

Betydning af hiv for knogletæthed

Maria Wessman^{1,2}, Nina Weis^{2,3}, Terese L. Katzenstein^{3,4}, Anne-Mette Lebech^{2,3}, Kristina Thorsteinsson², Ann-Brit Eg Hansen^{2,3} & Jens-Erik Beck Jensen⁵

STATUSARTIKEL

- 1) Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse, Statens Serum Institut
- 2) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital
- 3) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
- 4) Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet
- 5) Endokrinologisk Afdeling, Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger
2017;179:V05170420

Infektion med hiv fører til progredierende immundefekt, øget risiko for opportunistiske infektioner og død. Kombinations-antiretroviral behandling, som blev indført i midten af 1990'erne, revolutionerede hiv-behandlingen. Således nærmede den forventede levealder sig den for baggrundsbefolkningen [1]. Aldersrelaterede sygdomme, såsom hjerte-kar-sygdom, nyresygdom, cancer og osteoporose, udgør derfor et stigende problem hos hiv-smittede personer.

I flere studier har man fundet højere forekomst af osteopeni/osteoporose og frakturer blandt hiv-smittede personer end i baggrundsbefolkningen [2, 3]. Formålet med denne statusartikel er at beskrive den eksisterende viden på området, udrednings- og behandlingsstrategier, diskutere, inden for hvilke områder der mangler viden, samt anviser perspektiver for fremtidig forskning.

HIV-INFEKTION OG DEN ALDRENDE HIV-POPULATION

I Danmark lever ca. 5.000 personer med hiv, knap halvdelen af dem er ≥ 50 år. Majoriteten er velbehandlede på antiretroviral behandling [1]. På baggrund af data fra et hollandsk studie estimeres det, at i 2030 vil andelen af hiv-smittede personer ≥ 50 år være $> 70\%$, og af disse vil $> 80\%$ have mindst én livsstilssygdom [4].

OSTEOPOROSE

Osteoporose er en udbredt sygdom. I Danmark skønnes op mod 500.000 personer at have osteoporose, heraf er dog kun omkring halvdelen diagnosticeret [5]. Man bør få mistanke om diagnosen ved lavenergifraktur på et af de karakteristiske steder: hofter, proksimale/distale overekstremiteter eller columna. Diagnostisk

bruges måling af knogletæthed (BMD) vha. en *dual X-ray absorptiometry* (DXA)-skanning, hvor en T-score $\leq -2,5$ i enten hofteregion eller lumbalcolumna er diagnostisk for osteoporose [6]. Ved osteopeni er T-scoren $-2,5$ – -1 [6]. T-score er afvigelse i antal standarddeviationer fra en rask, kønsmatchet, 25-årig person [6]. Z-score er afvigelse i antal standarddeviationer fra alders- og kønsmatched værdier og bruges mest hos unge [6]. Morbiditet og mortalitet efter både hoft- og columnafraktur er høj, og omkostningerne for individet og samfundet er betydelige – i 2011 kostede osteoporotiske frakturer således det danske samfund ca. 12 mia. kr. [7].

OSTEOPOROSE OG HIV

Det er efterhånden anerkendt, at hiv-smittede personer har en øget forekomst af lav BMD i sammenligning med baggrundsbefolkningen [3, 8]. Kendte risikofaktorer for lav BMD er lavt BMI, høj alder, kvindeligt køn, rygning og europæisk etnicitet [2]. Derudover lader det til, at såvel hiv-infektionen i sig selv som den antiretrovirale behandling bidrager til et fald i BMD [9, 10]. Det er påvist in vitro, at hiv-infektion hæmmer osteoblastfunktionen og øger osteoklastaktiviteten ved at hæmme differentiering af osteoblaste og øge ekspresionen af *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* [9], som er en vigtig osteoklastaktivator [9]. Det kroniske inflammatoriske stadie induceret af hiv-infektionen bidrager til et fald i BMD. Flere proinflammatoriske cytokiner er associeret med en øget knogleresorption, og hiv-infektion inducerer øgede cytokinkoncentrationer med 40-60% [11]. Længere varighed af hiv-infektion er associeret med lavere BMD [9, 11].

Et internationalt studie med > 400 behandlingsnaive hiv-smittede personer viste en lav prævalens af osteoporose (1,9%), mens osteopeni blev fundet hos 35% af deltagerne [12]. Gennemsnitsalderen var blot 34 år, og 26% af deltagerne var kvinder [12]. Man fandt ingen association mellem *cluster of differentiation* (CD)4-celletal og BMD, men længere varighed af hiv-infektion var associeret med lavere hoft-BMD [12]. I et engelsk studie med 168 hiv-smittede mænd (medianalder 45 år, 20% behandlingsnaive) fandt man, at 12% havde osteoporose og 58% osteopeni [10]. Det er

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hiv-smittede personer har en øget forekomst af osteoporose.
- ▶ Tab af knoglemasse sker især i det første år efter initiering af antiretroviral behandling.
- ▶ Knogletæthedsmåling vha. *dual X-ray absorptiometry*-skanning bør overvejes hos hiv-smittede mænd ≥ 50 år og postmenopausale hiv-smittede kvinder. Osteoporose behandles med bisfosfonater efter samme retningslinjer som hos hiv-negative personer.
- ▶ I fremtidig hiv-forskning bør man fokusere på forståelse af patogenesen og forebyggelse af knogletab.

også værd at bemærke, at man i flere studier med ikke-hiv-smittede mænd, som havde sex med mænd (som følges, fordi de har høj risiko for hiv-smitte), har påvist højere forekomst af lav BMD end hos baggrundsbefolkningen [13, 14], hvilket understreger betydningen af livstilsrelaterede risikofaktorer, herunder lavere BMI og rygning.

KNOGLETÆTHED OG HIV-BEHANDLING

I flere studier har man samstemmende påvist, at der sker et accelereret knogletab i de første 6-12 måneder efter initiering af antiretroviral behandling [9, 15-18]. Mekanismerne bag dette kendes ikke fuldt ud, men niveauet af markører for både knogleresorption og knogleformation er markant forhøjede i de første måneder efter behandlingsstart som udtryk for øget knogleomsætning [15, 19]. Markørerne for knogleresorption stiger først, hvorefter markørerne for knogleformation stiger, hvilket giver anledning til et katabolisk vindue med accelereret fald i BMD. Graden af immundefekt og dermed graden af immunrekonstitution har betydning for, hvor udtalt knogletabet bliver [9]. Derudover har flere studier vist, at et lavt CD4-celletal ved påbegyndelse af behandlingen er associeret med større fald i BMD [20].

Behandling med visse antiretrovirale lægemidler er forbundet med et større fald i BMD, og især tenofovir-disoproxil (en nukleotid revers transkriptaseinhibitor) er påvist at medføre et større fald i BMD end andre antiretrovirale lægemidler [16-18]. Det er desuden påvist, at tenofovir-disoproxil har en negativ effekt på knoglemasse hos hiv-eksponerede ikke-hiv-smittede personer [13]. Et studie med 498 hiv-negative personer, som blev randomiseret til enten forebyggende behandling mod hiv eller placebo, viste et statistisk signifikant fald i BMD i både hofterne og columna hos den gruppe, som fik antiretroviral behandling [13]. Ophør af tenofovir-disoproxilbehandling medfører dog en stigning i BMD hos både hiv-smittede og hiv-negative personer [13]. Også proteaseinhibitorer er blevet associeret med fald i BMD [21].

I et nyligt publiceret studie med knap 400 inkluderede personer, hvoraf lidt under halvdelen var hiv-smittede, fandt man over en treårig periode ingen signifikant forskel i longitudinelt BMD-fald mellem hiv-smittede og hiv-negative personer [22]. Dog var faldet i BMD større blandt personer i den subgruppe af hiv-smittede, som havde påbegyndt i antiretroviral behandling inden for tre måneder før eller efter studiestart, og *baseline*-BMD var lavere i gruppen af hiv-smittede personer end i den hiv-negative gruppe [22].

FRAKTURRISIKO OG HIV

Endnu vigtigere end den øgede forekomst af lav BMD er det faktum, at frakturrisikoen for hiv-smittede perso-



Illustration af rask knogle (øverst) og osteoporotisk knogle (nederst).

ner er større end for hiv-negative personer [23-25]. Et dansk studie med 5.306 hiv-smittede personer og 26.530 kontrolpersoner viste, at frakturrisikoen især var øget for lavenergifraktureturer med en incidensrate på 7,4/1.000 personår hos hiv-smittede og 4,8/1.000 personår i en køns- og aldersmatchet kontrolgruppe [23]. Et stort internationalt studie viste desuden, at frakturrisikoen stiger ved brug af tenofovir-disoproxil [26].

FOREBYGGELSE, DIAGNOSTICERING, MONITORERING OG BEHANDLING AF OSTEOPOROSE HOS HIV-SMITTEDE PERSONER

Der bør være fokus på forebyggelse af lav BMD hos hiv-smittede personer. Tidlig opsporing af hiv-infektion og umiddelbar påbegyndelse af antiretroviral behandling (dvs. ikke afventning af fald i CD4-tal) er generelt tilrådet og giver en yderligere fordel gennem at minimere det initiale knogletab efter påbegyndelse af antiretroviral behandling. Rådgivning om rygestop og den gavnlige effekt af vægtbærende fysisk aktivitet er vigtig. Ældre hiv-smittede personer bør tilrådes tilskud af calcium og D-vitamin, ligesom man bør begrænse brugen af medicin, der øger risikoen for osteoporose [27].

TABEL 1

European AIDS Clinical Societys retningslinjer for indikation af *dual X-ray absorptiometry (DXA)*-skanning hos hiv-smittede personer.

Overvej primært klassiske risikofaktorer

Høj alder
Kvindelig køn
Hypogonadisme
Hoftefraktur i familien
Lavt BMI: ≤ 19 kg/m²
D-vitaminmangel
Rygning
Fysisk inaktivitet
Behandling med glukokortikoid: min. 5 mg/dag eller æquivalent til > 3 mdr.

Overvej DXA-skanning, hvis ≥ 1 af flg. risikofaktorer er til stede

Postmenopausal kvinde
Mand ≥ 50 år
Tidligere lavenergifrakstur
Høj risiko for fald
Hypogonadisme
Behandling med oralt givet glukokortikoid > 3 mdr.

I 2015 publicerede 34 hiv-specialister fra 16 lande anbefalinger til udredning og behandling af osteoporose hos hiv-smittede personer [28]. De anbefaler, at BMD vurderes ved DXA-skanning hos alle hiv-smittede personer, som har høj risiko for lavenergifraktur (inklusive tidligere lavenergifrakture, behandling med systemisk glukokortikoid > 3 måneder eller høj risiko for fald) [28]. Desuden anbefaler de, at mænd ≥ 50 år og postmenopausale kvinder får BMD vurderet ved en DXA-skanning [28]. Hvis der konstateres osteoporose, bør bisfosfonatbehandling initieres i henhold til de gængse retningslinjer. I øvrige tilfælde anbefales en ny DXA-skanning inden for 1-5 år, afhængigt af T-score [28]. The European AIDS Clinical Societys retningslinjer er på linje med disse anbefalinger (Tabel 1) [27], dog med mindre faste vejledninger hos mænd i 50-års alderen og postmenopausale kvinder. Endvidere anbefales det, at man er meget opmærksom på de klassiske risikofaktorer. Andre indikationer for osteoporose-screening hos hiv-smittede personer bør følge retningslinjerne for den almindelige befolkning [2].

I nogle studier har man set på osteoporoseforebyggende behandling ved påbegyndelsen af antiretroviral behandling og fået interessante resultater [19, 29]. I et placebokontrolleret studie undersøgte man effekten af tilskud af calcium og D-vitamin ved påbegyndelsen af antiretroviral behandling. Man fandt, at forebyggende behandling med calcium og D-vitamin kunne reducere en del af det BMD-tab, som især ses i hofteregionen, når patienterne begynder at få antiretroviral behandling [29]. I et andet placebokontrolleret studie fandt man, at en enkelt infusion af 5 mg zoledronsyre ved påbegyndelsen af antiretroviral behandling forhindrede den inducerede knogleresorption [19].

PERSPEKTIVER

Der mangler fortsat forskning i ætiologi(erne) til osteoporose hos hiv-smittede personer, især i mekanismerne for det accelererede knogletab associeret med behandlingspåbegyndelse.

I et igangværende studie undersøges, om BMD-tabet ved initiering af antiretroviral behandling kan forhindres ved at behandle alle hiv-smittede personer med D-vitamin og calcium, \pm alendronat [30].

Vores forskergruppe er i gang med et studie i hiv og osteoporose, hvor hiv-smittede personer får udført DXA-skanning hvert andet år i ti år, og der måles en række biomarkører for knogleomsætning mhp. at afdekke patogenesen til knogleændringerne. Viden opnået i dette studie vil forhåbentlig kunne danne baggrund for vejledninger for, hvilke hiv-smittede personer der rutinemæssigt bør tilbydes DXA-skanning.

KONKLUSION

Hiv-smittede personer har en højere forekomst af lav

BMD og frakturer end baggrundsbefolkningen, hvilket blandt andet kan forklares ved lavere BMI og højere frekvens af rygning i denne gruppe. Nedsat BMD ses især hos de personer, som har haft svær immundefekt med hiv-associeret sygdom, inden de begynder at få antiretroviral behandling. Hos hiv-smittede personer, som er i stabil antiretroviral behandling, er det aldersrelaterede tab af knoglemasse i samme størrelsesorden som hos hiv-negative, men der ses accelereret fald i BMD i det første år, efter at de er begyndt på antiretroviral behandling.

Fremtidens forskning bør især fokusere på patogenesen til og forebyggelsen af det accentuerede fald i BMD i forbindelse med påbegyndelse af behandling.

Der bør generelt være fokus på den øgede risiko for osteoporose blandt hiv-smittede personer, og for mænd ≥ 50 år og postmenopausale kvinder bør tærsklen for DXA-skanning være lav. Hvis der konstateres osteoporose, kan patienterne tilbydes bisfosfonatbehandling efter de samme retningslinjer, som gælder for baggrundsbefolkningen.

SUMMARY

Maria Wessman, Nina Weis, Terese L. Katzenstein, Anne-Mette Lebech, Kristina Thorsteinsson, Ann-Brit Eg Hansen & Jens-Erik Beck Jensen:

Ugeskr Læger 2017;179:V05170420

The significance of HIV to bone mineral density
The life expectancy in well-treated HIV-infected persons approaches that of the general population, but HIV-infected persons have a greater incidence of fractures and osteoporosis. A decrease in bone mineral density is observed primarily during the first 1-2 years of antiretroviral therapy. Dual X-ray absorptiometry scan should be considered in HIV-infected men ≥ 50 years and postmenopausal women. In case of osteoporosis, bisphosphonate treatment should follow guidelines for the general population. Future research should focus on pathogenesis and prevention of bone density loss in HIV.

KORRESPONDANCE: Maria Wessman. E-mail: maria.krystyna.jakowlew.wessman@regionh.dk

ANTAGET: 13. juli 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 4. september 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Obel N, Omland LH, Kronborg G et al. Impact of non-HIV and HIV risk factors on survival in HIV-infected patients on HAART: a population-based nationwide cohort study. *PLoS One* 2011;6:e22698.
2. Bolland MJ, Grey A, Reid IR. Skeletal health in adults with HIV infection. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:63-74.
3. Mallon PWG. Aging with HIV: osteoporosis and fractures. *Curr Opin HIV AIDS* 2014;9:428-35.
4. Smit M, Brinkman K, Geerlings S et al. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis* 2015;15:810-8.
5. Fakta om knogleskørhed. <https://www.sst.dk/da/kampagner/knas-med-knoglerne/fakta> (13. mar 2017).
6. Dansk Endokrinologisk Selskab. NBV: osteoporose. www.endocrinology.dk/index.php/nbv/hovedmenu/3-calcium-og-knoglemetaboliske-sygdomme/3-osteoporose (13. mar 2017).

7. Hansen L, Mathiesen AS, Vestergaard P et al. A health economic analysis of osteoporotic fractures: who carries the burden? *Arch Osteoporos* 2013;8:126.
8. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS* 2006;20: 2165-74.
9. McGinty T, Mallon P. Protecting bone in long-term HIV positive patients receiving antiretrovirals. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2016;14:587-99.
10. Short C-ES, Shaw SG, Fisher MJ et al. Prevalence of and risk factors for osteoporosis and fracture among a male HIV-infected population in the UK. *Int J STD AIDS* 2014;25:113-21.
11. McGinty T, Mirmonsef P, Mallon PWG et al. Does systemic inflammation and immune activation contribute to fracture risk in HIV? *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:253-60.
12. Carr A, Grund B, Neuhaus J et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in untreated HIV infection: a substudy of the INSIGHT Strategic Timing of AntiRetroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015;16:137-46.
13. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL et al. Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015;61:572-80.
14. Kooij KW, Wit FWNM, Bisschop PH et al. Low bone mineral density in patients with well-suppressed HIV infection: association with body weight, smoking, and prior advanced HIV disease. *J Infect Dis* 2015; 211:539-48.
15. Ofotokun I, Titanji K, Vunnavu A et al. Antiretroviral therapy induces a rapid increase in bone resorption that is positively associated with the magnitude of immune reconstitution in HIV infection. *AIDS* 2016; 30:405-14.
16. van Vonderen MGA, Lips P, van Agtmael MA et al. First line zidovudine/lamivudine/lopinavir/ritonavir leads to greater bone loss compared to nevirapine/lopinavir/ritonavir. *AIDS* 2009;23:1367-76.
17. Duvivier C, Kolta S, Assoumou L et al. Greater decrease in bone mineral density with protease inhibitor regimens compared with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens in HIV-1 infected naive patients. *AIDS* 2009;23:817-24.
18. Brown TT, Moser C, Currier JS et al. Changes in bone mineral density after initiation of antiretroviral treatment with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine plus atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, or raltegravir. *J Infect Dis* 2015;212:1241-9.
19. Ofotokun I, Titanji K, Lahiri CD et al. A single-dose zoledronic acid infusion prevents antiretroviral therapy-induced bone loss in treatment-naive HIV-infected patients: a phase IIb trial. *Clin Infect Dis* 2016;63: 663-71.
20. Grant PM, Kitch D, McComsey GA et al. Low baseline CD4+ count is associated with greater bone mineral density loss after antiretroviral therapy initiation. *Clin Infect Dis* 2013;57:1483-8.
21. Moran CA, Weitzmann MN, Ofotokun I. The protease inhibitors and HIV-associated bone loss. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:333-42.
22. Tinago W, Cotter AG, Sabin CA et al. Predictors of longitudinal change in bone mineral density in a cohort of HIV-positive and negative patients. *AIDS* 2017;31:643-52.
23. Hansen A-BE, Gerstoft J, Kronborg G et al. Incidence of low and high-energy fractures in persons with and without HIV infection: a Danish population-based cohort study. *AIDS* 2012;26:285-93.
24. Triant VA, Brown TT, Lee H et al. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 3499-504.
25. Hoy J, Young B. Do people with HIV infection have a higher risk of fracture compared with those without HIV infection? *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:301-5.
26. Borges AH, Hoy J, Florence E et al. Antiretrovirals, fractures, and osteonecrosis in a large international HIV cohort. *Clin Infect Dis* 2017;64: 1413-21.
27. European AIDS Clinical Society. Guidelines 2016. www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html (20. jun 2016).
28. Brown TT, Hoy J, Borderi M et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Infect Dis* 2015;60:1242-51.
29. Overton ET, Chan ES, Brown TT et al. Vitamin D and calcium attenuate bone loss with antiretroviral therapy initiation: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:815-24.
30. McGinty T. Alendronate for prevention of antiretroviral therapy-associated bone loss (APART) Clin Trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02322099?term=APART&rank=2> (30. jul 2017).