

Der Einfluss einer Vitamin D3 Supplementierung auf die Knochendichte bei Patienten mit Neurofibromatose Typ1

Frieling, Isolde¹, Claudia Schnabel², Kimberly Jett³, Jan M. Friedman³, Hans-Peter Kruse¹, Victor Mautner⁴

¹ Osteoporosezentrum Hamburg-Neuer Wall, Hamburg, Germany,

² Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für klin. Chemie, Hamburg, Germany, ³ Department of Medical Genetics, University of British Columbia, and Child & Family Research Institute, Vancouver, Canada, ⁴ Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Klinik f. Neurologie, Hamburg, Germany

Einleitung:

Neurofibromatose Typ 1 ist eine autosomal dominante Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:3000. Kernkriterien zur Diagnosestellung sind Cafe-au-lait Flecken, axilläres und inguinales Freckling, Optikusgliome und Lisch-Knötchen der Regenbogenhaut. Charakteristisch für die Erkrankung sind kutane Neurofibrome, kognitive Beeinträchtigungen und ossäre Manifestationen. Bei der Mehrzahl der NF1 Betroffenen besteht ein signifikanter Vitamin D3 Mangel und eine entsprechende Knochendichteminderung. Eine erhöhte Frakturrate ist beschrieben. Die vorliegende Studie überprüft den Effekt der Vitamin D Substitution auf die Knochendichte der Betroffenen.

Material und Methoden:

Wir untersuchten 25-OH-Vitamin D, PTH, Calcium, knochenspezifische alkalische Phosphatase im Blut und Desoxypyridinolin Crosslinks im Urin bei 35 Erwachsenen mit NF1, 12 Männer und 23 Frauen, Alter 32-63 Jahre. 19 Patienten erhielten die Vitamin D Supplementierung für zwei Jahre, 6 Patienten erhielten die Supplementierung für ein Jahr und 10 Patienten erhielten auf eigenen Wunsch keine Supplementierung. Die Supplementierung wurde entsprechend des Bedarfs angepasst (zwischen 1000 und 3400 IE/Tag), so dass der Spiegel oberhalb eines Wertes von 30 µg/l lag. Zusätzlich erhielten die Patienten eine Calcium Supplementierung von 600 mg Calcium täglich. Die Knochendichte wurde nach einem Jahr und nach zwei Jahren gemessen und die Knochenumbauparameter mindestens alle 6 Monate kontrolliert.

Tabelle 1: Charakteristika der NF Typ 1 Patienten und Laborwerte vor Beginn der Vitamin D Supplementation

	Nicht Behandelt	Alle behandelten Patienten	Therapie für 1 Jahr	Therapie für 2 Jahre
Alter	47.5 ± 9.2 (n= 10)	44.0 ± 7.0 (n=25)	45.0 ± 6.5 (n=6)	43.6 ± 7.4 (n=19)
Geschlecht				
Männlich	2	10	3	7
Weiblich	8	15	3	12
Anzahl von behandelten Patienten				
1 Jahr	0	25	6	0
2 Jahre	0	19	0	19
Durchschnittliche BMD T score				
Hüfte	-1.0 ± 0.8 (n= 9)	-1.1 ± 0.9 (n= 25)	-1.4 ± 0.9 (n= 6)	-1.0 ± 0.9 (n=19)
LWS	-0.9 ± 0.9 (n= 10)	-1.5 ± 1.4 (n= 23)	-2.3 ± 1.3 (n= 6)	-1.2 ± 1.3 (n=17)
PTH (ng/l)	73.1 ± 15.8 (n= 4)	65.7 ± 34.4 (n= 11)	74.9 ± 22.6 (n=3)	62.6 ± 38.2 (n=9)
25-Hydroxycholecalciferol (µg/l)	10.0 ± 6.8 (n= 7)	10.0 ± 5.0 (n= 22)	12.1 ± 5.4 (n= 5)	9.4 ± 4.9 (n=17)
Serum Calcium (mmol/l)	2.3 ± 0.1 (n= 7)	2.3 ± 0.1 (n= 21)	2.3 ± 0.1 (n= 5)	2.3 ± 0.9 (n=16)
Knochen Alkalische Phosphatase (µg/l)	9.0 ± 3.2 (n= 5)	9.1 ± 4.4 (n= 13)	11.5 ± 3.6 (n= 5)	7.6 ± 4.4 (n= 8)
Desoxypyridinolin Crosslinks im Urin (nmol/mmol Kreatinin)	6.3 ± 1.9 (n= 6)	6.7 ± 1.7 (n= 16)	6.8 ± 2.7 (n= 5)	6.6 ± 1.2 (n= 11)
Calcium im Urin (mmol/l)	4.2 ± 1.1 (n= 6)	4.4 ± 2.7 (n= 16)	5.5 ± 2.2 (n= 5)	3.9 ± 2.8 (n= 11)

Ergebnisse:

Bei den behandelten Patienten konnte im Vergleich zu den nicht behandelten der physiologische Mineralverlust sowohl an der Hüfte (p=0,01) als auch an der LWS (p=0,05) gebremst werden (Tabelle 2). Dabei waren die Unterschiede vor allem an der Hüfte um so größer, je länger die Therapie dauerte (Tabelle 3). Es gab eine negative Korrelation im Laufe der Therapie von 25-Hydroxycholecalciferolspiegeln zu PTH. Es gab keine Geschlechtsunterschiede.

Tabelle 2: Unterschiede im DXA Vergleich ohne Therapie/mit Therapie

	Unbehandelt n= 10	Behandelt n= 25	p-Wert
ΔT score Hüfte	-0.14 ± 0.1	-0.02 ± 0.1	0.01
ΔT score LWS	-0.30 ± 0.2	-0.05 ± 0.5	0.05

^a= Mann-Whitney U; Δ-Veränderung (pro Jahr)

Tabelle 3: Unterschiede des Mineralgehalts an der LWS und Hüfte in den verschiedenen Behandlungsgruppen

	Unbehandelt n=10	Behandelt für 1 Jahr n= 6	Behandelt für 2 Jahre n= 19	p-Wert ^a
ΔT score Hüfte	-0.14 ± 0.1	-0.08 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.02
ΔT score LWS	-0.30 ± 0.2	0.18 ± 0.9	-0.13 ± 0.2	0.14

^a= Kruskal Wallis Test; Δ- Veränderung (pro Jahr) ± SD

Zusammenfassung:

Eine Vitamin D Supplementierung stabilisiert die Knochendichte bei erwachsenen NF1 Patienten im Vergleich zu den nicht behandelten. Aufgrund dieser Studie ist die Vitamin D3 Behandlung der NF1 Patienten zur Behandlung der verminderten Knochendichte indiziert. Eine multinationale Studie ist in Vorbereitung um diese Untersuchungsergebnisse zu verifizieren.

Gefördert: Durch Bundesverband Neurofibromatose