

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

HIV-Infektion und Knochengewebe

Kühne Ch A, Heufelder AE

Hofbauer LC

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2002; 9 (2), 13-18

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

HIV-INFEKTION UND KNOCHENGEWEBE

Summary

Infection with the human immunodeficiency virus (HIV) or acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) may have adverse effects on any organ system. Because there is no cure for HIV infection, and because of ongoing new infection, the number of patients with HIV infection is still growing, especially in developing countries. Moreover, the advent of highly active antiretroviral therapy in conjunction with improved standard antiviral and antibiotic regimens has dramatically changed the clinical course of HIV infection,

resulting in prolonged survival in those with access to it. As the population of HIV-infected individuals grows and ages, diseases of bone and mineral metabolism may become increasingly apparent which may cause considerable mortality, morbidity, and impaired quality of life. In this article we review the spectrum of bone and mineral diseases in HIV infection and AIDS, discuss the mechanisms underlying their pathogenesis, and provide practical guidelines for prevention and treatment.

Tumor necrosis factor- α [TNF- α] zurückzuführen. Störungen der Osteoblasten- und Osteoklastenfunktion, des Kalziumstoffwechsels, der Parathormon (PTH) Funktion oder des Vitamin D-Systems sind häufige klinische Folgen [2]. Opportunistische oder neoplastische Veränderungen mit Beeinträchtigung des Knochen- und Mineralstoffwechsels sind bei fortgeschrittenen HIV-Infektionen ebenfalls relativ häufig. Für den Unfallchirurgen besonders wichtig ist die Tatsache, daß der menschliche Knochen nicht nur ein Angriffspunkt für das HIV ist, sondern auch ein Virus-Reservoir darstellt und bei einer Knochen transplantation zu einer Infektion des Empfängers bzw. des Operateurs führen kann [3]. Um eine optimale Versorgung und Lebensqualität HIV-Infizierter zu gewährleisten, ist eine frühe Diagnose und ein adäquates Therapiekonzept HIV-assoziierter Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels essentiell. Gleichfalls ist im Rahmen der Wiederherstellungschirurgie zu bedenken, daß die Transplantation allogenen Knochenmaterials ein Risiko einer HIV-Übertragung für den Empfänger darstellt. In diesem Artikel stellen wir das Spektrum Knochen-assoziierter Störungen bei HIV und AIDS dar und geben Richtlinien zur Prävention und Behandlung. Ferner diskutieren wir die Gefahren, welche die Transplantation allogenen Knochenmaterials im Rahmen der Wiederherstellungschirurgie mit sich bringen kann, und geben praktische Hinweise zu ihrer Vermeidung sowie zur Organisation einer Knochenbank.

ZUSAMMENFASSUNG

Infektionen mit dem HI-Virus bzw. AIDS können unterschiedliche Effekte auf die verschiedenen Organsysteme des Menschen haben. Da es zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine definitive Heilungsmöglichkeit für diese Erkrankung gibt, andererseits auch die Zahl der Neuinfektionen stetig steigt, wächst die Zahl derer, die sich mit dem Virus infizieren, weiter an. Zusätzlich ist es durch den Einsatz wirksamer antiviraler und antibiotischer Medikamente möglich geworden, den Krankheitsverlauf zu beeinflussen und die Überlebenszeit zu verlängern. Mit wachsender Zahl und zunehmendem Alter der Infizierten kann es aber auch zu einem Anstieg von Erkrankungen des Knochens und des Knochenstoffwechsels kommen. Hierdurch bedingt wird eine Zunahme der Mortalität, Morbidität und auch eine Einschränkung der Lebensqualität Infizierter resultieren. Im folgenden Artikel möchten wir daher das vielfältige Spektrum möglicher Knochen- und Knochenstoffwechselerkrankungen aufzeigen, ihre pathogenetischen Ursachen besprechen und das diagnostische bzw. therapeutische Vorgehen bei verschiedenen HIV-assozierten Symptomen erläutern.

EINLEITUNG

Infektionen mit dem humanen Immunodefizienz-Virus (HIV) sowie das Vollbild AIDS haben unterschiedliche Effekte auf verschiedene Organsysteme des menschlichen Körpers. Da es derzeit noch keine Aussicht auf eine definitive Heilung dieser globalen Erkrankung gibt und eine Verringerung neu auftretender HIV-Infektionen nicht zu verzeichnen ist, wächst weltweit die Anzahl der HIV-Infizierten weiter [1]. Darüber hinaus führte die Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in Verbindung mit verbesserten antiviralen und antibiotischen Behandlungsschemata zu einer Verzögerung der Krankheitsprogression, was eine weitere Zunahme der HIV-Prävalenz mit sich bringt [1]. Im folgenden Artikel diskutieren wir Störungen des Knochen- und Mineralstoffwechsels, die im Rahmen einer HIV-Infektion auftreten können. Diese Verminderungen sind prinzipiell auf eine direkte Interaktion zwischen dem HIV und Zellen des Knochens und Knochenmarks (Fibroblasten, Endothelzellen, Stromazellen, Osteoblasten) sowie auf eine chronische Aktivierung von T-Lymphozyten mit verminderter Zytokin-Produktion (Interleukin-1 [IL-1],

ZELLULÄRE EFFEKTE AUF DEN KNOCHENSTOFFWECHSEL

Effekte auf Osteoblasten

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, daß die latente Persistenz einer HIV-Infektion in Stromazellen des Knochenmarks

sowie eine damit assoziierte Änderung des Zytokin-Milieus zu erheblichen Veränderungen des Knochenmarks mit nachfolgender Panzytopenie führen kann [4, 5]. Ob das HIV in der Lage ist, auch reife Osteoblasten zu infizieren, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Von Mellert et al. [6] wird über eine Infektionsrate von 1–5 % berichtet, die in einer Studie von Toneguzzi et al. [7] allerdings nicht bestätigt werden konnte. Unabhängig davon, welche Zellen im einzelnen durch das HIV infiziert werden, stellen Osteoblasten ein nicht-lymphoides Ziel einer latenten HIV-Infektion dar. Knochengewebe muß daher prinzipiell als Reservoir für das Virus mit der Möglichkeit einer HIV-Übertragung durch Fremdknochen angesehen werden. Hieraus ergeben sich verschiedene Konsequenzen für den Umgang mit allogenen Knochen, der im Rahmen von Transplantationen in der Wiederherstellungschirurgie verwendet wird.

Effekte auf Osteoklasten

Direkte Effekte von HIV auf Osteoklasten konnten bislang nicht nachgewiesen werden. Eine persistierende HIV-Infektion und Episoden opportunistischer Infektionen führen zur chronischen Aktivierung von T-Lymphozyten und Produktion eines proinflammatorischen Zytokin-Milieus (Erhöhung von TNF- α und IL-1) [8]. Neuere Untersuchungen zeigen, daß aktivierte T-Zellen in der Lage sind, über die Produktion des Receptor activator of nuclear factor (NF)- κ B ligand (RANKL) funktionell aktive Osteoklasten zu induzieren [9]. RANKL kontrolliert über eine Steigerung der Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten und eine Hemmung der Osteoklastenapoptose den Knochenstoffwechsel und steigert die Knochenresorption.

Effekte auf biochemische Knochenstoffwechsel-Marker

Der Einfluß von HIV auf biochemische Marker der Knochenresorption

und -bildung wurde bereits in verschiedenen Studien untersucht. Serrano et al. [10] konnten eine Erniedrigung der Serumkonzentration des Osteokalzins – eines biochemischen Markers der Knochenneubildung – bei HIV-Patienten nachweisen. Mit Progression der HIV-Infektion kam es zu einem weiteren Absinken dieses Markers, der somit positiv mit der Zahl CD4-positiver Zellen korreliert [10]. Eine geringfügig erniedrigte Serumkonzentration des Kollagen-Typ 1 Propeptid (PIPC) – ebenfalls ein Markerprotein des Knochenaufbaus – konnte von McNurian belegt werden [11]. Die größte Studie zu dieser Fragestellung wurde von Aukrust durchgeführt [12], der übereinstimmend mit Serrano und McNurian ebenfalls eine Erniedrigung der Osteokalzin-Serumkonzentration fand; darüber hinaus konnten Erhöhungen der Serumspiegel von C-Telopeptid (einem Marker der Knochenresorption) nachgewiesen werden [12]. Die Einleitung einer antiretroviralen Therapie zur Reduktion der Viruslast führt gleichsam zu Veränderungen der C-Telopeptid- und Osteokalzin-Konzentration in oben beschriebener Weise [12].

Knochendichteveränderungen

Über Veränderungen der Knochendichte bei HIV-Patienten existieren nur wenige Studien. Paton et al. berichten über eine erniedrigte lumbale Knochendichte bei HIV-Infizierten im Vergleich zu einer nicht-infizierten, gleichaltrigen Kontrollgruppe. Eine Veränderung der Gesamt-Knochendichte konnte jedoch nicht nachgewiesen werden [13]. In zwei weiteren kleineren Studien mit je 22 bzw. 16 Patienten im Alter von durchschnittlich 28 bzw. 21–37 Jahren konnten dagegen keine Unterschiede bezüglich der Knochendichte von HIV-Infizierten und Nicht-Infizierten festgestellt werden [10, 14]. Es ist jedoch zu bedenken, daß die hier untersuchte Population vorwiegend aus jungen Erwachsenen besteht, die sich zumeist in der Lebensphase der

maximalen Knochendichte (peak bone mass) befinden und somit eine deutlich niedrigere Osteoporose-Inzidenz aufweisen. Mit einem Anstieg osteoporotischer Frakturen muß aber gerechnet werden, wenn die aktuell untersuchte, noch junge Population HIV-Infizierter älter wird. Interessanterweise wurde in einer jüngst erschienen Studie von Tebas et al. [15] der Gebrauch von Protease-Inhibitoren als ein Risikofaktor für eine reduzierte Knochenmasse identifiziert. Unter 112 untersuchten Personen hatten Anwender von Protease-Inhibitoren ein 2,2-fach erhöhtes relatives Risiko für die Entwicklung einer Osteopenie bzw. Osteoporose [15].

SKELETTALE KNOCHEN- VERÄNDERUNGEN BEI HIV

HIV-assoziierte Infektionen und Tumoren

Über direkte skeletale Veränderungen im Rahmen einer HIV-Infektion gibt es kaum Daten. Meist handelt es sich hierbei um HIV-assoziierte Infektionen und Tumoren, wobei die skelettalen Läsionen meist Ausdruck disseminierter Erkrankungsstadien sind [16]. Zu den HIV-assoziierten, osteotropen Tumoren zählen in erster Linie das Non-Hodgkin-Lymphom und das Kaposi-Sarkom, die für 16 % bzw. 4 % der muskuloskelettalen Veränderungen bei HIV-Patienten verantwortlich sind [16]. Beide manifestieren sich gewöhnlich durch Osteolysen, wobei Lymphome aufgrund ihrer Fähigkeit zur Expression der 1 α -Hydroxylase zusätzlich mit einer Hyperkalziämie assoziiert sein können [17]. Zu den seltenen Ursachen osteolytischer Läsionen zählen der metastatische Riesenzelltumor und das nicht-sekretorische Plasmozytom. Differentialdiagnostisch vom Kaposi-Sarkom abzugrenzen sind muskuloskelettale bakterielle Infektionen. In einer großen systematischen Untersuchung an 45 HIV-positiven Patienten mit mus-

kuloskelettalen Beschwerden konnte bei jedem sechsten eine bazilläre Angiomatose – infolge einer Infektion mit *Rochalimaea henselae* oder *Rochalimaea quintana* – als Ursache nachgewiesen werden [16].

EXTRASKELETTALE EFFEKTE EINER HIV-INFEKTION AUF DEN KNOCHENSTOFFWECHSEL

Parathormon-System

Störungen des PTH-Systems bei einer HIV-Infektion sind meist infektiöser oder tumoröser Ätiologie [18], Folge verminderter PTH-Sekretion [19] oder einer relativen PTH-Resistenz [20]. Extrapulmonale Manifestationen einer Cytomegalievirus (CMV)- oder *Pneumocystis carinii*-Infektion mit Infiltration und Zerstörung der Nebenschilddrüsen sind Raritäten [18]. Nebenschilddrüsenzellen exprimieren einen dem CD4-Molekül strukturell verwandten Rezeptor [21], der es dem HIV offenbar erleichtert, diese Zellen bevorzugt zu befallen.

Vitamin D-System

Die Hauptursache einer Hypokalzämie bei HIV-Infektionen ist die verminderte Produktion und Aktivität des 1,25-Dihydroxycholecalciferol [1,25(OH)₂D₃] [22]. Die Erniedrigung der 1,25(OH)₂D₃-Serumkonzentrationen korreliert eng mit der Schwere der Erkrankung und ist vermutlich Folge einer unzureichenden 1 α -Hydroxylierung [23]. Mit Progression der Infektion kommt es zu steigenden Konzentrationen von TNF- α bei nur noch kaum nachweisbaren 1,25(OH)₂D₃-Serumkonzentrationen [24]. Haug et al. [23] werteten die bei HIV häufig erhöhten TNF- α - [25], Phosphat- [26] und Prolaktin-Serumkonzentrationen [27] sowie die partielle PTH-Resistenz [28] als wesentliche Ursachen für die reduzierte 1 α -Hydroxylase-Aktivität. Anhand von *in vitro*-Studien konnte

gezeigt werden, daß TNF- α durch eine Abnahme der Vitamin D-Rezeptoren auf osteoblastischen Zellen eine partielle Vitamin D-Resistenz hervorrufen kann [29]. Selten, aber von verschiedenen Autoren beschrieben, kann es im Rahmen einer HIV-Infektion zu einer exzessiven extrarenalen 1 α -Hydroxylierung und konsekutiv verstärkten 1,25(OH)₂D₃-Synthese kommen [17, 30–32].

Hyperkalzämie

Eine Hyperkalzämie wurde von Peter et al. [19] in einer Untersuchung an 66 Patienten bei insgesamt 2,9 % (2 von 66) der Fälle gefunden. Die Ursache einer Hyperkalzämie bei HIV ist meist infektiöser, granulomatöser oder neoplastischer Natur oder Folge von Medikamenten (Tabelle 1).

Hypokalzämie

Schwere Hypokalzämien HIV-Infizierter wurden unter verschiedenen medikamentösen Therapieverfahren berichtet (Tabelle 1) [26]. Die am häufigsten in diesem Zusammenhang berichtete Substanz ist Foscarnet, welches bei der Therapie von CMV-Infektionen eingesetzt wird [33] und durch Komplexbildung mit ionisiertem Kalzium zu schweren, bisweilen auch letalen Hypokalzämien führen kann. Milde Formen der Hypokalzämie wurden vereinzelt bei der Gabe von Trimethoprim-Sulfamethoxazol (10%) oder Pentamidin im Rahmen einer *Pneumocystis carinii*-Pneumonie (15%) beobachtet [34].

HIV-INFEKTION UND ALLOGENE KNOCHENTRANSPLANTATION

HIV-Übertragung in der Unfallchirurgie

In der Tumor- und Wiederherstellungschirurgie, der Unfallchirurgie wie auch bei rekonstruktiven Eingriffen im Mund-, Kiefer- und Gesichtsbereich kann es im Rahmen von Transplantationen allogenen Knochens zur Übertragung einer HIV-Infektion kommen. Aufgrund der beschränkten Verfügbarkeit autogenen Knochens (ausgedehnte Eingriffe, Vor-Operationen) ist der Einsatz von Allografts häufig unumgänglich. Das Center for Disease Control (CDC) berichtete 1988 erstmalig einen Fall einer durch Knochenübertragung verursachten HIV-Infektion [35]. Im Rahmen einer elektiven Wirbelsäulen-Operation erhielt eine Frau allogenen Knochen eines damals nicht als HIV-Infizierten diagnostizierten Spenders. Weitere Berichte über Knochentransplantatbedingte HIV-Infektionen sind von Simonds [36] und Schrott [37] beschrieben. Daß durch das HIV nicht nur ein Befall von Lymphozyten, sondern auch von Knochen (-gewebe) möglich ist, konnte 1989 durch Knochenkulturversuche von Buck et al. belegt werden [3]. Merz et al. wiesen in Co-Kultivierungsversuchen das HIV ebenfalls im Knochen HIV-infizierter Personen nach [38]. Werden spezielle Techniken der Untersuchung im Vorfeld der Knochenspende be-

Tabelle 1: Mögliche Ursachen HIV-assoziiierter Hyper- und Hypokalzämien

Hyperkalzämie	Hypokalzämie
<ul style="list-style-type: none"> • CMV • <i>Pneumocystis carinii</i> • <i>Mycobacterium avium</i> intracellulare • <i>Cryptococcus neoformans</i> • <i>Coccidioides immitis</i> • Lymphome 	<ul style="list-style-type: none"> • Foscarnet • Trimethoprim-Sulfamethoxazol • Pentamidin
<p>Medikamente</p> <ul style="list-style-type: none"> • Foscarnet • Humanes Wachstumshormon 	

achtet, liegt das errechnete Risiko einer durch Transplantation allogenen Knochenmaterials übertragenen HIV-Infektion bei etwa 1:1000000.

Vom wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer wurden daher 1996 gültige Richtlinien zum Führen einer Knochenbank erlassen [39]. Diese wurden kürzlich überarbeitet und liegen nun in einer allgemein verbindlichen Fassung vor [40]. Die Tauglichkeit allogenen Spenderknochens ist hiernach durch Anamnese, Untersuchungs- und Laborbefunde ärztlich zu beurteilen und zu dokumentieren (Tab. 2). Trotz aufwendiger Screeningmethoden und korrekter Spenderanamnesen ist eine vollständige Transplantatsicherheit hinsichtlich einer HIV-Übertragung naturgemäß nicht gegeben.

DIAGNOSTISCHES UND THERAPEUTISCHES VORGEHEN

Knochendichte

Eine generelle Knochendichte-Messung als Routineuntersuchung HIV-infizierter Patienten ist nicht erforderlich. An erster Stelle sollte die körperliche Untersuchung und eine detaillierte individuelle Anamnese stehen. Dem Skelettsystem ist hierbei besondere Aufmerksamkeit zu schenken und das persönliche Risiko osteoporotischer Frakturen sollte gerade bei HIV-Infizierten evaluiert werden. Erst wenn sich zusätzliche Risikofaktoren für eine Osteoporose, wie z. B. Hypogonadismus, Therapie mit Protease-Inhibitoren, finden, empfehlen wir die Bestimmung biochemischer Knochenmarker und die Messung der Knochendichte.

Elektrolytstörungen

Hypokalzämie: Tetanien, Muskelkrämpfe sowie elektrokardiographische Veränderungen (QT-Zeit-Verlängerung) sind bei HIV-Infizierten

Hinweise auf einen symptomatischen Hypoparathyroidismus oder eine Hypokalzämie, wie sie in allen Stadien der HIV-Infektion auftreten können. Laborchemische Bestimmungen der Kalzium-, Phosphat- und PTH-Konzentrationen sollten dann durchgeführt werden. Wird der klinische Verdacht bestätigt, ist unverzüglich mit der Substitution von Kalzium (und ggf. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) unter engmaschiger Elektrolytkontrolle zu beginnen.

Hyperkalzämie: Hyperkalzämische Episoden können durch forcierte Diurese (mit einem Schleifendiuretikum und 6 l freier Flüssigkeit/Tag) und in schweren Fällen durch die Gabe von Bisphosphonaten oder Glukokortikoiden beherrscht werden. Ist die Ursache medikamentös bedingt, sollte die Applikation des betreffenden Medikaments umgehend unterbrochen und eine Normalisierung der Serumelektrolytkonzentration abgewartet werden. Eine besonders engmaschige Laborkontrolle der Kalzium-Serumkonzentration ist unseres Erachtens besonders bei der Therapie mit Focarnet erforderlich. Bei Infektionen oder Neoplasien des Skelettsystems mit begleitenden Hyperkalzämien steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Symptome des Patienten, eine schnelle Diagnose-sicherung sowie eine Knochenbiopsie, stellen bei der Therapie HIV-assozi-

ierter Infektionen und Neoplasien die Basis der weiteren Behandlung dar.

KNOCHENTRANSPLANTATION

Die aktuell gültigen Richtlinien des wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer zur Knochenspende wurden bereits erwähnt (Tab. 2). Danach ist ein Knochentransplantat erst freizugeben, wenn 6 Monate nach Knochenentnahme das Ergebnis des zweiten HIV-Tests negativ ist. Ist eine Zweitestung nicht durchführbar, muß ein validiertes Verfahren zur HIV-Inaktivierung zum Einsatz kommen. In den vergangenen Jahren sind daher verschiedene Sterilisationsverfahren (z. B. Ozon, Cialit, Ethylenoxid, Kryobehandlung, Gamma-Strahlung) zur Inaktivierung von HIV auf ihre Tauglichkeit getestet worden [41–45]. Bislang kann allerdings keines der genannten Verfahren ohne Vorbehalte empfohlen werden. So führen Ozon, Cialit und Kälte zu keiner kompletten HIV-Inaktivierung. Ethylenoxid wurde vom BGA als karzinogen eingestuft, und die zur Inaktivierung notwendigen Strahlendosen können derzeit nur an Zentren mit eigener strahlentherapeutischer Abteilung erzeugt werden. Eine sichere und zugleich praktikable Anwendungsmethode zur

Tabelle 2: Auszug aus den Ausschlußkriterien, aufgestellt vom wiss. Beirat der Bundesärztekammer

Kriterien, die zum temporären oder endgültigen Ausschluß eines Spenders führen

- Anamnese für eine Protozoonose, Syphilis, Hepatitis, HIV, Malaria u.a.
- Behandlung mit humanen Hypophysenhormonen
- Familiäres Auftreten der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit
- Dura- oder Corneatransplantate
- Anamnestische Hinweise einer malignen Grunderkrankung
- Alkohol-, Medikamenten- und/oder Rauschgiftsucht
- Kontakt mit Risikopersonen für HBV, HCV, HIV
- Tollwutimpfung
- Erhalt von Fremdblut (-komponenten), Plasmaderivat und Hyperimmunglobulinen in den vergangenen 6 Monaten
- Stichverletzung der Haut durch blutkontaminierte Injektionsnadeln
- Verabreichung von Lebendsera
- Tod durch Vergiftung
- Künstliche Beatmung > 3 Tage vor Feststellung des Todes

HIV-Inaktivierung wurde bislang nur von v. Garrel durch Verwendung eines thermischen Desinfektionssystems [46] beschrieben (100%ige Transplantatsicherheit im viralen, bakteriellen und fungalen Bereich). Letztendlich wird das Procedere bei der Knochen-spende aber oftmals durch die Größe des zu überbrückenden Defekts bestimmt. So werden in der Tumor-chirurgie entsprechend des Defekts häufig Knochen von Multiorganspendern eingesetzt, die aus o.g. Gründen ein hohes Maß an Sicherheit aufweisen. Dementsprechend herrscht zum augenblicklichen Zeitpunkt noch Uneinigkeit, welche(s) Verfahren standardmäßig zur Inaktivierung eingesetzt werden sollen. Dies beruht einerseits auf der unterschiedlichen Infrastruktur der jeweiligen Krankenhäuser und Zentren, andererseits fehlen eindeutige Richtlinien durch die Bundesärztekammer. Diese bestehen zwar für das Führen einer Knochen-bank, nicht aber für die Gewinnung, Asservierung und mögliche Maßnahmen zur Virussicherheit/-inaktivierung. Eine Erweiterung der bestehenden Richtlinien wäre hierbei wünschenswert.

SCHLUSSFOLGERUNG

Das humane Immundefizienz-Virus (HIV) beeinflusst auf verschiedene Art und Weise Struktur und Stoffwechsel des Knochens. Veränderungen des Zytokin-Milieus wie auch direkte skelettale Schädigungen durch HIV-assoziierte Infektionen und Tumoren gehören hierzu ebenso wie Störungen des Parathormon- oder Vitamin D-Systems. Folgen dieser Veränderungen sind teils lebensbedrohliche Hypo- und/oder Hyperkalzämien, die auch als Medikamenten-Nebenwirkung auftreten können. Der menschliche Knochen ist nicht nur Virusziel, sondern auch Erregerreservoir. Chirurgische Eingriffe, bei denen die Notwendigkeit einer Transplantation von fremdem Knochengewebe besteht, stellen damit eine potentielle Gefahr

einer HIV-Infektion dar. Die gültigen Richtlinien zur Knochen-spende sind daher zu implizieren, um das gegenwärtige Übertragungsrisiko zu minimieren.

Literatur:

1. Fauci AS. The AIDS epidemic. Considerations for the 21st century. *N Engl J Med* 1999; 341: 1046–50.
2. Hofbauer LC, Heufelder AE. Endocrine implications of human immunodeficiency virus infection. *Medicine* 1996; 75: 262–78.
3. Buck BE, Resnick L, Shah SM, Malinin TI. Human immunodeficiency virus cultured from bone. Implications for transplantation. *Clin Orthop* 1989; 251: 249–53.
4. Wickramasinghe SN, Beatty C, Shiels S, Tomlinson DR, Harris JR. Ultrastructure of the bone marrow in HIV infection: evidence of dyshaemopoiesis and stromal cell damage. *Clin Lab Haematol* 1991; 14: 213–29.
5. Sun NC, Shapshak P, Lachant NA, Hsu MY, Sieger L, Schmid P, Beall G, Imagawa DT. Bone marrow examination in patients with AIDS and AIDS-related complex (ARC). Morphologic and in situ hybridization studies. *Am J Clin Pathol* 1989; 92: 589–94.
6. Mellert W, Kleinschmidt A, Schmidt J, Festl H, Emier S, Roth WK, Erle V. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *AIDS* 1990; 4: 527–35.
7. Toneguzzi S, Lisignoli G, Monaco MC, Pozzi C, Bertolini V, Belvedere O, Degrossi A, Facchini A. Osteoblastic cell lines are not susceptible to HIV-1 infection. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1995; 71: 275–9.
8. Fauci AS. Host factors and the pathogenesis of HIV-induced disease. *Nature* 1996; 384: 529–34.
9. Kong Y-Y, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, Capparelli C, Li J, Elliott R, McCabe S, Wong T, Campagnuolo G, Moran E, Bogoch ER, Van G, Nguyen LT, Ohashi PS, Lacey DL, Fish E, Boyle WJ, Penninger JM. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1996; 402: 304–9.
10. Serrano S, Marinosa ML, Soriano JC, Rubies-Prat J, Aubia J, Coil J, Bosch J, Del Rio L, Vila J, Goday A, Nacher M. Bone remodeling in human immunodeficiency virus-1 infected patients. A histomorphometric study. *Bone* 1995; 16: 185–91.
11. McNurian MA, Garlick PJ, Frost RA, Decristofaro KA, Lang CH, Steigbigel RT, Fuhrer J, Gelato M. Albumin synthesis and bone collagen formation in human immunodeficiency virus-positive subjects: Differential effects of growth hormone administration. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83: 3050–5.
12. Aukrust P, Haug CJ, Ueland T, Lien E, Müller F, Espevik T, Bollerslev J, Froland SS. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency

cy virus infection: Indication of normalization of the bone remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 145–50.

13. Paton MJ, Macallan DC, Griffin GE, Pazianas M. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 30–2.
14. Hernandez Quero J, Ortego Centeno N, Munoz-Torres M, Martinez Perez MA, Higuera Torres-Puchol JM. Alterations in bone turnover in HIV-positive patients. *Infection* 1993; 21: 220–2.
15. Tebas P, Powderly WG, Clixton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SIL, Yarasheski KE. Accelerated bone and mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 63–7.
16. Steinbach LS, Tehranzadeh J, Fieckenstein JL, Vanarthos WJ, Pais MJ. Human immunodeficiency virus infection. musculoskeletal manifestations. *Radiology* 1993; 186: 833–8.
17. Al Tawfiq JA, Cushing HE. Hypercalcemia as an early sign of lymphoma in a patient with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *South Med J* 1999; 92: 924–6.
18. Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE, Blumenfeld W, Davis RL, Smuckler EA, Beckstead M. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *J Am Med Assoc* 1984; 252: 1152–9.
19. Peter SA. Disorders of serum calcium in acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Med Assoc* 1992; 84: 626–8.
20. Zaloga GP, Chernow B. The multifactorial basis for hypocalcemia during sepsis. Studies of parathyroid hormone-vitamin D axis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 36–41.
21. Heliman P, Karisson-Parra A, Klareskog L, Ridefelt P, Bjerneroth G, Rastad J, Akerstrom G, Juhlin C. Expression and function of a CD4-like molecule in parathyroid tissue. *Surgery* 1996; 120: 985–92.
22. Kuehn EW, Anders HJ, Bogner JR, Obermaier J, Goebel FD, Schöndorff D. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. *J Intern Med* 1999; 245: 69–73.
23. Haug C, Müller F, Aukrust P, Froland SS. Subnormal serum concentration of 1,25-vitamin D in human immunodeficiency virus infection: correlation with degree of immune deficiency and survival. *J Infect Dis* 1994; 169: 889–93.
24. Wharton JM, Coleman DL, Wofsy CB, Luce JM, Blumenfeld W, Hadley WK, Ingram-Drake L, Volberding PA, Hopewell PC. Trimethoprim-sulfamethoxazole or pentamidine for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. A prospective randomized trial. *Ann Intern Med* 1986; 105: 37–44.
25. Aukrust P, Liabakk NB, Moller F, Lien E, Espevik T, Froland SS. Serum levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and soluble TNF receptors in human immunodeficiency virus type 1 infection – correlations to clinical, immunologic, and virologic parameters. *J Infect Dis* 1994; 169: 420–4.

26. Perazella MA, Brown E. Electrolyte and acid-base disorders associated with AIDS: an etiologic review. *J Gen Intern Med* 1994; 9: 232–6.
27. Coodley GO, Loveless MO, Nelson HD, Coodley MK. Endocrine function in the HIV wasting syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 46–51.
28. Grinspoon SK, Bilezikian JP. HIV disease and the endocrine system. *N Engl J Med* 1992; 327: 1360–5.
29. Mayur N, Lewis S, Catherwood BD, Nanes MS. Tumor necrosis factor decreases 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in osteoblastic ROS 17/2.8 cells. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 997–1003.
30. Ahmed B, Jaspan JB. Hypercalcemia in a patient with AIDS and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Am J Med Sci* 1993; 306: 313–6.
31. Aly ES, Baig M, Khanna D, Baumann MA. Hypercalcemia: a clue to *Mycobacterium avium* intracellular infection in a patient with AIDS. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 227–8.
32. Adams JS, Fernandez M, Gacad MA, Gill PS, Endres DB, Rasheed S, Singer FR. Vitamin D metabolite-mediated hypercalcemia and hypercalciuria in patients with AIDS- and non-AIDS-associated lymphoma. *Blood* 1989; 73: 235–9.
33. Youle MS. Severe hypocalcemia in AIDS patients treated with foscarnet and pentamidine. *Lancet* 1998; 331: 1455–6.
34. Shah GM, Alvarado P, Kirschenbaum MA. Symptomatic hypocalcemia and hypomagnesemia with renal magnesium wasting associated with pentamidine therapy in a patient with AIDS. *Am J Med* 1990; 89: 380–2.
35. Centers for Disease Control. Transmission of HIV through bone transplantation. *JAMA* 1998; 260: 2487–8.
36. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL, Coleman TR, Bottenfield S, et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *New Engl J Med* 1992; 326: 726–32.
37. Schratt HE, Regel G, Kiesewetter B, Tscherne H. HIV-Infektion durch kältekonservierte Knochentransplantate. *Unfallchirurg* 1996; 99: 679–84.
38. Merz H, Rytik G, Müller WEG, Röder W. Bestimmung einer HIV-Infektion im menschlichen Knochen. *Unfallchirurg* 1991; 94: 47–9.
39. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. *Dt Arztebl* 1996; 93: A2166–A2171.
40. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. *Dt Arztebl* 2001; 98: B859–B864.
41. Röder W, Müller WEG, Merz H. Ist Ozon zur Sterilisierung HIV-infizierter Knochen geeignet? *Unfallchirurg* 1991; 94: 50–1.
42. Röder W, Müller H, Müller WEG, Merz H. HIV infection in human bone. *J Bone Jt Surg* 1992; 74B: 179–80.
43. Hallfeldt KKJ, Kessler S, Puhlmann M, Mandelkow, Schweiberer L. Der Einfluß verschiedener Sterilisationsverfahren auf die osteoinduktiven Eigenschaften demineralisierter Knochenmatrix. *Unfallchirurg* 1992; 95: 313–8.
44. Campbell DG, Li P. Sterilization of HIV with irradiation. relevance to infected bone allografts. *Aust NZ J Surg* 1999; 69: 517–21.
45. Knaepler H, Koch F, Bugany H. Untersuchungen zur HIV-Inaktivierung in allogenen Knochentransplantaten durch chemische Desinfektion und radioaktive Bestrahlung. *Unfallchirurgie* 1992; 18: 1–6.
46. Garrel T v, Knaepler H, Gürtler L. Untersuchungen zur Inaktivierung von HIV-1 in humanen Femurköpfen durch Verwendung eines thermischen Desinfektionssystems (Lobator SDA). *Unfallchirurg* 1997; 100: 375–81.

Korrespondenzadresse:

*Dr. med. Christian A. Kühne
Klinik und Poliklinik für Unfall-
chirurgie, Operatives Zentrum II
Universität Essen
D-45122 Essen, Hufelandstraße 55
E-mail: Christian.Kuehne@uni-essen.de*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)