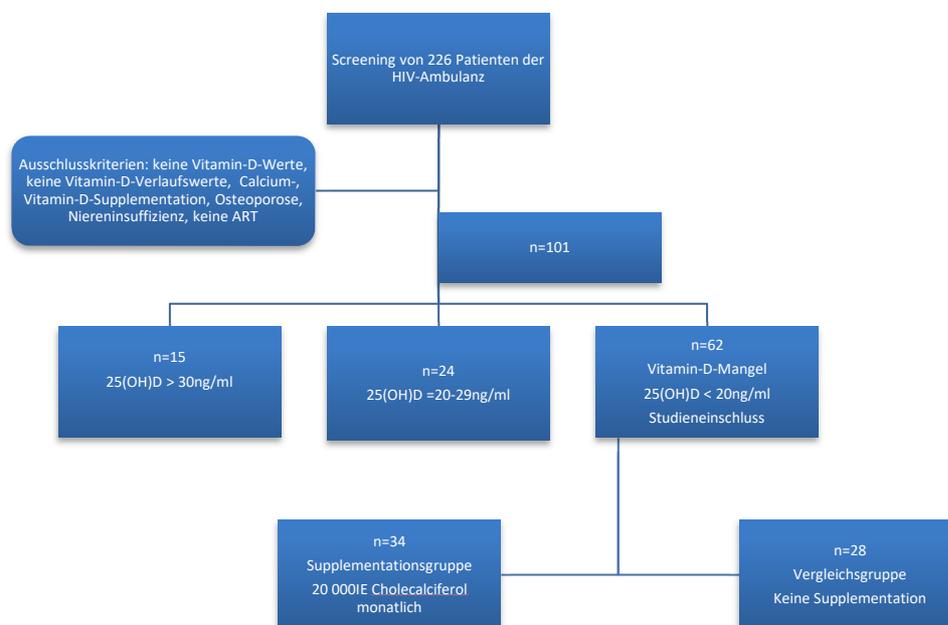
Die Differenzen der Werte der alkalischen Phosphatase zwischen Monat 0 und Monat 12 (+/- 3) wurden zwischen den beiden Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen.

Der Vergleich der CD8-Zell-Änderung der beiden Gruppen wurde ebenfalls mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Die Patientenkohorte

Im Zeitraum vom ersten Quartal 2009 bis zum ersten Quartal 2015 besuchten 226 Patienten die HIV-Ambulanz des Klinikums rechts der Isar. Bei 169 dieser Patienten lagen 25(OH)D-Messwerte aus dem Serum vor. Bei 145 dieser Patienten gab es Folgewerte nach 12 Monaten. Davon wurden 44 Patienten aufgrund eines in 2.2.2 aufgeführten Ausschlusskriteriums nicht in die Erhebung einbezogen. Von den verbliebenen 101 Patienten hatten 15 Patienten einen 25(OH)D-Wert über 30 ng/ml und 24 Patienten zwischen 20 und 29 ng/ml. Aufgrund der Orientierung an den Richtlinien der Endocrine Society, nach welchen ein Vitamin-D-Mangel bei einem Vitamin-D-Spiegel unter 20 ng/ml vorliegt, wurden die Patienten mit einem Vitamin-D-Spiegel von 20 ng/ml und höher nicht für die weiteren Auswertungen eingeschlossen. Insgesamt konnten 62 Patienten mit einem Ausgangs-25(OH)D-Wert unter 20 ng/ml in die Auswertung aufgenommen werden. Davon bekamen 34 Patienten eine Vitamin-D-Supplementation, 28 Patienten bekamen keine Supplementation und dienten als Vergleichsgruppe. Abbildung 4 zeigt eine Übersicht über die Patientenauswahl und Gruppenverteilung.



**Abbildung 4: Flussdiagramm zur Darstellung der Patientenauswahl aufgrund von Ausschlusskriterien, Vorliegen von Vitamin-D-Werten und Vorliegen eines Vitamin-D-Mangels**

Ausschlusskriterien: fehlende Vitamin-D-Werte, fehlende Vitamin-D-Folgemessungen im Abstand von 12 (+/- 3) Monaten, bereits bestehende Vitamin-D-Supplementation, Calciumsubstitution, chronische Niereninsuffizienz, Osteoporose, ART-Naivität über den gesamten Beobachtungszeitraum.

### 3.2 Basischarakteristika der Vergleichsgruppen

Die vergleichende Analyse der Basischarakteristika der beiden Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, des Geschlechts, der Ethnie, des CDC-Stadiums, der AIDS-definierenden Erkrankungen, des Infektionswegs, der Viruslast, der CD4- und CD8-Zellzahl, der CD4/CD8-Ratio, der ART und der Calcium-, Kreatinin-, BUN- und Alkalische Phosphatase-Werte.

Insgesamt waren in der Patientenkohorte 84% der Patienten männlich und 16% weiblich. Der Median des Alters betrug 45 (36-51) Jahre. 81% der Gesamtkohorte waren nicht-afrikanischer Herkunft (kaukasisch oder asiatisch) und 19% afrikanischer Herkunft.

Die HIV-spezifischen Charakteristika waren wie folgt verteilt: Der Median der CD4-Zellzahl lag bei 340/ $\mu$ l (150-570) in der Supplementationsgruppe und bei 520/ $\mu$ l (280-790) in der Vergleichsgruppe ( $p=0,170$ ). Zu Beobachtungsbeginn hatten 53% der Patienten eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze von 40 Kopien/ml (50% in der Supplementationsgruppe, 56% in der Vergleichsgruppe,  $p=0,666$ ). Nach 12 Monaten hatten mit Ausnahme von 7 Patienten alle eine supprimierte Viruslast.

Auch wenn bei 61% der Patienten (53% in der Supplementationsgruppe, 71% in der Vergleichsgruppe) keine Angabe zum Infektionsweg vorlag, konnte bei den restlichen Patienten folgende Verteilung festgestellt werden: 23% MSM (27% in der Supplementationsgruppe, 18% in der Vergleichsgruppe), 10% heterosexueller Geschlechtsverkehr (12% in der Supplementationsgruppe, 7% in der Vergleichsgruppe), 2% intravenöser Drogengebrauch (1 Patient in der Vergleichsgruppe) und bei 5% war der Infektionsweg unbekannt (3 Patienten in der Vergleichsgruppe). Die Verteilung war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,265$ ).

Zum Beobachtungsbeginn waren 33 Patienten (53%) unter stabiler antiretroviraler Therapie (50% in der Supplementationsgruppe, 57% in der Vergleichsgruppe,  $p=0,575$ ), 25 Patienten (40%) begannen zum Beobachtungszeitpunkt (+/- 6 Monate) eine ART (44% in der Supplementationsgruppe, 36% in der Vergleichsgruppe,  $p=0,502$ ). Bei 77% der Patienten war Tenofovir-DF Bestandteil der antiretroviralen Therapie (79% in der Supplementationsgruppe, 75% in der Vergleichsgruppe,  $p=0,679$ ). 21% bekamen ein Therapieregime mit Efavirenz (27% in der Supplementationsgruppe, 14% in der Vergleichsgruppe,  $p=0,241$ ) und 34% der

Patienten bekamen unter anderem einen geboosterten Proteaseinhibitor (38% in der Supplementationsgruppe, 29% in der Vergleichsgruppe,  $p=0,424$ ).

Die BMI-, die Phosphatwerte und die Verteilung der Koinfektionen waren zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich.

Der Ausgangs-BMI lag bei 25 (24-28)  $\text{kg/m}^2$  in der Supplementationsgruppe und bei 23 (22-25)  $\text{kg/m}^2$  in der Vergleichsgruppe ( $p=0,012$ ).

Der Phosphatwert zum Zeitpunkt 0 lag bei 3,3 (3,0-3,8)  $\text{mg/dl}$  in der Supplementationsgruppe und bei 3,0 (2,5-3,3)  $\text{mg/dl}$  in der Vergleichsgruppe ( $p=0,009$ ).

93% der Patienten der Vergleichsgruppe hatten keine der erfassten Koinfektionen, bei den restlichen Patienten dieser Gruppe war der Status der Koinfektionen nicht bekannt. In der Supplementationsgruppe hatten 4 Patienten (12%) eine HBV-Koinfektion, ein Patient (3%) eine HBV/HCV-Koinfektion und 2 Patienten (6%) eine HBV/TBC-Koinfektion. Die Verteilung der Koinfektionen war zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ( $p=0,043$ ).

Tabelle 4 bietet eine Übersicht über die Charakteristika der Gruppen zu Beginn der Beobachtung.

**Tabelle 4: Beschreibung der klinischen, virologischen und laborchemischen Basiseigenschaften der Studienpopulation insgesamt und nach Gruppen (Supplementations- und Vergleichsgruppe)**

| <b>Charakteristik</b>                           | <b>Gesamt</b>       | <b>Vergleichsgruppe</b> | <b>Supplementations-<br/>gruppe</b> | <b>Signifikanz-<br/>niveau<br/>(p-Wert)</b> |
|---|---------------------|-------------------------|-------------------------------------|---|
| <b>Anzahl n</b>                                 | 62                  | 28                      | 34                                  |   |
| <b>Alter</b>                                    |                     |                         |                                     |   |
| Median (IQR)                                    | 45 (36-51)          | 45 (36-50)              | 46 (39-53)                          | 0,432                                       |
| <b>Geschlecht</b>                               |                     |                         |                                     |   |
| männlich  | 52 (84%)            | 26 (93%)                | 26 (77%)                            | 0,081                                       |
| weiblich  | 10 (16%)            | 2 (7%)                  | 8 (24%)                             |   |
| <b>Ethnie</b>                                   |                     |                         |                                     |   |
| nicht afrikanisch                               | 50 (81%)            | 24 (86%)                | 26 (77%)                            | 0,359                                       |
| afrikanisch                                     | 12 (19%)            | 4 (14%)                 | 8 (24%)                             |   |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>                   |                     |                         |                                     |   |
| Median (IQR)                                    | 25 (23-26)          | 23 (22-25)              | 25 (24-28)                          | <b>0,012</b>                                |
| BMI über 30 (Anzahl)<br>(von 45)                | 6 (13%)<br>(von 45) | 1 (6%) (von 17)         | 5 (18%) (von 28)                    | 0,385*                                      |
| <b>CDC-Stadium</b>                              |                     |                         |                                     |   |
| A   | 27 (46%)            | 14 (54%)                | 13 (39%)                            | 0,540                                       |
| B   | 13 (22%)            | 5 (19%)                 | 8 (24%)                             |   |
| C   | 19 (32%)            | 7 (27%)                 | 12 (36%)                            |   |
| <b>Koinfektionen</b>                            |                     |                         |                                     |   |
| keine   | 53 (86%)            | 26 (93%)                | 27 (79%)                            | <b>0,043*</b>                               |
| HBV   | 4 (7%)              |                         | 4 (12%)                             |   |
| HCV   |                     |                         |                                     |   |
| latente TBC                                     |                     |                         |                                     |   |
| HBV+HCV   | 1 (2%)              |                         | 1 (3%)                              |   |
| HBV+TBC   | 2 (3%)              |                         | 2 (6%)                              |   |
| <b>AIDS-def.<br/>Erkrankungen</b>               |                     |                         |                                     |   |
| ja  | 21 (34%)            | 7 (25%)                 | 14 (41%)                            | 0,180                                       |
| nein  | 41 (66%)            | 21 (75%)                | 20 (59%)                            |   |
| <b>Infektionsweg</b>                            |                     |                         |                                     |   |
| MSM   | 14 (23%)            | 5 (18%)                 | 9 (27%)                             | 0,265*                                      |
| Heterosexueller GV                              | 6 (10%)             | 2 (7%)                  | 4 (12%)                             |   |
| IVDA  | 1 (2%)              | 1 (4%)                  |                                     |   |
| unbekannt                                       | 3 (5%)              |                         | 3 (9%)                              |   |
| keine Angabe                                    | 38 (61%)            | 20 (71%)                | 18 (53%)                            |   |
| <b>Viruslast</b>                                |                     |                         |                                     |   |
| Unter der<br>Nachweisgrenze<br>(< 40 Kopien/ml) | 32 (53%)            | 15 (56%)                | 17 (50%)                            | 0,666                                       |
| <b>CD4 Zellzahl/<math>\mu</math>l</b>           |                     |                         |                                     |   |
| Median (IQR)                                    | 400 (180-<br>570)   | 520 (280-790)           | 340 (150-570)                       | 0,170                                       |
| <b>CD8 Zellzahl/<math>\mu</math>l</b>           |                     |                         |                                     |   |
| Median (IQR)                                    | 900 (694-<br>1200)  | 909 (713-1200)          | 867 (688-1200)                      | 0,817                                       |
| <b>CD4/CD8-Ratio</b>                            |                     |                         |                                     |   |
| Median (IQR)                                    | 0,4 (0,2-<br>0,7)   | 0,5 (0,3-0,8)           | 0,4 (0,2-0,6)                       | 0,165                                       |
| unter 1   | 52 (85%)            | 21 (78%)                | 31 (91%)                            | 0,167*                                      |

|   |                 |                  |                  |              |
|---|-----------------|------------------|------------------|--------------|
| <b>Antiretrovirale Therapie</b>                     |                 |                  |                  |              |
| mit Tenofovir-DF                                    | 48 (77%)        | 21 (75%)         | 27 (79%)         | 0,679        |
| mit Efavirenz                                       | 13 (21%)        | 4 (14%)          | 9 (27%)          | 0,241        |
| mit PI  | 21 (34%)        | 8 (29%)          | 13 (38%)         | 0,424        |
| <b>Stabile ART</b>                                  |                 |                  |                  |              |
| ART seit mind. 6 Monaten                            | 33 (53%)        | 16 (57%)         | 17 (50%)         | 0,575        |
| ART-Neubeginn zum Beobachtungsbeginn (+/- 6 Monate) | 25 (40%)        | 10 (36%)         | 15 (44%)         | 0,502        |
| <b>25-(OH)-D</b>                                    |                 |                  |                  |              |
| 10-19 ng/ml   | 25 (40%)        | 15 (54%)         | 10 (29%)         | 0,054        |
| <10 ng/ml   | 37 (60%)        | 13 (46%)         | 24 (71%)         |              |
| <b>25-(OH)-D-Wert absolut (ng/ml)</b>               |                 |                  |                  |              |
| Median (IQR)  | 8 (6-13)        | 11 (8-16)        | 8 (5-11)         | 0,050        |
| <b>Calcium (mmol/l)</b>                             |                 |                  |                  |              |
| Median (IQR)  | 2,34 (2,3-2,42) | 2,35 (2,30-2,43) | 2,31 (2,24-2,42) | 0,162        |
| <b>Phosphat (mg/dl)</b>                             |                 |                  |                  |              |
| Median (IQR)  | 3,1 (2,8-3,4)   | 3,0 (2,5-3,3)    | 3,3 (3,0-3,8)    | <b>0,009</b> |
| <b>Kreatinin (mg/dl)</b>                            |                 |                  |                  |              |
| Median (IQR)  | 0,9 (0,7-1,1)   | 0,9 (0,8-1,0)    | 0,9 (0,7-1,1)    | 0,721        |
| <b>BUN (mg/dl)</b>                                  |                 |                  |                  |              |
| Median (IQR)  | 13 (10-16)      | 13 (11-17)       | 13 (9-14)        | 0,431        |
| <b>Alkalische Phosphatase (U/l)</b>                 |                 |                  |                  |              |
| Median (IQR)  | 88 (69-104)     | 86 (73-103)      | 88 (67-107)      | 0,729        |

Darstellung der kategorialen Variablen mit Anzahl und Häufigkeit in Prozent, Darstellung der metrischen Variablen mit Median und Interquartilsbereich. Im statistischen Vergleich der Gruppen wurde für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test und bei zu geringer Testfeldbelegung der exakte Test nach Fisher durchgeführt (gekennzeichnet mit \*). Bei metrischen Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei Prozentangaben erfolgte eine Rundung auf ganze Prozentwerte. Statistisch signifikante Unterschiede ( $p$ -Wert < 0,05) wurden fett markiert. IQR= Interquartilsbereich; BMI = Body Mass Index; CDC = Centers for Disease Control and Prevention; HBV= Hepatitis B Virus; HCV = Hepatitis C Virus; MSM = Men who have sex with men; GV= Geschlechtsverkehr; IVDA= Intravenöser Drogengebrauch; BUN = Blood urea nitrogen (Harnstoff-Stickstoff)

### 3.3 Vitamin-D-Ausgangswerte

Die 25(OH)D-Spiegel waren zu Beobachtungsbeginn wie folgt verteilt: In der Gesamtkohorte lag der Median der 25(OH)D-Ausgangswerte bei 8 (6-13) ng/ml. In der Supplementationsgruppe betrug er 8 (5-11) ng/ml und in der Vergleichsgruppe 11 (8-16) ng/ml ( $p=0,050$ ). Die 25(OH)D-Spiegel wurden in die Untergruppen moderater und schwerer Vitamin-D-Mangel aufgeteilt. Von den insgesamt 62 Patienten mit 25(OH)D-Werten  $<20$  ng/ml wiesen 60% einen schweren Vitamin-D-Mangel (25(OH)D  $<10$  ng/ml) auf. In der Vergleichsgruppe hatten von 28 Patienten 46% einen schweren Vitamin-D-Mangel, in der Supplementationsgruppe 71% ( $p=0,054$ ). Die Verteilung der Patienten in den Untergruppen mit schwerem Mangel (25(OH)D  $<10$  ng/ml) und moderatem Mangel (25(OH)D 10-19 ng/ml) wird in Abbildung 4 grafisch dargestellt.

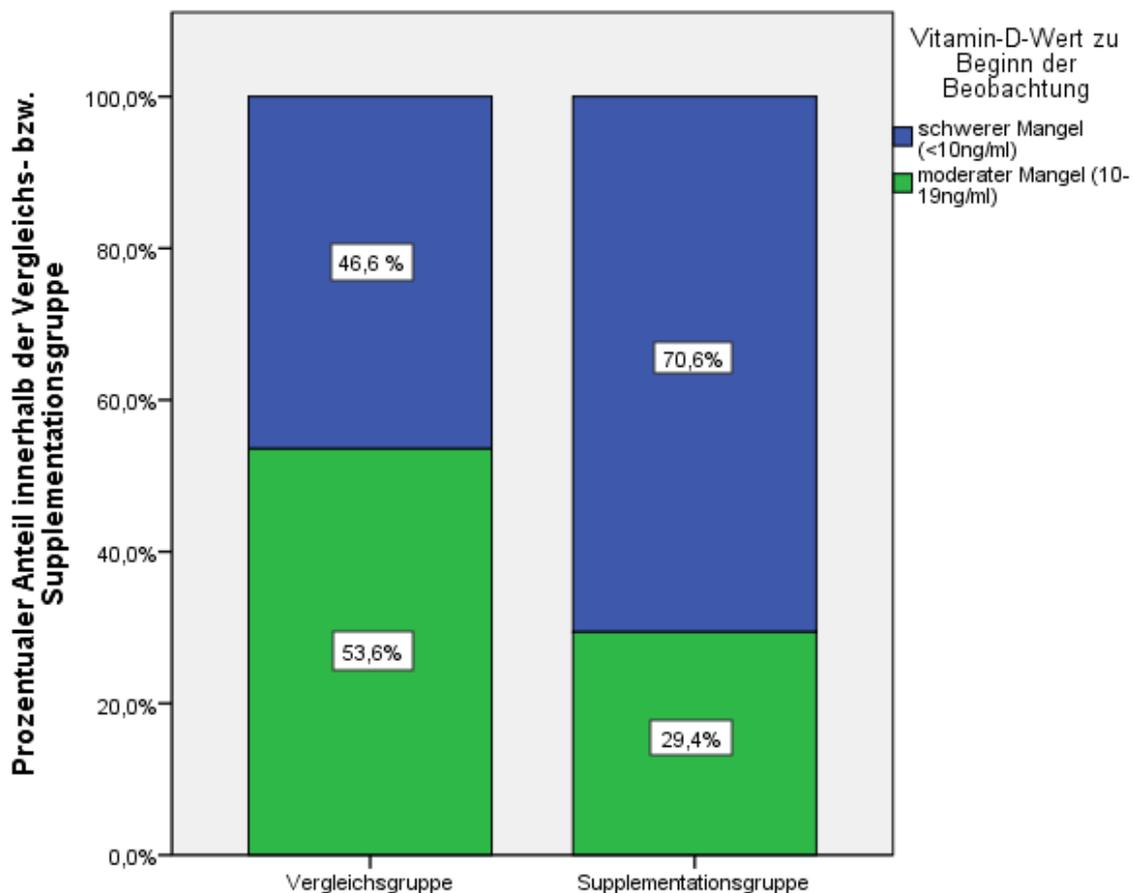


Abbildung 4: Darstellung des Vitamin-D-Werts (Mangel (25(OH)D 10-19 ng/ml) / schwerer Mangel (25(OH)D  $<10$  ng/ml)) innerhalb der Vergleichsgruppen zum Zeitpunkt Monat 0

### 3.4 Vitamin-D-Wert nach 12 Monaten

Der prädefinierte, primäre Endpunkt dieser Studie war der Anteil an Patienten, der nach 12 Monaten einen Serum-25(OH)D-Wert über 20 ng/ml erreicht hat. In der Supplementationsgruppe erreichten 65% der Patienten dieses Ziel, in der Vergleichsgruppe 21%. Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ( $p=0,001$ ). 8 Patienten (24%) der Supplementationsgruppe erreichten Werte über 30 ng/ml, in der Vergleichsgruppe hingegen wies nur ein Patient (4%) einen 25(OH)D-Spiegel im sicher suffizienten Bereich auf ( $p=0,033$ ), wie in Abbildung 5 grafisch dargestellt. 35% in der Supplementationsgruppe hatten weiterhin Werte unter 20 ng/ml, bei den Patienten ohne Supplementationsgruppe waren es 79%. Der Anteil der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel (25(OH)D <10 ng/ml) sank in der Supplementationsgruppe von 71% auf 3%. In der Vergleichsgruppe lag der Anteil der Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel zu Beginn bei 46% und nach 12 Monaten bei 39%. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Verteilung der Vitamin-D-Werte nach 12 Monaten innerhalb der Gruppen.

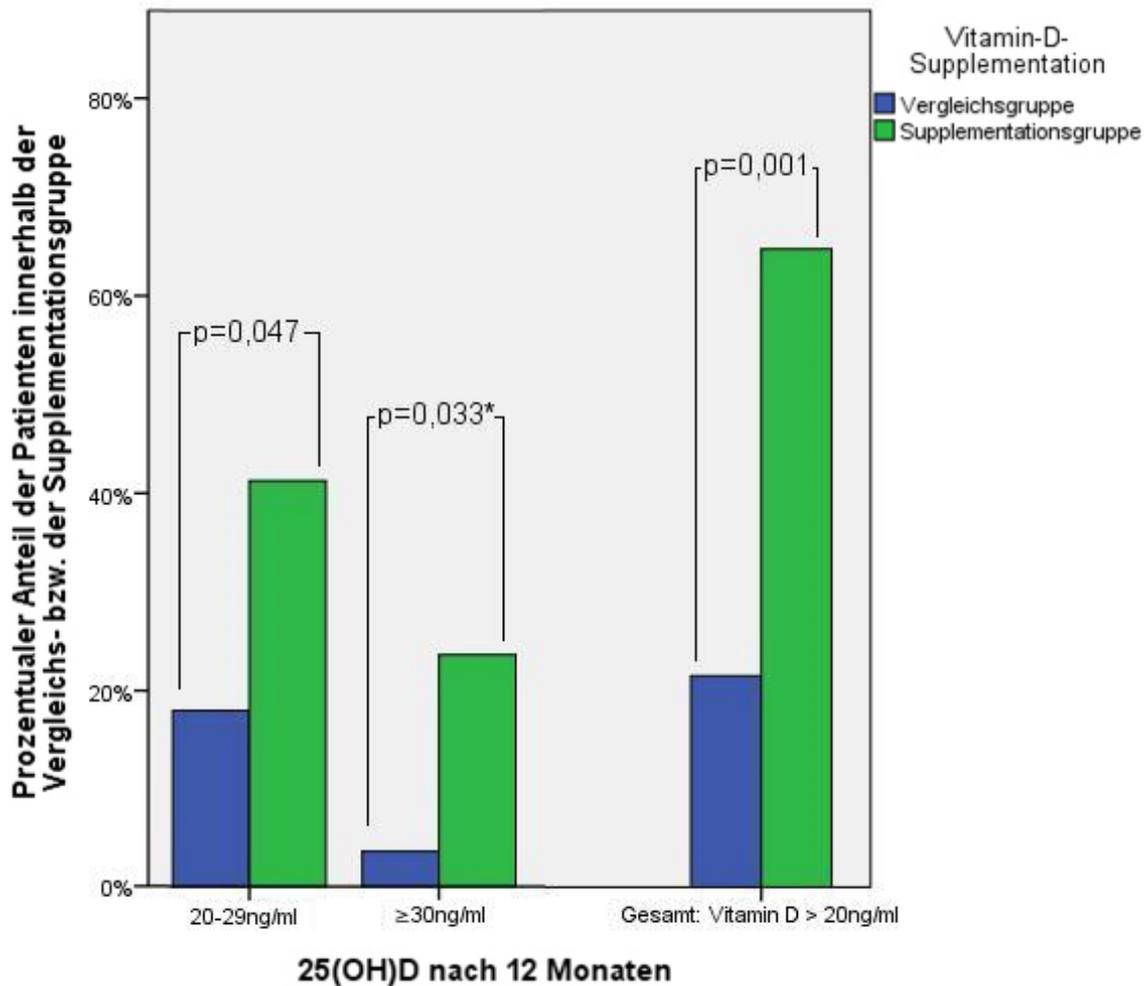
Der Median der 25(OH)D-Werte nach 12 Monaten betrug in der Supplementationsgruppe 24 (18-29) ng/ml, in der Vergleichsgruppe 12 (8-19) ng/ml. Der höchste beobachtete 25(OH)D-Wert unter Supplementationsgruppe betrug 36 ng/ml. Die medianen 25(OH)D-Werte der beiden Gruppen zum Beobachtungsbeginn und nach 12 Monaten werden in Abbildung 6 dargestellt.

Zusammengefasst erreichten nach 12 Monaten signifikant mehr Patienten in der Supplementationsgruppe 25(OH)D-Werte über 20 ng/ml als in der Vergleichsgruppe.

**Tabelle 5: Serum-25(OH)D-Spiegel nach einer Beobachtungsdauer von 12 Monaten**

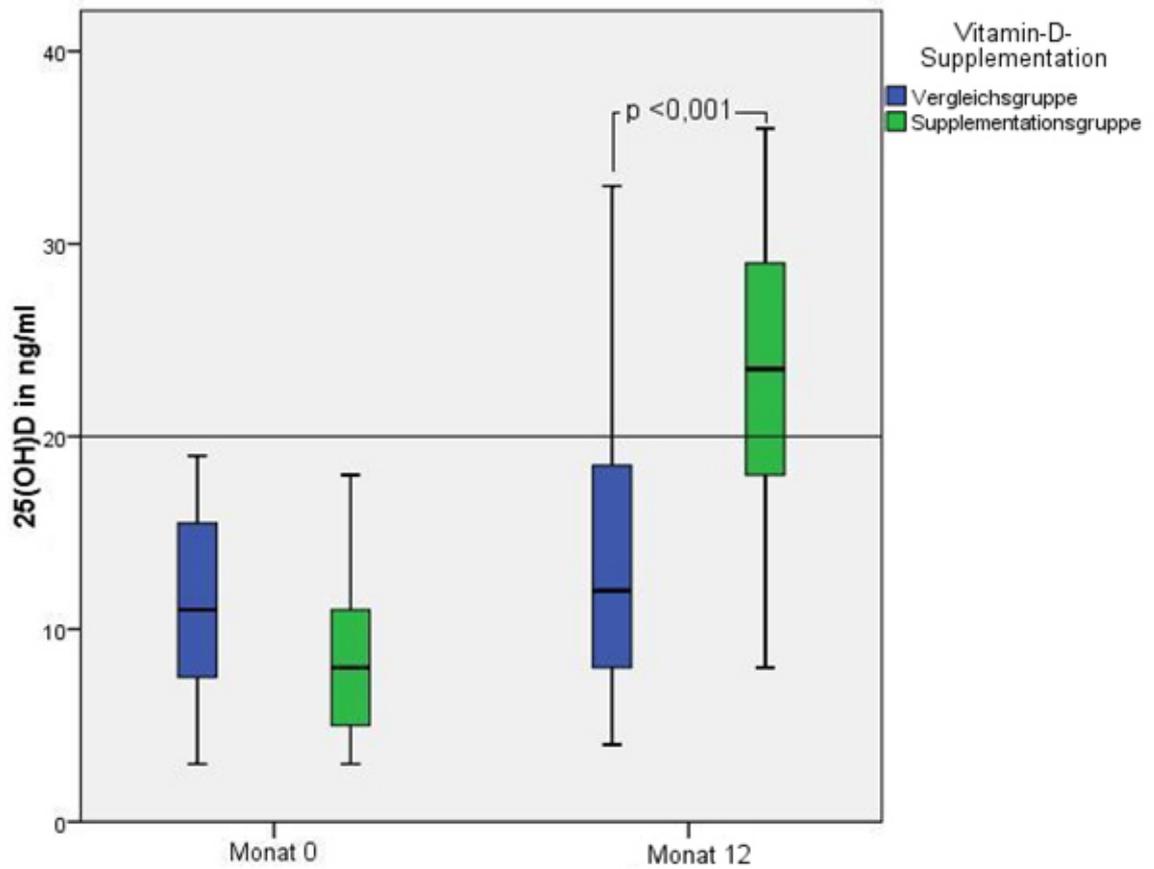
|   | Gesamt<br>n(%) | Vergleichsgruppe<br>n(%) | Supplementations-<br>gruppe n(%) | Signifikanzniveau<br>(p-Wert) |
|---|----------------|--------------------------|----------------------------------|-------------------------------|
| <b>25(OH)D <math>\geq</math> 20<br/>ng/ml nach 12<br/>Monaten</b> | 28 (45%)       | 6 (21%)                  | 22 (65%)                         | <b>0,001</b>                  |
| <b>25(OH)D nach<br/>12 Monaten</b>                                |                |                          |                                  |                               |
| <10 ng/ml   | 12 (19%)       | 11 (39%)                 | 1 (3%)                           | <b>&lt;0,001</b>              |
| 10-19 ng/ml   | 22 (36%)       | 11 (39%)                 | 11 (32%)                         | 0,570                         |
| 20-29 ng/ml   | 19 (31%)       | 5 (18%)                  | 14 (41%)                         | <b>0,047</b>                  |
| >30 ng/ml   | 9 (15%)        | 1 (4%)                   | 8 (24%)                          | <b>0,033*</b>                 |

Angaben als Patientenanzahl und in Klammern die Häufigkeit in Prozent. Berechnung der p-Werte mit dem  $\chi^2$ -Test bzw. mit dem Exakten Test nach Fisher (gekennzeichnet mit \*) anhand der absoluten Zahlen.



**Abbildung 5: Verteilung der Patienten mit 25(OH)D-Werten >20 ng/ml nach 12 Monaten**

Insgesamt zeigten 65% der Patienten der Supplementationsgruppe 25(OH)D-Werte über 20 ng/ml, dabei hatten 41% Werte zwischen 20 und 29 ng/ml und 24% Werte über 30 ng/ml. In der Vergleichsgruppe hatten insgesamt 21% der Patienten Werte über 20 ng/ml, 18% hatten Werte zwischen 20 und 29 ng/ml und 4% Werte über 30 ng/ml. \*Berechnung mithilfe des Exakten Test nach Fisher



**Abbildung 6: Darstellung der 25(OH)D-Werte der Vergleichs- und Supplementationsgruppe zu Beobachtungsbeginn und nach 12 Monaten**  
 25(OH)D-Werte in der Vergleichsgruppe 11 (8-16) ng/ml zum Zeitpunkt Monat 0 und 12 (8-19) ng/ml nach 12 Monaten, in der Supplementationsgruppe 8 (5-11) ng/ml zum Zeitpunkt Monat 0 und 24 (18-29) ng/ml nach 12 Monaten

### 3.5 Wirkung der Supplementation bei schwerem Vitamin-D-Mangel

Von 37 Patienten mit einem 25(OH)D-Wert unter 10 ng/ml zu Beginn der Studie erhielten 24 Patienten (65%) eine Vitamin-D-Supplementation, 13 Patienten (35%) erhielten keine Supplementation.

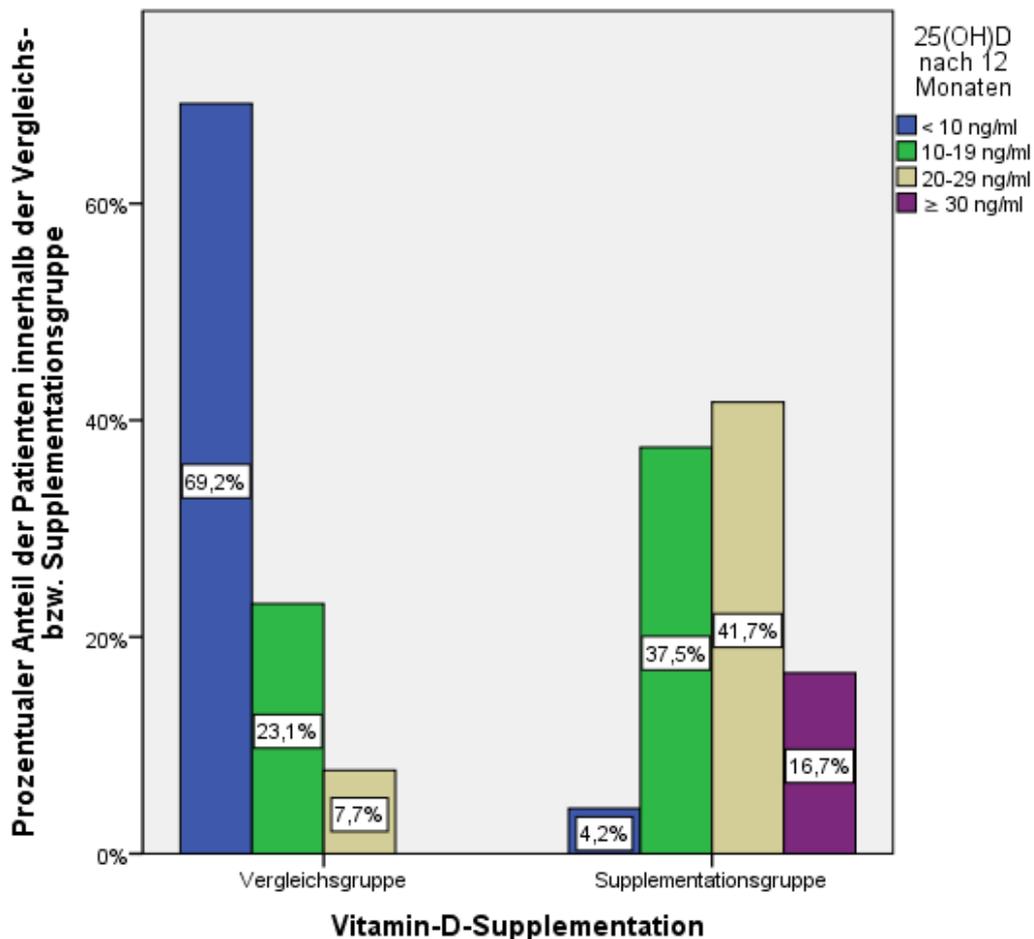
In dieser Subgruppe lag der Median der 25(OH)D-Werte bei den supplementierten Patienten zu Beginn bei 6 (5-8) ng/ml, in der Vergleichsgruppe bei 7 (4-8) ng/ml ( $p=0,841$ ). Nach 12 Monaten war der Median in der Suppletionsgruppe bei 21 (18-27) ng/ml und bei 8 (7-11) ng/ml in der Vergleichsgruppe ( $p<0,001$ ). Tabelle 6 zeigt die 25(OH)D-Werte in der Subgruppe der Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel. Ein Patient ohne Supplementation erreichte einen 25(OH)D-Wert über 20 ng/ml, in der Suppletionsgruppe erreichten 14 Patienten (58%) dieses Ziel ( $p=0,003$ ). 4% der Suppletionsgruppe hatten weiterhin einen schweren Vitamin-D-Mangel, die Patienten der Vergleichsgruppe zu 69% ( $p<0,001$ ). 38% der Suppletionsgruppe hatten nach 12 Monaten einen moderaten Vitamin-D-Mangel, dies war bei 23% in der Vergleichsgruppe der Fall ( $p=0,476$ ). 10 Patienten (42%) mit Supplementation erreichten nach 12 Monaten einen 25(OH)D-Wert im Bereich zwischen 20 und 29 ng/ml, in der Vergleichsgruppe 1 Patient (8%). Kein Patient der Vergleichsgruppe erreichte einen 25(OH)D-Wert über 30 ng/ml, in der Suppletionsgruppe war dies bei 17% der Patienten der Fall ( $p=0,276$ ). Die Verteilung des Vitamin-D-Wertes nach 12 Monaten in den Gruppen wird in Abbildung 7 dargestellt.

Zusammengefasst erreichten signifikant mehr Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel durch die Supplementation mit 20.000 IE Cholecalciferol/Monat einen 25(OH)D-Wert  $>20$  ng/ml. Der Median der 25(OH)D-Werte der Vergleichsgruppe veränderte sich im Beobachtungszeitraum kaum, in der Suppletionsgruppe stieg er von 6 auf 21 ng/ml an.

**Tabelle 6: Vitamin-D-Werte zu Beginn der Beobachtung und nach 12 Monaten bei Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel (<10 ng/ml) zum Beobachtungsbeginn**

|   | Vergleichsgruppe<br>n=13 | Supplementationsgruppe<br>n=24 | Signifikanzniveau<br>(p-Wert) |
|---|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| <b>25(OH)D Monat 0</b><br>Median (IQR) in ng/ml   | 7 (4-8)                  | 6 (5-8)                        | 0,814                         |
| <b>25(OH)-D Monat 12</b><br>Median (IQR) in ng/ml | 8 (7-11)                 | 21 (18-27)                     | <b>&lt;0,001</b>              |
| <b>25(OH)D ≥20 ng/ml</b><br>nach 12 Monaten       | 1 (7,7%)                 | 14 (58,3%)                     | <b>0,003</b>                  |
| <b>25(OH)D</b><br>nach 12 Monaten                 |                          |                                |                               |
| <10 ng/ml   | 9 (69,2%)                | 1 (4,2%)                       | <b>&lt;0,001*</b>             |
| 10-19 ng/ml)                                      | 3 (23,1%)                | 9 (37,5%)                      | 0,476*                        |
| 20-29 ng/ml                                       | 1 (7,7%)                 | 10 (41,7%)                     | 0,057*                        |
| ≥30 ng/ml   | 0 (0,0%)                 | 4 (17,7%)                      | 0,276*                        |

Angabe der Patientenanzahl und in Klammern der Häufigkeit in Prozent. Berechnung der p-Werte mit dem Chi<sup>2</sup>-Test bzw. mit dem Exakten Test nach Fisher (gekennzeichnet mit \*).



**Abbildung 7: Prozentuale Verteilung des Vitamin-D-Wertes zum Zeitpunkt Monat 12 bei Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel (<10 ng/ml) bei Beobachtungsbeginn**

### 3.6 Einflüsse auf den Vitamin-D-Wert im logistischen Regressionsmodell

Im binär-logistischem Modell wurde der Einfluss verschiedener Variablen auf eine Assoziation mit einem 25(OH)D-Spiegel über 20 ng/ml nach 12 Monaten getestet. Die Ergebnisse der univariaten Regressionsanalysen werden in Tabelle 7 dargestellt. P-Werte unter 0,1 erzielten die Faktoren Vitamin-D-Supplementation (OR=6,72; 95% KI 2,14-21,11;  $p=0,001$ ), eine PI-Therapie (OR=3,857; 95% KI 1,27-11,75;  $p=0,017$ ) sowie weibliches Geschlecht (OR=3,44; 95% KI 0,799-14,855;  $p=0,097$ ). Die Faktoren stabile ART, ART-Neubeginn, TDF-Therapie und afrikanische Ethnie wiesen p-Werte unter 0,2 aber über 0,1 auf ( $p=0,140$  für eine stabile ART,  $p=0,161$  für den ART-Neubeginn,  $p=0,164$  für die TDF-Therapie und  $p=0,105$  für die afrikanische Ethnie) und wurden nicht in das Modell aufgenommen. Bei der hierarchischen Aufnahme der Faktoren in das Modell führte der Faktor „Geschlecht“ zu keiner signifikanten Verbesserung des Modells und wurde nicht in das endgültige Modell aufgenommen. Im finalen Modell wies eine Vitamin-D-Supplementation ein OR von 7,1 (2,1-24,2) für eine Assoziation mit einem Vitamin-D-Wert über 20 ng/ml nach 12 Monaten auf. Für die PI-Therapie konnte ein OR von 4,2 (1,2-14,8) ermittelt werden. Eine Zusammenfassung des Modells zeigt Tabelle 8.

Zusammengefasst ergab die multivariate Analyse mittels einem binär-logistischen Modells, dass neben der Vitamin-D-Supplementation eine Therapie mit Proteaseinhibitoren mit dem Erreichen eines 25(OH)D-Wert  $>20$  ng/ml nach 12 Monaten in der Kohorte assoziiert war. Für die anderen getesteten Variablen konnte keine Assoziation festgestellt werden.

**Tabelle 7: Univariaten Regressionsanalysen auf eine Assoziation mit dem Erreichen eines Vitamin-D-Werts > 20 ng/ml nach 12 Monaten**

|  | 95% KI für Odds Ratio |            |              | Signifikanzniveau (p-Wert) |
|--|-----------------------|------------|--------------|----------------------------|
|  | Unteres Limit         | Odds Ratio | Oberes Limit |                            |
| Vitamin-D-Supplementation                      | 2,141                 | 6,772      | 21,111       | <b>0,001</b>               |
| Geschlecht (männlich / weiblich)               | 0,799                 | 3,444      | 14,855       | 0,097                      |
| Ethnie (afrikanisch / nicht-afrikanisch)       | 0,796                 | 3,0        | 11,308       | 0,105                      |
| BMI (über / unter 30 kg/m <sup>2</sup> )       | 0,382                 | 2,333      | 14,263       | 0,359                      |
| ART-Neubeginn                                  | 0,745                 | 2,091      | 5,868        | 0,161                      |
| Stabile ART                                    | 0,168                 | 0,464      | 1,286        | 0,140                      |
| TDF-Therapie                                   | 0,688                 | 2,5        | 9,084        | 0,164                      |
| EFV-Therapie                                   | 0,202                 | 0,707      | 2,467        | 0,586                      |
| PI-Therapie                                    | 1,267                 | 3,857      | 11,745       | <b>0,017</b>               |
| Vitamin-D-Ausgangswert (über / unter 10 ng/ml) | 0,226                 | 0,629      | 1,750        | 0,375                      |
| AIDS-definierende Erkrankungen                 | 0,539                 | 1,553      | 4,473        | 0,415                      |
| CD4-Zellzahl (über / unter 200/μl)             | 0,141                 | 0,441      | 1,379        | 0,159                      |
| Viruslast (nachweisbar / nicht nachweisbar)    | 0,495                 | 1,364      | 3,760        | 0,548                      |

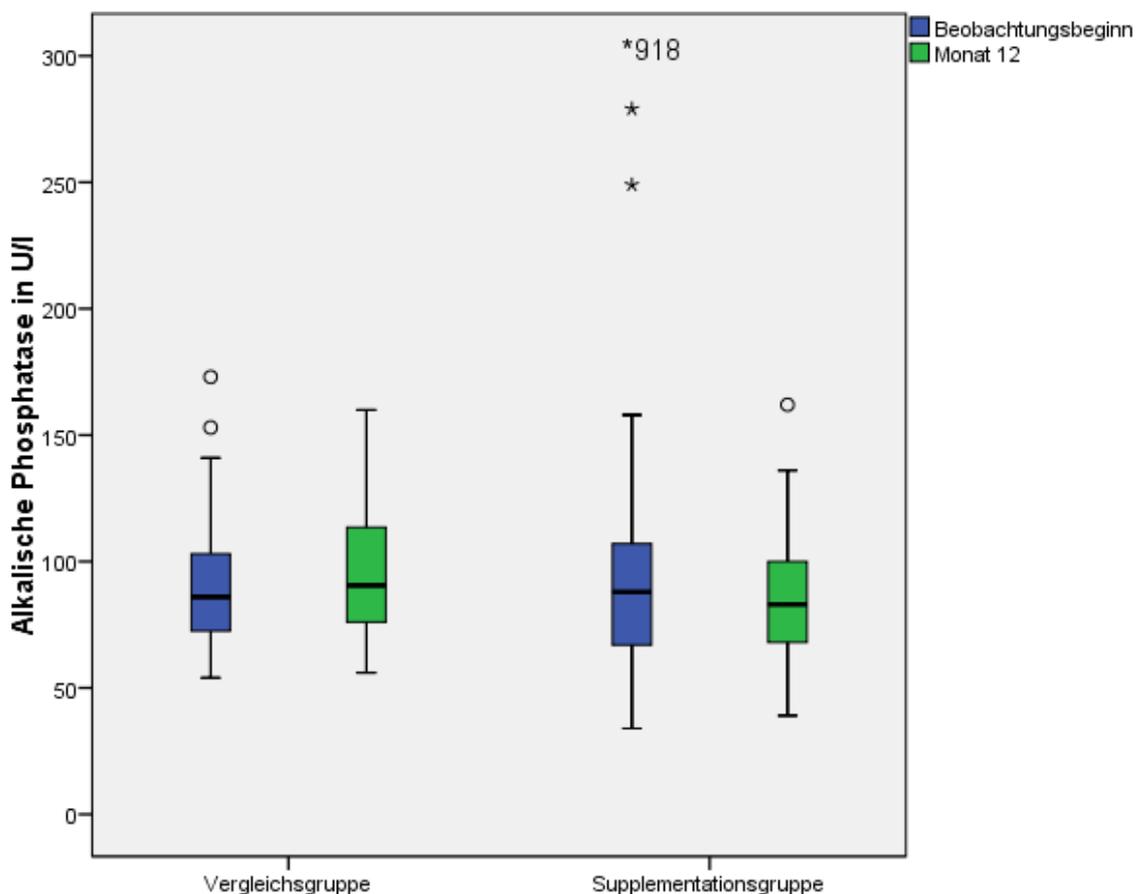
**Tabelle 8: Modellübersicht zum binär-logistischen Regressionsmodell zur Assoziation der Faktoren Vitamin-D-Supplementation und Protease-Inhibitoren-Therapie mit einem Vitamin-D-Wert über 20 ng/ml nach 12 Monaten**

|                           | b      | 95% KI für Odds Ratio |            |              | Signifikanzniveau (p-Wert) |
|---------------------------|--------|-----------------------|------------|--------------|----------------------------|
|                           |        | Unteres Limit         | Odds Ratio | Oberes Limit |                            |
| Konstante                 | -1,827 |                       |            |              |                            |
| Vitamin-D-Supplementation | 1,966  | 2,109                 | 7,143      | 24,194       | <b>0,002</b>               |
| PI-Therapie               | 1,437  | 1,196                 | 4,206      | 14,788       | <b>0,025</b>               |
|                           |        |                       |            |              |                            |
|                           |        |                       |            |              |                            |

$R^2=,247$  (Cox & Snell),  $R^2=,330$  (Nagelkerke),  $b$ =Koeffizient

### 3.7 Veränderungen im Knochenstoffwechsel

Als ein Surrogatparameter für den Knochenstoffwechsel wurde die alkalische Phosphatase (AP) untersucht. Die Mediane der AP unterschieden sich zwischen den Gruppen weder zu Beobachtungsbeginn ( $p=0,729$ ), noch nach 12 Monaten ( $p=0,159$ ). Auch die Differenz der AP-Werte zwischen Beobachtungsbeginn und nach 12 Monaten war zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p=0,380$ ). In Abbildung 8 werden die AP-Werte der beiden Gruppen zu den Zeitpunkten Monat 0 und Monat 12 als Boxplots dargestellt.

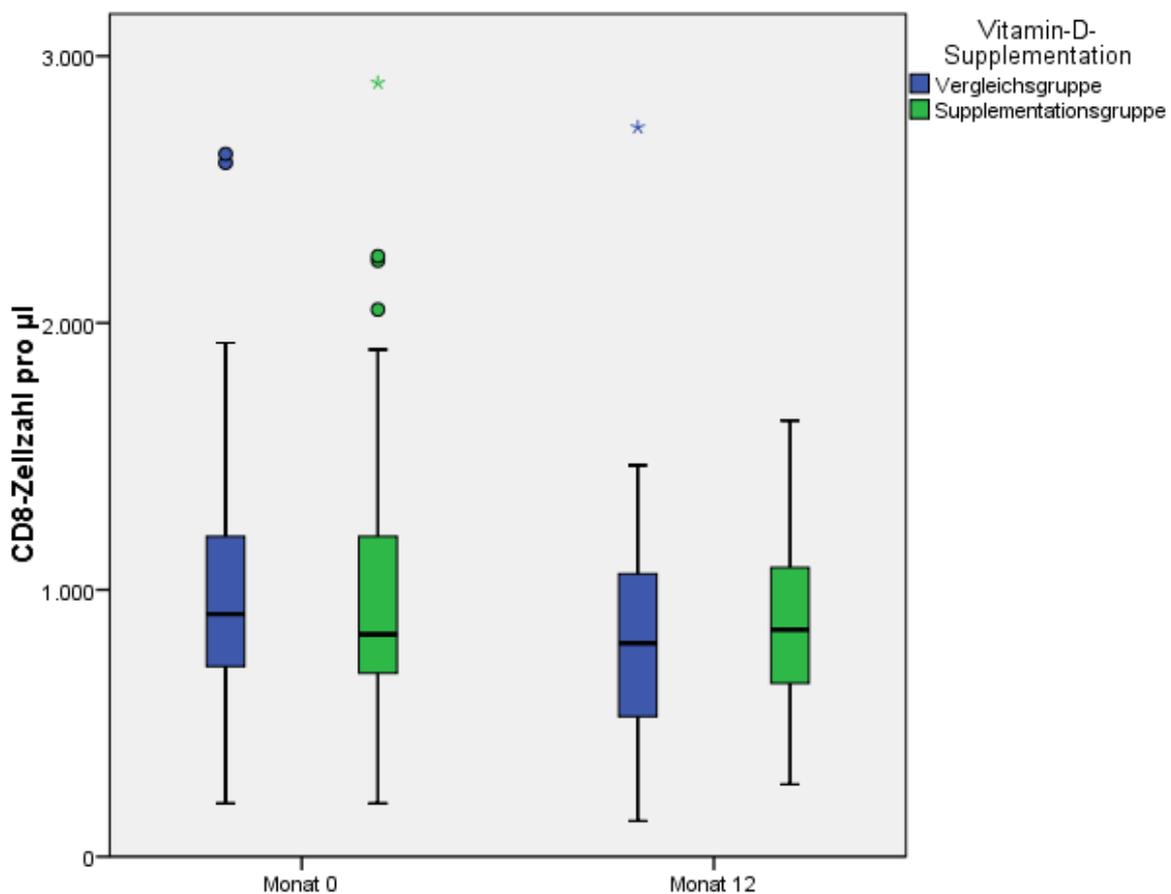


**Abbildung 8: Darstellung der Alkalische-Phosphatase-Werte der Vergleichs- und der Suppletionsgruppe zu Beginn der Beobachtung und nach 12 Monaten**

*Alkalische-Phosphatase-Werte: In der Vergleichsgruppe 86 (73-103) U/l in Monat 0, 91 (76-114) U/l nach 12 Monaten, in der Suppletionsgruppe 88(67-107) U/l in Monat 0, 83 (68-100) U/l nach 12 Monaten.*

### 3.8 Vitamin-D-Wert und Inflammationsmarker

Als Indikator für die Immunaktivierung wurde die Veränderung der CD8-Zellzahl über den Beobachtungszeitraum zwischen den Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,902$  für die CD8-Zellzahl nach 12 Monaten,  $p=0,945$  für die CD8-Zellzahl-Veränderung im Beobachtungszeitraum). Abbildung 9 zeigt die CD8-Zellzahl der beiden Gruppen zu den beiden Beobachtungszeitpunkten.



**Abbildung 9: Darstellung der CD8-Zellzahl der Vergleichs- und Supplementationsgruppe nach Beobachtungszeitpunkten**

*CD8-Zellzahl: In der Vergleichsgruppe 909 (713-1200)/µl in Monat 0, 800 (498-1093)/µl nach 12 Monaten, in der Supplementationsgruppe 867 (688-1200) in Monat 0, 850 (650-1083)/µl nach 9-15 Monaten*

### 3.9 Sicherheit der Supplementation mit Vitamin D<sub>3</sub>

In der Gruppe der Vitamin-D-supplementierten Patienten wurde kein Fall von Hypercalcämie beobachtet. Es wurden auch keinerlei andere möglichen Nebenwirkungen der Vitamin-D-Supplementation dokumentiert. Der höchste beobachtete 25(OH)D-Wert unter Supplementation lag bei 36 ng/ml und damit noch weit unterhalb des toxischen Bereichs (über 150 ng/ml). Die Supplementation mit 20.000 IE Cholecalciferol einmal monatlich erscheint, soweit anhand der dokumentierten Daten beurteilbar, sicher und gut verträglich.

## 4. Diskussion

Seit Jahren wird in der Fachwelt eine rege Diskussion über Vitamin D geführt. Sowohl die Wahl des Grenzwertes, der eine Insuffizienz definiert, wie auch die Art und Weise wie Vitamin D supplementiert werden soll, sind umstritten. Definitiv unbestritten ist, dass ein schwerer Mangel mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Osteomalazie einhergeht. Vitamin D wird zudem eine gewisse Rolle bei verschiedensten entzündlichen Prozessen zugeschrieben (Krishnan and Feldman 2011). Dabei ist jedoch noch nicht sicher geklärt, ob ein Vitamin-D-Mangel, wie oft angenommen, entzündliche Prozesse begünstigt, oder ob ein Vitamin-D-Mangel die Folge der Inflammation ist (Autier et al. 2014). Aufgrund der Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel und der potenziellen Auswirkungen auf weitere Organsysteme ist Vitamin D gerade für PLWH besonders relevant. Zum einen haben sie durch die chronische Infektion mit dem HI-Virus u.a. einen zusätzlichen Risikofaktor für Knochenstoffwechselstörungen, zum anderen haben Sie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine erhöhte Inzidenz an schweren Vitamin-D-Mangelsituationen (Viard et al. 2011; Hidron et al. 2015). Auch haben diese Patienten vermutlich aufgrund einer chronischen Inflammation eine erhöhte Inzidenz an kardiovaskulären und onkologischen Erkrankungen (Slim and Saling 2016; Ipp et al. 2014). Vitamin D wiederum wird als positiver Einflussfaktor in der Prävention dieser Erkrankungen vermutet (Krishnan and Feldman 2011).

Diese Studie beschäftigte sich mit der Frage, ob eine monatliche Supplementation mit einer relativ geringen Menge von 20.000 IE Cholecalciferol bei PLWH mit Vitamin-D-Mangel ausreichend ist, um 25(OH)D-Werte über 20 ng/ml zu erreichen.

Die Suppletionsgruppe und die Vergleichsgruppe waren hinsichtlich der meisten Charakteristika vergleichbar. Die 25(OH)D-Werte zu Beginn der Beobachtung waren in der Suppletionsgruppe etwas niedriger als in der Vergleichsgruppe ( $p=0,05$ ). Dies spricht dafür, dass ein stärker ausgeprägter Vitamin-D-Mangel mit der Entscheidung für eine Supplementation assoziiert war. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch nur gering, weshalb die Aussagekraft der Ergebnisse kaum beeinträchtigt wird. Bei der Analyse der Subgruppe der Patienten mit schwerem

Vitamin-D-Mangel ( $25(\text{OH})\text{D} < 10 \text{ ng/ml}$ ) hatten die Gruppen zu Beginn der Beobachtung vergleichbare  $25(\text{OH})\text{D}$ -Ausgangswerte ( $p=0,841$ ).

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Studie zeigen, dass mit einer monatlichen Supplementation mit 20.000 IE Vitamin  $\text{D}_3$  bei PLWH mit Vitamin-D-Mangel bei 67,5% der Patienten nach 12 Monaten ein Vitamin-D-Wert über 20 ng/ml erreicht werden konnte. In der Vergleichsgruppe ohne Supplementation erreichten dies 21% der Patienten. In der Subgruppe der Patienten mit  $25(\text{OH})\text{D}$ -Werten  $< 10 \text{ ng/ml}$  erreichten in der Suppletionsgruppe 58% einen  $25(\text{OH})\text{D}$ -Wert  $> 20 \text{ ng/ml}$ , 14% der Patienten einen  $25(\text{OH})\text{D}$ -Wert  $> 30 \text{ ng/ml}$ . In der Vergleichsgruppe veränderte sich der Median der  $25(\text{OH})\text{D}$ -Werte nicht wesentlich, 69,2% der Patienten hatten weiterhin einen schweren Vitamin-D-Mangel. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen waren statistisch signifikant.

Toxische Vitamin-D-Spiegel wurden nicht erreicht, des Weiteren kam es bei keinem Patienten zu pathologischen Veränderungen der Calcium- oder Phosphatwerte sowie der Retentionsparameter. Somit war diese Suppletionsform in Bezug auf diese Parameter im kurzfristigen Verlauf klinisch sicher.

Bislang gibt es eine Vielzahl an Studien die sich mit verschiedenen Vitamin-D-Suppletionsformen bei PLWH beschäftigten. In den meisten Studien wurden in der Regel höhere monatliche Vitamin-D-Dosierungen als in diesem Setting gewählt (Havens, Mulligan, et al. 2012; Arpadi et al. 2009) oder es wurden einmalige Gaben oder große Suppletionsintervalle mit sehr hohen Vitamin-D-Dosierungen untersucht (Lachmann et al. 2015; Giacomet et al. 2013; Etminani-Esfahani et al. 2012; Piso et al. 2013). An dieser Stelle ist zu bemerken, dass in einer Studie mit HIV-negativen älteren Frauen ein Suppletionsschema mit einer sehr hohen Vitamin- $\text{D}_3$ -Dosierung (500 000IE jährlich) mit einer erhöhten Frakturrate assoziiert war (Sanders et al. 2010).

Havens et al. führten eine randomisierte kontrollierte Vitamin-D-Suppletionsstudie mit 50.000 IE Vitamin  $\text{D}_3$  monatlich bei jungen PLWH durch und erreichten bei 95% der supplementierten Patienten einen  $25(\text{OH})\text{D}$ -Wert über 20 ng/ml (Havens, Mulligan, et al. 2012). Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie waren jedoch bereits die Ausgangswerte mit einem durchschnittlichen  $25(\text{OH})\text{D}$ -Wert von 21,9 ng/ml deutlich höher, da Patienten unabhängig vom Vitamin-D-Ausgangswert

eingeschlossen wurden. Entweder aufgrund der höheren Ausgangswerte oder aufgrund der höheren Dosierung erreichten 8 Patienten (9%) 25(OH)D-Werte über dem an die Empfehlungen des IOM angelehnten, eher streng definierten oberen Grenzwert von 50 ng/ml, ohne jedoch Nebenwirkungen zu zeigen (Ross et al. 2011). Von den Patienten mit Vitamin-D-Ausgangswerten unter 20 ng/ml blieben nur 7% unter Supplementation im insuffizienten Bereich, wodurch gezeigt wurde, dass eine monatliche Supplementation mit 50.000 IE Vitamin D<sub>3</sub> eine effektive Methode ist, um einen Vitamin-D-Mangel zu beheben (Havens, Mulligan, et al. 2012). Allerdings muss beachtet werden, dass bei der im Vergleich zur vorliegenden Studie sehr jungen Studienpopulation vermutlich eine schnellere und effektivere Metabolisierung der verabreichten Vitamin-D-Dosis vorliegt. Daher könnten bei älteren Kohorten, wie bei der Kohorte der Münchner HIV-Ambulanz, auch niedrigere Dosierungen ausreichend sein.

In einer Studie mit HIV-positiven Kindern und Jugendlichen von Arpadi et al., bei der 100.000 IE Vitamin D<sub>3</sub> alle zwei Monate verabreicht wurden, reichte die Supplementation aus, um einen durchschnittlichen Vitamin-D-Spiegel über 30 ng/ml zu erreichen (Arpadi et al. 2009). Dabei handelt es sich jedoch ebenfalls um eine weit jüngere Kohorte als in der vorliegenden Studie.

Lerma-Chippiraz et al. führten eine Suppletionsstudie mit 16.000 IE Vitamin D<sub>3</sub> wöchentlich bei PLWH mit 25(OH)D-Spiegel unter 10 ng/ml und 2-wöchentlich bei Patienten mit Werten unter 20 ng/ml durch (Lerma-Chippiraz et al. 2016). Dabei traten keine Nebenwirkungen auf und bei über 80% der Patienten konnte ein 25(OH)D-Wert über 20 ng/ml erreicht werden, wobei sich jedoch nur bei 67% der Patienten mit erhöhten PTH-Werten zu Beginn der Studie der PTH-Wert normalisierte. Dies könnte als Indiz dafür dienen, dass ein 25(OH)D-Zielwert von 20 ng/ml nicht ausreichend ist für eine PTH-Supprimierung, und ein höherer 25(OH)D-Zielwert auch in Hinblick auf den Knochenstoffwechsel sinnvoll ist.

Der vorliegenden Studie am ähnlichsten ist vermutlich eine Studie von Bañón et al., bei der eine monatliche Vitamin-D-Supplementation mit 16.000 IE Calcidiol (25(OH)D<sub>3</sub>) bei PLWH durchgeführt wurde (Bañón et al. 2015). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie wurden auch Patienten, die lediglich eine Vitamin-D-Insuffizienz (25(OH)D <30 ng/ml) aufwiesen, eingeschlossen. Die Häufigkeit eines Vitamin-D-Mangels konnte unter Vitamin-D-Supplementation von 84% auf 24% gesenkt werden. 6% der Patienten erreichten dabei 25(OH)D-Spiegel über 50 ng/ml, kein Patient kam jedoch auch nur

annähernd in den toxischen Bereich über 150 ng/ml. Ein Vorteil dieser Studie ist, dass der Parathormon-Spiegel gemessen wurde und dieser einen weiteren Anhaltspunkt für einen klinisch relevanten Vitamin-D-Mangel und dessen Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel lieferte. Noe et al. evaluierten eine wöchentliche Supplementation mit 20.000 IE Vitamin D<sub>3</sub> über 1 Jahr bei PLWH und konnten bei 78% der supplementierten Patienten einen 25(OH)D-Spiegel über 20 ng/ml und bei 42% aller supplementierten Patienten einen Vitamin-D-Spiegel im suffizienten Bereich über 30 ng/ml beobachten. Im Gegensatz dazu erreichten in der vorliegenden Studie nur 24% der Patienten einen Vitamin-D-Spiegel >30 ng/ml. Diese Supplementationsform war ebenfalls gut verträglich und nebenwirkungsfrei (Noe et al. 2017). Eine Subgruppe mit Vitamin-D-Ausgangswert unter 10 ng/ml wurde nicht untersucht. Eine Vergleichbarkeit mit der vorliegenden Auswertung ist aufgrund der niedrigeren Patientenzahl nur stark eingeschränkt möglich. Aber es spricht ebenfalls dafür, dass für eine Steigerung des Vitamin-D-Spiegels auf über 30 ng/ml bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel eine Supplementation mit höheren Dosen Cholecalciferol erforderlich ist.

Die Beobachtungen dieser Studie geben einen Hinweis darauf, dass für PLWH mit Vitamin-D-Mangel auch eine niedrigdosierte Vitamin-D-Supplementation ausreichend sein kann, um den für die Knochengesundheit wichtigen Vitamin-D-Grenzwert von 20 ng/ml zu erreichen und dies auch für PLWH mit schwerem Mangel der Fall ist.

Auch wenn die Supplementation ausreichend war um den Vitamin-D-Mangel bei mehr als zwei Drittel der Patienten zu beheben und nur ein Patient weiterhin einen schweren Vitamin-D-Mangel aufwies, erreichten nur 25% der supplementierten Patienten Werte über 30 ng/ml. Sollte sich der Grenzwert in Zukunft zu Gunsten höherer Vitamin-D-Spiegel ändern, ist eine höhere Vitamin-D-Dosis oder eine höhere Supplementationsfrequenz notwendig. Da der höchste beobachtete Wert unter Supplementation bei 36 ng/ml lag und sich damit noch weit unterhalb eines toxischen Niveaus befand, ist es wahrscheinlich, dass eine Erhöhung der Supplementationsfrequenz z.B. zu einer wöchentlichen Dosierung oder bspw. eine Verdopplung der monatlichen Dosis in dieser Kohorte ebenfalls sicher wären. Veröffentlichte Literatur zu Supplementationsstudien mit höheren Vitamin-D-Dosierungen oder geringeren Supplementationsintervallen legt dies ebenfalls nahe (Havens, Mulligan, et al. 2012; Arpadi et al. 2009; Coelho et al. 2015; Noe et al. 2017).

Da 32,5% der supplementierten Patienten weiterhin einen Vitamin-D-Mangel aufweisen, ist eine Erhöhung der Dosis oder der Frequenz auch für diese Patientenkohorte in Betracht zu ziehen.

Aufgrund der in Abschnitt 1.3.3 thematisierten möglichen Interaktionen der antiretroviralen Medikamente mit dem Vitamin-D- und Knochenstoffwechsel, wurden in der logistischen Regressionsanalyse die Faktoren EFV-haltige ART, PI-haltige ART und TDF-haltige ART auf ihre Assoziation mit dem Vitamin-D-Wert untersucht.

Ein Einfluss einer Therapie mit Proteaseinhibitoren auf den Vitamin-D- und Knochenhaushalt wird, wie bereits in der Einleitung beschrieben, ebenfalls wegen möglichen Interaktionen mit Enzymen des Vitamin-D-Stoffwechsels diskutiert.

Um den Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Proteaseinhibitoren und dem 25(OH)D-Wert nach 12 Monaten in der Kohorte dieser Studie zu untersuchen, wurde dieser Faktor in eine uni- und multivariate binär-logistische Regressionsanalyse eingebracht.

Dabei zeigte sich die Therapie mit Proteaseinhibitoren als Faktor, der mit dem Erreichen eines Vitamin-D-Wertes über 20 ng/ml assoziiert war, wobei der Odds Ratio im multivariaten Modell bei 4,2 (95% KI: 1,2-14,8) lag. Das große Konfidenzintervall kann als Zeichen der geringen Gruppengröße gewertet werden. Der Befund ist im Einklang mit den Ergebnissen weiterer Studien und ist vermutlich auf die CYP24A1-Induktion und 1- $\alpha$ -Hydroxylase-Hemmung der Proteaseinhibitoren zurückzuführen (Kwan et al. 2012; Adeyemi et al. 2011). Die Relevanz dieses Befundes ist jedoch fraglich, da trotz normaler oder hoher 25(OH)D-Werte weniger hormonell aktives 1,25(OH)<sub>2</sub>D zur Verfügung stehen kann. Dies könnte zur Erklärung beitragen, warum in einigen Studien eine PI-Therapie mit erniedrigten Knochendichtewerten im Vergleich zu PI-freien Regimes assoziiert war (Brown and Qaqish 2006). Die 1,25(OH)<sub>2</sub>D-Werte wurden im Rahmen dieser Studie nicht erhoben und ihre Aussagekraft ist aufgrund der kurzen Halbwertszeit und der engen Regulation im Rahmen des Calciumstoffwechsels nur begrenzt (Zerwekh 2008).

In der univariaten logistischen Regressionsanalyse konnte in dieser Studie keine Assoziation von TDF mit dem Vitamin-D-Spiegel nach 12 Monaten gezeigt werden, was im Einklang mit den Beobachtungen und Erkenntnissen der in der Einleitung beschriebenen Studien ist. Eine Assoziation wäre am ehesten mit den PTH-Werten

oder der Knochendichte denkbar, welche aber im Rahmen dieser Studie nicht erhoben wurden.

Bei der vergleichenden Analyse der AP-Veränderung über den Beobachtungszeitraum ergab sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Von einer Vitamin-D-Supplementierung bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel verspricht man sich neben der Normalisierung der Vitamin-D-Werte eine positive Wirkung auf den Knochenstoffwechsel, wie bspw. von Etmiani-Esfahani et al. bereits gezeigt werden konnte (Etmiani-Esfahani et al. 2012). Daher wäre ein Abfall der AP-Werte in der Supplementationsgruppe als Zeichen des verminderten Knochenabbaus, der in der ART oder der HIV-Infektion selbst begründet ist, denkbar gewesen. Jedoch sind zum einen die erhobenen AP-Werte nicht knochenspezifisch. Zum anderen sind die positiven Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel, wie Etmiani-Esfahani et al. sie beobachteten, nicht in einem verminderten Knochenabbau sondern in einem vermehrten Knochenumbau zugunsten des Aufbaus zu sehen (Etmiani-Esfahani et al. 2012). Zur besseren Beurteilung dieses Zusammenhangs wäre die Erfassung der knochenspezifischen AP noch geeigneter gewesen. Wünschenswert wäre das Miteinbeziehen von Knochendichtemessungen, um den tatsächlichen Effekt auf den Knochen quantifizieren und beurteilen zu können.

Wie in Abschnitt 1.1.3. bereits erwähnt, scheint Vitamin D eine immunmodulatorische Wirkung zu haben. Um einen Einfluss der Vitamin-D-Supplementation auf inflammatorische Prozesse zu untersuchen, wurde die Änderung der CD8-Zellzahl der Vergleichs- und der Supplementationsgruppe verglichen. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied, wobei zu beachten ist, dass aufgrund der geringen Fallzahl nicht nach stabiler ART und ART-Neubeginn unterschieden werden konnte und diesbezügliche Einflüsse möglich sind. Es wäre wünschenswert gewesen, auf Inflammationsmarker der CD8-Zell-Aktivierung wie z.B. die CD38-Expression zurückgreifen zu können, um zu einer besseren Einschätzung der inflammatorischen Situation zu gelangen. Da diese jedoch nicht routinemäßig erhoben wurden, war dies leider nicht möglich.

Lachman et al. untersuchten die Wirkung einer einmaligen Vitamin-D-Supplementation mit 200.000 IE Vitamin D<sub>3</sub> bei PLWH im Vergleich zu einer HIV-negativen Kontrollgruppe als immunmodulatorische Therapie, wobei alle Versuchspersonen zu

Beginn niedrige Vitamin-D-Werte aufwiesen. Vor allem bei PLWH konnte eine Verbesserung der T-Zell-Funktion und eine Erhöhung der Cathelicidin-Level gezeigt werden (Lachmann et al. 2015). Dies unterstreicht die immunmodulierende, antiinflammatorische Wirkung von Vitamin D bei einer chronischen Inflammationssituation, wie sie bei einer HIV-Infektion auftritt (Lake and Adams 2011).

Bei dunkler Hautfarbe ist aufgrund des hohen Pigmentgehalts der Haut die Vitamin-D-Synthese geringer und es besteht ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin-D-Mangel. In der univariaten Regressionsanalyse ließ sich kein Zusammenhang zwischen einer afrikanischen Herkunft und dem Vitamin-D-Wert nach 12 Monaten nachweisen. In anderen Studien konnte eine Assoziation der afrikanischen Herkunft mit niedrigeren Vitamin-D-Werten gezeigt werden (Adeyemi et al. 2011; Mueller et al. 2010; Dao et al. 2011). Da eine dunkle Hautfarbe als gesicherter Risikofaktor für einen Vitamin-D-Mangel gilt, ist ein Zusammenhang aufgrund der vorliegenden Analyse nicht auszuschließen, da es sich nicht um den primären Endpunkt der Studie handelte. Außerdem wurde hier der Erfolg der Supplementation beurteilt und nicht die Prävalenz des Vitamin-D-Mangels. Des Weiteren können die je nach Studie unterschiedlich gesetzten Grenzwerte für einen Vitamin-D-Mangel zu den Unterschieden in den Ergebnissen beitragen.

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die Erfassung des BMI der Patienten. Da Vitamin D im Fettgewebe gespeichert wird, ist bei adipösen Patienten durch die vermehrte Speicherung weniger Vitamin D verfügbar und sie weisen ein höheres Risiko für einen Vitamin-D-Mangel auf (Wortsman et al. 2000).

Ein Störfaktor in dieser Beobachtung könnte sein, dass adipöse Menschen sich weniger bewegen und deshalb weniger Zeit im Freien verbringen und eine geringere Sonnenlichtexposition erfahren (Scragg and Camargo 2008). Dies könnte auch die Assoziation zwischen einer fortgeschrittenen HIV-Erkrankung und der erhöhten Prävalenz des Vitamin D-Mangels beeinflussen, da auch eine schlechtere körperliche Verfassung die erkrankten Menschen daran hindern könnte, Zeit im Freien zu verbringen (Ross and McComsey 2012; Mehta et al. 2010). Somit könnte Vitamin D auch als Surrogatmarker für den Lebensstil eines Menschen dienen, da neben der Sonnenlichtexposition und Ernährung auch Faktoren wie Rauchen und körperliche Aktivität Einfluss auf den Vitamin-D-Spiegel haben (Scragg and Camargo 2008;

Jääskeläinen et al. 2013). In der univariaten Regressionsanalyse zeigte sich keine signifikante Assoziation des BMI mit dem Vitamin-D-Wert nach 12 Monaten, obwohl dieser Zusammenhang in anderen Studien gezeigt werden konnte (Adeyemi et al. 2011; Dao et al. 2011). Allerdings ist ein Effekt deshalb nicht auszuschließen, da es sich nicht um den primären Endpunkt dieser Studie handelte. Randomisierte prospektive Studien mit einem größeren Patientenkollektiv könnten zu einer weiteren Aufklärung dieses Sachverhalts beitragen und sind wünschenswert.

Diese Studie hat unter anderem aufgrund des retrospektiven Charakters und der geringen Fallzahl diverse Limitationen.

Aufgrund der kleinen Fallzahl sind die Beobachtungen sicherlich nur eingeschränkt beurteilbar und nicht auf ganze Populationen oder Kohorten wie PLWH übertragbar. Die Ergebnisse dieser Studie sind aufgrund ihres retrospektiven Charakters ebenfalls nicht auf größere Kohorten übertragbar und können allenfalls Hinweise auf Zusammenhänge und weiteren Studienbedarf geben.

Eine weitere Limitation besteht darin, dass die Therapieentscheidung, welcher Patient mit Vitamin-D-Mangel eine Vitamin-D-Supplementation erhielt oder nicht, eine individuelle Entscheidung zwischen Arzt und Patient war. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Die einzelnen Gründe, die zu dieser Entscheidung führten, wurden nicht dokumentiert, weshalb die individuellen Entscheidungen nicht nachvollzogen werden konnten. Ein Bias durch nicht erhobene Variablen, die sich auf die Therapieentscheidung ausgewirkt haben könnten, kann im Rahmen dieser Analyse nicht ausgeschlossen werden. Es ist wahrscheinlich, dass die behandelnden Ärzte bei einem stärker ausgeprägten Vitamin-D-Mangel eher eine Supplementation vorschlugen. Auch kann die Entscheidung zur Supplementation abhängig davon gewesen sein, wieviel Wert der behandelnde Arzt auf einen Ausgleich des Vitamin-D-Mangels legte und den Patienten dementsprechend beriet.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass die Einnahme der Kapseln nicht observiert wurde, sodass keine Überwachung der Therapieadhärenz stattfand und somit die regelmäßige Vitamin-D-Einnahme nicht sichergestellt war. Bei manchen prospektiven Studien wird die „directly observed therapy“ angewendet, wobei die Medikamenteneinnahme bei den Kontrollterminen erfolgt und durch das

Studienpersonal beobachtet wird (Havens, Mulligan, et al. 2012). Dies erfordert jedoch einen erheblichen Mehraufwand, da beispielsweise im Falle der vorliegenden Studie eine monatliche Vorstellung zur Tabletteneinnahme notwendig gewesen wäre. Es ist denkbar, dass im Falle einer Incompliance bei den Patienten dieser Studie die Wirkung der Supplementation unterschätzt wird.

Leider konnten in dieser Studie keine PTH-Messungen ausgewertet werden, da diese nicht routinemäßig durchgeführt wurden. Somit konnte nicht ermittelt werden, ob der erniedrigte Vitamin-D-Spiegel mit erhöhten PTH-Werten vergesellschaftet ist, wie es in anderen Studien gezeigt werden konnte (Kwan et al. 2012).

Es wurde in dieser Studie weder die individuelle Sonnenlichtexposition noch die Vitamin-D-Aufnahme mit der Nahrung erfasst. Obwohl eine Beeinflussung des Vitamin-D-Haushaltes durch diese Faktoren durchaus relevant sein kann, war die Erfassung, die nicht routinemäßig erfolgt und beispielsweise den Einsatz von Fragebögen notwendig gemacht hätte, aufgrund des retrospektiven Designs der Studie nicht möglich.

Warum wurde der 25(OH)D-Grenzwert von 20 ng/ml gewählt? In der Fachwelt wird seit einigen Jahren über den optimalen bzw. ausreichenden Vitamin-D-Spiegel diskutiert. 2011 veröffentlichte das Institute of Medicine einen Leitfaden mit Empfehlungen zur optimalen Vitamin-D- und Calcium-Versorgung der Allgemeinbevölkerung, welcher die Empfehlungen von 1997 ablöste (Institute of Medicine 2011). Das IOM befand, dass ein 25(OH)D-Spiegel von 20 ng/ml den Bedarf von 97,5% der Bevölkerung deckt und ein höherer Spiegel keinen zusätzlichen Nutzen erbringt. Dieser Befund beruht auf der Minimierung des Risikos an Rachitis oder Osteomalazie zu erkranken (Institute of Medicine 2011). Im selben Jahr verfasste eine Arbeitsgruppe der Endocrine Society ebenfalls eine Richtlinie zur optimalen Vitamin-D-Versorgung, wobei zusätzlich dem besonderen Bedarf von Risikogruppen Aufmerksamkeit geschenkt wurde (Holick et al. 2011). Nach der Richtlinie der Endocrine Society liegt bei einem 25(OH)D-Wert unter 20 ng/ml ein Vitamin-D-Mangel und bei einem Wert von 21-29 ng/ml eine Vitamin-D-Insuffizienz vor. Für eine optimale skelettale und extraskelettale Gesundheit wird ein Vitamin-D-Spiegel über 30 ng/ml empfohlen (Holick et al. 2011). Beide Gruppen stützten sich bei der Ermittlung des

optimalen Vitamin-D-Spiegels auf eine maximale PTH-Suppression, die Reduktion von Stürzen und eine maximale intestinale Calciumabsorption, jedoch interpretierten sie die vorhandenen Daten unterschiedlich (Rosen et al. 2012). Einigkeit herrschte darüber, dass aufgrund der geringen Zahl an randomisierten, kontrollierten Studien zu den extraossären Wirkungen von Vitamin D Empfehlungen zu diesem Zeitpunkt nur in Bezug auf eine optimale Knochengesundheit ausgesprochen werden konnten, auch wenn Beobachtungsstudien auf weitere, potenziell gesundheitsfördernde Wirkungen von Vitamin D hinweisen.

Aufgrund der noch nicht endgültigen Einordnung der Vitamin-D-Insuffizienz wurden in diese Studie nur Patienten mit manifestem Vitamin-D-Mangel nach den Kriterien der Endocrine Society ( $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/ml}$ ) eingeschlossen. Aus demselben Grund wurde der Grenzwert von  $20 \text{ ng/ml}$  auch für den primären Endpunkt der Studie ausgewählt. Es bleibt abzuwarten, wie sich die Ergebnisse weiterer Studien auf die Definition des Zielwertes auswirken.

Die hohe Prävalenz der Vitamin-D-Defizienz sowohl in der Gesamtbevölkerung als auch bei PLWH ist in den letzten Jahren zunehmend bekannt geworden. Dennoch sind weiterhin viele Fragen offen, beispielsweise nach dem optimalen Vitamin-D-Spiegel und nach den Auswirkungen eines Vitamin-D-Mangels auf HIV-spezifische Parameter wie die Krankheitsprogression, den Immunstatus und die Mortalität. Um die bereits vorhandenen Erkenntnisse zu erweitern und bisher unbekannte Faktoren, die die bekannten Zusammenhänge beeinflussen, zu identifizieren, sind vor allem weitere randomisierte klinische Studien notwendig. Bis dahin ist der Ausgleich eines vorhandenen Vitamin-D-Mangels vor allem bei PLWH von großer Bedeutung, um Folgeerkrankungen wie Osteoporose zu vermeiden. Ein positiver Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesundheit und die Hemmung der Entstehung von malignen Erkrankungen sind potenzielle zusätzliche Nutzen.

Um eine sinnvolle Vitamin-D-Supplementationsform zu definieren, ist die Frage entscheidend, welcher Serum- $25(\text{OH})\text{D}$ -Grenzwert sich als klinisch bedeutsam erweist. Stellt man vor allem die Knochengesundheit in den Vordergrund, ist vermutlich ein Grenzwert von  $20 \text{ ng/ml}$  ausreichend. Die potenziellen antiinflammatorischen und antikanzerogenen Wirkmechanismen des Vitamin D sind wahrscheinlich mit höheren

Vitamin-D-Werten assoziiert, wobei bislang nicht geklärt ist, wie groß der Einfluss von Vitamin D hierbei tatsächlich ist und wie hoch dessen klinische Relevanz ist.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die monatliche Supplementation mit 20.000 IE Cholecalciferol sicher ist und keine klinisch relevanten Nebenwirkungen auftraten. Aufgrund der geringen Fallzahl und fehlenden Randomisierung ist eine Generalisierung der Ergebnisse nicht möglich, aber die Ergebnisse können ein Indiz dafür sein, dass bei PLWH mit Vitamin-D-Mangel eine Supplementation von monatlich 20.000 IE Cholecalciferol ausreicht, um Serumwerte über 20 ng/ml zu erreichen. Dies entspricht den Empfehlungen des Institutes of Medicine, das eine tägliche Supplementation von 600 IE pro Tag empfiehlt, um diesen Wert zu erzielen. Um auf Werte über 30 ng/ml zu kommen, ist diese Dosierung wahrscheinlich nicht ausreichend.

Um dies genauer evaluieren zu können, sind randomisierte kontrollierte Studien mit einer großen Fallzahl erforderlich.

## 5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde anhand einer retrospektiven Datenauswertung die Wirkung einer monatlichen Supplementation mit 20.000 IE Cholecalciferol (Dekristol®) in der Kohorte der PLWH, die die infektiologische Ambulanz des Klinikums rechts der Isar besuchen, untersucht.

Aufgrund zahlreicher Einflussfaktoren besteht bei einem großen Teil der Bevölkerung das Risiko einer Vitamin-D-Insuffizienz bzw. eines Vitamin-D-Mangels. Dieses Risiko ist bei PLWH durch die Infektion an sich, aufgrund der antiretroviralen Therapie und durch weitere krankheitsspezifische Faktoren zusätzlich erhöht. Trotz einer großen Aufmerksamkeit für Vitamin D und für mit Vitamin-D-Mangel assoziierte Erkrankungen in den letzten Jahren konnte in den Fachgesellschaften noch kein Konsens zu einheitlichen Grenzwerten für eine ausreichende Vitamin-D-Versorgung erzielt werden. Gesichert ist bislang, dass ein Vitamin-D-Spiegel unter 20 ng/ml mit einem erhöhten Risiko für ossäre Erkrankungen einhergeht, weshalb bei Werten unter 20 ng/ml eine medikamentöse Supplementation empfohlen wird. Im Rahmen der HIV-Therapie stellt eine tägliche Vitamin-D-Supplementierung eine zusätzliche Belastung im Alltag der Patienten dar. Aus diesem Grund hat sich in der infektiologischen Ambulanz zum Erzielen einer guten Compliance eine monatliche Supplementation mit 20.000 IE Vitamin D<sub>3</sub> etabliert.

In dieser Studie wurden die 25(OH)-Vitamin-D-Werte nach 12 Monaten bei Patienten, die bei einem 25(OH)-D-Wert unter 20 ng/ml zum Beobachtungsbeginn eine monatliche Vitamin-D-Supplementation begannen, mit den Werten von Patienten, die ebenfalls einen 25(OH)D-Wert unter 20 ng/ml aufwiesen und keine Supplementation erhielten, verglichen. Dabei ergab sich, dass in der Suppletionsgruppe signifikant mehr Patienten als in der Vergleichsgruppe (65% bzw. 21%,  $p=0,001$ ) einen Vitamin-D-Spiegel über 20 ng/ml erreichten. Des Weiteren wurde die Subgruppe der Patienten mit einem schweren Vitamin-D-Mangel ( $<10$  ng/ml) genauer betrachtet. Dabei wiesen die Patienten der Suppletionsgruppe nach 12 Monaten signifikant höhere 25(OH)D-Werte auf ( $p<0,001$ ) und es erreichten signifikant mehr Patienten Werte über 20 ng/ml ( $p=0,003$ ). Im binär-logistischen Regressionsmodell wurden die Vitamin-D-Supplementation und eine Therapie mit Proteaseinhibitoren als Faktoren identifiziert, die mit dem Erreichen eines Vitamin-D-Wertes über 20 ng/ml nach 12 Monaten assoziiert waren. Einflüsse der Vitamin-D-Supplementation auf die AP-Werte

nach 12 Monaten als Parameter für den Knochenumsatz konnten in dieser Studie nicht gezeigt werden. Ebenso wenig konnten zwischen der Supplementations- und der Vergleichsgruppe Unterschiede in den CD8-Zellzahlen nach 12 Monaten als Surrogatmarker für Inflammation festgestellt werden.

Aufgrund der kleinen Patientenzahl und der fehlenden Randomisierung sind diese Daten natürlich nur eingeschränkt interpretierbar. Sie geben aber einen Hinweis darauf, dass die niedrig dosierte Supplementationsform mit 20.000 IE Cholecalciferol bei PLWH mit Vitamin-D-Mangel ausreichend sein könnte, um den Grenzwert von 20 ng/ml zu erreichen. Dies zeigte sich auch bei Patienten mit schwerem Vitamin-D-Mangel. Um dies genauer evaluieren zu können, sind randomisierte kontrollierte prospektive Studien erforderlich. Wünschenswert wären zudem Studien, die verschiedene Dosierungsformen direkt miteinander vergleichen, um genauer festlegen zu können, in welcher Höhe eine Vitamin-D-Supplementation tatsächlich erforderlich ist. Für die verbindliche Festlegung eines Vitamin-D-Zielwertes sind weitere Studien zur gesundheitlichen Relevanz eines Vitamin-D-Mangels in Hinblick auf ossäre Erkrankungen als auch auf Erkrankungen anderer Organsysteme wünschenswert.

## 6. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Algül für die Vergabe des Themas. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Schmidt für die Möglichkeit bedanken, an seinem Institut zu promovieren.

Für die freundliche und hilfreiche Betreuung möchte ich mich in besonderem Maße bei Frau Dr. Christiane Schwerdtfeger bedanken.

Ganz besonders dankbar bin ich Herrn Dr. Sebastian Noe für die außerordentlich hilfreiche Beratung und Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung.

Meinen Eltern Annie Roussel und Lutz Möckel und meinem Bruder Pierre danke ich sehr für die Unterstützung und Motivation, mit der sie mich bereits mein ganzes Leben begleiten und mir alles ermöglicht haben, und damit auch zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

## 7. Referenzen

- Adams, John S., and Martin Hewison. 2010. 'Update in Vitamin D', *J Clin Endocrinol Metab*, 95: 471-78.
- Adeyemi, Oluwatoyin M., Denis Agniel, Audrey L. French, Phyllis Tien, Kathleen Weber, Marshall J. Glesby, Maria C. Villacres, Anjali Sharma, Daniel Merenstein, Elizabeth T. Golub, William Meyer, and Mardge Cohen. 2011. 'Vitamin D deficiency in HIV-infected and un-infected women in the US', *J Acquired Immune Defic Syndr*, 57: 197-204.
- Armas, Laura A. G., Bruce W. Hollis, and Robert P. Heaney. 2004. 'Vitamin D2 Is Much Less Effective than Vitamin D3 in Humans', *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 5387-91.
- Arpadi, Stephen M., Donald McMahon, Elaine J. Abrams, Marukh Bamji, Murli Purswani, Ellen S. Engelson, Mary Horlick, and Elizabeth Shane. 2009. 'Effect of Bimonthly Supplementation With Oral Cholecalciferol on Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in HIV-Infected Children and Adolescents', *Pediatrics*, 123: e121-e26.
- Aukrust, Pål, Charlotte J. Haug, Thor Ueland, Egil Lien, Fredrik Müller, Terje Espevik, Jens Bollerslev, and Stig S. Frøland. 1999. 'Decreased Bone Formative and Enhanced Resorptive Markers in Human Immunodeficiency Virus Infection: Indication of Normalization of the Bone-Remodeling Process during Highly Active Antiretroviral Therapy<sup>1</sup>', *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 145-50.
- Autier, Philippe, Mathieu Boniol, Cécile Pizot, and Patrick Mullie. 2014. 'Vitamin D status and ill health: a systematic review', *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2: 76-89.
- Avioli, Louis V. 1969. 'Absorption and Metabolism of Vitamin D3 in Man', *Am J Clin Nutr*, 22: 437-46.
- Bañón, Sara, Marta Rosillo, Ana Gómez, María J. Pérez-Elias, Santiago Moreno, and José Luis Casado. 2015. 'Effect of a monthly dose of calcidiol in improving vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in HIV-infected patients', *Endocrine*, 49: 528-37.
- Barouch, Dan H., and Steven G. Deeks. 2014. 'Immunologic strategies for HIV-1 remission and eradication', *Science*, 345: 169-74.
- Barre-Sinoussi, F., J. C. Chermann, F. Rey, M. T. Nugeyre, S. Chamaret, J. Gruest, C. Dautet, C. Axler-Blin, F. Vezinet-Brun, C. Rouzioux, W. Rozenbaum, and L. Montagnier. 1983. 'Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)', *Science*, 220: 868.
- Bhaskaran, Krishnan, Osamah Hamouda, Mette Sannes, Faroudy Boufassa, Anne M. Johnson, Paul C. Lambert, Kholoud Porter, and for the Cascade Collaboration. 2008. 'Changes in the Risk of Death After HIV Seroconversion Compared With Mortality in the General Population', *JAMA*, 300: 51-59.
- Bikle, Daniel D. 2014. 'Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications', *Chem Biol*, 21: 319-29.
- Bischoff-Ferrari, H. A., M. Conzelmann, W. Dick, R. Theiler, and H. B. Stähelin. 2003. 'Wirkung von Vitamin D auf die Muskulatur im Rahmen der Osteoporose', *Z Rheumatol*, 62: 518-21.
- Bischoff-Ferrari, Heike A., Thomas Dietrich, E. John Orav, and Bess Dawson-Hughes. 2004. 'Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults', *Am J Med*, 116: 634-39.

- Bischoff-Ferrari, Heike A., Edward Giovannucci, Walter C. Willett, Thomas Dietrich, and Bess Dawson-Hughes. 2006. 'Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes', *Am J Clin Nutr*, 84: 18-28.
- Bischoff-Ferrari, Heike A., Douglas P. Kiel, Bess Dawson-Hughes, John E. Orav, Ruifeng Li, Donna Spiegelman, Thomas Dietrich, and Walter C. Willett. 2009. 'Dietary Calcium and Serum 25-Hydroxyvitamin D Status in Relation to BMD Among U.S. Adults', *J Bone Miner Res*, 24: 935-42.
- Bischoff-Ferrari, Heike A., Walter C. Willett, John B. Wong, Edward Giovannucci, Thomas Dietrich, and Bess Dawson-Hughes. 2005. 'Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials', *JAMA*, 293: 2257-64.
- Bjelakovic, Goran, Lise Lotte Gluud, Dimitrinka Nikolova, Kate Whitfield, Goran Krstic, Jørn Wetterslev, and Christian Gluud. 2014. 'Vitamin D supplementation for prevention of cancer in adults', *Cochrane Database Syst Rev*.
- Björkhem, I., and I. Holmberg. 1978. 'Assay and properties of a mitochondrial 25-hydroxylase active on vitamin D<sub>3</sub>', *J Biol Chem*, 253: 842-49.
- Blake, G. M., R. J. M. Herd, R. Patel, and I. Fogelman. 2000. 'The Effect of Weight Change on Total Body Dual-Energy X-ray Absorptiometry: Results from a Clinical Trial', *Osteoporos Int*, 11: 832-39.
- Boland, Ricardo. 1986. 'Role of Vitamin D in Skeletal Muscle Function\*', *Endocr Rev*, 7: 434-48.
- Bolland, Mark J., Andrew B. Grey, Greg D. Gamble, and Ian R. Reid. 2007. 'Low Body Weight Mediates the Relationship between HIV Infection and Low Bone Mineral Density: A Meta-Analysis', *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 4522-28.
- Brown, Todd T, and Grace A McComsey. 2010. 'Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D', *Antivir Ther*, 15: 425-29.
- Brown, Todd T, Grace A McComsey, Martin S King, Roula B Qaqish, Barry M Bernstein, and Barbara A da Silva. 2009. 'Loss of Bone Mineral Density After Antiretroviral Therapy Initiation, Independent of Antiretroviral Regimen', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 51: 554-61.
- Brown, Todd T., and Roula B. Qaqish. 2006. 'Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review', *AIDS*, 20: 2165-74.
- Bruera, Dario, Norma Luna, Daniel O. David, Liliana M. Bergoglio, and Javier Zamudio. 2003. 'Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy', *AIDS*, 17.
- Cao, Wei, Vikram Mehraj, Daniel E. Kaufmann, Taisheng Li, and Jean-Pierre Routy. 2016. 'Elevation and persistence of CD8 T-cells in HIV infection: the Achilles heel in the ART era', *J Int AIDS Soc*, 19: 20697.
- Castillo, Alesha B., Alice F. Tarantal, Mitchell R. Watnik, and R. Bruce Martin. 2002. 'Tenofovir treatment at 30 mg/kg/day can inhibit cortical bone mineralization in growing rhesus monkeys (*Macaca mulatta*)', *J Orthop Res*, 20: 1185-89.
- Catalfamo, Marta, Christopher Wilhelm, Lueng Tcheung, Michael Proschan, Travis Friesen, Jung-Hyun Park, Joseph Adelsberger, Michael Baseler, Frank Maldarelli, Richard Davey, Gregg Roby, Catherine Rehm, and Clifford Lane. 2011. 'CD4 and CD8 T Cell Immune Activation during Chronic HIV Infection: Roles of Homeostasis, HIV, Type I IFN, and IL-7', *J Immunol*, 186: 2106.

- Centers for Disease Control and Prevention. 2014. 'Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014', *MMWR Recomm Rep*, 63(RR-03): 1-10.
- Chan, David C., Deborah Fass, James M. Berger, and Peter S. Kim. 1997. 'Core Structure of gp41 from the HIV Envelope Glycoprotein', *Cell*, 89: 263-73.
- Chan, David C., and Peter S. Kim. 1998. 'HIV Entry and Its Inhibition', *Cell*, 93: 681-84.
- Childs, Kathryn E., Sarah L. Fishman, Catherine Constable, Julio A. Gutierrez, Christina M. Wyatt, Douglas T. Dieterich, Michael P. Mullen, and Andrea D. Branch. 2010. 'Short Communication: Inadequate Vitamin D Exacerbates Parathyroid Hormone Elevations in Tenofovir Users', *AIDS Res Hum Retroviruses*, 26: 855-59.
- Choe, Hyeryun, Michael Farzan, Ying Sun, Nancy Sullivan, Barrett Rollins, Paul D. Ponath, Lijun Wu, Charles R. Mackay, Gregory LaRosa, Walter Newman, Norma Gerard, Craig Gerard, and Joseph Sodroski. 1996. 'The  $\beta$ -Chemokine Receptors CCR3 and CCR5 Facilitate Infection by Primary HIV-1 Isolates', *Cell*, 85: 1135-48.
- Christakos, Sylvia, Puneet Dhawan, Angela Porta, Leila J. Mady, and Tanya Seth. 2011. 'Vitamin D and intestinal calcium absorption', *Mol Cell Endocrinol*, 347: 25-29.
- Chun, T. W., D. Engel, M. M. Berrey, T. Shea, L. Corey, and A. S. Fauci. 1998. 'Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4(+) T cells during primary HIV-1 infection', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95: 8869-73.
- Clemens, T. L., S. L. Henderson, J. S. Adams, and M. F. Holick. 1982. 'Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>', *Lancet*, 319: 74-76.
- Coelho, Lara, Sandra W. Cardoso, Paula M. Luz, Risa M. Hoffman, Laura Mendonça, Valdilea G. Veloso, Judith S. Currier, Beatriz Grinsztejn, and Jordan E. Lake. 2015. 'Vitamin D(3) supplementation in HIV infection: effectiveness and associations with antiretroviral therapy', *Nutr J*, 14: 81.
- Cohen, Myron S., Ying Q. Chen, Marybeth McCauley, Theresa Gamble, Mina C. Hosseinipour, Nagalingeswaran Kumarasamy, James G. Hakim, Johnstone Kumwenda, Beatriz Grinsztejn, Jose H. S. Pilotto, Sheela V. Godbole, Suwat Charialertsak, Breno R. Santos, Kenneth H. Mayer, Irving F. Hoffman, Susan H. Eshleman, Estelle Piwowar-Manning, Leslie Cottle, Xinyi C. Zhang, Joseph Makhema, Lisa A. Mills, Ravindre Panchia, Sharlaa Faesen, Joseph Eron, Joel Gallant, Diane Havlir, Susan Swindells, Vanessa Elharrar, David Burns, Taha E. Taha, Karin Nielsen-Saines, David D. Celentano, Max Essex, Sarah E. Hudelson, Andrew D. Redd, and Thomas R. Fleming. 2016. 'Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission', *N Engl J Med*, 375: 830-39.
- Collins, D., C. Jasani, I. Fogelman, and R. Swaminathan. 1998. 'Vitamin D and bone mineral density', *Osteoporos Int*, 8: 110-14.
- Connor, Ruth I., Kristine E. Sheridan, Daniel Ceradini, Sunny Choe, and Nathaniel R. Landau. 1997. 'Change in Coreceptor Use Correlates with Disease Progression in HIV-1–Infected Individuals', *J Exp Med*, 185: 621-28.
- Cotter, Aoife G., and William G. Powderly. 2011. 'Endocrine complications of human immunodeficiency virus infection: Hypogonadism, bone disease and tenofovir-related toxicity', *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25: 501-15.

- Cotter, Eoin J., Herbert Shi Ming Ip, William G. Powderly, and Peter P. Doran. 2008. 'Mechanism of HIV protein induced modulation of mesenchymal stem cell osteogenic differentiation', *BMC Musculoskelet Disord*, 9: 33-33.
- Cozzolino, Mario, Marcos Vidal, Maria Vittoria Arcidiacono, Pablo Tebas, Kevin E. Yarasheski, and Adriana S. Dusso. 2003. 'HIV-protease inhibitors impair vitamin D bioactivation to 1,25-dihydroxyvitamin D', *AIDS*, 17.
- Cullen, Bryan R. 1998. 'HIV-1 Auxiliary Proteins: Making Connections in a Dying Cell', *Cell*, 93: 685-92.
- Dao, Christine N., Pragna Patel, E. Turner Overton, Frank Rhame, Sherri L. Pals, Christopher Johnson, Timothy Bush, and John T. Brooks. 2011. '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: 396-405.
- Davenport, Miles P., David S. Khoury, Deborah Cromer, Sharon R. Lewin, Anthony D. Kelleher, and Stephen J. Kent. 2019. 'Functional cure of HIV: the scale of the challenge', *Nat Rev Immunol*, 19: 45-54.
- Davey, Richard T., Niranjan Bhat, Christian Yoder, Tae-Wook Chun, Julia A. Metcalf, Robin Dewar, Ven Natarajan, Richard A. Lempicki, Joseph W. Adelsberger, Kirk D. Miller, Joseph A. Kovacs, Michael A. Polis, Robert E. Walker, Judith Falloon, Henry Masur, Dennis Gee, Michael Baseler, Dimiter S. Dimitrov, Anthony S. Fauci, and H. Clifford Lane. 1999. 'HIV-1 and T cell dynamics after interruption of highly active antiretroviral therapy (HAART) in patients with a history of sustained viral suppression', *Proc Natl Acad Sci U S A*, 96: 15109-14.
- Dawson-Hughes, B., S. S. Harris, E. A. Krall, G. E. Dallal, G. Falconer, and C. L. Green. 1995. 'Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D', *Am J Clin Nutr*, 61: 1140-45.
- Dean, Michael, Mary Carrington, Cheryl Winkler, Gavin A. Huttley, Michael W. Smith, Rando Allikmets, James J. Goedert, Susan P. Buchbinder, Eric Vittinghoff, Edward Gomperts, Sharyne Donfield, David Vlahov, Richard Kaslow, Alfred Saah, Charles Rinaldo, Roger Detels, and Stephen J. Brien. 1996. 'Genetic Restriction of HIV-1 Infection and Progression to AIDS by a Deletion Allele of the <em>CCR5</em> Structural Gene', *Science*, 273: 1856.
- DeLuca, Hector F. 2004. 'Overview of general physiologic features and functions of vitamin D', *Am J Clin Nutr*, 80: 1689S-96S.
- Deng, Hongkui, Rong Liu, Wilfried Ellmeier, Sunny Choe, Derya Unutmaz, Michael Burkhart, Paola Di Marzio, Shoshana Marmon, Richard E. Sutton, C. Mark Hill, Craig B. Davis, Stephen C. Peiper, Thomas J. Schall, Dan R. Littman, and Nathaniel R. Landau. 1996. 'Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1', *Nature*, 381: 661-66.
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM), Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ), Deutsche AIDS-Hilfe (DAH), and Projekt Information. 2017. "Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion Version 7 vom 29.11.2017." In.
- DiaSorin Inc. "LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL Assay (310600)." In. Stillwater MN, USA: DiaSorin Inc.

- Dolan, Sara E., Jenna R. Kanter, and Steven Grinspoon. 2006. 'Longitudinal Analysis of Bone Density in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women', *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 2938-45.
- Dorr, Patrick, Mike Westby, Susan Dobbs, Paul Griffin, Becky Irvine, Malcolm Macartney, Julie Mori, Graham Rickett, Caroline Smith-Burchnell, Carolyn Napier, Rob Webster, Duncan Armour, David Price, Blanda Stammen, Anthony Wood, and Manos Perros. 2005. 'Maraviroc (UK-427,857), a Potent, Orally Bioavailable, and Selective Small-Molecule Inhibitor of Chemokine Receptor CCR5 with Broad-Spectrum Anti-Human Immunodeficiency Virus Type 1 Activity', *Antimicrob Agents Chemother*, 49: 4721-32.
- Dosekun, Olamide, and Julie Fox. 2010. 'An overview of the relative risks of different sexual behaviours on HIV transmission', *Curr Opin HIV AIDS*, 5.
- Etminani-Esfahani, Maryam, Hossein Khalili, Siros Jafari, Alireza Abdollahi, and Simin Dashti-Khavidaki. 2012. 'Effects of vitamin D supplementation on the bone specific biomarkers in HIV infected individuals under treatment with efavirenz', *BMC Res Notes*, 5: 204-04.
- European AIDS Clinical Society. 2018. 'European AIDS Clinical Society Guidelines Version 9.1', Accessed 02.03.2019.  
[http://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf).
- Fakruddin, J. Mohamad, and Jeffrey Laurence. 2003. 'HIV Envelope gp120-mediated Regulation of Osteoclastogenesis via Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa$ B Ligand (RANKL) Secretion and Its Modulation by Certain HIV Protease Inhibitors through Interferon- $\gamma$ /RANKL Cross-talk', *J Biol Chem*, 278: 48251-58.
- Fausto, Alfonso, Marco Bongiovanni, Paola Cicconi, Laura Menicagli, Emanuela Valentina Ligabò, Sara Melzi, Teresa Bini, Francesco Sardanelli, GianPaolo Cornalba, and Antonella d'Arminio Monforte. 2006. 'Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects', *Bone*, 38: 893-97.
- Feldman, David, Aruna V. Krishnan, Srilatha Swami, Edward Giovannucci, and Brian J. Feldman. 2014. 'The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression', *Nat Rev Cancer*, 14: 342-57.
- Feng, Yu, Christopher C. Broder, Paul E. Kennedy, and Edward A. Berger. 1996. 'HIV-1 Entry Cofactor: Functional cDNA Cloning of a Seven-Transmembrane, G Protein-Coupled Receptor', *Science*, 272: 872.
- Finzi, Diana, Monika Hermankova, Theodore Pierson, Lucy M. Carruth, Christopher Buck, Richard E. Chaisson, Thomas C. Quinn, Karen Chadwick, Joseph Margolick, Ronald Brookmeyer, Joel Gallant, Martin Markowitz, David D. Ho, Douglas D. Richman, and Robert F. Siliciano. 1997. 'Identification of a Reservoir for HIV-1 in Patients on Highly Active Antiretroviral Therapy', *Science*, 278: 1295.
- Fischl, Margaret A., Douglas D. Richman, Michael H. Grieco, Michael S. Gottlieb, Paul A. Volberding, Oscar L. Laskin, John M. Leedom, Jerome E. Groopman, Donna Mildvan, Robert T. Schooley, George G. Jackson, David T. Durack, and Dannie King. 1987. 'The Efficacy of Azidothymidine (AZT) in the Treatment of Patients with AIDS and AIDS-Related Complex', *N Engl J Med*, 317: 185-91.
- Fraser, D. R. , and E. Kodicek. 1973. 'Regulation of 25-Hydroxycholecalciferol-1-Hydroxylase Activity in Kidney by Parathyroid Hormone', *Nat New Biol*, 241: 163-66.
- Friedman-Kien, Alvin E. 1981. 'Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men', *J Am Acad Dermatol*, 5: 468-71.

- Gallant, J. E., S. Staszewski, A. L. Pozniak, E. DeJesus, J. M. A. H. Suleiman, M. D. Miller, D. F. Coakley, B. Lu, J. J. Toole, and A. K. Cheng. 2004. 'Efficacy and safety of tenofovir df vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: A 3-year randomized trial', *JAMA*, 292: 191-201.
- Gardner, David G., Songcang Chen, and Denis J. Glenn. 2013. 'Vitamin D and the heart', *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 305: R969.
- Giacomet, Vania, Alessandra Vigano, Valeria Manfredini, Chiara Cerini, Giorgio Bedogni, Stefano Mora, Manuela Borelli, Daria Trabattoni, and Gian Vincenzo Zuccotti. 2013. 'Cholecalciferol Supplementation in HIV-Infected Youth with Vitamin D Insufficiency: Effects on Vitamin D Status and T-Cell Phenotype: A Randomized Controlled Trial', *HIV Clin Trials*, 14: 51-60.
- Gibellini, Davide, Elisa De Crignis, Cristina Ponti, Laura Cimatti, Marco Borderi, Matilde Tschon, Roberto Giardino, and Maria Carla Re. 2008. 'HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNF $\alpha$  activation', *J Med Virol*, 80: 1507-14.
- Gottlieb, Michael S., Robert Schroff, Howard M. Schanker, Joel D. Weisman, Peng Tim Fan, Robert A. Wolf, and Andrew Saxon. 1981. 'Pneumocystis carinii Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men', *N Engl J Med*, 305: 1425-31.
- Grant, Philip M., Douglas Kitch, Grace A. McComsey, Michael P. Dube, Richard Haubrich, Jeannie Huang, Sharon Riddler, Pablo Tebas, Andrew R. Zolopa, Ann C. Collier, and Todd T. Brown. 2013. 'Low Baseline CD4(+) Count Is Associated With Greater Bone Mineral Density Loss After Antiretroviral Therapy Initiation', *Clin Infect Dis*, 57: 1483-88.
- Gruber, M. F., K. A. Weih, E. J. Boone, P. D. Smith, and K. A. Clouse. 1995. 'Endogenous macrophage CSF production is associated with viral replication in HIV-1-infected human monocyte-derived macrophages', *J Immunol*, 154: 5528.
- Guaraldi, G., M. Prakash, C. Moecklinghoff, and H.-J. Stellbrink. 2014. 'Morbidity in Older HIV-Infected Patients: Impact of Long-Term Antiretroviral Use', *AIDS Rev*, 16: 75-89.
- Haddad, J. G., L. Y. Matsuoka, B. W. Hollis, Y. Z. Hu, and J. Wortsman. 1993. 'Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis', *J Clin Invest*, 91: 2552-55.
- Hall, Andrew M. 2013. 'Update on tenofovir toxicity in the kidney', *Pediatr Nephrol*, 28: 1011-23.
- Hallenberger, Sabine, Valerie Bosch, Herbert Angliker, Elliott Shaw, Hans-Dieter Klenk, and Wolfgang Garten. 1992. 'Inhibition of furin-mediated cleavage activation of HIV-1 glycoprotein gp160', *Nature*, 360: 358-61.
- Hausler, Mark R., Peter W. Jurutka, Mathew Mizwicki, and Anthony W. Norman. 2011. 'Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ : Genomic and non-genomic mechanisms', *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25: 543-59.
- Havens, Peter L., Kathleen Mulligan, Rohan Hazra, Patricia Flynn, Brandy Rutledge, Marta D. Van Loan, Jorge Lujan-Zilbermann, Bill G. Kapogiannis, Craig M. Wilson, Charles B. Stephensen, and the Adolescent Medicine Trials Network for H. I. V. Aids Interventions Study Team. 2012. 'Serum 25-Hydroxyvitamin D Response to Vitamin D(3) Supplementation 50,000 IU Monthly in Youth with HIV-1 Infection', *J Clin Endocrinol Metab*, 97: 4004-13.
- Havens, Peter L., Charles B. Stephensen, Rohan Hazra, Patricia M. Flynn, Craig M. Wilson, Brandy Rutledge, James Bethel, Cynthia G. Pan, Leslie R.

- Woodhouse, Marta D. Van Loan, Nancy Liu, Jorge Lujan-Zilbermann, Alyne Baker, Bill G. Kapogiannis, Kathleen Mulligan, and the Adolescent Medicine Trials Network for H. I. V. Aids Interventions study team. 2012. 'Vitamin D3 Decreases Parathyroid Hormone in HIV-Infected Youth Being Treated With Tenofovir: A Randomized, Placebo-Controlled Trial', *Clin Infect Dis*, 54: 1013-25.
- Heaney, Robert P., M. Susan Dowell, Cecilia A. Hale, and Adrienne Bendich. 2003. 'Calcium Absorption Varies within the Reference Range for Serum 25-Hydroxyvitamin D', *J Am Coll Nutr*, 22: 142-46.
- Helleberg, Marie, Gitte Kronborg, Henrik Ullum, Lars P. Ryder, Niels Obel, and Jan Gerstoft. 2015. 'Course and Clinical Significance of CD8+ T-Cell Counts in a Large Cohort of HIV-Infected Individuals', *J Infect Dis*, 211: 1726-34.
- Herold, Gerd. 2013. *Innere Medizin* (Herold, Gerd: Köln).
- Hidron, Alicia I., Brittany Hill, Jodie L. Guest, and David Rimland. 2015. 'Risk Factors for Vitamin D Deficiency among Veterans with and without HIV Infection', *PLoS ONE*, 10: e0124168.
- Hileman, Corri Lynn O., Edgar T Overton, and Grace A. McComsey. 2016. 'Vitamin D and bone loss in HIV', *Curr Opin HIV AIDS*, 11: 277-84.
- Höbaus, Julia, Ursula Thiem, Doris M. Hummel, and Enikö Kallay. 2013. 'Role of Calcium, Vitamin D, and the Extrarenal Vitamin D Hydroxylases in carcinogenesis', *Anticancer Agents Med Chem*, 13: 20-35.
- Hoffmann, Christian, and Jürgen K. Rockstroh. 2014. *HIV 2014/2015* (Medizin Fokus Verlag: Hamburg).
- Holick, M. F., J. A. MacLaughlin, M. B. Clark, S. A. Holick, J. T. Potts, R. R. Anderson, I. H. Blank, J. A. Parrish, and P. Elias. 1980. 'Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences', *Science*, 210: 203.
- Holick, M. F., J. A. MacLaughlin, and S. H. Doppelt. 1981. 'Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator', *Science*, 211: 590.
- Holick, Michael F. 2006. 'Resurrection of vitamin D deficiency and rickets', *J Clin Invest*, 116: 2062-72.
- . 2007. 'Vitamin D Deficiency', *N Engl J Med*, 357: 266-81.
- . 2016. 'Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health', *Anticancer Res*, 36: 1345-56.
- Holick, Michael F., Neil C. Binkley, Heike A. Bischoff-Ferrari, Catherine M. Gordon, David A. Hanley, Robert P. Heaney, M. Hassan Murad, and Connie M. Weaver. 2011. 'Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline', *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 1911-30.
- Hollis, Bruce W. 1984. 'Comparison of equilibrium and disequilibrium assay conditions for ergocalciferol, cholecalciferol and their major metabolites', *J Steroid Biochem*, 21: 81-86.
- Hosseini-nezhad, Arash, Avrum Spira, and Michael F. Holick. 2013. 'Influence of Vitamin D Status and Vitamin D(3) Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial', *PLoS ONE*, 8: e58725.
- Insight Start Study Group, Jens D. Lundgren, Abdel G. Babiker, Fred Gordin, Sean Emery, Birgit Grund, Shweta Sharma, Anchalee Avihingsanon, David A. Cooper, Gerd Fätkenheuer, Josep M. Llibre, Jean-Michel Molina, Paula Munderi, Mauro Schechter, Robin Wood, Karin L. Klingman, Simon Collins, H.

- Clifford Lane, Andrew N. Phillips, and James D. Neaton. 2015. 'Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection', *N Engl J Med*, 373: 795-807.
- Institute of Medicine. 2011. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* (The National Academies Press (US): Washington (DC)).
- Ipp, Hayley, Annalise E. Zemlin, Rajiv T. Erasmus, and Richard H. Glashoff. 2014. 'Role of inflammation in HIV-1 disease progression and prognosis', *Crit Rev Clin Lab Sci*, 51: 98-111.
- Jääskeläinen, Tuija, Paul Knekt, Jukka Marniemi, Laura Sares-Jäske, Satu Männistö, Markku Heliövaara, and Ritva Järvinen. 2013. 'Vitamin D status is associated with sociodemographic factors, lifestyle and metabolic health', *European Journal of Nutrition*, 52: 513-25.
- Jacobson, D. L., D. Spiegelman, T. K. Knox, and I. B. Wilson. 2008. 'Evolution and predictors of change in total bone mineral density over time in HIV-infected men and women in the Nutrition for Healthy Living Study', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 49: 298-308.
- Jain, Renu G., and James M. Lenhard. 2002. 'Select HIV Protease Inhibitors Alter Bone and Fat Metabolism *in Vivo*', *J Biol Chem*, 277: 19247-50.
- Katlama, Christine, Steven G. Deeks, Brigitte Autran, Javier Martinez-Picado, Jan van Lunzen, Christine Rouzioux, Michael Miller, Stefano Vella, Joern E. Schmitz, Jeffrey Ahlers, Douglas D. Richman, and Rafick P. Sekaly. 2013. 'Barriers to a cure for HIV: new ways to target and eradicate HIV-1 reservoirs', *Lancet*, 381: 2109-17.
- Klatzmann, David, Eric Champagne, Sophie Chamaret, Jacqueline Gruest, Denise Guetard, Thierry Hercend, Jean-Claude Gluckman, and Luc Montagnier. 1984. 'T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV', *Nature*, 312: 767-68.
- Krishnan, Aruna V., and David Feldman. 2011. 'Mechanisms of the Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Actions of Vitamin D', *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 51: 311-36.
- Kwan, Candice K., Benjamin Eckhardt, Jonathan Baghdadi, and Judith A. Aberg. 2012. 'Hyperparathyroidism and Complications Associated with Vitamin D Deficiency in HIV-Infected Adults in New York City, New York', *AIDS Res Hum Retroviruses*, 28: 825-32.
- Lachmann, Raskit, Margaret A. Bevan, Sangmi Kim, Nishma Patel, Catherine Hawrylowicz, Annapurna Vyakarnam, and Barry S. Peters. 2015. 'A comparative phase 1 clinical trial to identify anti-infective mechanisms of vitamin D in people with HIV infection', *AIDS*, 29: 1127-35.
- Lake, JE, and JS Adams. 2011. 'Vitamin D in HIV-Infected Patients', *Curr HIV/AIDS Rep*, 8: 133-41.
- Landriscina, Matteo, Settimia Anna Altamura, Leonarda Roca, Margherita Gigante, Annamaria Piscazzi, Elisabetta Cavalcanti, Eleonora Costantino, Carlo Barone, Mauro Cignarelli, Loreto Gesualdo, and Elena Ranieri. 2008. 'Reverse transcriptase inhibitors induce cell differentiation and enhance the immunogenic phenotype in human renal clear-cell carcinoma', *Int J Cancer*, 122: 2842-50.
- Lebrecht, Dirk, Ana C. Venhoff, Janbernd Kirschner, Thorsten Wiech, Nils Venhoff, and Ulrich A. Walker. 2009. 'Mitochondrial Tubulopathy in Tenofovir Disoproxil Fumarate-Treated Rats', *J Acquir Immune Defic Syndr*, 51.
- Lee, Frederick J., Janaki Amin, and Andrew Carr. 2014. 'Efficacy of initial antiretroviral therapy for HIV-1 infection in adults: a systematic review and

- meta-analysis of 114 studies with up to 144 weeks' follow-up', *PLoS ONE*, 9: e97482-e82.
- Lerma-Chippirraz, Elisabet, Roberto Güerri-Fernández, Judit Villar García, Alicia González Mena, Ana Guelar Grinberg, María Milagro Montero, Luisa Sorli, Sonia Calzado, Juan Pablo Horcajada, Adolfo Díez-Pérez, and Hernando Knobel Freud. 2016. 'Validation Protocol of Vitamin D Supplementation in Patients with HIV-Infection', *AIDS Res Treat*, 2016: 5120831.
- Lever, Andrew M. L., and Ben Berkhout. 2008. '2008 Nobel prize in Medicine for discoverers of HIV', *Retrovirology*, 5: 91.
- Lieben, Liesbet, Geert Carmeliet, and Ritsuko Masuyama. 2011. 'Calcemic actions of vitamin D: Effects on the intestine, kidney and bone', *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 25: 561-72.
- Liu, Jun, Alberto Bartesaghi, Mario J. Borgnia, Guillermo Sapiro, and Sriram Subramaniam. 2008. 'Molecular architecture of native HIV-1 gp 120 trimers', *Nature*, 455: 109-13.
- Looker, Anne C., Christine M. Pfeiffer, David A. Lacher, Rosemary L. Schleicher, Mary Frances Picciano, and Elizabeth A. Yetley. 2008. 'Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 versus 2000–2004', *Am J Clin Nutr*, 88: 1519-27.
- MacLaughlin, J., and M. F. Holick. 1985. 'Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>', *J Clin Invest*, 76: 1536-38.
- Madeddu, Giordano, A Spanu, P Solinas, GM Calia, C Lovigu, F Chessa, M Mannazzu, A Falchi, MS Mura, and Giuseppe Madeddu. 2004. 'Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy', *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 48: 39-48.
- Manson, JoAnn E., Shari S. Bassuk, I. Min Lee, Nancy R. Cook, Michelle A. Albert, David Gordon, Elaine Zaharris, Jean G. MacFadyen, Eleanor Danielson, Jennifer Lin, Shumin M. Zhang, and Julie E. Buring. 2012. 'The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Rationale and Design of a Large Randomized Controlled Trial of Vitamin D and Marine Omega-3 Fatty Acid Supplements for the Primary Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease', *Contemp Clin Trials*, 33: 159-71.
- Manson, JoAnn E., Nancy R. Cook, I. Min Lee, William Christen, Shari S. Bassuk, Samia Mora, Heike Gibson, David Gordon, Trisha Copeland, Denise D'Agostino, Georgina Friedenber, Claire Ridge, Vadim Bubes, Edward L. Giovannucci, Walter C. Willett, Julie E. Buring, and Vital Research Group. 2019. 'Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease', *N Engl J Med*, 380: 33-44.
- Masur, Henry, Mary Ann Michelis, Jeffrey B. Greene, Ida Onorato, Robert A. Vande Stouwe, Robert S. Holzman, Gary Wormser, Lee Brettman, Michael Lange, Henry W. Murray, and Susanna Cunningham-Rundles. 1981. 'An Outbreak of Community-Acquired Pneumocystis carinii Pneumonia', *N Engl J Med*, 305: 1431-38.
- May, Margaret T., Mark Gompels, Valerie Delpech, Kholoud Porter, Chloe Orkin, Stephen Kegg, Phillip Hay, Margaret Johnson, Adrian Palfreeman, Richard Gilson, David Chadwick, Fabiola Martin, Teresa Hill, John Walsh, Frank Post, Martin Fisher, Jonathan Ainsworth, Sophie Jose, Clifford Leen, Mark Nelson, Jane Anderson, and Caroline Sabin. 2014. 'Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4(+) cell count and viral load response to antiretroviral therapy', *AIDS*, 28: 1193-202.

- McComsey, Grace A., Pablo Tebas, Elizabeth Shane, Michael T. Yin, E. Turner Overton, Jeannie S. Huang, Grace M. Aldrovandi, Sandra W. Cardoso, Jorge L. Santana, and Todd T. Brown. 2010. 'Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers', *Clin Infect Dis*, 51: 937-46.
- Mehta, Saurabh, Edward Giovannucci, Ferdinand M. Mugusi, Donna Spiegelman, Said Aboud, Ellen Hertzmark, Gernard I. Msamanga, David Hunter, and Wafaie W. Fawzi. 2010. 'Vitamin D Status of HIV-Infected Women and Its Association with HIV Disease Progression, Anemia, and Mortality', *PLoS ONE*, 5: e8770.
- Mezquita-Raya, Pedro, Manuel Muñoz-Torres, Juan De Dios Luna, Victoria Luna, Francisca Lopez-Rodriguez, Elena Torres-Vela, and Fernando Escobar-Jiménez. 2001. 'Relation Between Vitamin D Insufficiency, Bone Density, and Bone Metabolism in Healthy Postmenopausal Women', *J Bone Miner Res*, 16: 1408-15.
- Miller, K. D., H. Masur, E. C. Jones, G. O. Joe, M. E. Rick, G. G. Kelly, J. M. Mican, S. Liu, L. H. Gerber, W. C. Blackwelder, Judith Falloon, Richard T. Davey, Michael A. Polis, Robert E. Walker, H. Clifford Lane, and Joseph A. Kovacs. 2002. 'High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in hiv-infected adults', *Ann Intern Med*, 137: 17-25.
- Miller, M. D., C. M. Farnet, and F. D. Bushman. 1997. 'Human immunodeficiency virus type 1 preintegration complexes: studies of organization and composition', *J Virol*, 71: 5382-90.
- Mondy, Kristin, Kevin Yarasheski, William G. Powderly, Michael Whyte, Sherry Claxton, Debra DeMarco, Mary Hoffmann, and Pablo Tebas. 2003. 'Longitudinal Evolution of Bone Mineral Density and Bone Markers in Human Immunodeficiency Virus—Infected Individuals', *Clin Infect Dis*, 36: 482-90.
- Mueller, Nicolas J., Christoph A. Fux, Bruno Ledergerber, Luigia Elzi, Patrick Schmid, Thanh Dang, Lorenzo Magenta, Alexandra Calmy, Athanasios Vergopoulos, Heike A. Bischoff-Ferrari, and the Swiss H. I. V. Cohort Study. 2010. 'High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naive and successfully treated Swiss HIV patients', *AIDS*, 24.
- Murphy, Kenneth M., Paul Travers, Mark Walport, Michael Ehrenstein, Claudia Mauri, Allan Mowat, and Andrey Shaw. 2009. *Janeway Immunology* (Springer Spektrum).
- Noe, Sebastian, Silke Heldwein, Rita Pascucchi, Celia Oldenbüttel, C. Wiese, Ariane von Krosigk, Eva Jägel-Guedes, Hans Jäger, Wolfgang Mayer, Christoph D. Spinner, and Eva Wolf. 2017. 'Cholecalciferol 20 000 IU Once Weekly in HIV-Positive Patients with Low Vitamin D Levels: Result from a Cohort Study', *J Int Assoc Provid AIDS Care*: 2325957417702487.
- Obel, Niels, Lars Haukali Omland, Gitte Kronborg, Carsten S. Larsen, Court Pedersen, Gitte Pedersen, Henrik Toft Sørensen, and Jan Gerstoft. 2011. 'Impact of Non-HIV and HIV Risk Factors on Survival in HIV-Infected Patients on HAART: A Population-Based Nationwide Cohort Study', *PLoS ONE*, 6: e22698.
- Ooms, M. E., J. C. Roos, P. D. Bezemer, W. J. van der Vijgh, L. M. Bouter, and P. Lips. 1995. 'Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial', *J Clin Endocrinol Metab*, 80: 1052-58.

- Pan, George, Xiaojun Wu, Margaret A. McKenna, Xu Feng, Tim R. Nagy, and Jay M. McDonald. 2004. 'AZT Enhances Osteoclastogenesis and Bone Loss', *AIDS Res Hum Retroviruses*, 20: 608-20.
- Pan, George, Zhen Yang, Scott W. Ballinger, and Jay M. McDonald. 2006. 'Pathogenesis of Osteopenia/Osteoporosis Induced by Highly Active Anti-Retroviral Therapy for AIDS', *Ann N Y Acad Sci*, 1068: 297-308.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. 'Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV.', Department of Health and Human Services, Accessed 13.03.2019. <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
- Parker, Johanna, Omar Hashmi, David Dutton, Angelique Mavrodaris, Saverio Stranges, Ngianga-Bakwin Kandala, Aileen Clarke, and Oscar H. Franco. 2010. 'Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis', *Maturitas*, 65: 225-36.
- Pau, Alice K., and Jomy M. George. 2014. 'Antiretroviral Therapy: Current Drugs', *Infect Dis Clin North Am*, 28: 371-402.
- Peckham, Catherine, and Diana Gibb. 1995. 'Mother-to-Child Transmission of the Human Immunodeficiency Virus', *N Engl J Med*, 333: 298-303.
- Piso, Rein Jan, Madeleine Rothen, Jean Pierre Rothen, Matthias Stahl, and Christoph Fux. 2013. 'Per oral substitution with 300000 IU vitamin D (Cholecalciferol) reduces bone turnover markers in HIV-infected patients', *BMC Infect Dis*, 13: 577-77.
- Ponsonby, Anne-Louise, Anthony McMichael, and Ingrid van der Mei. 2002. 'Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research', *Toxicology*, 181–182: 71-78.
- Prior, J., D. Burdge, E. Maan, R. Milner, C. Hankins, M. Klein, and S. Walmsley. 2007. 'Fragility fractures and bone mineral density in HIV positive women: a case-control population-based study', *Osteoporos Int*, 18: 1345-53.
- Rabenberg, Martina, Christa Scheidt-Nave, Markus A. Busch, Nina Rieckmann, Birte Hintzpeter, and Gert B. M. Mensink. 2015. 'Vitamin D status among adults in Germany – results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)', *BMC Public Health*, 15: 641.
- Ringe, Johann Diederich, and Christoph Kipshoven. 2012. 'Vitamin D-insufficiency: An estimate of the situation in Germany', *Dermatoendocrinol*, 4: 72-80.
- Robert Koch Institut. 2019. 'Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen, die mit HIV in Deutschland leben', *Epidemiologisches Bulletin*, 46.
- Rodger, Alison J., Valentina Cambiano, Tina Bruun, Pietro Vernazza, Simon Collins, Jan van Lunzen, Giulio Maria Corbelli, Vicente Estrada, Anna Maria Geretti, Apostolos Beloukas, David Asboe, Pompeyo Viciano, Félix Gutiérrez, Bonaventura Clotet, Christian Pradier, Jan Gerstoft, Rainer Weber, Katarina Westling, Gilles Wandeler, Jan M. Prins, Armin Rieger, Marcel Stoeckle, Tim Kümmerle, Teresa Bini, Adriana Ammassari, Richard Gilson, Ivanka Krznicar, Matti Ristola, Robert Zangerle, Pia Handberg, Antonio Antela, Sris Allan, Andrew N. Phillips, Jens Lundgren, and for the Partner Study Group. 2016. 'Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy HIV Transmission in Serodifferent Couples Using Suppressive ARTHIV Transmission in Serodifferent Couples Using Suppressive ART', *JAMA*, 316: 171-81.

- Rosen, Clifford J., Steven A. Abrams, John F. Aloia, Patsy M. Brannon, Steven K. Clinton, Ramon A. Durazo-Arvizu, J. Christopher Gallagher, Richard L. Gallo, Glenville Jones, Christopher S. Kovacs, JoAnn E. Manson, Susan T. Mayne, A. Catharine Ross, Sue A. Shapses, and Christine L. Taylor. 2012. 'IOM Committee Members Respond to Endocrine Society Vitamin D Guideline', *J Clin Endocrinol Metab*, 97: 1146-52.
- Ross, A. Catharine, JoAnn E. Manson, Steven A. Abrams, John F. Aloia, Patsy M. Brannon, Steven K. Clinton, Ramon A. Durazo-Arvizu, J. Christopher Gallagher, Richard L. Gallo, Glenville Jones, Christopher S. Kovacs, Susan T. Mayne, Clifford J. Rosen, and Sue A. Shapses. 2011. 'The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know', *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 53-58.
- Ross, Allison C., and Grace A. McComsey. 2012. 'The Role of Vitamin D Deficiency in the Pathogenesis of Osteoporosis and in the Modulation of the Immune System in HIV-Infected Patients', *Clin Rev Bone Miner Metab*, 10: 277-87.
- Ruelas, Debbie S, and Warner C Greene. 2013. 'An Integrated Overview of HIV-1 Latency', *Cell*, 155: 519-29.
- Sanders, K. M., A. L. Stuart, E. J. Williamson, J. A. Simpson, M. A. Kotowicz, D. Young, and G. C. Nicholson. 2010. 'Annual high-dose oral vitamin d and falls and fractures in older women: A randomized controlled trial', *JAMA*, 303: 1815-22.
- Sax, Paul E., Juliana L. Meyers, Michael Mugavero, and Keith L. Davis. 2012. 'Adherence to antiretroviral treatment and correlation with risk of hospitalization among commercially insured HIV patients in the United States', *PLoS ONE*, 7: e31591-e91.
- Schröder, Astrid R. W., Paul Shinn, Huaming Chen, Charles Berry, Joseph R. Ecker, and Frederic Bushman. 2002. 'HIV-1 Integration in the Human Genome Favors Active Genes and Local Hotspots', *Cell*, 110: 521-29.
- Scragg, Robert, and Carlos A. Camargo. 2008. 'Frequency of Leisure-Time Physical Activity and Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in the US Population: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey', *Am J Epidemiol*, 168: 577-86.
- Serrano, S., M. L. Mariñoso, J. C. Soriano, J. Rubiés-Prat, J. Aubia, J. Coll, J. Bosch, L. Del Rio, J. Vila, A. Goday, and M. Nacher. 1995. 'Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study', *Bone*, 16: 185-91.
- Sharp, Paul M., and Beatrice H. Hahn. 2011. 'Origins of HIV and the AIDS Pandemic', *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1.
- Shimada, Takashi, Hisashi Hasegawa, Yuji Yamazaki, Takanori Muto, Rieko Hino, Yasuhiro Takeuchi, Toshiro Fujita, Kazuhiko Nakahara, Seiji Fukumoto, and Takeyoshi Yamashita. 2004. 'FGF-23 Is a Potent Regulator of Vitamin D Metabolism and Phosphate Homeostasis', *J Bone Miner Res*, 19: 429-35.
- Simon, Viviana, David D. Ho, and Quarraisha Abdool Karim. 2006. 'HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment', *Lancet*, 368: 489-504.
- Slim, Jihad, and Christopher F. Saling. 2016. 'A Review of Management of Inflammation in the HIV Population', *BioMed Res Int*, 2016: 12.
- Sperling, Rhoda S., David E. Shapiro, Robert W. Coombs, John A. Todd, Steven A. Herman, George D. McSherry, Mary Jo O'Sullivan, Russell B. Van Dyke, Eleanor Jimenez, Christine Rouzioux, Patricia M. Flynn, John L. Sullivan, Stephen A. Spector, Clemente Diaz, James Rooney, James Balsley, Richard

- D. Gelber, and Edward M. Connor. 1996. 'Maternal Viral Load, Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 from Mother to Infant', *N Engl J Med*, 335: 1621-29.
- Spragg, Chelsea, Harshana De Silva Feelixge, and Keith R. Jerome. 2016. 'Cell and gene therapy strategies to eradicate HIV reservoirs', *Curr Opin HIV AIDS*, 11: 442-49.
- Stein, E. M., M. T. Yin, D. J. McMahon, A. Shu, C. A. Zhang, D. C. Ferris, I. Colon, J. F. Dobkin, S. M. Hammer, and E. Shane. 2011. 'Vitamin D deficiency in HIV-infected postmenopausal Hispanic and African-American women', *Osteoporos Int*, 22: 477-87.
- Stephensen, Charles B., Grace S. Marquis, Laurie A. Kruzich, Steven D. Douglas, Grace M. Aldrovandi, and Craig M. Wilson. 2006. 'Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection', *Am J Clin Nutr*, 83: 1135-41.
- Sterrantino, Gaetana, Lucia Santoro, Dario Bartolozzi, Michele Trotta, and Mauro Zaccarelli. 2012. 'Self-reported adherence supports patient preference for the single tablet regimen (STR) in the current cART era', *Patient Prefer Adherence*, 6: 427-33.
- Suda, Tatsuo, Yutaka Ueno, Katsuyuki Fujii, and Toshimasa Shinki. 2003. 'Vitamin D and bone', *J Cell Biochem*, 88: 259-66.
- Takeyama, Ken-ichi, Sachiko Kitanaka, Takashi Sato, Masato Kobori, Junn Yanagisawa, and Shigeaki Kato. 1997. '25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 1 $\alpha$ -Hydroxylase and Vitamin D Synthesis', *Science*, 277: 1827.
- Tebas, Pablo, William G. Powderly, Sherry Claxton, Donna Marin, Woraphot Tantisirawat, Steven L. Teitelbaum, and Kevin E. Yarasheski. 2000. 'Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy', *AIDS*, 14: F63-F67.
- Theodorou, Maria, Thomas Sersté, Marc Van Gossum, and Stéphane Dewit. 2014. 'Factors associated with vitamin D deficiency in a population of 2044 HIV-infected patients', *Clin Nutr*, 33: 274-79.
- Triant, Virginia A., Todd T. Brown, Hang Lee, and Steven K. Grinspoon. 2008. 'Fracture Prevalence among Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Versus Non-HIV-Infected Patients in a Large U.S. Healthcare System', *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 3499-504.
- Tsiang, Manuel, Gregg S. Jones, Joshua Goldsmith, Andrew Mulato, Derek Hansen, Elaine Kan, Luong Tsai, Rujuta A. Bam, George Stepan, Kirsten M. Stray, Anita Niedziela-Majka, Stephen R. Yant, Helen Yu, George Kukolj, Tomas Cihlar, Scott E. Lazerwith, Kirsten L. White, and Haolun Jin. 2016. 'Antiviral Activity of Bictegravir (GS-9883), a Novel Potent HIV-1 Integrase Strand Transfer Inhibitor with an Improved Resistance Profile', *Antimicrob Agents Chemother*, 60: 7086-97.
- UNAIDS. 2020. 'UNAIDS 2020 DATA', UN, Accessed 27.10.2020. [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2020\\_aids-data-book\\_en.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2020_aids-data-book_en.pdf).
- Van Rompay, Koen K. A., Laurie L. Brignolo, Dennis J. Meyer, Christopher Jerome, Ross Tarara, Abigail Spinner, Marta Hamilton, Linda L. Hirst, David R. Bennett, Don R. Canfield, Trish G. Dearman, Wilhelm Von Morgenland, Phil C. Allen, Celia Valverde, Alesha B. Castillo, R. Bruce Martin, Valerie F. Samii, Ray Bendele, John Desjardins, Marta L. Marthas, Niels C. Pedersen, and Norbert Bischofberger. 2004. 'Biological Effects of Short-Term or Prolonged Administration of 9-[2-(Phosphonomethoxy)Propyl]Adenine (Tenofovir) to

- Newborn and Infant Rhesus Macaques', *Antimicrob Agents Chemother*, 48: 1469-87.
- Viard, Jean-Paul, Jean-Claude Souberbielle, Ole Kirk, Joanne Reekie, Brygida Knysz, Marcelo Losso, Jose Gatell, Court Pedersen, Johannes R. Bogner, Jens D. Lundgren, Amanda Mocroft, and Sida Study Group for the Euro. 2011. 'Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study', *AIDS*, 25.
- Vilarrasa, N., J. Maravall, A. Estepa, R. Sánchez, C. Masdevall, M. A. Navarro, P. Alfa, J. Soler, and J. M. Gómez. 2007. 'Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: Their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables', *J Endocrinol Invest*, 30: 653-58.
- Villamor, Eduardo. 2006. 'A Potential Role for Vitamin D on Hiv Infection?', *Nutr Rev*, 64: 226.
- Wang, Lu, Yiqing Song, JoAnn E. Manson, Stefan Pilz, Winfried März, Karl Michaëlsson, Annamari Lundqvist, Simerjot K. Jassal, Elizabeth Barrett-Connor, Cuilin Zhang, Charles B. Eaton, Heidi T. May, Jeffrey L. Anderson, and Howard D. Sesso. 2012. 'Circulating Levels of 25Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies', *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 5: 819-29.
- Webb, A. R., B. R. Decosta, and M. F. Holick. 1989. 'Sunlight Regulates the Cutaneous Production of Vitamin D<sub>3</sub> by Causing Its Photodegradation', *J Clin Endocrinol Metab*, 68: 882-87.
- Webb, A. R., L. Kline, and M. F. Holick. 1988. 'Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D<sub>3</sub>: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D<sub>3</sub> Synthesis in Human Skin', *J Clin Endocrinol Metab*, 67: 373-78.
- Welz, Tanya, Kate Childs, Fowzia Ibrahim, Mary Poulton, Chris B. Taylor, Caje F. Moniz, and Frank A. Post. 2010. 'Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase', *AIDS*, 24.
- Westby, Mike, Marilyn Lewis, Jeannette Whitcomb, Mike Youle, Anton L. Pozniak, Ian T. James, Tim M. Jenkins, Manos Perros, and Elna van der Ryst. 2006. 'Emergence of CXCR4-Using Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) Variants in a Minority of HIV-1-Infected Patients following Treatment with the CCR5 Antagonist Maraviroc Is from a Pretreatment CXCR4-Using Virus Reservoir', *J Virol*, 80: 4909-20.
- Womack, Julie A., Joseph L. Goulet, Cynthia Gibert, Cynthia A. Brandt, Melissa Skanderson, Barbara Gulanski, David Rimland, Maria C. Rodriguez-Barradas, Janet Tate, Michael T. Yin, and Amy C. Justice. 2013. 'Physiologic Frailty and Fragility Fracture in HIV-Infected Male Veterans', *Clin Infect Dis*, 56: 1498-504.
- World Health Organization. 2006. 'WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children', Accessed 26.06.2017.  
<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf>.
- Wortsman, Jacobo, Lois Y. Matsuoka, Tai C. Chen, Zhiren Lu, and Michael F. Holick. 2000. 'Decreased bioavailability of vitamin D in obesity', *Am J Clin Nutr*, 72: 690-93.
- Yamada, Naoko, Tohru Tsujimura, Haruyasu Ueda, Shin-Ichi Hayashi, Hideki Ohyama, Haruki Okamura, and Nobuyuki Terada. 2005. 'Down-regulation of osteoprotegerin production in bone marrow macrophages by macrophage colony-stimulating factor', *Cytokine*, 31: 288-97.

- Zerwekh, Joseph E. 2008. 'Blood biomarkers of vitamin D status', *Am J Clin Nutr*, 87: 1087S-91S.
- Zhu, Ping, Jun Liu, Julian Bess, Elena Chertova, Jeffrey D. Lifson, Henry Gris , Gilad A. Ofek, Kenneth A. Taylor, and Kenneth H. Roux. 2006. 'Distribution and three-dimensional structure of AIDS virus envelope spikes', *Nature*, 441: 847-52.
- Zittermann, Armin. 2014. 'Vitamin D and Cardiovascular Disease', *Anticancer Res*, 34: 4641-48.