

Osteoporose: Diagnose und Therapiemonitoring mit Markern

■ Autor

Dr. Lukas Bestmann
Spezialist FAMH für klinische Chemie

■ Einführung

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist, mit der Folge vermehrter Knochenbrüchigkeit. Osteoporosen können generalisiert oder lokal auftreten. Es ist die häufigste Knochenerkrankung im höheren Lebensalter und wird damit für den Hausarzt immer relevanter.

Die klinisch bedeutsamste Folge einer Osteoporose ist die Häufung von Schenkelhals-, Vorderarm- und Wirbelfrakturen. Ab einem Alter von 75 Jahren beträgt das 10-Jahres-Frakturrisiko für Schenkelhalsfrakturen auch ohne zusätzliche Risikofaktoren über 20%. Schenkelhalsfrakturen haben eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 10 - 20%.

Die *primäre Osteoporose* ist am häufigsten (95%) und betrifft in 80% postmenopausale Frauen. 30% aller Frauen entwickeln nach der Menopause eine klinisch relevante Osteoporose. Im Alter von über siebzig Jahren nimmt dann die *senile Osteoporose* bei beiden Geschlechtern stetig zu. Zur primären Osteoporose zählt man die idiopathische Osteoporose junger Menschen (selten), die postmenopausale Osteoporose (Typ 1-Osteoporose) sowie die senile Osteoporose (Typ 2-Osteoporose).

Die *sekundären Osteoporosen* sind seltener (5%) und betreffen endokrine Störungen (Hypercortisolismus, Hypogonadismus, Hyperthyreose), Malabsorptionsyndrom mit verminderter Calcium- und Vitamin D-Zufuhr, Immobilisation sowie iatrogene oder medikamentöse Faktoren wie Langzeittherapien mit Kortikosteroiden oder Heparin. Rheumatoide Arthritis und Morbus Crohn können mit einer Osteoporose assoziiert sein.

■ Diagnose

Die Diagnosefindung gliedert sich in Anamnese / Klinik (Knochenschmerzen, Spontanfraktur, Rundrücken, Gibbusbildung und Körpergrößenabnahme) sowie Risikofaktoren (Tabelle 1). Mittels DXA-Osteodensitometrie wird die Flächendichte des Knochenmineralgehaltes gemessen. Bei erniedrigten DXA-Werten sollte folgendes Labor-Basisprogramm ergänzend angefordert werden: Differentialblutbild, BSG, CRP, Calcium, Phosphat, GGT, AP, Kreatinin, Elektrophorese, TSH_{basal}, 25-(OH)-Vit. D, Homocystein. Zur weiteren Differentialdiagnose wird das Panel entsprechend ergänzt, z. B. durch PTH, Testosteron, FSH, LH, Estradiol, etc. Die Diagnose einer primären Osteoporose ist eine Ausschlussdiagnose.

■ Tabelle 1

Klinische Risikofaktoren, die in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht mit einem signifikant erhöhten Frakturrisiko assoziiert sind.

Frauen Männer	< 50 J < 60 J	50-60 J 60-70 J	> 60 J > 70 J
Wirbelfraktur(en)	+(D)	+(A)	+(A)
Orale Glukokortikoide ≥ 5,0 mg/d Prednisolonäquivalent, ≥ 3 Monate	+(A)	+(A)	+(A)
Cushing-Syndrom	+(B)	+(B)	+(A)
Primärer Hyperparathyreodismus	+(B)	+(B)	+(B)
Hypogonadismus (auch vorzeitige Menopause < 42 Jahre)	+(D)	+(B)	+(B)
Therapie mit Glitazonen bei Frauen		+(D)	+(A)
Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr		**	+(A)
Therapie mit Aromatasehemmern		**	+(A)
Antiandrogene Therapie		**	+(A)
Rheumatoide Arthritis		**	+(A)
Proximale Femurfraktur eines Elternteils			+(A)
Untergewicht (BMI < 20)			+(A)
Nikotinkonsum			+(A)
Multiple Stürze (mehr als 1 x in letzten 12 Monaten)			+(A)
Immobilität (kann ohne fremde Hilfe nicht ins Freie)			+(A-B)
Diabetes mellitus Typ 1			+(A)
TSH-Werte < 0,3 mU/l			+(B)

** Einzelfallentscheidung; siehe www.SVGO.ch; A, B, C, D: Evidenzgrade
+ Indikation für diagnostische Intervention (DXA), evt. zusätzliche Laboruntersuchungen

(Quelle: Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose, www.SVGO.ch)

■ Therapie der Osteoporose

Man unterscheidet zwischen Kausaltherapien, symptomatischen Therapien und medikamentösen Therapien. Kausaltherapien sind z.B. Testosteron-Substitution bei Hypogonadismus oder Reduktion der Kortikosteroid-Therapie. Unter symptomatische Therapien fallen Allgemeinmassnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe wie das Vermeiden von Risikofaktoren oder sturzfördernden Medikamenten. Zudem sollen Vitamin D- und Calcium-Zufuhr optimiert werden.

Zur medikamentösen Therapie der Osteoporose stehen Medikamente mit folgenden Wirkungen zur Verfügung:

- Hormonartige Wirkung: Calcium und Vitamin D, HRT (Hormonersatztherapie), SERMs (Selektive Oestrogen-Modulatoren: Raloxifen)
 - Antiresorption: Calcitonin, Bisphosphonate, RANK-Ligand-Antikörper
 - Anabole Wirkung: PTH (1-34), Fluoride
 - Zweifach-Effekte: Strontium-Ranelat, Kombinationen
- Je nach Befund wird der Patient mit einem oder mehreren Präparaten behandelt. Die Behandlung der Osteoporose ist äusserst langwierig und braucht vom behandelnden Arzt wie vom Patienten Geduld, Aufmunterung, Compliance und gewisse „Erfolgskontrollen“ zur Motivation. In dieser Hinsicht sind Knochenmarker wie P1NP und β -CrossLaps (CTX) gut geeignet.

■ **Charakterisierung der „Knochenmarker“**

Man unterscheidet zwischen Markern für den Knochenaufbau (Formation) und Knochenabbau (Resorption). Die Formationsmarker stammen im wesentlichen aus dem Stoffwechsel der Osteoblasten, die Resorptionsmarker aus dem der Osteoklasten.

Zu den *Formationsmarkern* gehören die knochen-spezifische alkalische Phosphatase, das äusserst instabile Osteocalcin sowie die N- und C-terminalen Propeptide des Kollagens Typ 1 (P1NP, P1CP).

Zu den *Resorptionsmarkern* gehören die freien CrossLinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin, gemessen als Gesamtkonzentration und als freie Fraktion (nicht zu verwechseln mit CrossLaps!), das Degradationsprodukt β -CrossLaps (CTX) aus dem C-terminalen Kollagen Typ 1, das N-terminale Kollagen Typ 1 und dessen Degradationsprodukte sowie Typ 1 C-terminales Telozeptid. Weitere Resorptionsmarker mit geringerer therapieüberwachender Bedeutung sind die Tartrat-resistente saure Phosphatase und BSP (Bone Sialoprotein).

Zur Therapiekontrolle genügen ein Formations- und ein Resorptionsmarker mit hoher Spezifität. Wir empfehlen als Marker des Knochenaufbaus P1NP und als Marker des Knochenabbaus β -CrossLaps.

■ **Therapiemonitoring**

Die Knochenmarker ersetzen die bekannten Imaging-Methoden DXA und CT nicht. Jedoch widerspiegeln sie Veränderungen im Knochenformationsprozess innerhalb weniger Wochen und können den Arzt in der Therapiewahl und den Patienten in seiner Compliance bestätigen resp. unterstützen. Unumgänglich ist dabei die Basiswertmessung (Baseline) der Marker zu Beginn der Therapie. Die Abweichung der Marker zur gemessenen Baseline gibt Aufschluss über Erfolg resp. Misserfolg einer Therapie.

Serum- resp. Blutmarker sind im Praxismanagement etwas einfacher zu handhaben als Urinmarker und geben in diesem Falle ein weniger verzerrtes Bild als die Urinmarker, weil die circadianen Rhythmen weniger stochastisch ausfallen. Zur Steigerung der Aussagekraft sind die Blutentnahmen morgens, nüchtern und immer zur gleichen Zeit durchzuführen. Die DXA-Messung ist dennoch alle 2 Jahre durchzuführen.

■ **Interpretation**

Drei Monate nach Therapiestart ist eine Bestimmung der Knochenmarker aus dem Blut zur Abschätzung des Behandlungserfolgs indiziert (Abbildung 1).

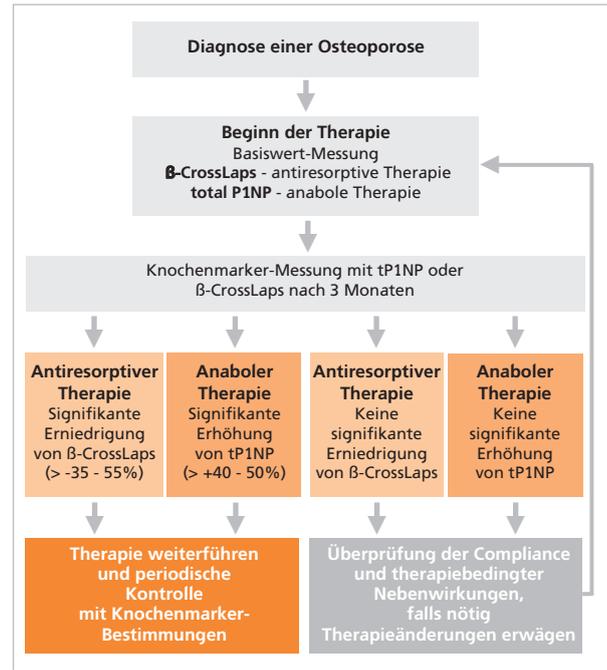
■ **Untersuchungsmaterial und Haltbarkeit**

Probenentnahme immer nüchtern, morgens.

Test	Probenstabilität		
P1NP	Alle Materialien (EDTA- Plasma, Heparin-Plasma oder Serum): 24h bei 15 - 20°C, 5 Tage bei 4 - 8°C oder 6 Monate bei -20°C		
CTX	EDTA- Plasma (1. Wahl)	Heparin-Plasma	Serum
	24h bei 15 - 25°C	24h bei 15 - 25°C	8h bei 15 - 25°C
	8 Tage bei 4 - 8°C	24h bei 4 - 8°C	8h bei 4 - 8°C

■ **Abbildung 1**

Algorithmus zur Überwachung anaboler oder anti-resorptiver Therapien mittels Knochenmarkern



Adaptiert aus Quelle: Roche Diagnostics, Schweiz, Broschüre Knochenstoffwechsel-Marker in der Osteoporose

■ **Tarife**

Bezeichnung	Position	Preis CHF
P1NP (Prokollagen Typ 1)	1622.00	65
CTX (β -CrossLaps, Telopeptide)	1691.00	37

■ **Literatur**

Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose (www.svgo.ch)
National Kidney Foundation (www.kidney.org)
Lippuner K et al. Osteoporos Int 2010; 21:381-389
Rizzoli R et al. Schweiz Med Forum 2008; 8 (Suppl.45):1-11
Informationsportal Osteoporose (www.osteoporose.com)

■ **Informationen**

Dr. Lukas Bestmann
Spezialist FAMH für klinische Chemie 071 227 44 01
Dr. med. Matthias Kaelin
Spezialist FAMH für klinische Immunologie 071 227 44 44

■ **Redaktion**

Dr. med. Matthias Kaelin, Medical Loyalty Unilabs
Prof. em. Raymond Auckenthaler, Medizinischer Direktor