



BIOSCIENTIA

Medizin. Labor. Service.

Fachinformation

Osteoporose-Diagnostik

Die Laboruntersuchungen bei Osteoporose



Ausgewählte Labordiagnostik als wertvolle Unterstützung in der Betreuung von Osteoporose-Patienten.

Darum Geht's

- Bei diagnostizierter Osteoporose beziehungsweise auffälligem Befund der Knochendichtemessung empfiehlt die DVO-Leitlinie Osteoporose ein Basislabor zur Prüfung der wichtigsten laborchemisch erfassbaren Risikofaktoren.
- Das Basislabor dient vor allem dazu, sekundäre Osteoporoseursachen und andere Osteopathien wie zum Beispiel die Osteomalazie auszuschließen.
- Spezielle Osteoplasten- und Osteoklastenmarker sind hilfreich für das Therapiemonitoring und die Compliancekontrolle.

Epidemiologie der Osteoporose

Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung. In Deutschland sind insgesamt ca. 4-6 Millionen Menschen betroffen, davon 80 % Frauen.

Mit fortschreitender Osteoporose kommt es zu einem erhöhten Frakturrisiko. Im Laufe ihres Lebens erleiden etwa 40 % aller Frauen und ca. 10-15 % aller Männer eine Fraktur, davon gehen schätzungsweise 50-90 % aller Frakturen der Frauen und 30-70 % aller Frakturen der Männer ohne Unfalltrauma auf eine Osteoporose zurück.

Hüftgelenknahe Frakturen gehen mit einem Mortalitätsrisiko von 20-25 % in den ersten sechs Monaten einher. Zudem folgt darauf häufig eine Pflegebedürftigkeit und somit eine starke Einschränkung der Lebensqualität [1].

Auch aus ökonomischer Sicht ist die Entwicklung von Strategien zur Prävention der Osteoporose von großer Wichtigkeit: Die Kosten werden in Deutschland jährlich auf 5,4 Milliarden Euro an direkten und indirekten Kosten geschätzt.

Basislabor zur Differenzialdiagnostik

Nach derzeit gültigem Stand der DVO-Leitlinien (Dachverband für Osteologie) zur postmenopausalen, senilen und glucocorticoid-induzierten Osteoporose werden in der Basisdiagnostik – bestehend aus Anamnese, klinischem Befund und einer DXA-Knochendichte-

messung – bei gesicherter Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko (z. B. Vorliegen einer Fraktur oder sehr niedriger Knochendichte (T-Wert < -2.0 in der DXA-Messung)) in der basalen Labordiagnostik beim Mann > 50 Jahren und der postmenopausalen Frau empfohlen (Tab. 1) [1]:

- Calcium
- Phosphat
- AP
- Gamma-GT
- Creatinin
- BSG
- CRP
- Eiweißelektrophorese
- TSH
- Blutbild

Die primäre Osteoporose zeigt zunächst keine Auffälligkeiten im Basislabor.

LABORPARAMETER	DAMIT VERBUNDENE FRAGESTELLUNGEN
Serum-Calcium	Erkennen eines primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus, Hyper- oder Hypocalcämie, Malabsorption, Hypercalcämie als Kontraindikation für mehrere Osteoporosemedikamente
Serum-Phosphat	Erhöht bei sekundärem Hyperparathyreoidismus und bei Niereninsuffizienz Stadium IV, vermindert bei Malabsorption.
Alkalische Phosphatase	Erhöht bei Osteomalazie bei Verminderung möglicher Hinweis auf das Vorliegen einer Hypophosphatasie
Gamma-GT	Zur Differenzialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung, Hinweis auf Zöliakie oder Alkoholismus (Sturzrisiko)
Creatinin-Clearance z. B. MDRD-Formel	Frage Niereninsuffizienz, renale Osteopathie höhergradige, Niereninsuffizienz als Kontraindikation für verschiedene Medikamente
BSG/C-reaktives Protein	Differenzialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten, entzündlich rheumatische Erkrankungen
Serum-Eiweißelektrophorese ggf. Immunfixation	Erkennen von Hinweisen für ein Multiples Myelom oder eine systemisch inflammatorische Erkrankung
Blutbild	Hinweise auf entzündliche und maligne Erkrankungen oder Zöliakie
TSH	Erkennen einer Hyperthyreose endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen
Serum Natrium (Optional)	Wenn erniedrigt erhöhtes Risiko für vertebrale und nicht vertebrale Frakturen
ggf. 25(OH) Vitamin D *	Werte unter 20 ng/ml bzw. 30 ng/ml vermeiden, entsprechend Vitamin D substituieren
ggf. Knochenresorptionsmarker Beta-CrossLaps (CTX) ** Pyridinoline im Urin	Hoher Knochenabbau als Fraktursache nach der Menopause
ggf. Testosteron beim Mann	Testosteronmangel

TAB. 1 Basislabor bei gesicherter Osteoporose nach DVO-Leitlinie

* Wiederholung dieser Werte im Winterhalbjahr zwischen Januar und April empfohlen.

** Blutentnahme für diesen Parameter morgens nüchtern zwischen 7:30 und 8:30 Uhr.

LABORPARAMETER	DAMIT VERBUNDENE FRAGESTELLUNGEN
Calciumausscheidung im 24h-Urin	Erkennen einer Hyperkalziurie oder Hypokalziurie (24h-Urin)
Kadmiumbestimmung im Urin	Bei unklaren Fällen von Osteoporose oder Verdacht auf eine erhöhte Exposition kann ein Kadmiumbestimmung im Urin erwogen werden.
Parathormon *	Erkennen eines primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus

TAB. 2 Erweitertes Basislabor bei gesicherter Osteoporose

* Wiederholung dieser Werte im Winterhalbjahr zwischen Januar und April empfohlen.

Beta-Crosslaps - Marker für die Knochenabbaurate

Für die Beurteilung der aktuellen Knochenabbaurate wird auch heute noch häufig ausschließlich die Knochendichtemessung herangezogen. Veränderungen in der Knochensubstanz sind hier allenfalls durch 2 Messungen in längerem Abstand erkennbar.

Die heute verfügbaren, spezifischen Knochenabbaumarke zeigen eine veränderte Knochenabbaurate jedoch schon frühzeitig an. So können z. B. die bei der Knochenresorption freigesetzten C-Telopeptide mit Hilfe spezifischer Antikörper im Blut, mit der sogenannten Beta-CrossLaps-Methode, nachgewiesen werden.

Im Gegensatz zu den Pyridinolin-Crosslinks, die nur im Urin gemessen werden können, können die Beta-CrossLaps im Serum bestimmt werden. Das verringert die Fehlerquote durch die einfachere Präanalytik und sie ist, besonders in der niedergelassen Praxis, besser nutzbar.

Der Nachweis der Beta-CrossLaps eignet sich:

- zur Risikoabschätzung des künftigen Knochenmasseverlustes von unbehandelten postmenopausalen Frauen [2,3,4]
- zum Nachweis eines erhöhten Kollagenabbaus [5,6,7,8]
- zum Monitoring einer antiresorptiven Osteoporose-Therapie [7,8,9]

In mehreren klinischen Studien konnte gezeigt werden:

- Schon 1–3 Monate nach Therapiebeginn konnte ein signifikanter Abfall der Beta-CrossLaps beobachtet werden [6,7,9,10,11,12]
- Der Konzentrationsabfall ist abhängig von der Dosierung und Wirksamkeit der Therapie [6]
- Zwischen Abfall der Beta-CrossLaps und Zunahme der Knochendichte besteht eine Korrelation, die die Vorhersage einer signifikanten Knochendichte-Zunahme ($\geq 3\%$) nach 2 Jahren mit 90%iger Sicherheit ermöglicht [2,4,6,7,8,12]

Präanalytik

Blutentnahme morgens nüchtern zwischen 7:30 und 8:30 Uhr. Es besteht eine erhebliche zirkadiane Rhythmik, daher ist der Entnahmzeitpunkt wichtig.

- Strenge Nüchternentnahme, der Patient darf vor der Blutentnahme nur Wasser trinken (keinen Kaffee oder Tee, keine zuckerhaltigen Getränke)!
- Am Vorabend ab 20:00 Uhr vorzugsweise keine schwer verdaulichen Mahlzeiten.
- Für Langzeituntersuchungen ist die Probenahme immer unter gleichen Bedingungen wie bei der Erstprobe durchzuführen, da die Beta-CrossLaps-Konzentration im Serum in gewissem Maß einem zirkadianen Rhythmus unterliegt.

Probenmaterial

Serum (nüchtern) gefroren, Blut zentrifugieren, Serum einfrieren und tiefgefroren versenden. Ist sichergestellt, dass die Probe innerhalb von 8 Stunden im Labor ist, kann die Proben ungefroren versendet werden.

Probenstabilität

- Raumtemperatur 8 Stunden
- Gefroren (-20°C) 3 Monate

Einsatz von Knochenstoffwechsellmarkern in der Diagnostik und Therapieüberwachung

Die ergänzende Bestimmung eines Knochenaufbau- oder Osteoblastenmarkers (z. B. knochenspezifische alkalische Phosphatase (Ostase/BAP) oder Osteocalcin) und eines Knochenabbau- oder Osteoklastenmarkers (z. B. Beta-CrossLaps (CTX) oder Desoxypyridinolin/Tumorpatienten) ist besonders hilfreich [13, 14].

1. vor Therapie und 4-6 Wochen nach Therapiestart zum Therapiemonitoring als Wirkungsnachweis und zur Überwachung der Compliance
 - a) Wirkungsnachweis
 - b) Compliancekontrolle
2. unter einer Bisphosphonattherapie generell zum Langzeit-Monitoring unter der mehrjährigen Therapie.

Die Wirksamkeit einer antiresorptiven Therapie (Hormonersatz, Bisphosphonate etc.) ist gegeben, wenn der Serumspiegel der Beta-CrossLaps 4 Wochen, spätestens jedoch 24 Wochen, nach Therapiebeginn um mindestens 40 % im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn abgenommen hat.

Falls kein Ausgangswert vor Therapiebeginn vorliegt, so sollte der Serumspiegel der Beta-CrossLaps bei antiresorptiv wirksamer Therapie < 0,6 ng/ml sein. Der Konzentrations-Abfall des Markers ist wirkstoff- und dosisabhängig [3,4,12].

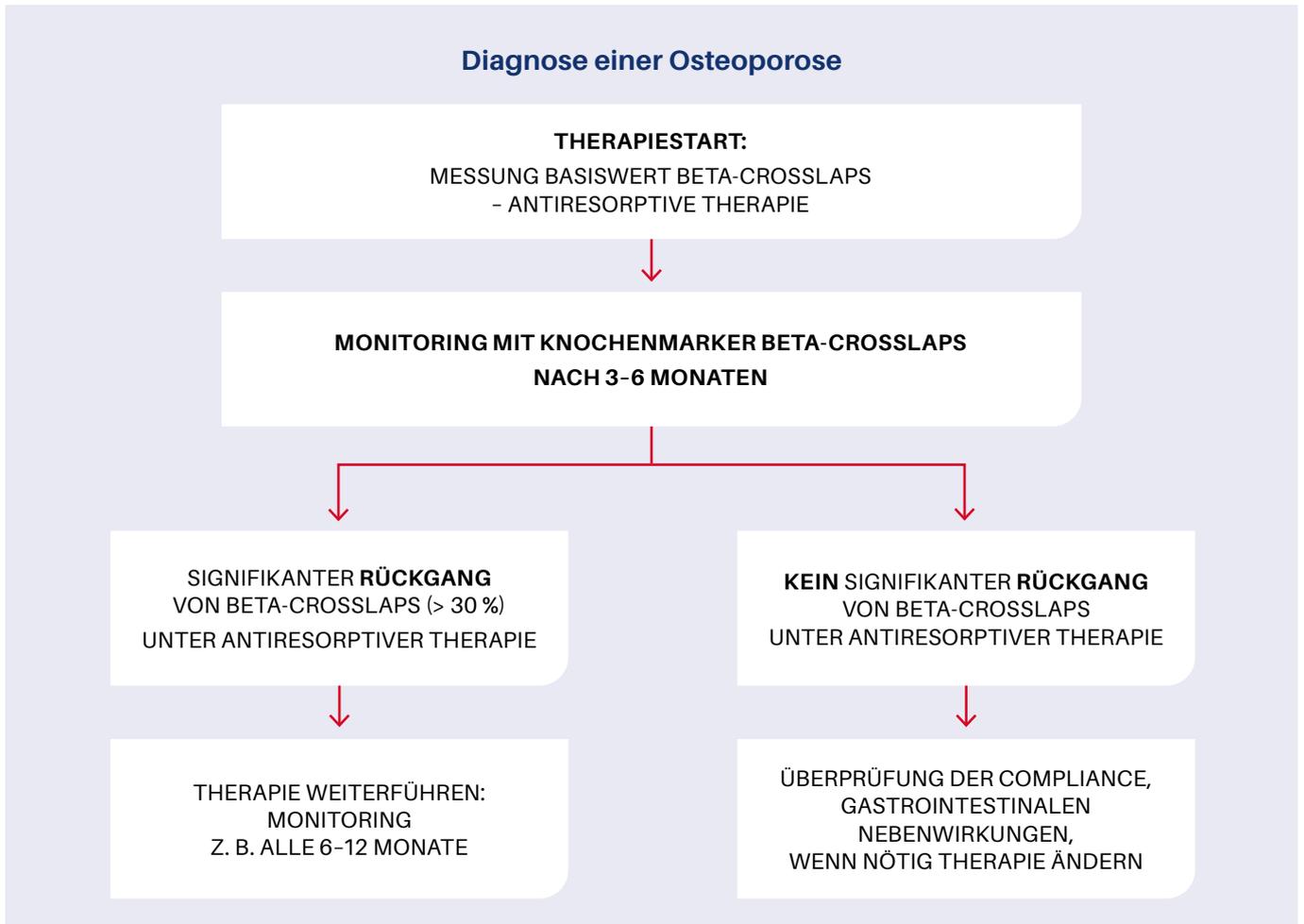


ABB. 1 Therapiemonitoring-Schema mit Beta-CrossLaps [19, 20]



ABB. 2 Verlauf Beta-CrossLaps unter antiresorptiver Therapie [19, 22]

Abgrenzung der sekundären Osteoporose zur primären Osteoporose

Eine Osteoporose, die dominant und kausal mit bestimmten Erkrankungen oder Konditionen verknüpft ist, wird als sekundäre Osteoporose bezeichnet, wobei die Grenzen zwischen einem Risikofaktor und einer sekundären Osteoporose fließend sein können.

Mit zunehmender Kenntnis der pathogenetischen Faktoren, die den Knochenschwund verursachen, sowie mit zunehmend sorgfältigerer Untersuchung wird die Diagnose einer „sekundären Osteoporose“ immer häufiger gestellt.

Vor allem bei Jugendlichen, prämenopausalen Frauen, Männern und postmenopausalen Frauen mit rasch verlaufendem Knochenschwund ist eine rationelle Suche nach zugrunde liegenden Erkrankungen bzw. knochenschädigenden Medikamenten indiziert.

Das frühe Aufspüren einer Grundkrankheit noch im Stadium einer präklinischen Osteoporose erlaubt mit den heutigen therapeutischen Möglichkeiten nicht nur eine Normalisierung der Knochenstruktur

und des Frakturrisikos, sondern auch eine gezielte Therapie der die Osteoporose auslösenden Ursache.

Im Zentrum der Diagnostik sekundärer Osteoporosen steht weiterhin die DXA-Messung im Zusammenspiel mit den vielfältigen bildgebenden Verfahren der Radiologie sowie den klinischen, laborchemischen und bioptischen Zusatzbefunden.

Neben der Fehlernährung können einige endokrinologische Erkrankungen wie der Hypogonadismus, Hyperthyreose, Akromegalie, Nebenniereninsuffizienz, Hyperparathyreoidismus, Cushing-Syndrom und Diabetes mellitus Typ I an der Entstehung einer sekundären Osteoporose beteiligt sein.

Junge magersüchtige Patienten (Anorexia nervosa) zeigen häufig Schäden des Knochenmarks (Knochenmarködem mit Zytopenien) und des Skellets (Osteoporose) [15].

Bedeutung der Labordiagnostik

- Die Labordiagnostik hat eine besondere Bedeutung bei der Abklärung der Ursachen und ist somit ein zentrales Hilfsmittel für eine zielgerichtete Therapie.
- Pathologische Werte des Calcium- und Parathormonspiegels im Serum müssen nach standardisierten diagnostischen Algorithmen hinsichtlich der Pathogenese weiter abgeklärt werden.
- Testosteronmangel ist neben dem Nikotinabusus der wichtigste Risikofaktor bei der Entstehung der Osteoporose des Mannes.
- Insulinmangel bei Typ-I-Diabetes mellitus führt zu einem erhöhten Knochenabbau und gleichzeitig zu einer verminderten Produktion von Kollagen (diabetische Osteomyelopathie).

Therapiekonzept bei sekundären Osteoporosen

Die Festlegung einer maßgeschneiderten Behandlung sekundärer Osteoporosen beruht auf folgenden diagnostischen Informationen:

- Messung der Knochendichte der LWS und Hüfte (DXA)
- Nachweis von Frakturen (Röntgen; evtl. CT, MRT)
- Beurteilung der Knochenresorption (CTX) und Knochenformation (Knochen-AP/Ostase, Osteocalcin)
- Beurteilung des Vitamin D-Stoffwechsels (25(OH) Vitamin D und evtl. (1,25)OH Vitamin D im Serum)
- Nachweis einer Osteomalazie (Ostase, Hypokalzämie, Looser-Umbauzonen, Knochenschmerzen)
- Nachweis eines sekundären Hyperparathyreoidismus (Hypokalzämie, Parathormon, röntgenologische Zeichen, evtl. Fibroosteoklasie in der Knochenbiopsie) [15]
- Weiterführende sinnvolle Labordiagnostik

Mit der Bestimmung von Parathormon sollte großzügig verfahren werden, da man insbesondere bei älteren Menschen einen ansonsten bis dahin asymptomatischen primären Hyperparathyreoidismus finden kann.

Noch häufiger findet man eine Erhöhung des Parathormons bei einem zu Grunde liegenden Vitamin D-Mangel (sekundärer Hyperparathyreoidismus).

Vor allem bei älteren Menschen sollte daher auch ein Vitamin D-Mangel durch Bestimmung des 25(OH) Vitamin D ausgeschlossen werden, da bei Werten < 20 ng/ml es schon zu einer vermehrten Mobilisation von Calcium aus dem Knochen kommen kann und deshalb vor allem auch im Winter durch exogene Zufuhr (z. B. 800-2000 Einheiten pro Tag, Oktober bis April, ab 50. Lj. lebenslanglich) Serumspiegel > 30 ng/ml angestrebt werden sollten [13,14,16].

Ca. 60% der Bevölkerung sind von zu niedrigen Vitamin D-Spiegeln betroffen [5, 6]. Vor diesem Hintergrund sollte die 25(OH) Vitamin D-Untersuchung auch bei jüngeren Menschen in Betracht gezogen werden.

Eine Zufuhr von 1000 mg Calcium täglich mit der Nahrung ist ausreichend. Nur, wenn die empfohlene Calcium-Zufuhr mit der Nahrung nicht erreicht wird, sollte eine Supplementierung durchgeführt werden. Die tägliche Gesamtzufuhr aus Nahrungscalcium und Supplementen sollte 1500 mg nicht überschreiten [1].

Literatur

1. DVO-Leitlinie 2017 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. www.dv-osteologie.de
2. Winnefeld, D. Beta-CrossLaps (CTX) - Biomarker zur Unterscheidung von schnellem und normalem Knochenstoffwechsel bei postmenopausalen Frauen. Osteoporose & Rheuma Aktuell. 2/03: 38-40.
3. Garnero P et al. Evaluation of a fully automated serum assay for c-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. ClinChem 2001; 47: 694-702
4. Garnero P et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. Journal of Bone and Mineral Research; 1999; 14: 1614-1621
5. Okabe, R et al. Clinical Evaluation of the Elecsys Beta- CrossLaps Serum Assay, a New Assay for Degradation Products of Type I Collagen C-Telopeptides. Clinical Chemistry 47:8 1410-1414 (2001).
6. Guillemand, JA et al. Different acute responses of serum type I collagen telopeptides, CTX, NTX and ICTP, after repeated ingestion of calcium. Clinica Chimica Acta 337 (2003) 35-41.
7. Christgau, S et al. Serum CrossLaps for Monitoring the Response in Individuals Undergoing Antiresorptive Therapy. Bone Vol. 26, No. 5, 2000: 505-511.
8. Rosen, HN et al. Serum CTX: A New Marker of Bone Resorption That Shows Treatment Effect More Often Than Other Markers Because of Low Coefficient of Variability and Large Changes with Bisphosphonate Therapy. Calcif Tissue Int (2000) 66: 100-103.
9. Günther, Ch et al. Biomarker in der Rehabilitation der Osteoporose (Rehabimos). Osteoporose & Rheuma Aktuell, 1/03, S. 12-13.
10. Qvist, P et al. Circadian Variation in the Serum Concentration of C-terminal Telopeptide of Type I Collagen (Serum CTX): Effects of Gender, Age, Menopausal Status, Posture, Daylight, Serum Cortisol, and Fasting. Bone Vol. 31 No. , 2002: 57-61.
11. Schmidt-Gayk, H. Marker des Knochenstoffwechsels. MedReport, Nr. 5, S. 11, 2003.
12. Delmas PD et al. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. Osteoporos Int 2000; Suppl.6: 66-76
13. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon M, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30.
14. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
15. Cavalier et al.: Vitamin D: current status and perspectives. Clin Chem Lab Med 47 (2): 120-127 (2009).
16. G. Hart et al.: Measurement of Vitamin D Status: Background, Clinical use, and Methodologies. Clin. Lab.; 52:335-343 (2006).
17. F. Holick: Resurrection of Vitamin D deficiency and rickets. The Journal of Clinical Investigation. 2062-2072 (2006).
18. L. Thomas in L. Thomas Labor und Diagnose S. 403-410; 8. Auflage (2012).
19. Neisen U. Eine Entdeckungsreise - Möglichkeiten zur individuellen Osteoporose-Therapiebegleitung mit Knochenmarkern, Vortrag Roche 07.02.2012.
20. Adaptiert nach Brown JP et al. Clinical Biochemistry 2009
21. Schlemmer A et al. Eur J Endocr 1999;140: 332-37
22. Adaptiert nach Tanko LB et al. Bone 2003



BIOSCIENTIA

Medizin. Labor. Service.

LABOR NETZWERK

Akkreditierte Diagnostik aus den Bereichen Laboratoriumsmedizin, Mikrobiologie und Humangenetik steht Ihnen an unseren Standorten ebenso zur Verfügung wie unser umfangreiches Servicepaket.

