

# Bewertung von Vitamin D

bei

# HIV-Infektion und chronischen Hepatitiden

## Sven Diederich



ENDOKRINOLOGIKUM

BERLIN am Gendarmenmarkt

Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen und gynäkologische Endokrinologie

Friedrichstraße 76, Q207 · 10117 Berlin

Telefon 030-20 91 56-22 90

[www.endokrinologikum.com](http://www.endokrinologikum.com)

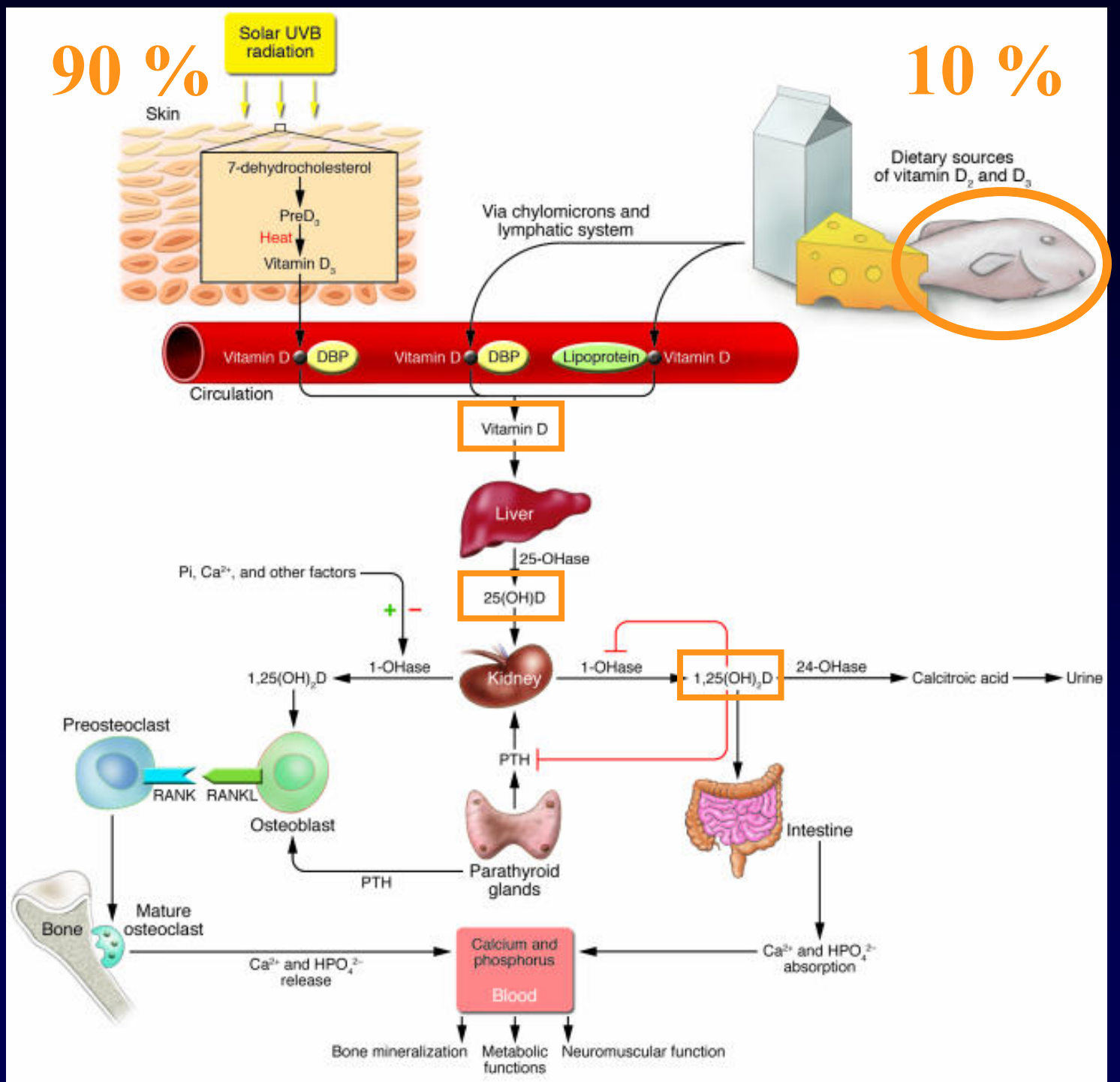


# Vitamin D

---

1. Einführung: Versorgungssituation, -empfehlungen
2. Klassische Bedeutung: Osteoporose
3. Diskutierte neue Zusammenhänge
4. Bewertung bei chronischen Hepatitiden
5. Bewertung bei HIV

# Vitamin-D-Regulation



# Vitamin-D-Metabolite

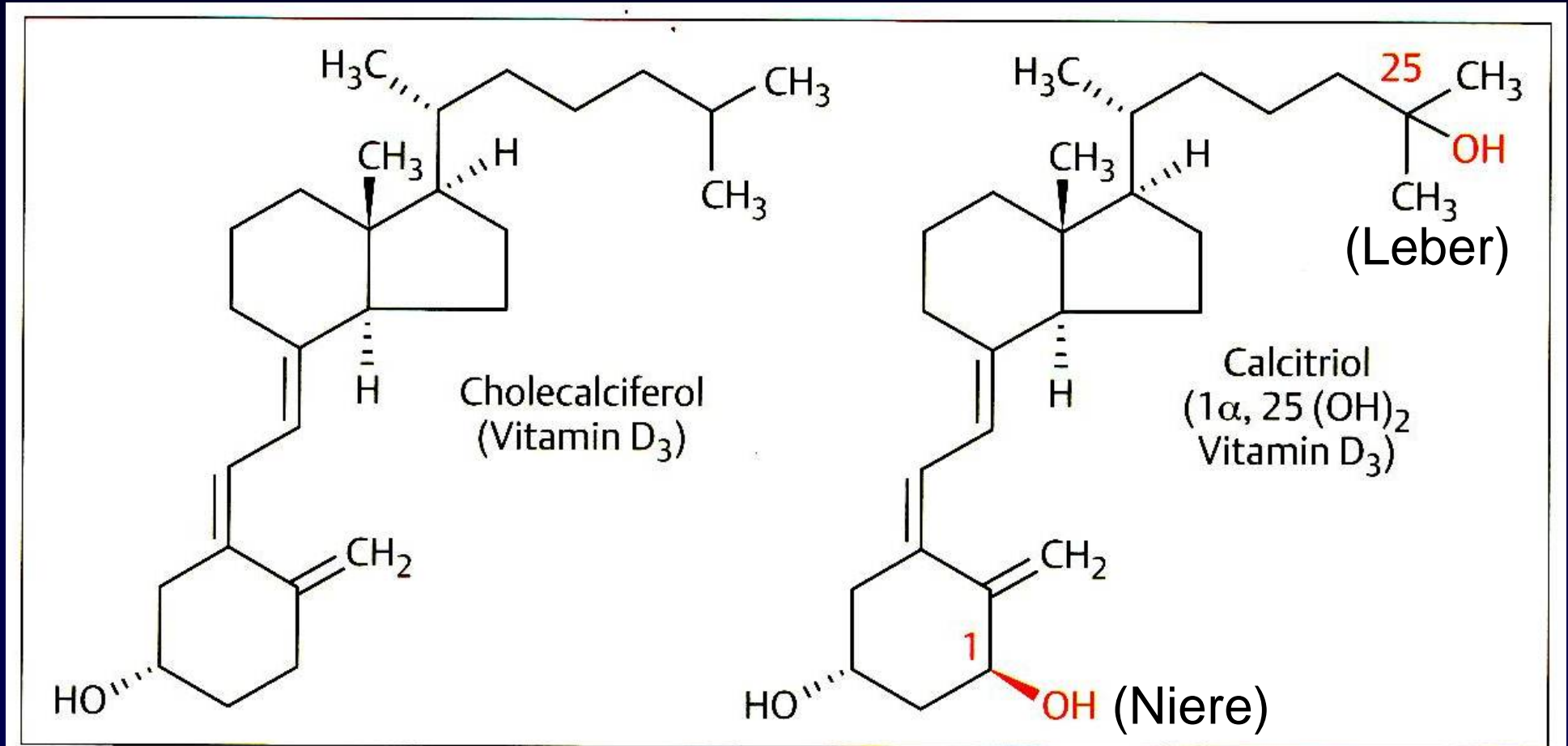


Abb. 6.6 Molekülstrukturen der wichtigsten Vitamin-D-Metabolite.

# Vitamin-D-Status

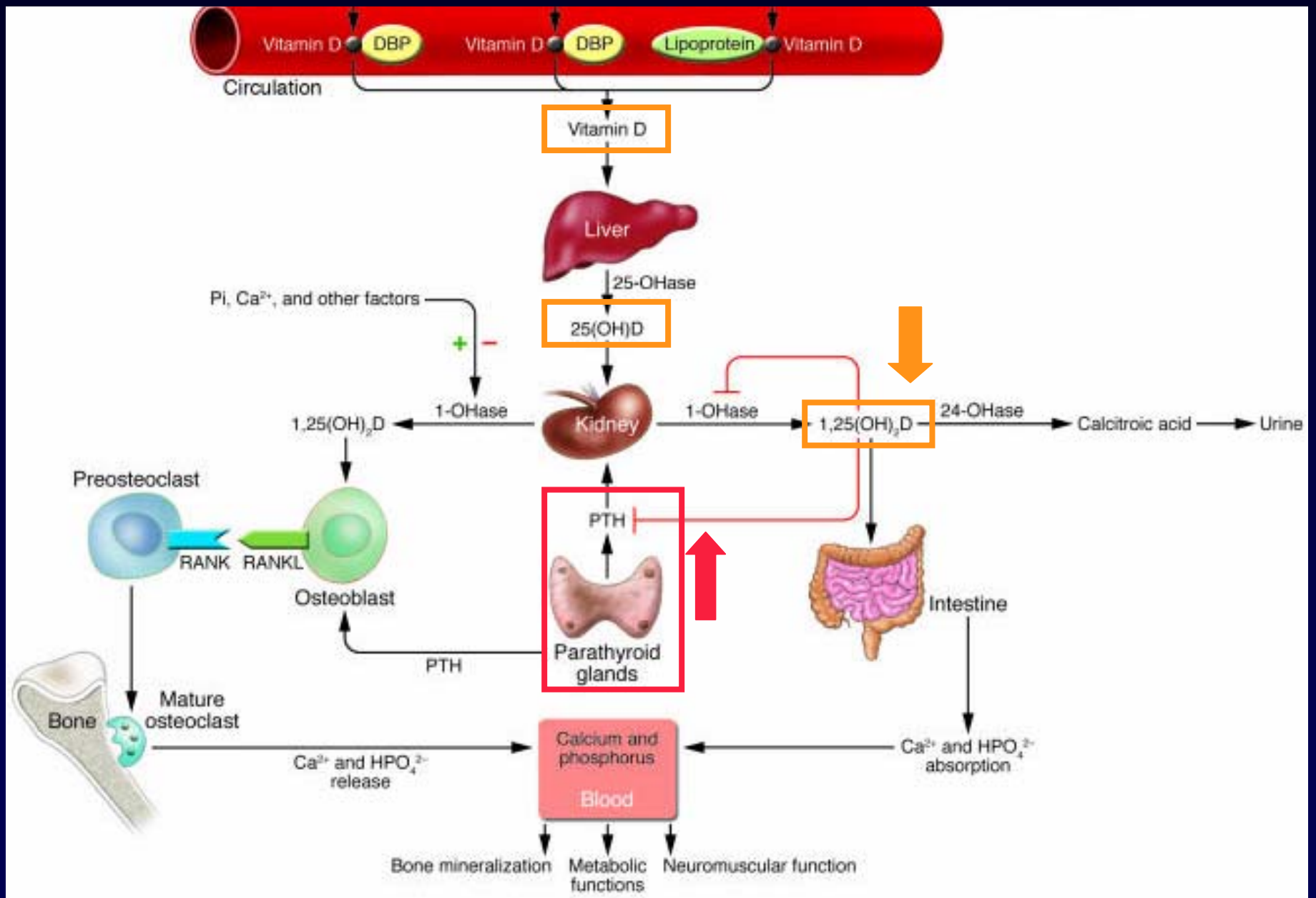
	<b>25(OH)-D ng/ml</b>	<b>25(OH)-D nmol/l</b>
<b>Mangel *</b>	<b>&lt; 10</b>	<b>&lt; 25</b>
<b>Relativer Mangel</b>	<b>10 – 30</b>	<b>25 - 75</b>
<b>Normal</b>	<b>30 – 100</b>	<b>75 - 250</b>
<b>Intoxikation</b>	<b>&gt; 150</b>	<b>&gt; 375</b>

\* Erhöhte Frakturrate belegt bei < 10 ng/ml

Holick, Vitamin D Deficiency, NEJM 2007, 357: 266-81.

Rosen, Vitamin D Insufficiency, NEJM 2011, 364: 248-54.

# Vitamin-D-Regulation





**25(OH)-D**  
**ng/ml**

**25(OH)-D**  
**nmol/l**

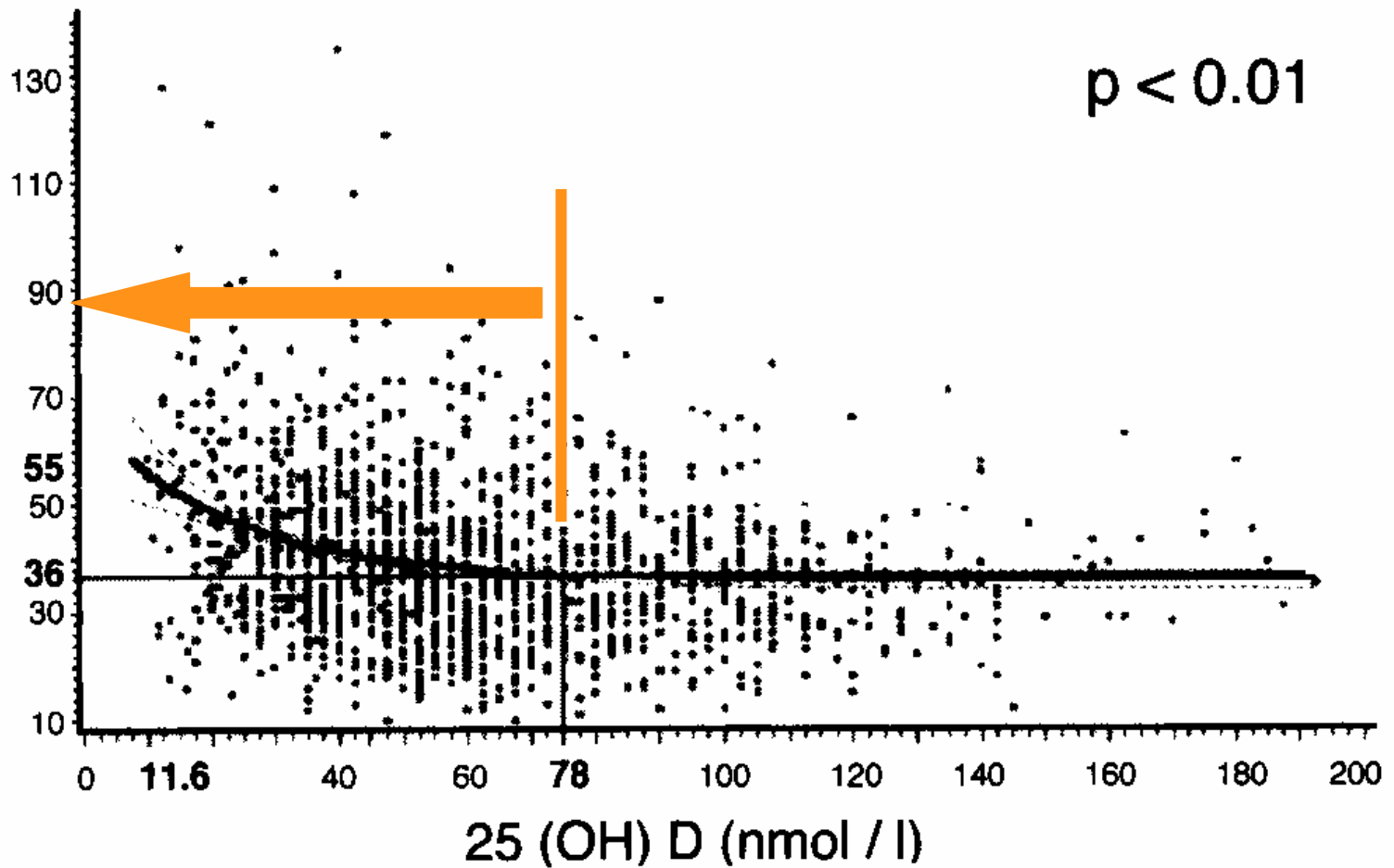
**Relativer Mangel**

**10 – 30**

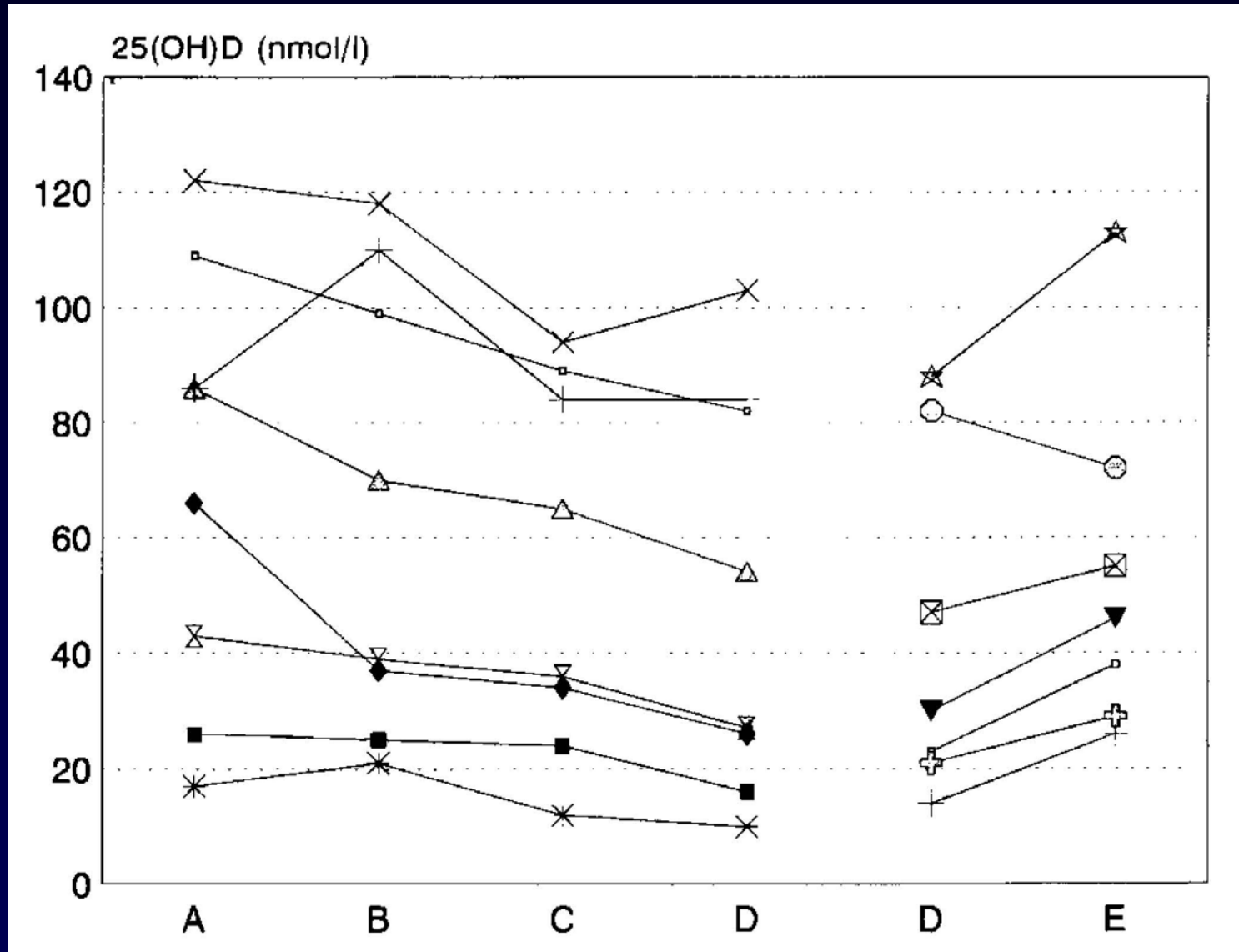
**25 - 75**

**PTH**  
**Anstieg**

iPTH (pg / ml)





# Cave: 25-OH Vitamin-D-Assays





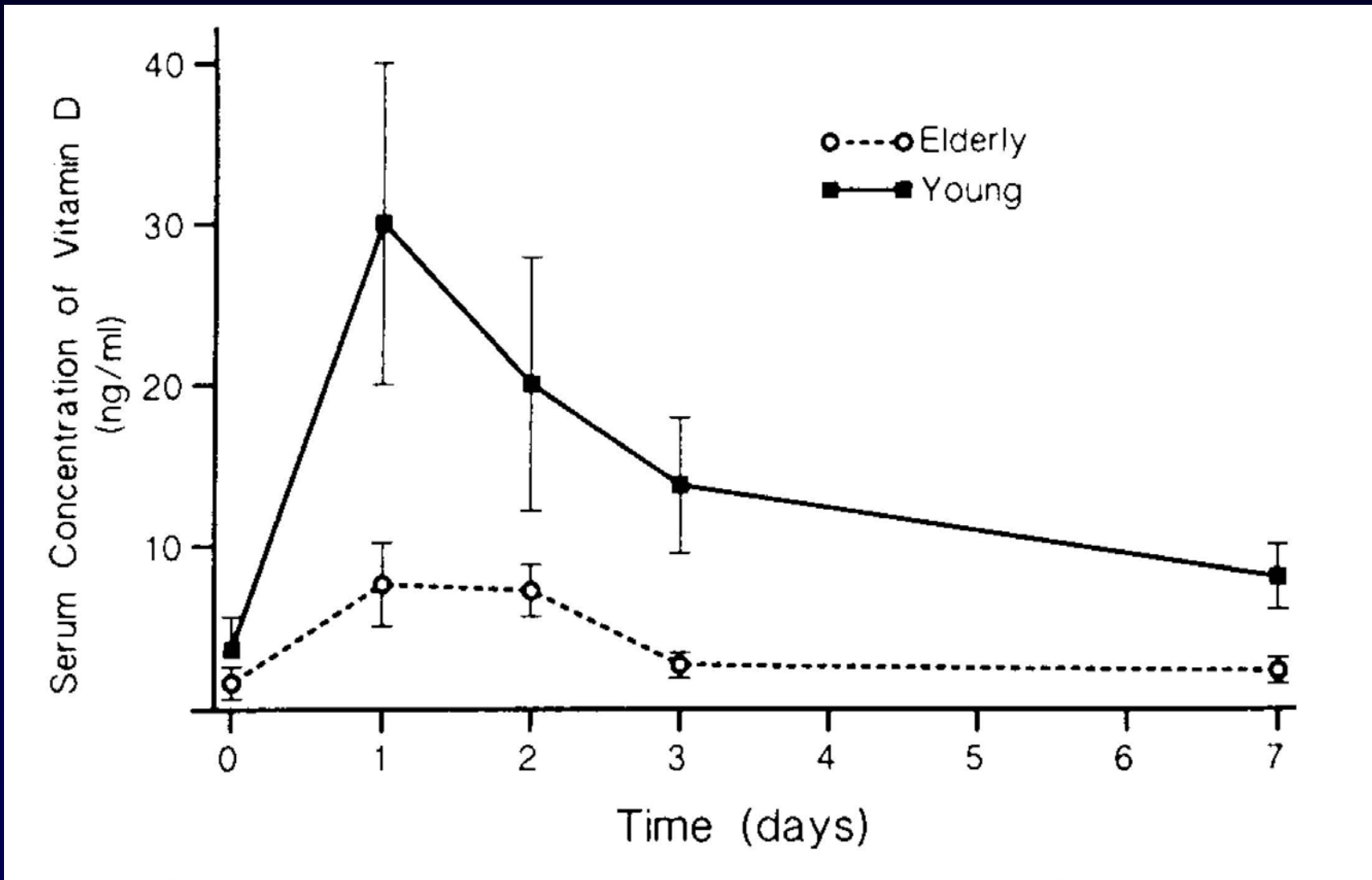
Lebensmittel 100g	Vitamin D3		Calcium
	$\mu\text{g}$	I.E.	mg
Milch 3,6 %	0,17	7	100
Joghurt 1,5 %	0,03	1,2	120
Emmentaler 45 %	1,1	44	1000
Eier	5,6	220	54
Hering	26,7	1070	35
Lachs	16,3	650	13
Butter	1,2	50	13
Ruccola	-	-	160
Haselnüsse	-	-	225

**Bedarf (DVO):** 20 – 50  $\mu\text{g}$  = 800 – 2000 I.E. 1000 – 1500 mg

Lebensmittel 100g	Vitamin D3 μg      I.E.		Calcium mg
Milch 3,6 %			100
Joghurt 1,5 %			120
Emmentaler 45 %			1000
Eier			
<b>Hering</b>	<b>26,7</b>	<b>1070</b>	
<b>Lachs</b>	<b>16,3</b>	<b>650</b>	
Butter	1,2	50	
Ruccola	-	-	
Haselnüsse	-	-	

**10 Min. UVB → Arme/Beine: 1000 - 3000 I.E. Vitamin D 3**

# „Ältere Haut“: Vitamin D-Bildung durch UV vermindert



Ganzkoerper-UV-Bestrahlung bei 6 jungen (20-30 Jahre) und 6 älteren (62-80 Jahre) Menschen.

Holick et al., Lancet 1989; 2:1104.

	Vitamin D3		Calcium
	$\mu\text{g}$	I.E.	mg
<b>Brausetablette</b>	22	880	1000
<b>Kautablette</b>	10	400	500 – 600
	<p>Lips et al. 2010.  Reducing fracture risk with  calcium and vitamin D.  Clin Endocrinol 73: 277.</p> <p>„Eher zu wenig“</p>		

**Bedarf:**

20 – 50  $\mu\text{g}$  = 800 – 2000 I.E.

1000 – 1500 mg

	Vitamin D3		Calcium
	μg	I.E.	mg
<b>Brausetablette</b>	22	880	1000
<b>Kautablette</b>	10	400	500 – 600
	<p>Lips et al. 2010.  Reducing fracture risk with  calcium and vitamin D.  Clin Endocrinol 73: 277.</p> <p>„Eher zu wenig“</p>		

**Bedarf:**

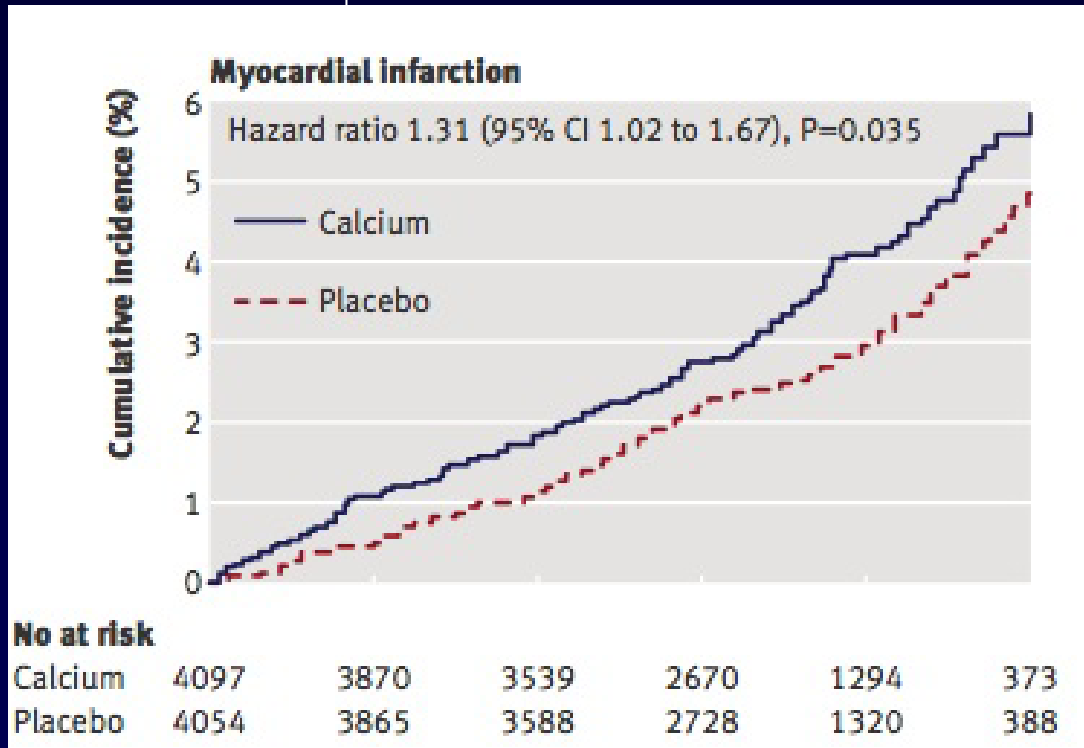
20 – 50 μg = 800 – 2000 I.E.

1000 – 1500 mg

Lebensmittel 100g	Vitamin D3		Calcium
	µg	I.E.	mg
<b>Milch 3,6 %</b>	0,17	7	<b>100</b>
<b>Joghurt 1,5 %</b>	0,03	1,2	<b>120</b>
<b>Emmentaler 45 %</b>	1,1	44	<b>1000</b>
Eier	5,6	220	54
Hering	26,7	1070	35
Lachs	16,3	650	13
Butter	1,2	50	13
Ruccola	-	-	160
Haselnüsse	-	-	225

**1 Liter Mineralwasser: 90 (Appolinaris) – 380 (Gerolsteiner) mg**

	Vitamin D3		Calcium
	µg	I.E.	mg
Brausetablette	22	880	1000
Kautablette	10	400	500 – 600



Bolland et al. 2010.  
Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events. BMJ 341: 3691

„Zuviel“

**Bedarf:**

20 – 50 µg = 800 – 2000 I.E.

1000 – 1500 mg



	Vitamin D3 μg                      I.E.	Calcium mg
<p>Drogerie</p> <p>„Zu wenig Vit D, teuer“</p>	<p>5                      200</p> 	<p>500</p>

**Bedarf:**

20 – 50 μg = 800 – 2000 I.E.

1000 – 1500 mg

	Vitamin D3 μg                      I.E.	Calcium mg
<b>Drogerie</b>  „Zu wenig Vit D, teuer“	5                      200  	500
<b>Apotheke</b>  „Genug Vit D, billig“	500                      20000  	
	<b>Alle 2 Wochen 1 Tbl.</b>	

**Bedarf:**

20 – 50 μg = 800 – 2000 I.E.

1000 – 1500 mg

	Vitamin D3 μg                      I.E.	Calcium mg
<p><b>Drogerie</b></p> <p>„Zu wenig Vit D, teuer“</p>	<p>5                      200</p> 	<p>500</p>
<p><b>Apotheke</b></p> <p>„Genug Vit D, teurer“</p>	<p>25                      1000</p>  <p><b>Jeden Tag 1 Tbl.</b></p>	

**Bedarf:**

20 – 50 μg = 800 – 2000 I.E.

1000 – 1500 mg

# DVO 2009

## 2. Ernährung, Lebensstil

Zufuhr von 1000 mg Kalzium täglich mit der Nahrung (D); Nur wenn geringer: Individuelle Supplementierung mit Kalzium. Die Gesamtzufuhr von Kalzium sollte aber nicht mehr als 1500 mg täglich betragen (D)

mindestens 30 Minuten täglich Sonnenlichtexposition von Armen und Gesicht zur Bildung von Vitamin D3 (C); Wenn geringer: Supplementierung mit 800-2000 IE Vitamin D3 oral täglich oder einer äquivalenten Dosis mehrwöchentlich (B)

## Vitamin D-Gabe (offensiv)\*:

- **1000 IE = 25 µg Vitamin D/Tag**

- **20.000 IE Vitamin D alle 2 Wochen\*\***

## Calciumgabe (ernährungsabhängig):

- **eher 500 mg/ Tag**

\* Cauley et al.: Serum 25-OH vitamin D and risk for hip fractures, *Ann Intern Med* 2008; 149: 242-250.

\*\* Baccon et al.: High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporosis Int* 2009; 20:1407-15.

# DVO 2009

## 2. Ernährung, Lebensstil

Zufuhr von 1000 mg Kalzium täglich mit der Nahrung (D); Nur wenn geringer: Individuelle Supplementierung mit Kalzium. Die Gesamtzufuhr von Kalzium sollte aber nicht mehr als 1500 mg täglich betragen (D)

mindestens 30 Minuten täglich Sonnenlichtexposition von Armen und Gesicht zur Bildung von Vitamin D3 (C); Wenn geringer: Supplementierung mit 800-2000 IE Vitamin D3 oral täglich oder einer äquivalenten Dosis mehrwöchentlich (B)

### Vitamin D-Gabe (offensiv)\*:

- 1000 IE = 25 µg Vitamin D/Tag (Vigantolett 1000 etc.)
- 20.000 IE Vitamin D alle 2 Wochen (Dekristol 20.000)\*\*

### Calciumgabe (ernährungsabhängig):

- eher 500 mg/ Tag



## Institute of Medicine 2011 (North America)

### Vitamin D-Bedarf:

1-70 Jahre: 600 IE/Tag  
> 70: 800 IE/Tag

### Calcium-Bedarf:

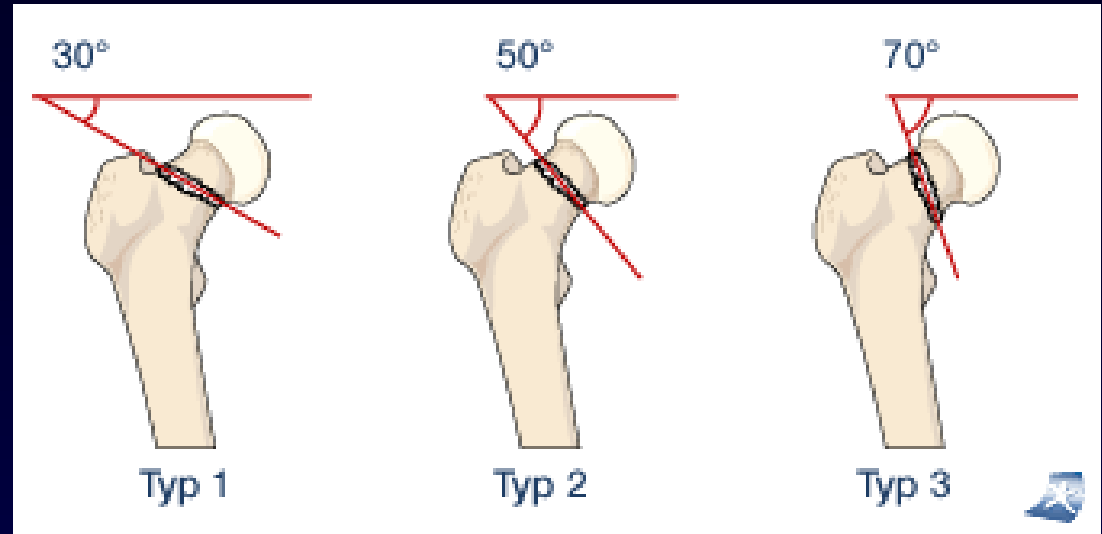
700 – 1300 mg/ Tag

# Vitamin D

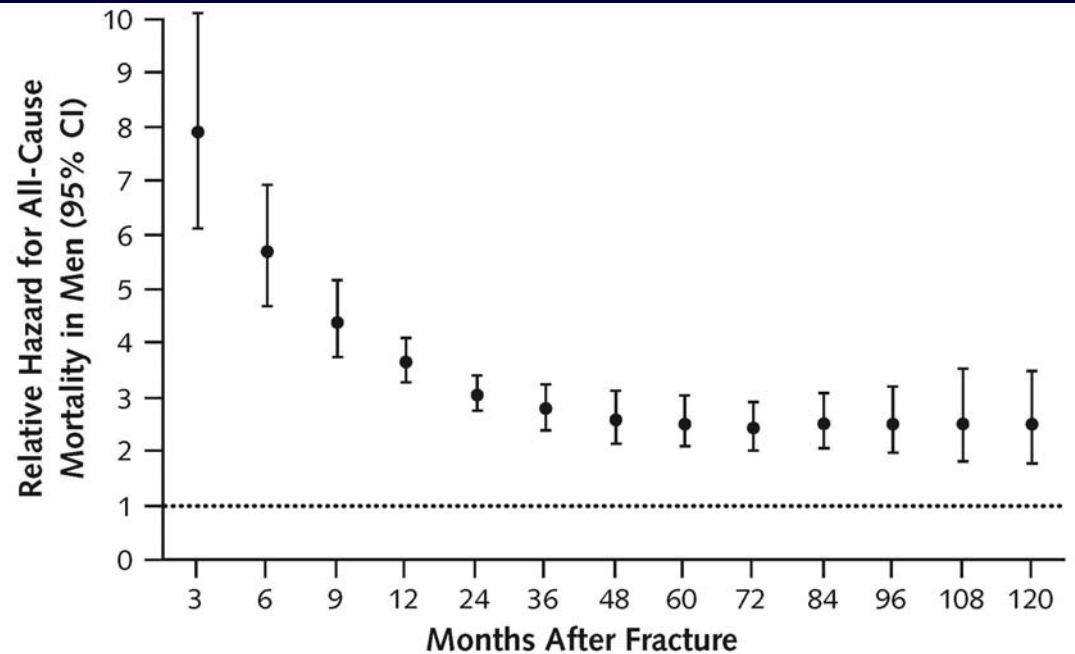
---

1. Einführung: Versorgungssituation, -empfehlungen
2. Klassische Bedeutung: Osteoporose
3. Diskutierte neue Zusammenhänge
4. Bewertung bei chronischen Hepatitiden
5. Bewertung bei HIV

# Osteoporose: Keine harmlose Erkrankung



Haentjana et al. 2010: **Excess mortality after hip fracture among older women and men.** Ann Intern Med 152: 380-90.





# DVO-Leitlinie: praktikabel, gut anzuwenden

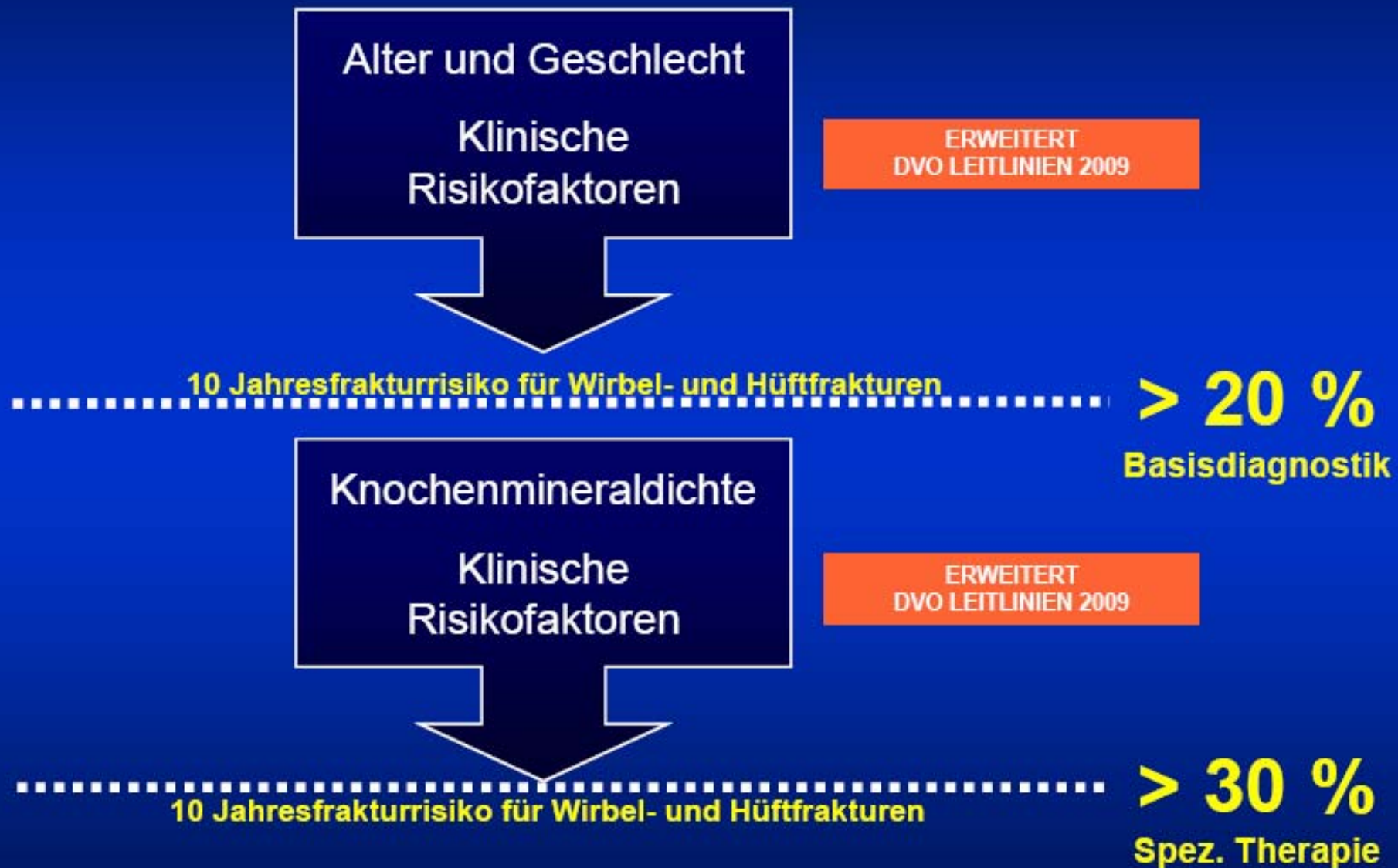
## **DVO-LEITLINIE 2009** zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose im Erwachsenenalter

**Kitteltaschenversion / Kurzfassung**

Langfassung unter [www.dv-osteologie.org](http://www.dv-osteologie.org) - Copyright © DVO e.V.

2006: 2 Seiten → 2009: 4 Seiten

# Algorithmus DVO Leitlinien



# Empfehlung einer spezifischen medikamentösen

Therapie  $\rightarrow \geq 30\%$  10-Jahres-Frakturrisiko

Alter (Jahre)		T < -2,0	T < -2,5	T < -3,0	T < -3,5	T < -4,0
Frau	Mann					
50-60	60-70	Green	Green	Green	Green	Red
60-65	70-75	Green	Green	Green	Red	Red
65-70	75-80	Green	Green	Red	Red	Red
70-75	80-85	Green	Red	Red	Red	Red
> 75	>85	Red	Red	Red	Red	Red

Wichtige Risikofaktoren: Alter und Geschlecht.

# Prävention: Vitamin D

## Generelle Osteoporose- und Frakturprophylaxe (siehe Kapitel 6 der Langfassung)

### 1. Muskelkraft, Koordination, Stürze

regelmäßige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern (B-D)

Vermeidung von Immobilisation (C)

bei Alter > 70 Jahre

→ jährliche Sturzanamnese (D)

bei hohem Sturzrisiko

→ Ursachen- und Risikoabklärung

→ Therapie vermeidbarer Sturzursachen (A-C)

Sicherstellung einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin D zur Sturzprävention bei älteren Frauen und Männern (ggf. Substitution mit Vitamin D3 (A), ggf. Therapie mit Alfacalcidol (B))

### 2. Ernährung, Lebensstil

ausreichende Kalorienzufuhr (Body Mass Index >20)  
Abklärung der Ursache eines Untergewichts (A-D)

Zufuhr von 1000 mg Kalzium täglich mit der Nahrung (D); Nur wenn geringer: Individuelle Supplementierung mit Kalzium. Die Gesamtzufuhr von Kalzium sollte aber nicht mehr als 1500 mg täglich betragen (D)

mindestens 30 Minuten täglich Sonnenlichtexposition von Armen und Gesicht zur Bildung von Vitamin D3 (C); Wenn geringer: Supplementierung mit 800-2000 IE Vitamin D3 oral täglich oder einer äquivalenten Dosis mehrwöchentlich (B)

ausreichende Zufuhr von Vitamin B12 und Folsäure mit der Nahrung (B)

kein Nikotin (A)

### 3. Medikamentenrevision

Überprüfung von Notwendigkeit und Dosis von Sturz- bzw. Osteoporose-begünstigenden Medikamenten:

- Antiepileptika (C)
- Antidepressiva (C)
- sedierende Medikamente (B)
- Orthostase auslösende Medikamente (B)
- Neuroleptika (D)
- Glitazone bei Frauen (A)
- orale Glukokortikoide (A)
- L-Thyroxin-Therapie: TSH sollte > 0,3 mU/L sein (B) mit evtl. Ausnahme bei diff. SD-Ca (D)
- Protonenpumpeninhibitoren bei Langzeiteinnahme (C)

Alle prophylaktischen Maßnahmen wirken rasch. Die Wirkung ist aber nur für die Zeitdauer ihrer Durchführung belegt. Es gibt keinen Beleg für eine persistierende Langzeitwirkung auf Stürze oder Frakturen (B-D).

# Verhütung von Stürzen

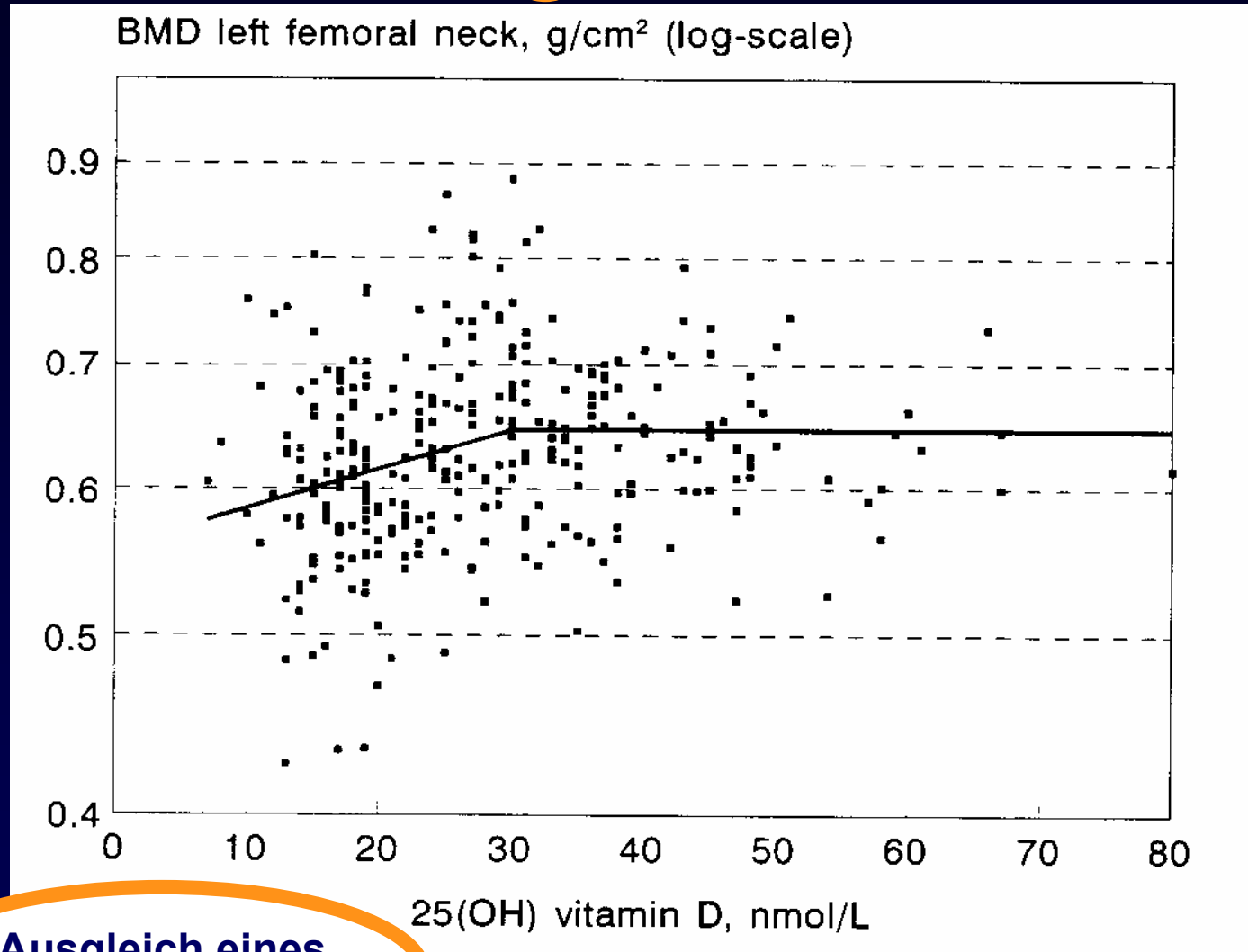


Ausgleich eines  
Vit.D-Mangels

Evidenzgrad A !

- Snijder et al. Vitamin D status in relation to one year risk of recurrent falling in older men and women. *JCEM* 2006; 91: 2980-85.
- Pfeifer et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009; 20: 315-322.
- Michael et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2010; 153: 815-25.

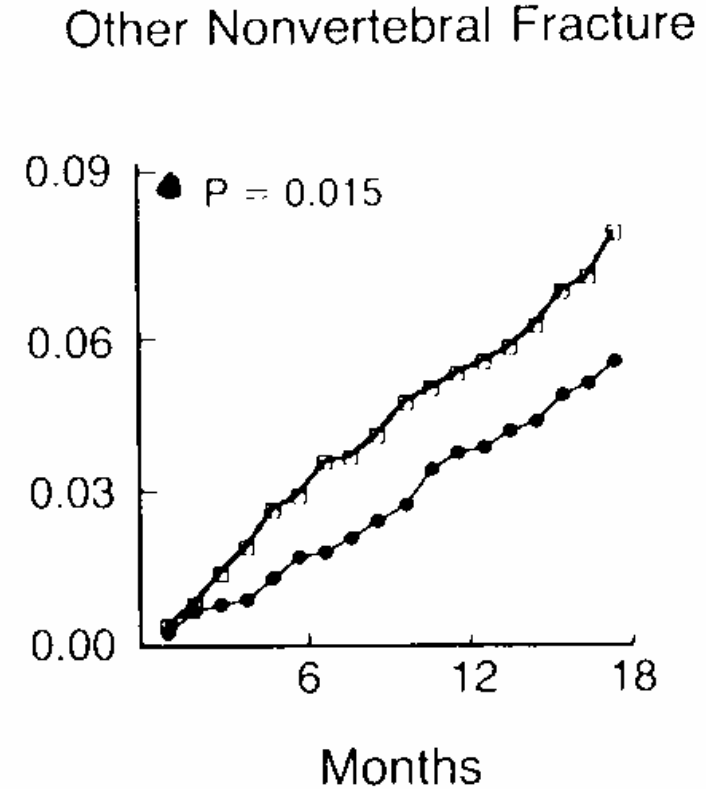
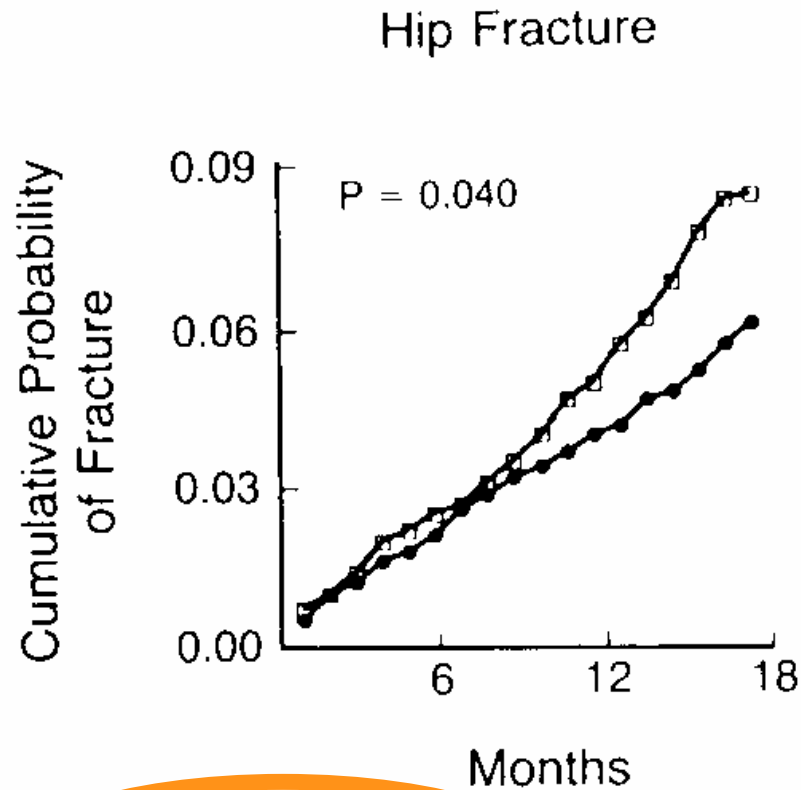
# Verhütung von Frakturen ?



**Ausgleich eines  
Vit.D-Mangels**

**Evidenzgrad B !**

# Verhütung von Frakturen



**Ausgleich eines  
Vit.D-Mangels**

**Evidenzgrad B !**

Chapuy et al.; N Engl J Med 1992; 327: 1637-42: 800 IE Vit D + 1200 mg Calcium pro Tag.  
Rosen, Vitamin D Insufficiency, NEJM 2011, 364: 248-54.



# Verhütung von Stürzen und Frakturen

## DVO 2009

### 2. Ernährung, Lebensstil

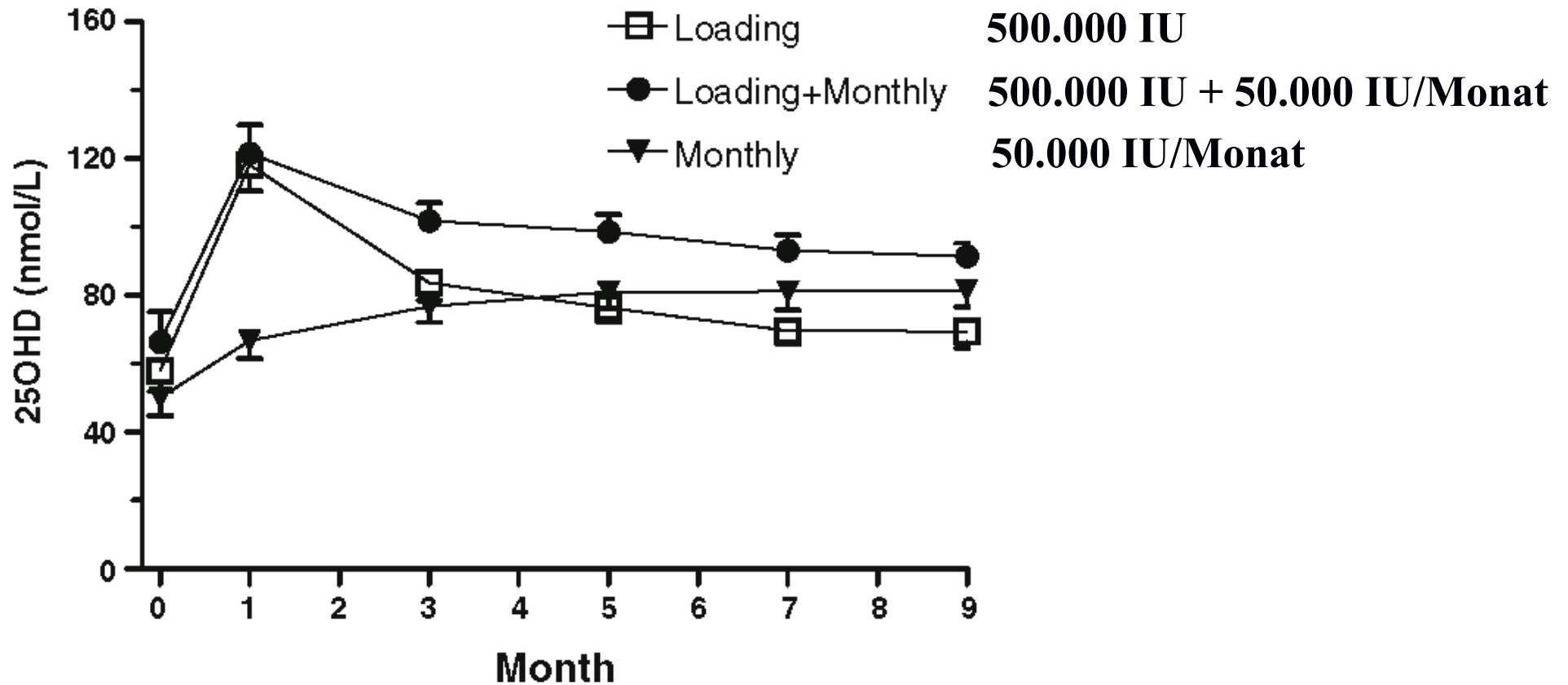
mindestens 30 Minuten täglich Sonnenlichtexposition von Armen und Gesicht zur Bildung von Vitamin D<sub>3</sub> (C); Wenn geringer: Supplementierung mit 800-2000 IE Vitamin D<sub>3</sub> oral täglich oder einer äquivalenten Dosis mehrwöchentlich (B)

### Vitamin D-Gabe (offensiv):

- **1000 IE = 25 µg Vitamin D/Tag**

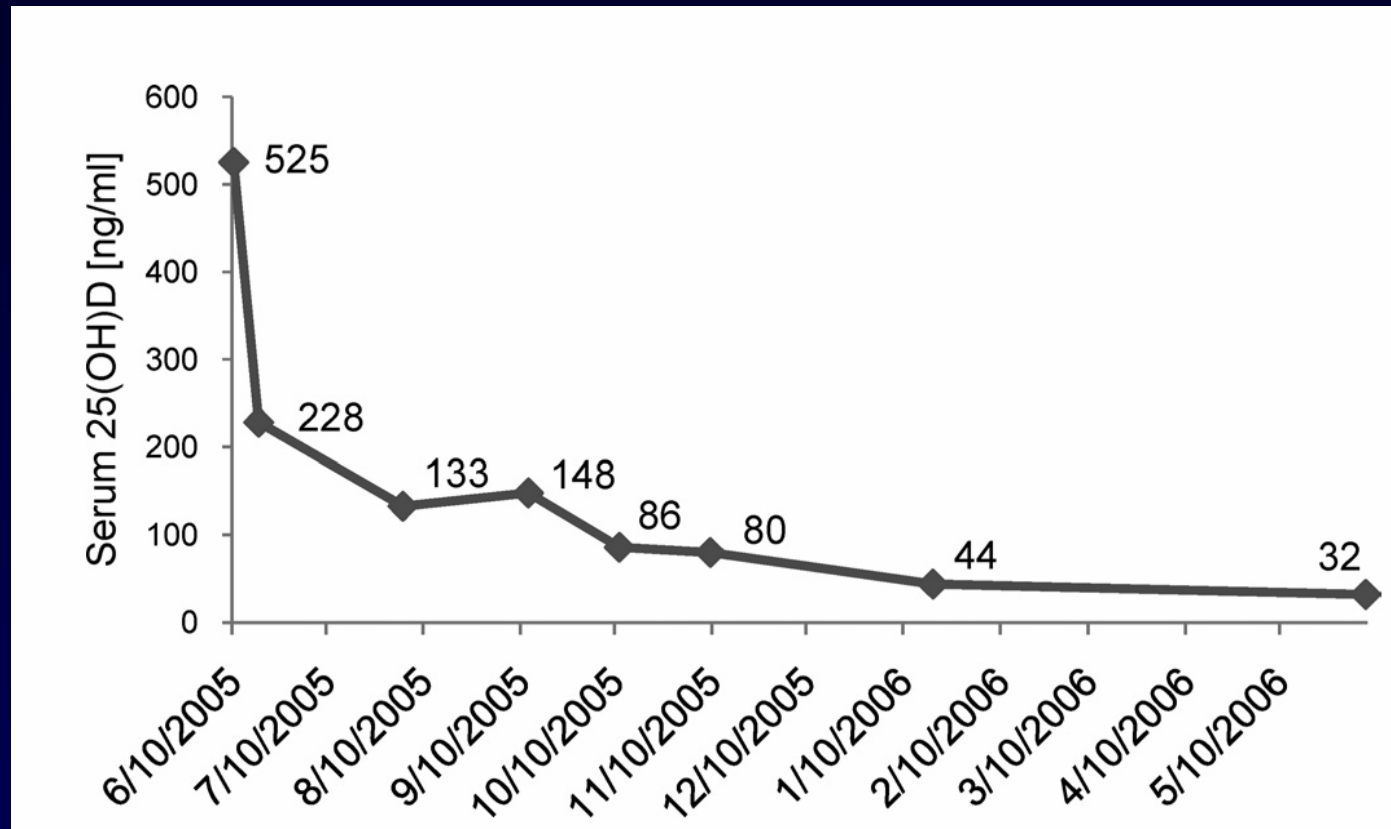
- **20.000 IE Vitamin D alle 2 Wochen**

# Vitamin D Gabe: Überdosierungsrisiko relativ gering



- Baccon et al.: High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporosis Int* 2009; 20:1407-15.

# Vitamin D Gabe: Überdosierungsrisiko relativ gering, aber möglich.



Lowe et al.:

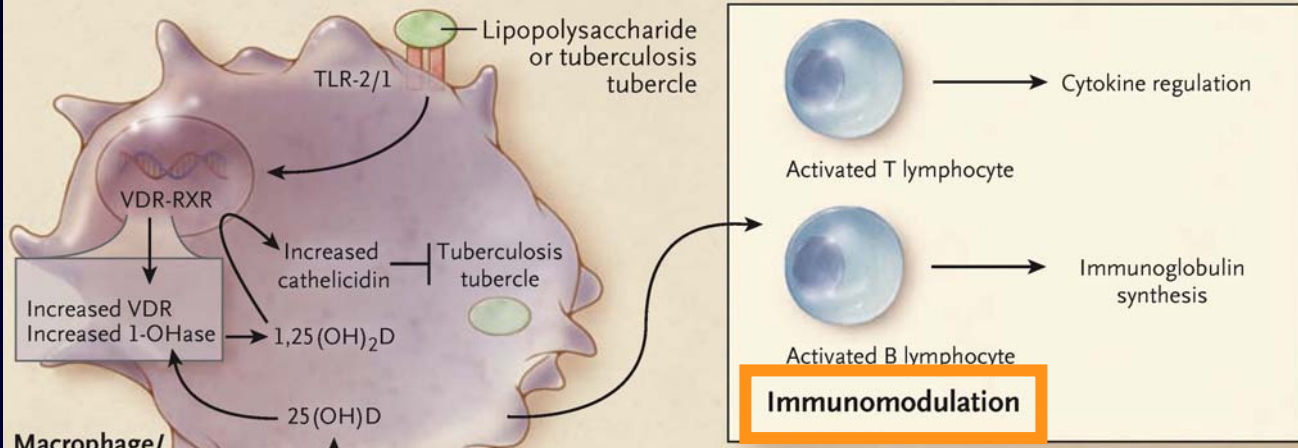
**Vitamin D toxicity due to a commonly available „over the counter“ remedy from the dominican republic. JCEM 2011; 96: 291-95:**

**Soladek: 600.000 IU (HPLC: 864.000 IU) Vit D. + Vit A und E.**

# Vitamin D

---

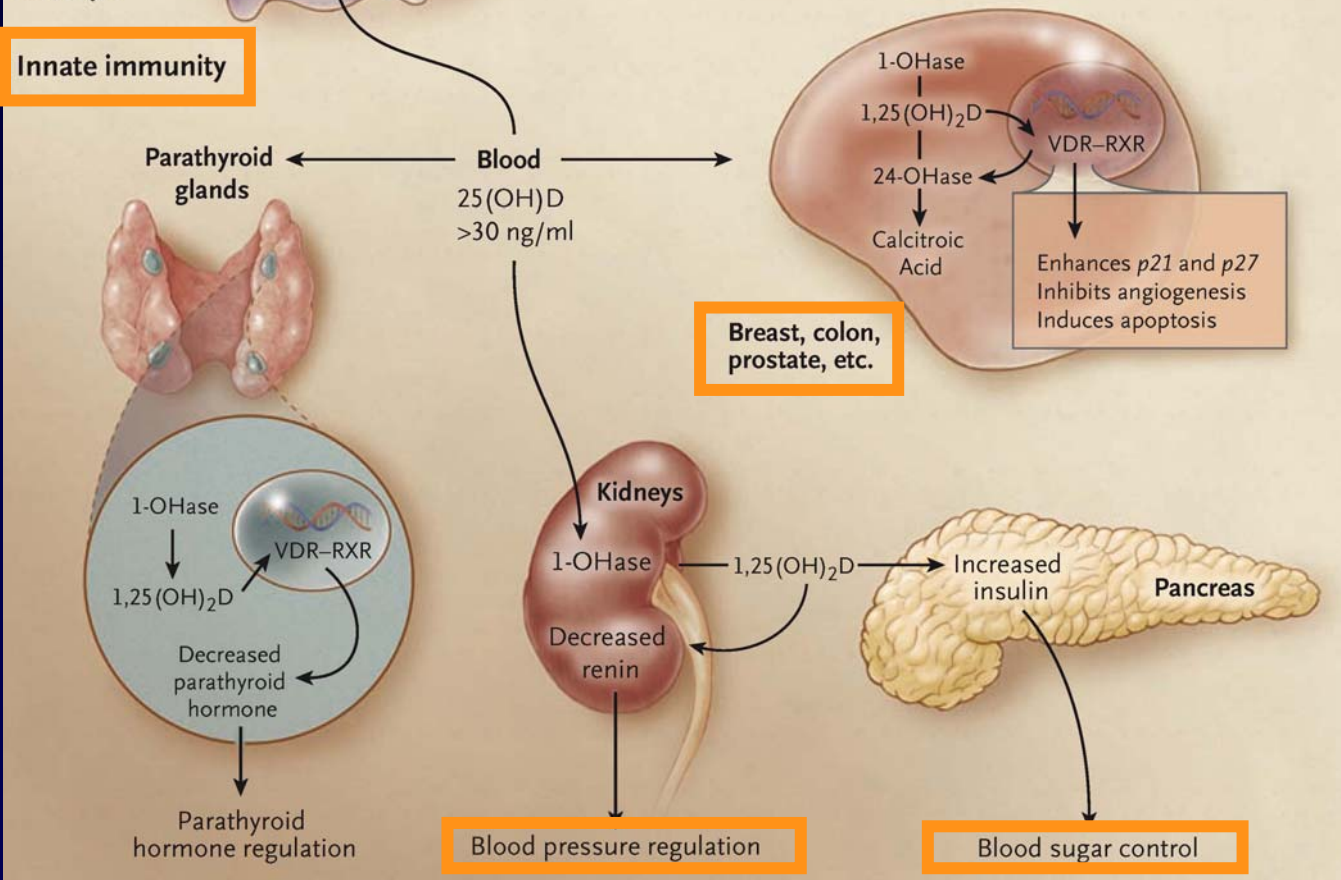
1. Einführung: Versorgungssituation, -empfehlungen
2. Klassische Bedeutung: Osteoporose
3. Diskutierte neue Zusammenhänge
4. Bewertung bei chronischen Hepatitiden
5. Bewertung bei HIV



**Innate immunity**

**Holick, Vitamin D Deficiency, NEJM 2007, 357: 266-81.**

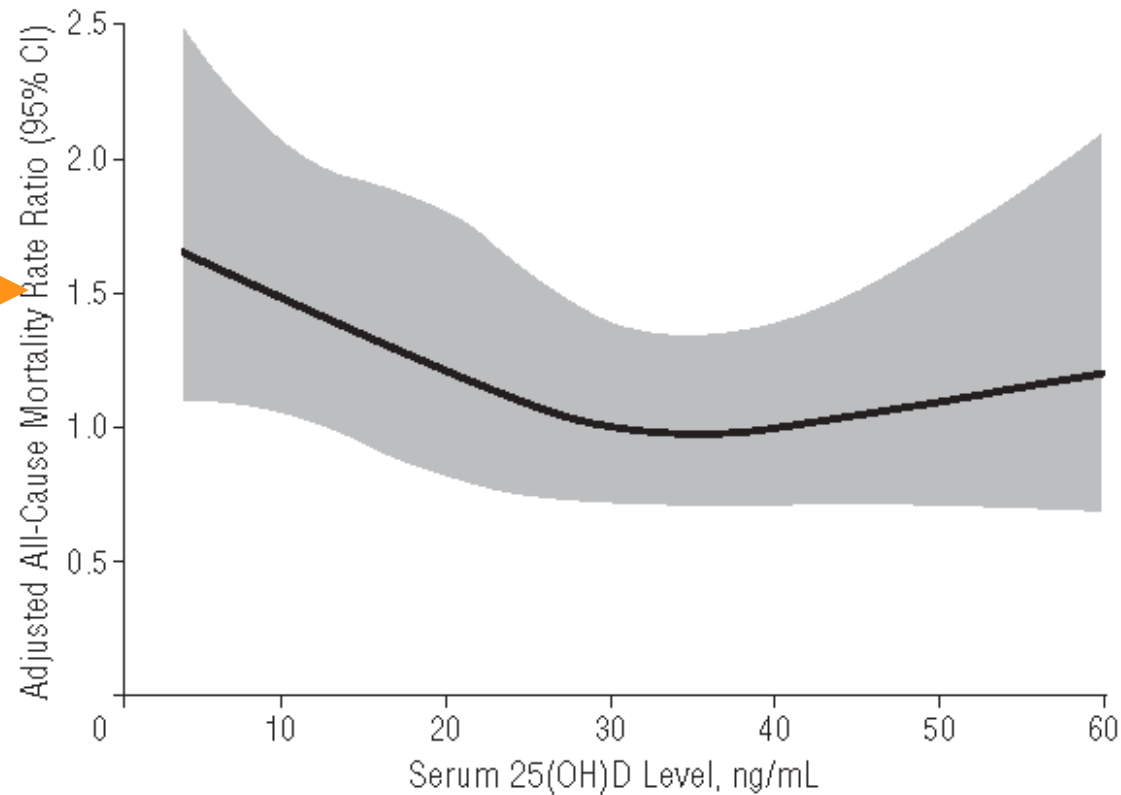
- **Immunsystem**
- **„Onkoprotektion“**
- **Metabolische Effekte**
- **Kardiovaskuläre Effekte etc.**



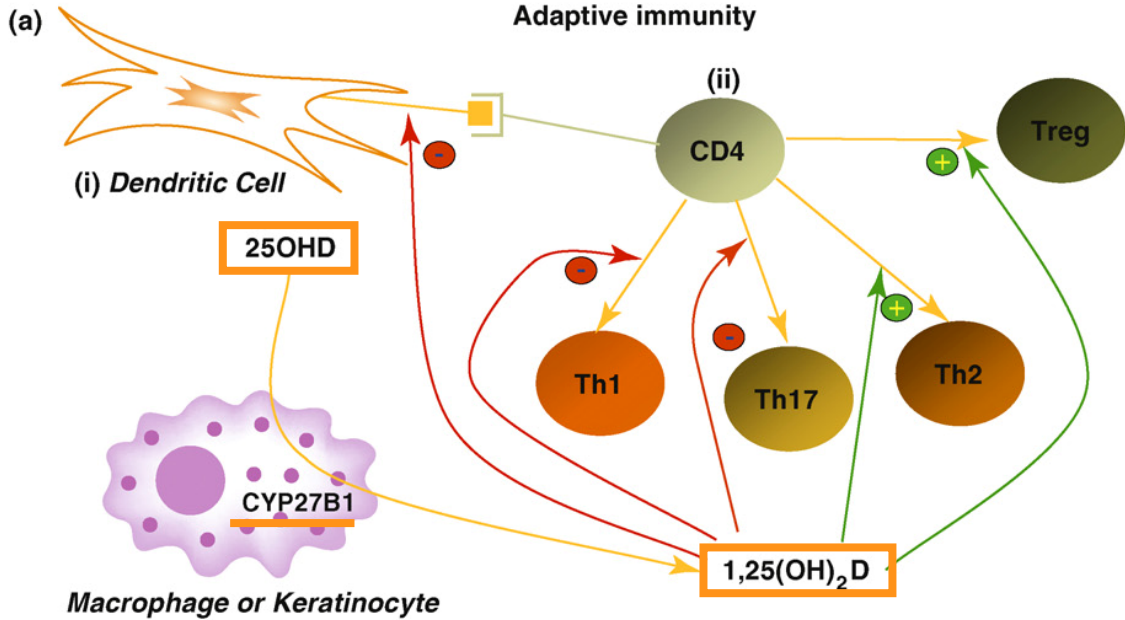
# Inverse Korrelation Vitamin D zu Mortalität und Morbidität (Assoziationsstudien)

**TABLE 1.** Recent association studies demonstrating a significant inverse correlation between the serum 25D level and an increase in components of the human metabolic syndrome

Mortality causes	First author	Year	Ref.
All causes	Melamed	2008	Arch Intern Med 168:1629
	Dobnig	2008	Arch Intern Med 168:1340
Cardiovascular disease	Kim	2008	Am J Cardiol 102:1540 (34)
	Wang Kendrick	2008 2009	Circulation 117:503 Atherosclerosis 205:255
Hypertension	Judd	2008	Am J Clin Nutr 87:136
BMI	Looker	2008	Am J Clin Nutr 88:1519 (14)
Insulin resistance	Liu	2009	J Nutr 139:329
	Wu	2009	J Nutr 139:547

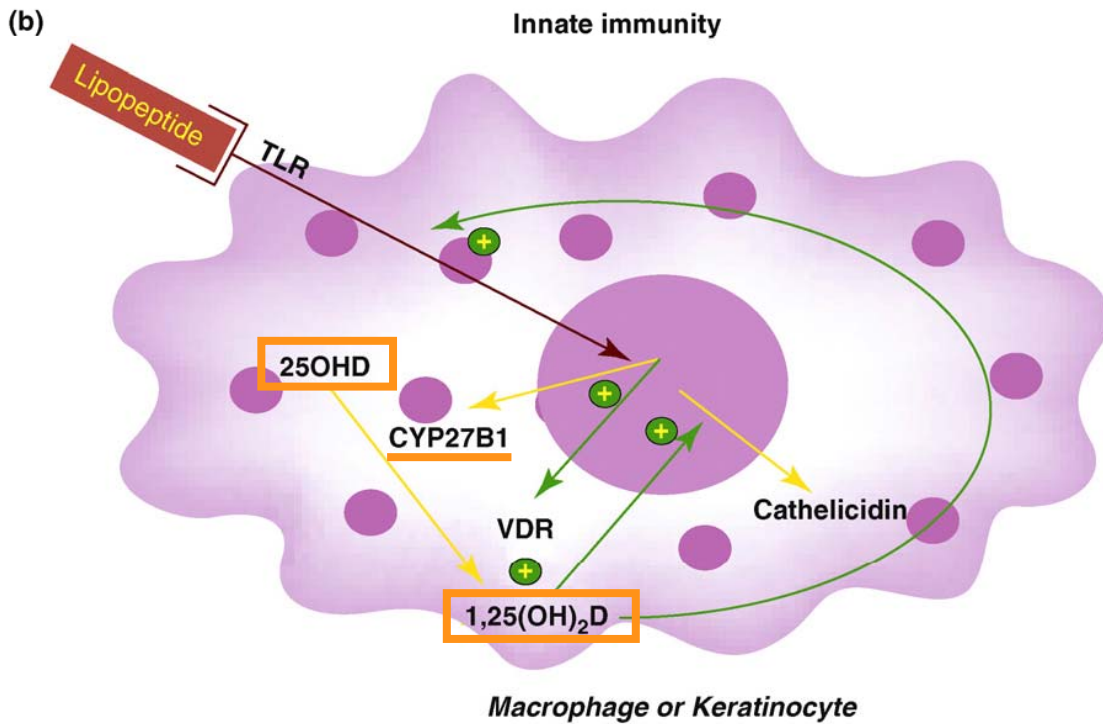


Adams, Hewison 2010; Update in Vitamin D. JCEM 95: 471.



Vitamin D und  
Autoimmunerkrankungen:  
DM Typ 1  
Multiple Sklerose

?



Vitamin D und  
Infektabwehr:  
TBC  
Respiratorische Infekte  
HIV

?

Bikle et al.  
Trends in Endocrinology and Metabolism 2010.  
Thacher et al.  
Mayo Clin Proc 2011; 86: 50-60.



# Vitamin D als Hormon und Zytokin

A

## Hormone

Advanced function  
Skeletal homeostasis  
Made by the kidney  
Acts at a distance  
Regulated by hormones  
25OHD deficiency leads to increased 1,25(OH)<sub>2</sub>D

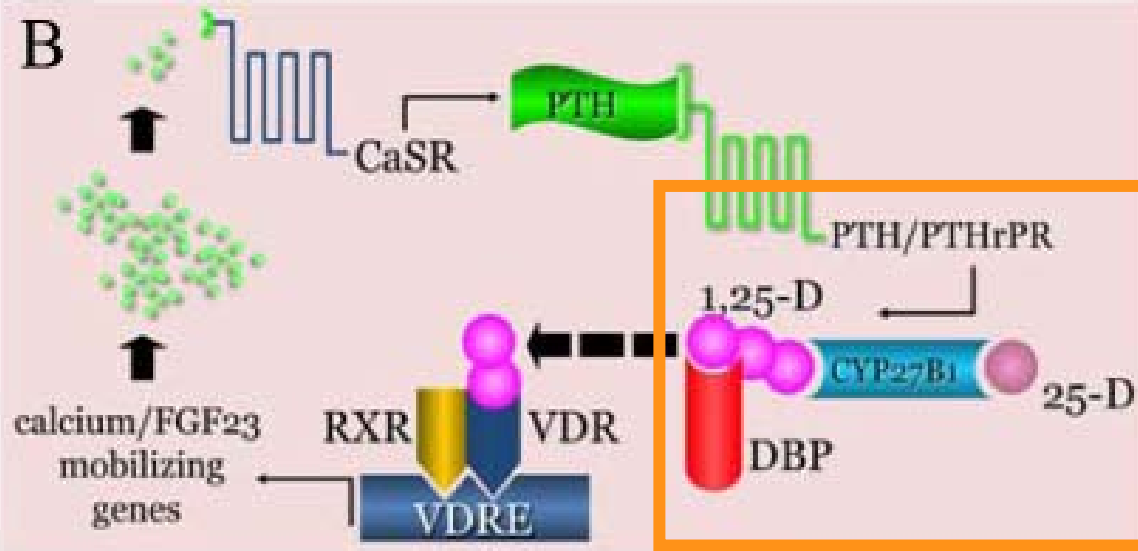
## Cytokine

Primitive function  
Host protection  
Made by macrophages  
Locally acting  
Regulated by cytokines  
25OHD deficiency leads to decreased 1,25(OH)<sub>2</sub>D

## Niere:

**Aktives 1,25 Vit D wird bei Mangel mehr gebildet (PTH-gesteuert)**

B



## Makrophage:

**Aktives 1,25 Vit D wird bei Mangel nicht (!) mehr gebildet**

Adams, Hewison 2010;  
Update in Vitamin D.  
JCEM 95: 471.

# Vitamin D

---

1. Einführung: Versorgungssituation, -empfehlungen
2. Klassische Bedeutung: Osteoporose
3. Diskutierte neue Zusammenhänge
4. Bewertung bei chronischen Hepatitiden
5. Bewertung bei HIV

# 25 OH Vitamin D Mangel bei Lebererkrankungen und insbesondere Hepatitis C häufig

**Table 2** Vitamin D status in chronic liver disease ( $N = 118$ )

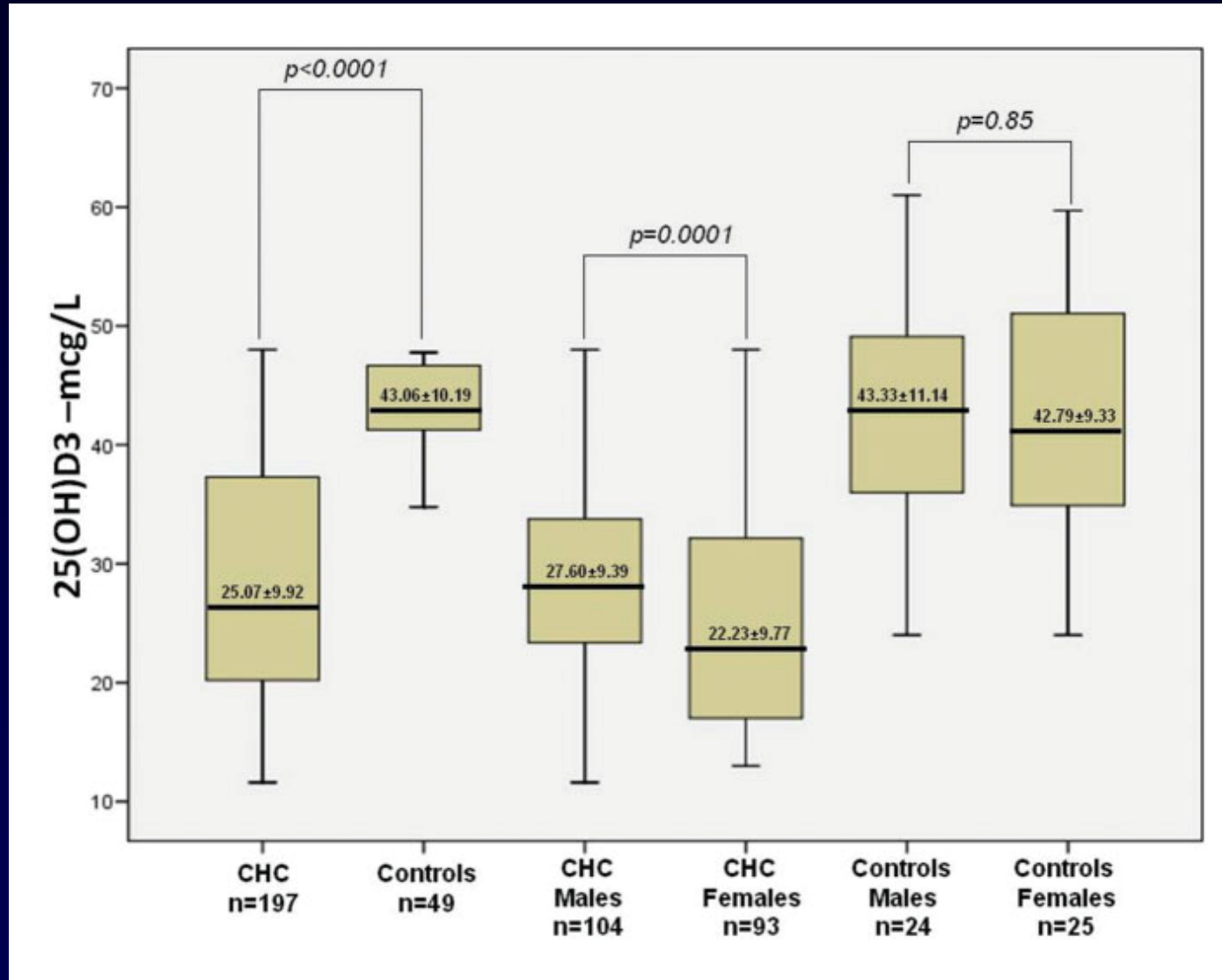
Group	Serum 25(OH)D, ng/ml				Total ( $n = 118$ )
	>32 ng/ml $n$ (%)	20–32 ng/ml $n$ (%)	7–19 ng/ml $n$ (%)	<7 ng/ml $n$ (%)	
HCV cirrhosis	2 (4.7)	7 (16.3)	21 (48.8)	13 (30.2)	43
HCV without cirrhosis	6 (10.5)	13 (22.8)	30 (52.6)	8 (14.0)	57
Non-HCV cirrhosis	1 (5.6)	7 (38.9)	5 (27.8)	5 (27.8)	18
All groups	9 (7.6)	27 (22.9)	56 (47.5)	26 (22.0)	118

Conversion factor for 25(OH) vitamin D for SI units (nmol/L) is 2.496

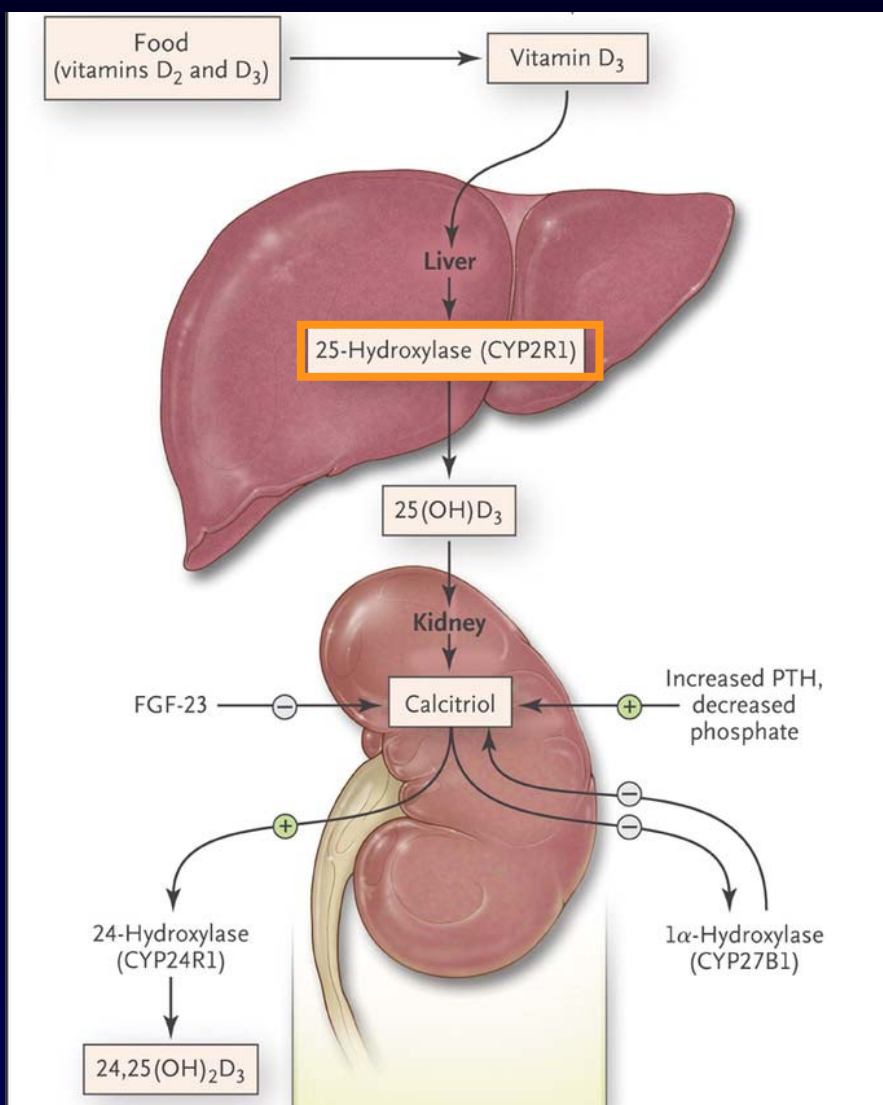
HCV hepatitis C virus, 25(OH)D 25-hydroxyvitamin D in ng/ml

**Arteh et al 2010: Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease.  
Dig Dis Sci 55: 2624-28.**

# 25 OH Vitamin D Mangel bei Hepatitis C häufig



Petta et al 2010: Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology* 51: 1158-67.



## 25 OH Vitamin D Mangel bei Hepatitis C: Malabsorption ? Funktionelle Beeinträchtigung der 25 Hydroxylase durch Virus ?

• Holick, Vitamin D Deficiency, NEJM 2007, 357: 266-81.

### Decreased synthesis of 25-hydroxyvitamin D

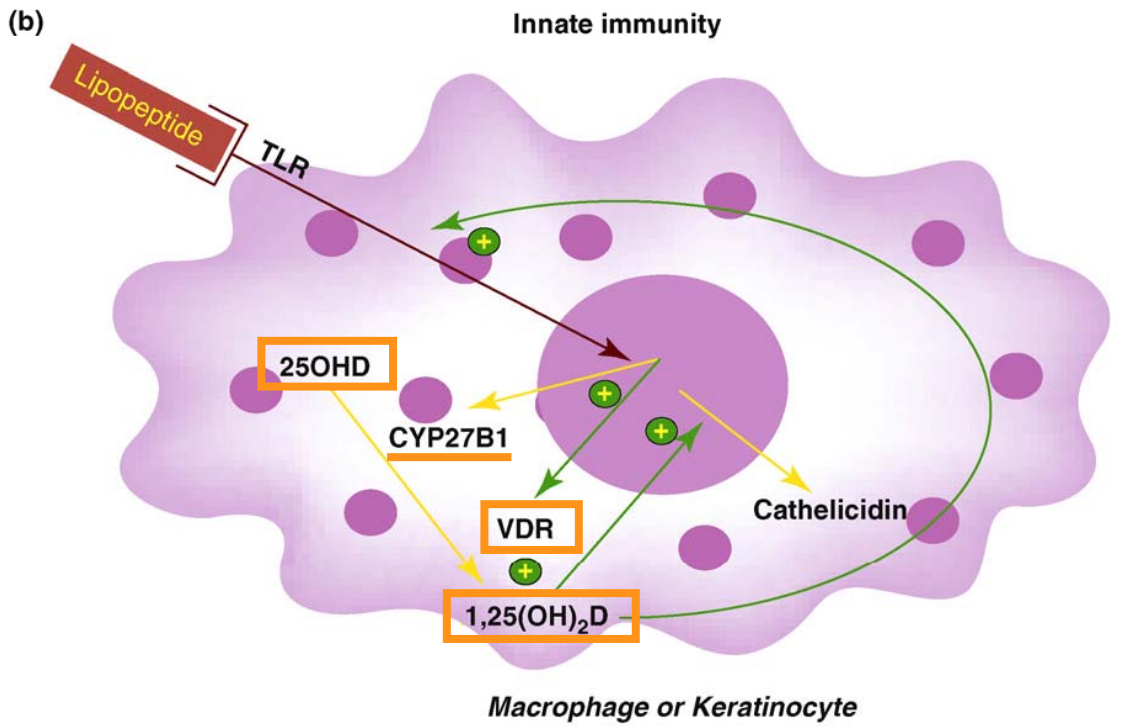
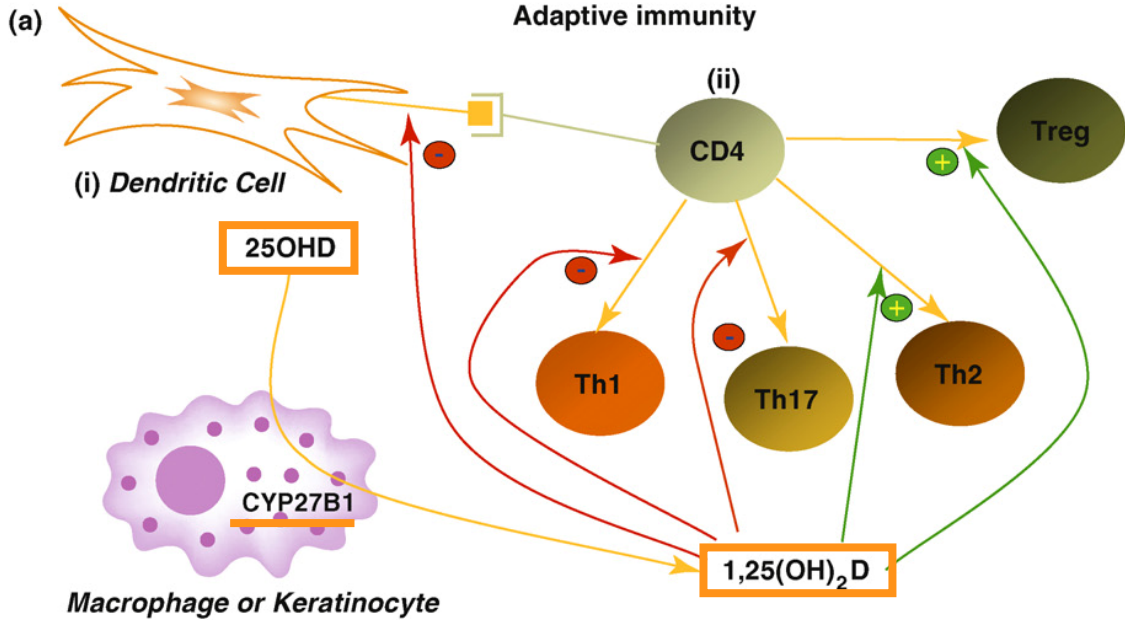
Liver failure

Mild-to-moderate dysfunction

Dysfunction of 90% or more

Causes malabsorption of vitamin D, but production of 25-hydroxyvitamin D is possible<sup>2,3,6,7,90</sup>

Results in inability to make sufficient 25-hydroxyvitamin D

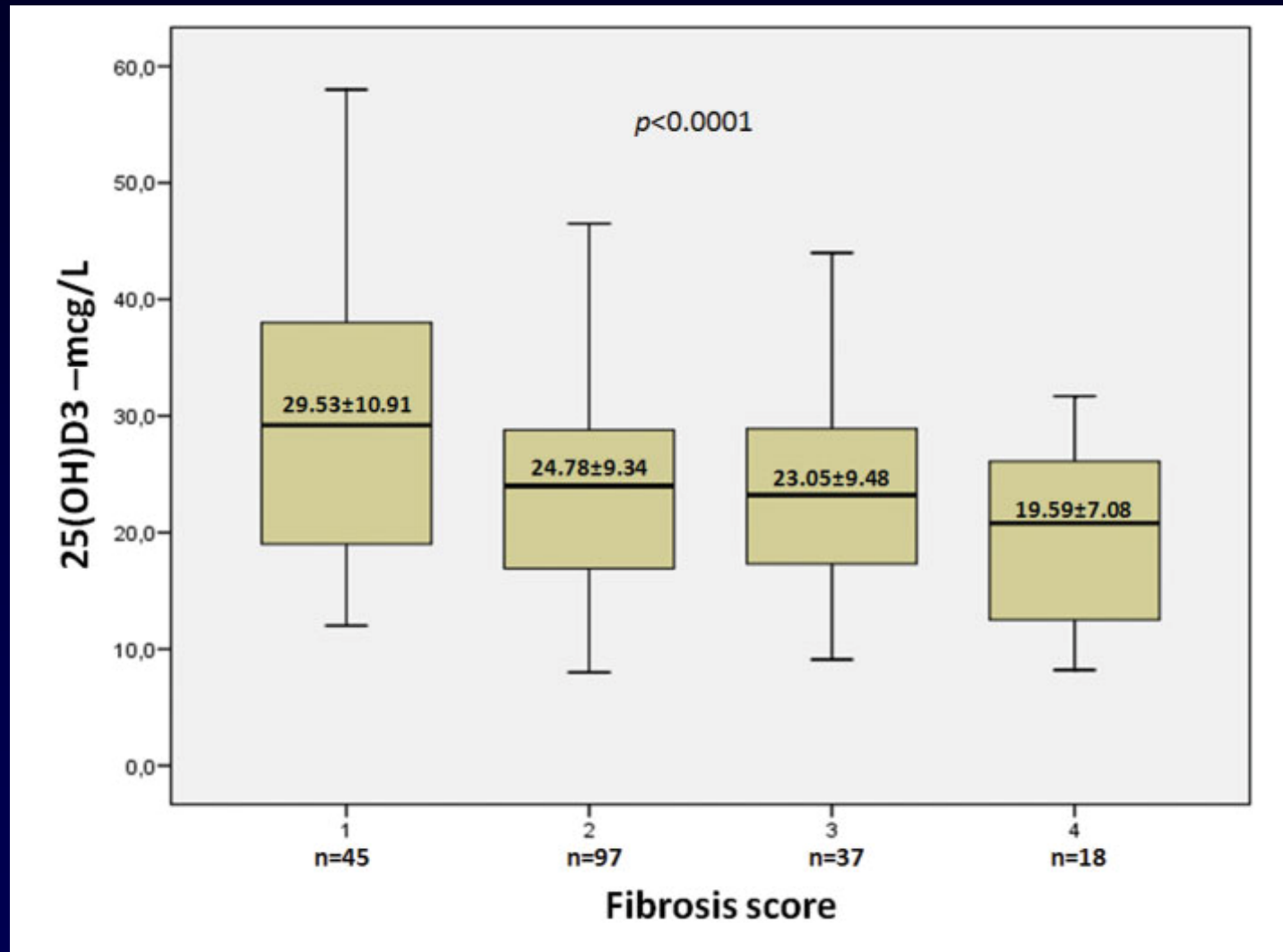


Adaptive und innate Immunität wichtig für Viruselimination und Erfolg antiviraler Therapie:

Vitamin D Kaskade in Makrophagen von Bedeutung, insbesondere auch 1-Hydroxylase-Aktivität (Cyp 27B1).

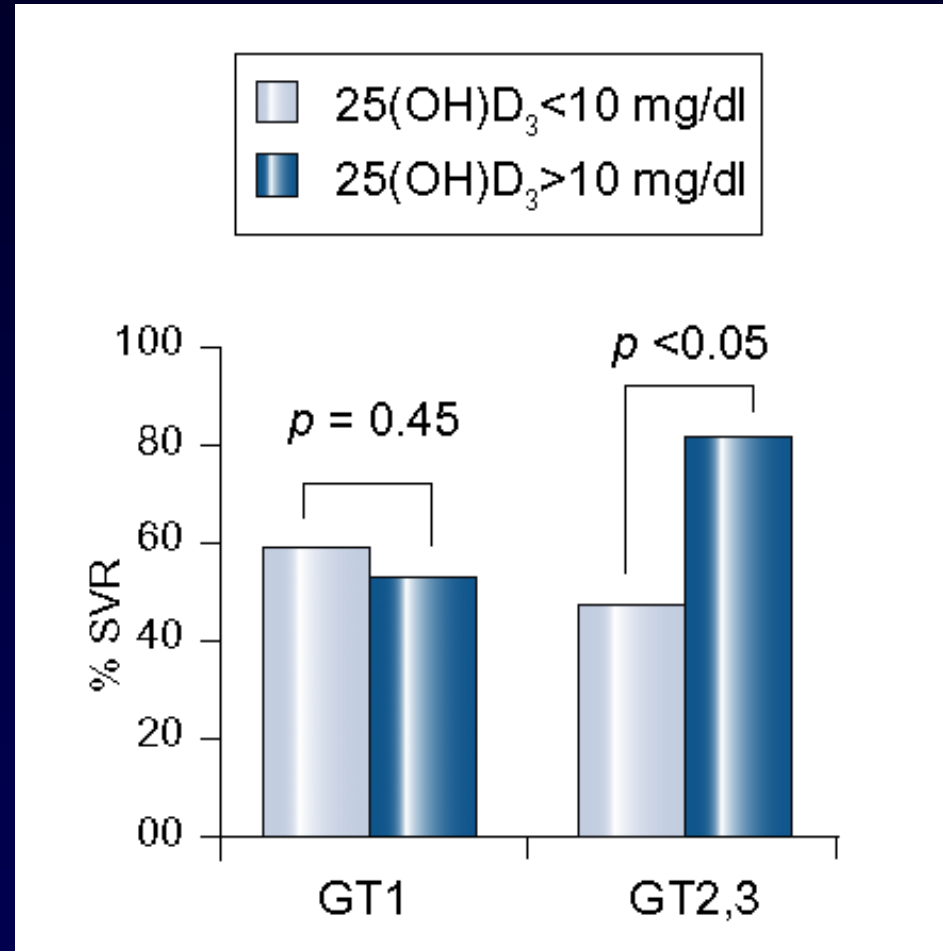
Zuniga et al 2011:  
 Vitamin D and vitamin D receptor in liver pathophysiology.  
 Clin Res Hepatol Gastroenterol 35: 295-302.

# 25 OH Vitamin D Mangel mit Fibrosegrad assoziiert



Petta et al 2010: Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. Hepatology 51: 1158-67.

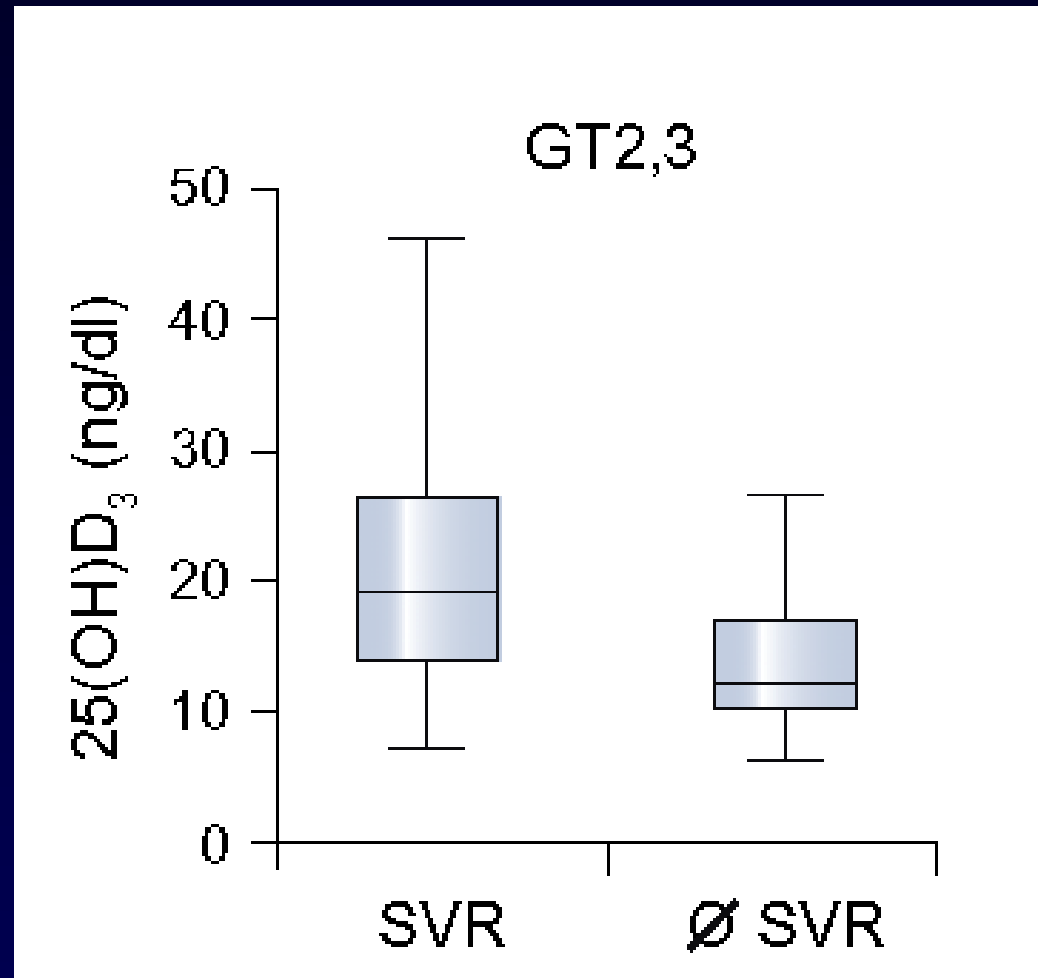
# 25 OH Vitamin D Spiegel mit sustained virologic response (SVR) assoziiert: Hepatitis C Genotyp 2,3



Lange et al 2011: Vitamin D deficiency and a CYP27B1 – 1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. J Hepatology 54: 887-93.

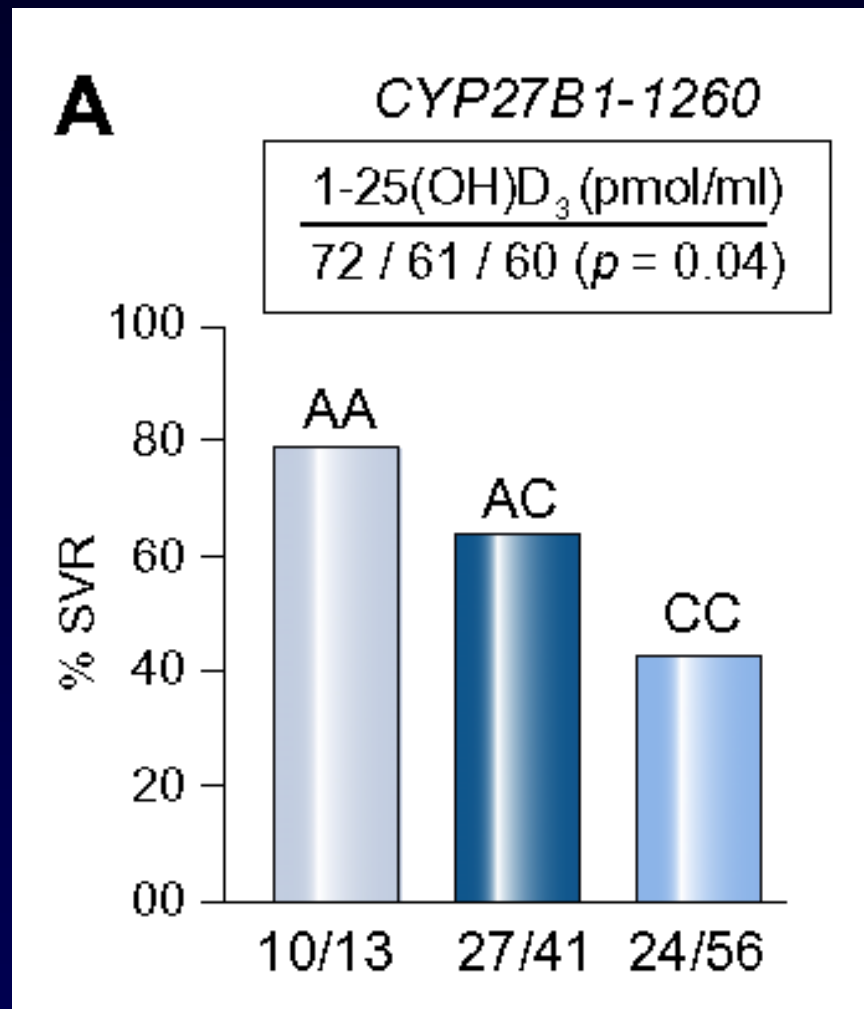


# 25 OH Vitamin D Spiegel mit sustained virologic response (SVR) assoziiert: Hepatitis C Genotyp 2,3



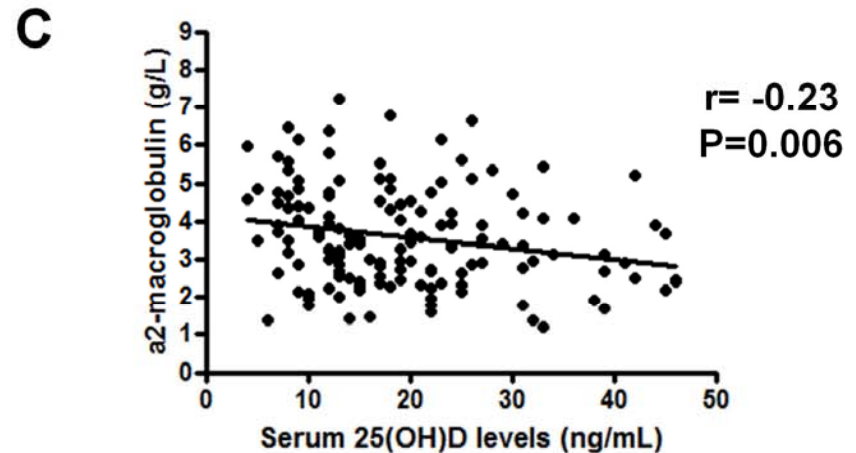
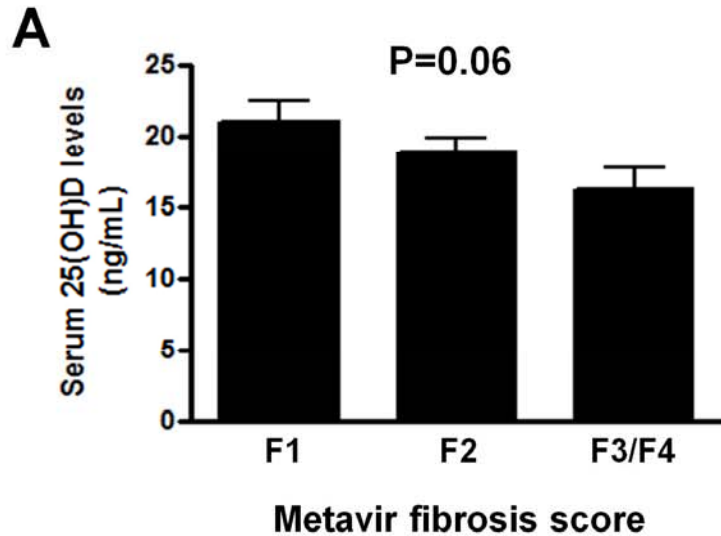
Lange et al 2011: Vitamin D deficiency and a CYP27B1 – 1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. J Hepatology 54: 887-93.

# Hohe 1-Hydroxylaseaktivität mit sustained virologic response (SVR) assoziiert: Hepatitis C Genotyp 1,2,3



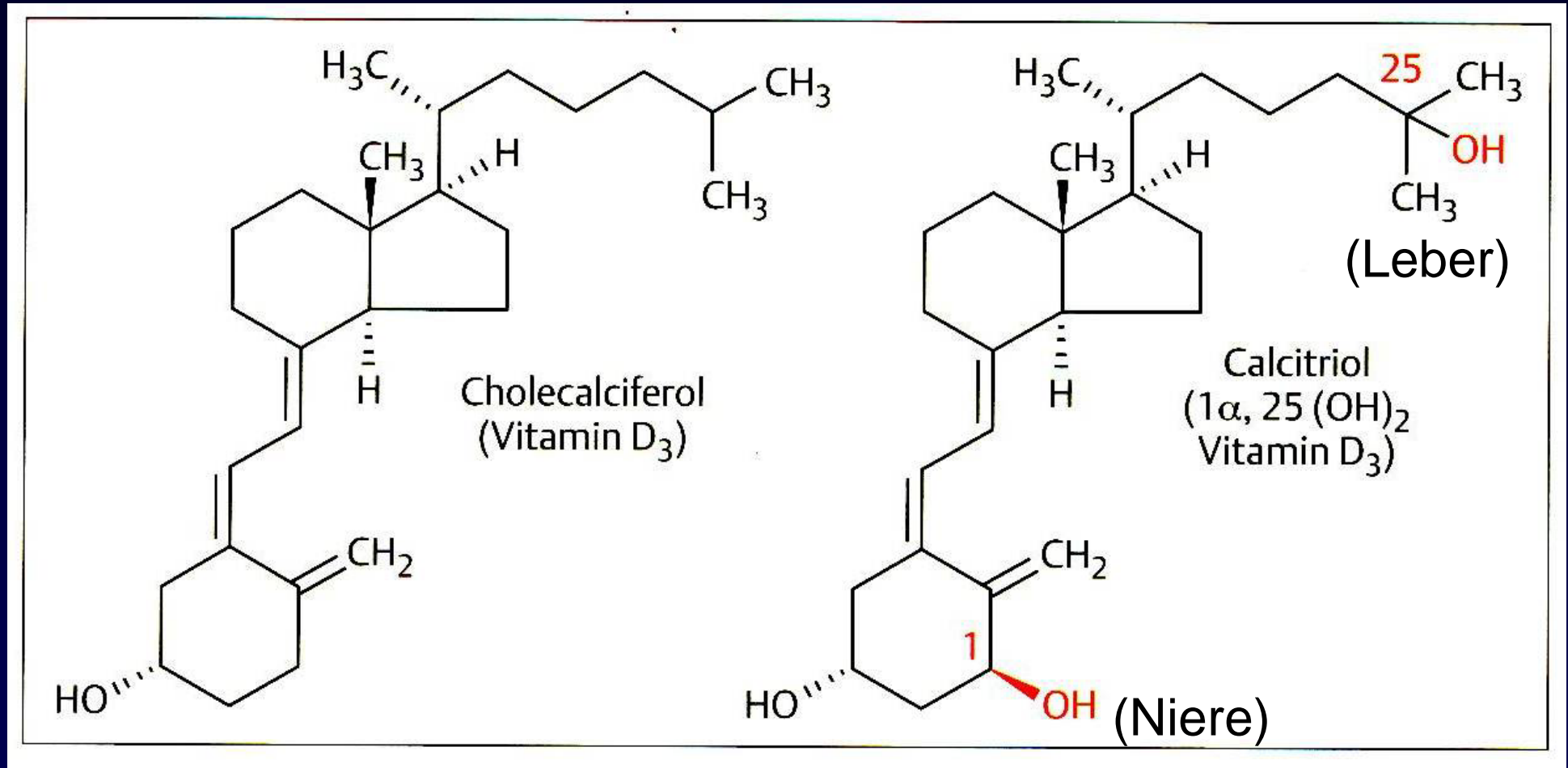
Lange et al 2011: Vitamin D deficiency and a *CYP27B1* – 1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *J Hepatology* 54: 887-93.

# HIV - Hepatitis C – Koinfektion: 25 OH Vitamin D Spiegel mit Fibrosegrad assoziiert



**Terrier et al 2011: Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. J Hepatology in press.**

# Fazit: Vitamin-D-Bestimmung und –Substitution bei Hepatitis C vermutlich sinnvoll, aber...



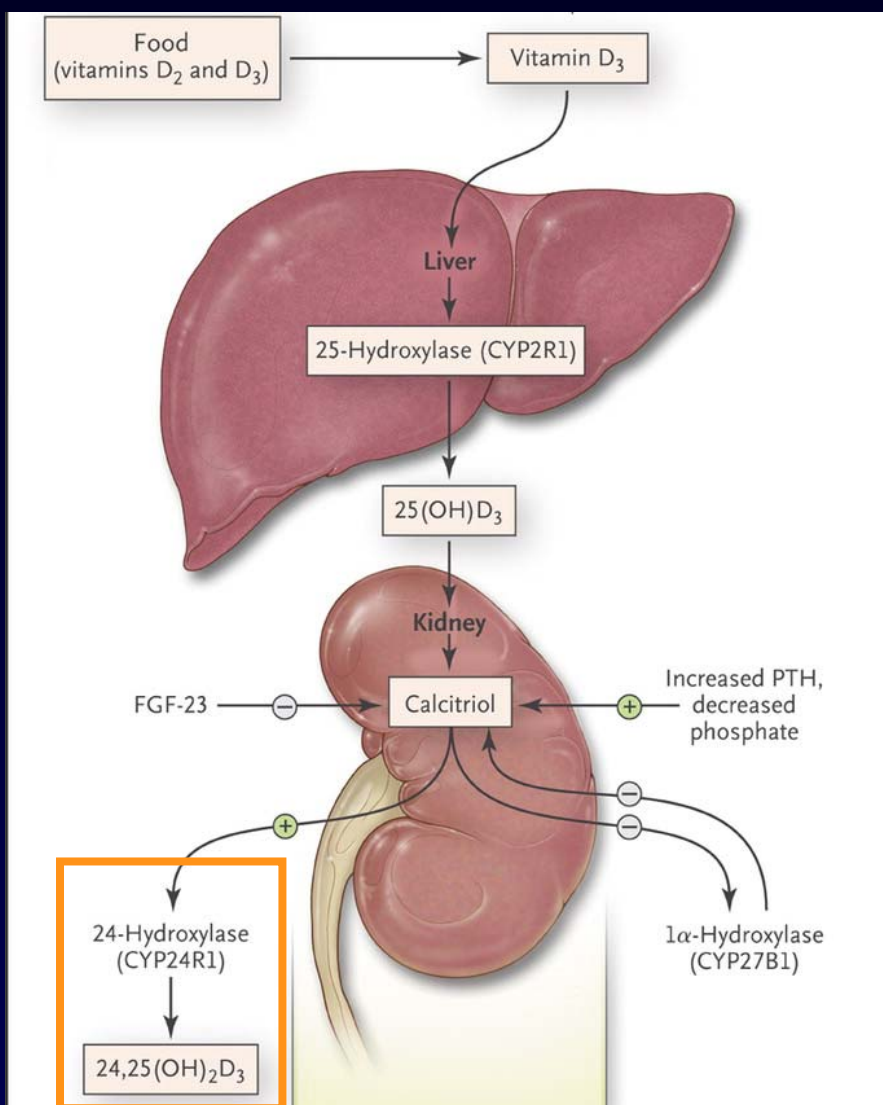
....bisher keine Interventionsstudie.

(nur abstract von Abu-Mouch: The beneficial effect of vitamin D with combined peg interferon and ribavarin for chronic HCV infection. Hepatology 2009.)

# Vitamin D

---

1. Einführung: Versorgungssituation, -empfehlungen
2. Klassische Bedeutung: Osteoporose
3. Diskutierte neue Zusammenhänge
4. Bewertung bei chronischen Hepatitiden
5. Bewertung bei HIV



## 25 OH und 1,25 OH Vitamin D Mangel bei HIV:

Aktivierung der 24-Hydroxylase durch highly active antiretroviral therapy (HAART).

- Holick, Vitamin D Deficiency, NEJM 2007, 357: 266-81.

### Increased catabolism

Anticonvulsants, glucocorticoids, HAART (AIDS treatment), and antirejection medications — binding to the steroid and xenobiotic receptor or the pregnane X receptor<sup>1-3,7,88</sup>

Activates the destruction of 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D to inactive calcitroic acid

# 25 OH Vitamin D Mangel bei HIV häufig

**Table 3**  
Observational studies examining vitamin D deficiencies and HIV infection.

Study	Study type	Study population	Control population	Average 25(OH)D level of patients ng/ml (nmol/l)	Average 25(OH)D of controls ng/ml (nmol/l)	P-value
Kuehn et al. <sup>77</sup>	Case-control	828 HIV+ (14% female, median age 37.5)	549 (54% male, median age 48.5)	<20 (<50)	N/A	N/A
Teichmann et al. <sup>78</sup>	Case-Control	50 HIV+ (100% female, median age 37.4)	50 (100% female, median age 35.1)	37.3 (93.1)	61.5 (153.5)	<0.01*
Coodley et al. <sup>79</sup>	Prospective cohort	47 HIV+ (4% female)	N/A	17% of patients deficient	N/A	0.07
Haug et al. <sup>80</sup>	Case-control	53 HIV+	28	End stage: 26.8 (66.9) Asymptomatic: 53.0 (132.3)	50.6 (126)	<b>&lt;0.05</b>

N/A: Non-applicable or not given in study.

Value in nmol/l given in parentheses.

\* P-values of less than .05 considered significant.

Beard et al. 2011: Vitamin D and the antiviral state. *Journal of Clinical Virology* virol 50: 194-200.

# 25 OH Vitamin D Mangel bei Efavirenz-Therapie häufig

**Table 1. Risk factors for severe vitamin D deficiency [25(OH)D <10 µg/l] in HIV patients.**

Risk factor <sup>a</sup>	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	<i>P</i>	OR (95% CI)	<i>p</i> <sup>§</sup>
<b>(a) All patients (N=1073)<sup>b</sup></b>				
Black ethnicity	3.1 (2.3–4.1)	<0.001	3.0 (2.3–4.1)	<0.001
Female sex	1.4 (1.1–1.8)	0.02	0.9 (0.4–1.7)	NS
Winter season	2.0 (1.6–2.7)	<0.001	2.2 (1.7–2.9)	<0.001
CD4 cell nadir <200 cells/µl	1.7 (1.3–2.1)	<0.001	1.4 (1.04–1.8)	0.03
Current HIV RNA ≥400 copies/ml	0.7 (0.5–0.98)	0.04	0.8 (0.5–1.3)	NS
Current cART use	1.6 (1.1–2.2)	<0.01	1.5 (1.03–2.1)	0.03
<b>(b) Patients on cART (N=843)<sup>b</sup></b>				
Black ethnicity	2.7 (2.0–3.7)	<0.001	2.7 (2.0–3.7)	<0.001
Female sex	1.4 (1.04–1.8)	0.03	1.1 (0.8–1.5)	NS
Winter season	2.2 (1.6–2.9)	<0.001	2.1 (1.6–2.9)	<0.001
CD4 cell nadir <200 cells/µl	1.5 (1.1–2.0)	0.01	1.4 (1.0–1.9)	0.05
Current EFV use	1.9 (1.4–2.5)	<0.001	2.0 (1.5–2.7)	<0.001
Current NVP use	0.7 (0.6–1.0)	0.06	0.6 (0.3–1.5)	NS
Current PI use	0.7 (0.5–0.9)	0.01	0.9 (0.6–1.3)	NS
Current TDF use	0.8 (0.6–1.0)	<0.1	0.8 (0.6–1.1)	NS

**EFV = Efavirenz (Sustiva) = Nicht nukleosid-analoger Reverse-Transkriptase-Inhibitor**

**NVP = Nevirapin = Nicht nukleosid-analoger Reverse-Transkriptase-Inhibitor**

**PI = Proteaseinhibitoren**

**TDF = Tenofovir = Nukleosid-analoger Reverse-Transkriptase-Inhibitor**

**cART = Kombinierte antiretrovirale Therapie**

**Welz et al. 2010: Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increase alkaline phosphatases. AIDS 24: 1923-1928.**



# 25 OH Vitamin D Mangel bei Therapie mit nicht nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren generell häufig

**Table 2. Univariable and multivariable regression analyses of parameters influencing serum 25-hydroxyvitamin D and**

	25(OH)D			
	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	Coefficient (95% CI) <sup>a</sup>	P	Coefficient (95% CI) <sup>a</sup>	P
Female sex	-3.5 (-8.4 to 1.4)	0.2	-4.2 (-10.2 to 1.9)	0.2
Age (by 10 years)	0.8 (-1.2 to 2.9)	0.4	0.1 (-2.6 to 2.8)	1.0
White (yes/no)	17.1 (10.7 to 23.6)	<0.001	14.1 (6.0 to 22.1)	0.001
BMI <sup>b</sup>	-0.4 (-1.0 to 0.2)	0.2	-0.7 (-1.5 to 0.0)	0.05
Active IDU <sup>c</sup>	-5.0 (-13.2 to 3.2)	0.2	-11.2 (-21.0 to -1.5)	0.02
HCV <sup>d</sup> seropositivity	-7.1 (-15.5 to 1.2)	0.1	-7.8 (-17.5 to 1.9)	0.1
cGFR <sup>e</sup> <60 ml/min	21.3 (-1.4 to 44.0)	0.07	8.6 (-17.6 to 34.8)	0.5
Time since HIV diagnosis (by 10 years)	6.9 (2.9 to 11.0)	0.001	6.4 (1.2 to 11.7)	0.02
Previous AIDS (yes/no)	2.1 (-3.6 to 7.8)	0.5	1.4 (-4.9 to 7.7)	0.7
CD4 cell count (by 100 cells/ $\mu$ l)	-0.2 (-1.2 to 0.7)	0.6	0.2 (-0.9 to 1.3)	0.7
Spring vs. fall season	-19.2 (-23.2 to -15.2)	<0.001	-17.7 (-22.5 to -13.0)	<0.001
Tenofovir (TDF) use	4.1 (-3.4 to 11.6)	0.3	3.8 (-3.8 to 11.4)	0.3
<u>NNRTI<sup>f</sup> use</u>	<u>-8.7 (-14.0 to -3.5)</u>	<u>0.001</u>	<u>-8.2 (-13.3 to -3.0)</u>	<u>0.002</u>

**NNRTI = Nicht nukleosid-analoge Reverse-Transkriptase-Inhibitoren**

**TDF = Tenofovir = Nukleosid-analoger Reverse-Transkriptase-Inhibitor**

**Mueller et al. 2010: High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral Swiss HIV patients. AIDS 24: 1923-1928.**

# 25 OH Vitamin D Mangel bei Therapie mit nukleosid-analogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren auch möglich

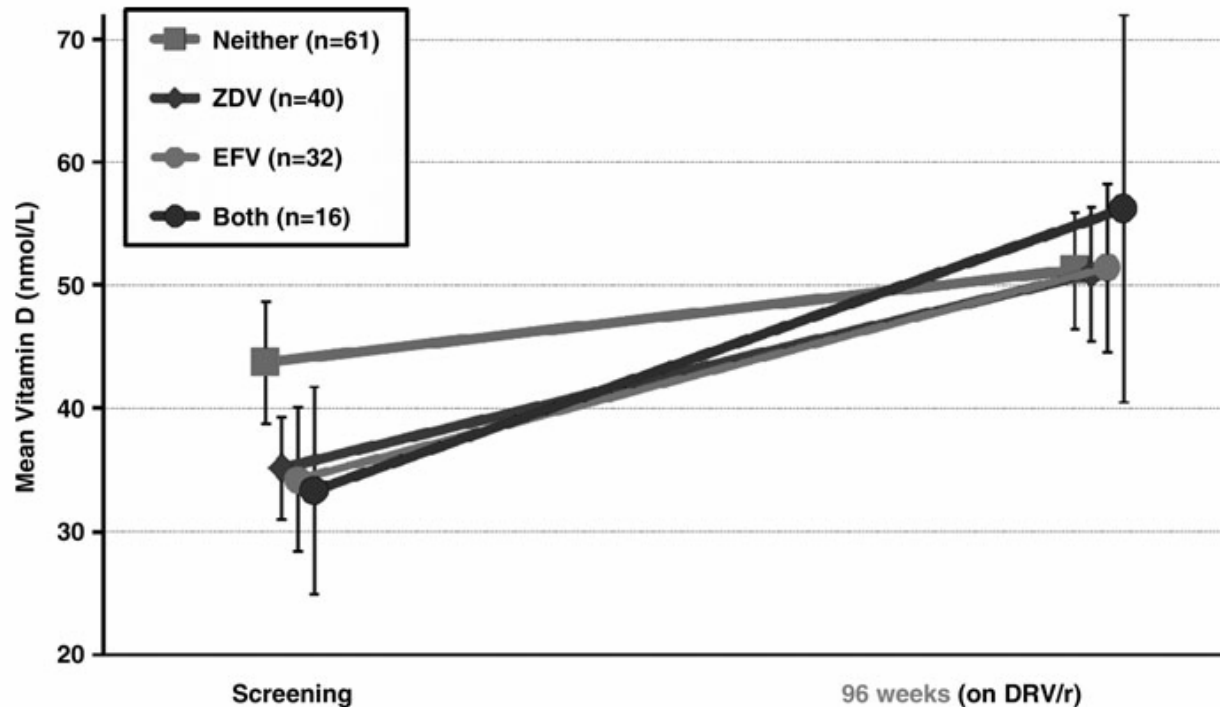
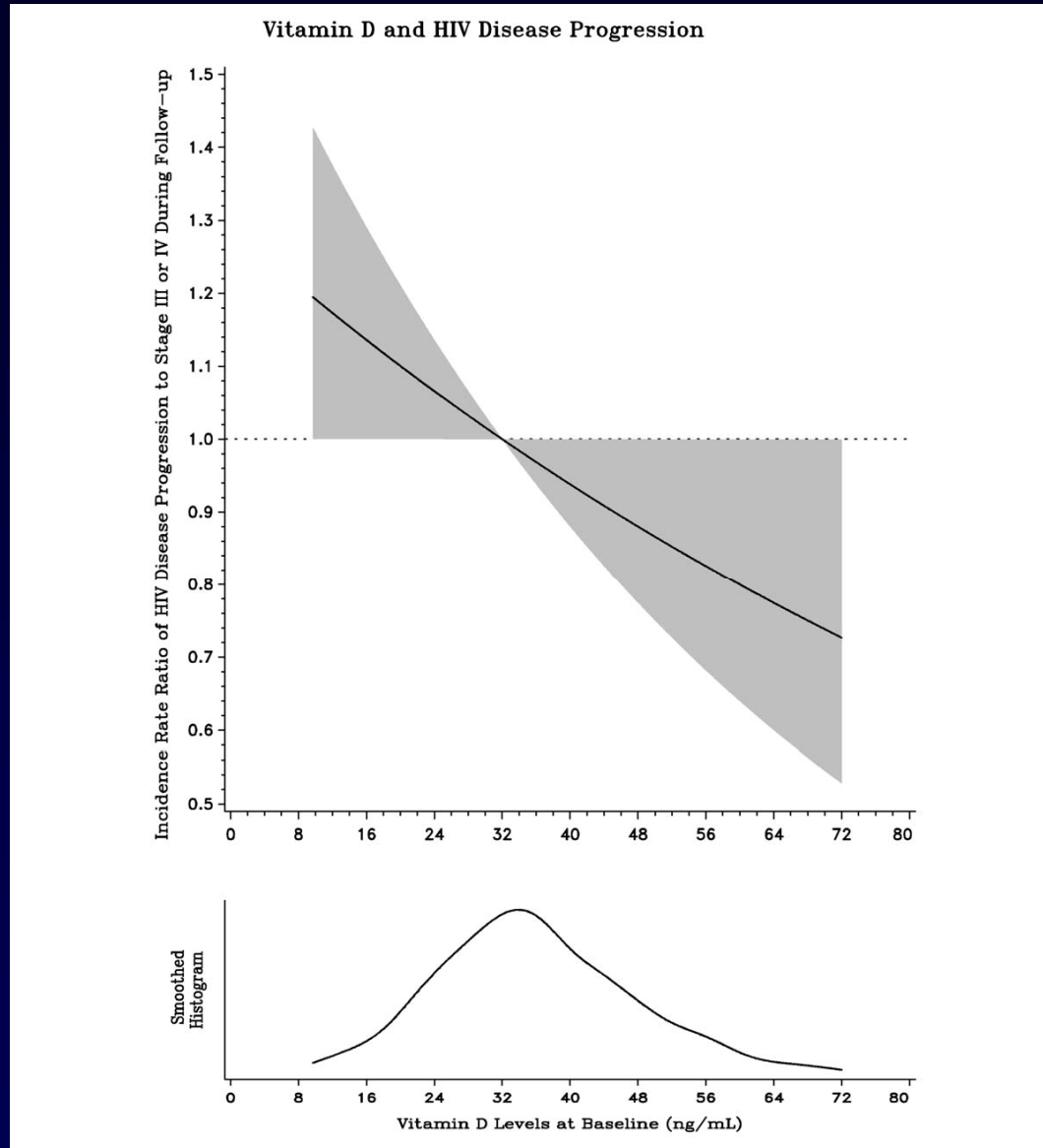


FIG. 2. Change in vitamin D level from screening to week 96 by use of efavirenz or zidovudine at screening.

EFV = Efavirenz (Sustiva) = Nicht nukleosid-analoger Reverse-Transkriptase-Inhibitor  
ZDV = Zidovudin = Nukleosid-analoger Reverse-Transkriptase-Inhibitor

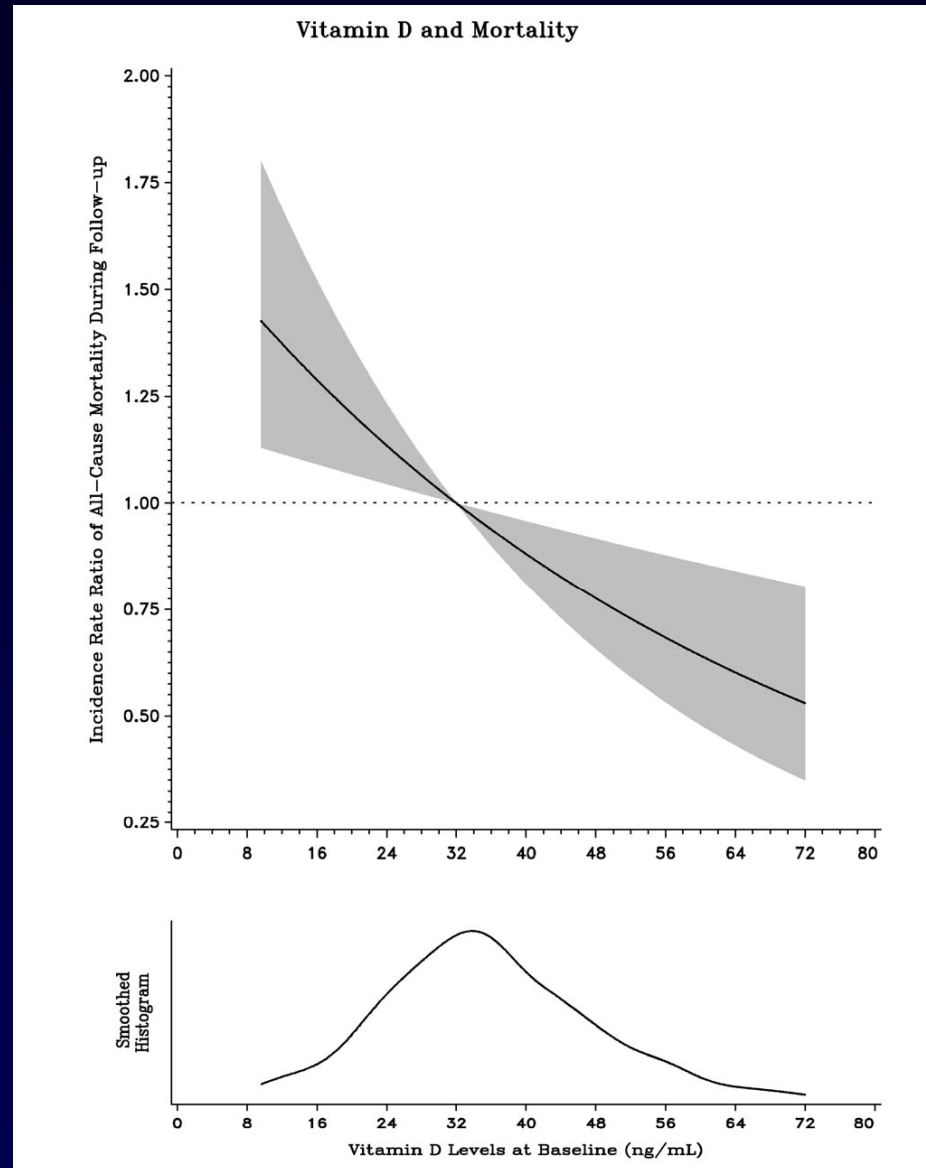
Fox et al. 2011: Improvement in Vitamin D deficiency following antiretroviral regime change: results from the MONET Trial. AIDS RES HUM RETROVIRUS 27: 29-34.

# 25 OH Vitamin D Status korreliert mit HIV-Progression



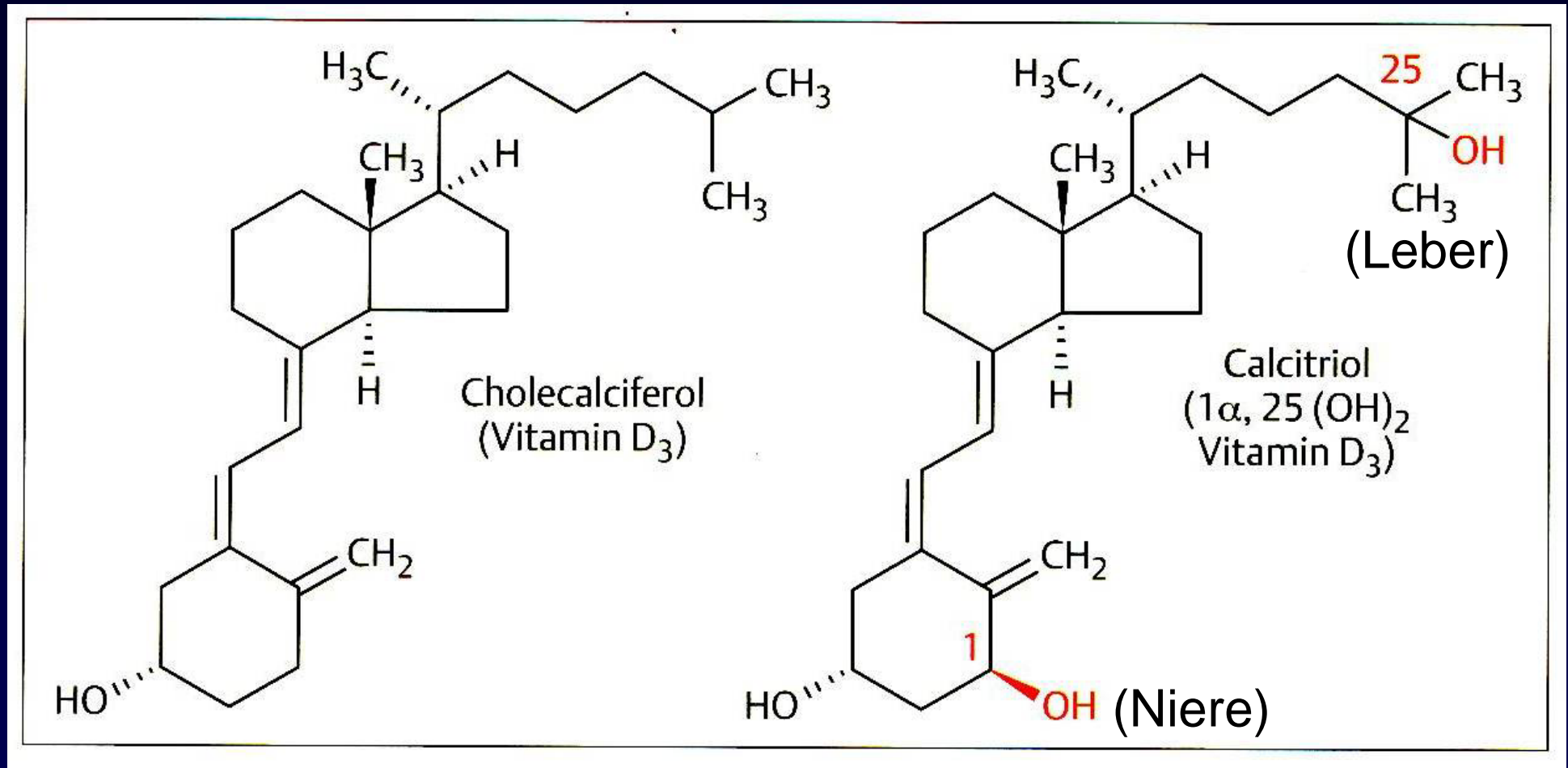
**Mehta et al. 2010: Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. PLoS ONE 5(1): e 8870.**

# 25 OH Vitamin D Status korreliert mit Mortalität



Mehta et al. 2010: Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. PLoS ONE 5(1): e 8870.

# Fazit: Vitamin-D-Substitution bei HIV vermutlich sinnvoll, aber...



...bisher keine Interventionsstudie.

# Take Home Message



**Alle 2 Wochen 1 Tbl.**

oder



**Jeden Tag 1 Tbl.**

...bei HIV und/oder Hepatitis C keine schlechte Idee.

# Vielen Dank für die Aufmerksamkeit !

[www.dvo.de](http://www.dvo.de)

[sven.diederich@endokrinologikum.com](mailto:sven.diederich@endokrinologikum.com)



ENDOKRINOLOGIKUM

BERLIN am Gendarmenmarkt

Zentrum für Hormon- und Stoffwechselerkrankungen und gynäkologische Endokrinologie

Friedrichstraße 76, Q207 · 10117 Berlin

Telefon 030-20 91 56-22 90

[www.endokrinologikum.com](http://www.endokrinologikum.com)

