

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Die Bedeutung des
Knochenstoffwechsel-Biomarker in
der Osteologie 2012**

Obermayer-Pietsch B

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskeletale Erkrankungen*

2013; 20 (Sonderheft 1), 4-9

Homepage:

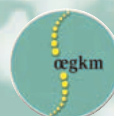
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**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

Die Bedeutung der Knochenstoffwechsel-Biomarker in der Osteologie 2012*

B. Obermayer-Pietsch

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Moleküle aus unterschiedlichen Knochenstoffwechselwegen – so genannte „Knochenbiomarker“ – identifiziert. Sowohl Serum und Plasma als auch Harnanalysen werden für klinische Messungen des Knochenstoffwechsels herangezogen, wobei die Genauigkeit und Nutzerfreundlichkeit Blutproben deutlich bevorzugt. Die systemische Messbarkeit dieser Labormarker außerhalb des Knochens dient dabei als Basis für einen aktuellen „Schnappschuss“ des Knochenstoffwechsels.

Die Bedeutung der Knochenbiomarker 2012 liegt in der zunehmend ganzheitlichen Betrachtung von Knochenerkrankungen, wobei einzelne morphologische Messungen wie die Dual-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) nicht mehr als einzige Methode zur Knochenbeurteilung herangezogen werden. Eine internationale Standardisierung der wichtigsten Knochenmarker zur besseren Vergleichbarkeit ist bereits im Laufen. Eine vereinfachte technische Umsetzung soll in den nächsten Jahren auch weniger spezialisierte Labors und Point-of-Care-Tests einschließen, wobei

neue Erkenntnisse aus der Präanalytik von Bedeutung sind. Ob sich Knochenbiomarker in Zukunft weiter durchsetzen werden, hängt allerdings nicht nur von wissenschaftlichen und medizintechnischen, sondern auch von ökonomischen und demographischen Umständen ab.

Schlüsselwörter: Knochenstoffwechsel, Formation, Resorption, Biomarker, Stabilität, Interpretation

Résumé: Importance des marqueurs biologiques du métabolisme osseux dans l'ostéologie 2012. De nombreuses molécules issues de différentes voies du métabolisme osseux – connues sous le nom de « biomarqueurs de l'os » – ont été identifiées au cours des dernières années. Pour les mesures cliniques du métabolisme osseux, non seulement des analyses sériques et plasmatiques sont mises à contributions, mais aussi des analyses urinaires. Cependant, la précision et la facilité d'utilisation des analyses sanguines sont nettement privilégiées. La dispersion systémique des ces marqueurs sert de base à leur mesures biochimiques four-

nissant ainsi une image réelle du métabolisme osseux.

L'importance des biomarqueurs de l'os 2012 est basée sur une nouvelle vision plus holistique des maladies osseuses où les mesures morphométriques telles que DXA (« dual energy X-ray absorptiometry ») ne sont plus les seules façons de déterminer les caractéristiques de l'os. Une standardisation internationale des mesures de biomarqueurs pour fournir des résultats fiables est déjà en cours. La faisabilité technique pour une meilleure utilisation des laboratoires sera une grande question dans les années à venir, afin d'impliquer moins de laboratoires spécialisés ou des analyses point-of-care, y compris une meilleure connaissance des états précliniques. Les conditions scientifiques et techniques, mais aussi économiques et démographiques futures détermineront si les marqueurs biologiques seront d'autant plus importants.

Mots clés: métabolisme osseux, formation, résorption, marqueurs biologiques, stabilité, interprétation

■ Einleitung

„Knochenbiomarker“, biochemisch messbare Analyten von Knochenstoffwechselkomponenten, sind in alle Prozesse der Knochenaktivität involviert (Abb. 1). Objekt der biochemischen Analyse sind dabei Enzyme sowie Proteine und deren Metaboliten, die während Knochenformation und -resorption gebildet werden oder andere Stoffwechselprozesse widerspiegeln. Voraussetzung für die systemische Analyse ist dabei eine ausreichende Konzentration in Körperflüssigkeiten wie Serum oder Harn. Ausschließlich lokal wirksame, nicht systemisch „ausgeschwemmte“ Faktoren bleiben weiterhin spezialisierten Techniken, u. a. der Molekularbiologie und Immunhistochemie, vorbehalten.

Der Wert von Knochenbiomarkern ist in den vergangenen Jahren durchaus anerkannt worden, allerdings hat die breite Nutzung erst mit der technischen Verbesserung der Nachweismethoden und dem Wissen um reproduzierbar nachweisbare Knochenstoffwechsel-Metaboliten eingesetzt. Einige dieser Marker haben ihren Weg in breitere Anwendung gefunden. Die

*Nachdruck aus: J Miner Stoffwechs 2012; 19 (3): 102–7.

Eingelangt am 16. Dezember 2011; angenommen am 27. Dezember 2011

Aus der Klinischen Abteilung und Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Barbara Obermayer-Pietsch, Klinische Abteilung und Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: barbara.obermayer@medunigraz.at

Gründe für ihre Einführung liegen in der verbesserten Diagnostik und Charakterisierung von Knochenstoffwechselerkrankungen, aber auch in einer verbesserten Therapieentscheidung und im Monitoring von Therapien durch Knochenbiomarker.

Wenn nun Knochenbiomarker so wichtig sind, warum erscheinen sie dann so selten in internationalen Diagnostik- und Therapieleitlinien?

Zunächst ist historisch mit der Knochendichtemessung eine technisch präzise Messung von Knocheneigenschaften eingeführt worden, deren Geräte weltweit verbreitet und gut aufeinander abgestimmt sind. Die langjährige Standardisierung,

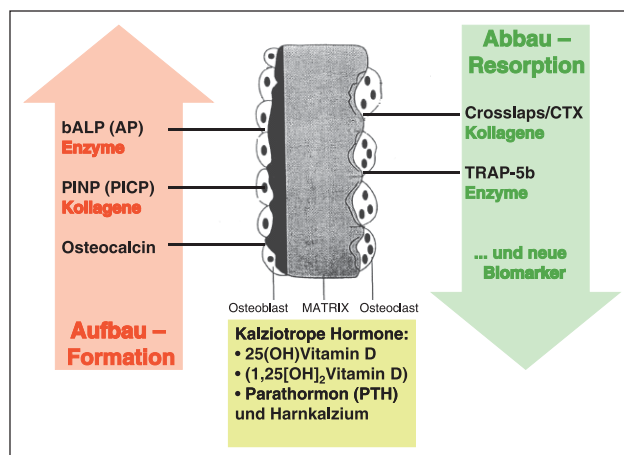


Abbildung 1: Schema Knochenbiomarker

internationale Guidelines und eine riesige Zahl an Publikationen haben dieser Technologie einen fixen Platz in der klinischen Routine verschafft. Die Definition der Osteoporose durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) war lange fast ausschließlich auf DXA-Kriterien aufgebaut, was die Bedeutung dieser Messung eher überbewertet, weil sie in einer neuen, ganzheitlicheren Betrachtung von Knochenerkrankungen nur einen Teil des Ganzen erklärt.

Zum Zweiten haben die fehlenden labortechnischen Standardisierungen der zahlreich angebotenen Knochenbiomarker bisher noch zu keinen fixen internationalen Richtlinien geführt. Biomarkerstudien sind untereinander oft kaum vergleichbar und haben daher auch noch wenig Eingang in generelle Empfehlungen gefunden.

Zum Dritten ist die technische Durchführung für weniger spezialisierte Labors oft problematisch, zumal häufig eine aufwendigere Ausstattung und Erfahrung in der Durchführung von Knochenbiomarker-Messungen erforderlich war. An Vereinfachungen der Methodik bis hin zur Point-of-Care-Testung wird bereits gearbeitet.

Viertens ist unser Wissen über präklinische technische Bedingungen, wie Transportzeiten, Kühlung und Materialzusätze, aber auch biologische Einflüsse, wie Tageszeitenrhythmik und Ernährungsbedingungen, für die korrekte Messung von Knochenbiomarkern deutlich gestiegen. Trotzdem ist die Routinemessung von Knochenbiomarkern im Vergleich zu ihrem Potenzial noch etwas im Hintertreffen – allerdings können gut zugängliche und vernetzte Zentrallabors bereits einen deutlichen Zuwachs an Probenzahlen von Knochenbiomarkern verzeichnen.

Zuletzt ist die Einführung von Knochenbiomarkern nicht nur eine wissenschaftlich-technische und logistische, sondern auch ein ökonomische Frage. Ökonomische Probleme jüngsten Datums haben das Gesundheitswesen in vielen Ländern gezwungen, eine deutliche Kostenreduktion durchzuführen. Selbst wenn die Analyse von Knochenbiomarkern insgesamt billiger und effizienter sein sollte als andere diagnostische Methoden, die jeweils unterschiedliche Aspekte abdecken, könnte ihre breite Einführung möglicherweise zugunsten traditioneller Methoden oder einer insgesamt verringerten Diagnostik verzögert werden.

■ Überblick aktueller Knochenbiomarker

Einen Überblick über die aktuellen Knochenbiomarker bieten Tabellen 1–4.

■ Analytische Aspekte

Der analytische Prozess beginnt mit der Selektion und Vorbereitung der Patienten und umfasst die Blutabnahme/Harngewinnung, die Durchführung und Validierung der biochemischen Messung und die Interpretation des gewonnenen Befundes.

Viele der jüngsten Tests haben für eine korrekte Umsetzung und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse eine hohe Spezialisie-

rung erfordert – ein Hauptaspekt liegt aber zeitlich weit vor der Kontrolle adäquater Labortechniken.

Präanalytik

Eine Hauptquelle der Variabilität von Knochenbiomarkern liegt in der Präanalytik, weil Patienten und deren Stoffwechsel-

Tabelle 1: Überblick aktueller Biomarker

Biomarker	Substanz/Vorkommen/Funktion im Knochenstoffwechsel
Kalziotrope Hormone (Tab. 2)	
25(OH)Vitamin D	Speicherform des Vitamin D, Hinweis auf Vitamin-D-Pool
(1,25(OH) ₂ Vitamin D)	Aktives Vitamin D, wird nur in Spezialindikationen benötigt
Parathormon (PTH)	Nebenschilddrüsenhormon
Klinisch eingeführt und kommerziell erhältlich (alphabetisch, Abkürzungen)	
Alkalische Phosphatase (AP) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BALP)	Enzym, Dephosphorylierung zahlreicher Moleküle, Nebenprodukt der Osteoblastenaktivität, spezifische Isoenzyme für den Knochen können gesondert gemessen werden, Formationsmarker (Tab. 3)
Bone sialoprotein (BSP)	Komponente des nicht-kollagenen Proteins im Knochen, Ausgangsmatrix für Hydroxyapatitkristalle
Cathepsin K (CatK)	Osteoklasten-Nebenprodukt, Umsatzmarker
Fibroblast growth factor 23 (FGF23)	Phosphatonin, zentrale Rolle im Phosphatstoffwechsel
Osteocalcin (OC)	Nicht-kollagenes Protein aus Dentin und Knochen, Umsatzmarker (Tab. 3)
Osteonectin (ON)	Knochenmineralisation, Kollagenbindung
Osteopontin (OP)	Adhäsionsmolekül von Osteoklasten an die Knochenmatrix
Sclerostin	Antagonist im Wnt-Signalweg, produziert von Osteozyten, Inhibitor der Knochenformation
Tartratesistente alkalische Phosphatase (TRAP5b)	Enzym, Osteoklasten-Nebenprodukt, Resorptionsmarker (Tab. 4)
Typ-I-Kollagen – Crosslaps (CTX) – (seltener NTX) – P1NP – P1CP	Häufigstes Kollagen im Körper; Abbauprodukte messbar als C- oder N-terminale Telopeptide des Typ-I-Kollagens (CTX bzw. NTX, Resorptionsmarker) (Tab. 4); C- oder N-terminale Propeptide des Typ-I-Kollagens (P1CP bzw. P1NP, Formationsmarker) (Tab. 3)
Auswahl potenzieller neuer Marker, derzeit nur für Forschungszwecke	
DMP1	Mineralisation von Knochen und Dentin
MEPE	Regulation der Phosphathomöostase und Mineralisation
β3 integrin	Adhäsionsmolekül der Knochenmatrix
Runx2	Marker der osteoblastären Differenzierung
Klotho PHEX	Kalzium-Phosphatmetabolismus Mineralisation, renale Phosphatreabsorption
Osterix	Transkriptionsfaktor osteoblastärer Differenzierung
CD44	Adhäsionsunterstützung, Organstrukturen

Tabelle 2: Aktuelle kalziotrope Hormone

Hormon	Synonyma (Ursprung)	Assays	Indikation/Verdacht	Einflüsse
25(OH)Vitamin D	Speicherform des Vitamin D, Cholecalciferol	ELISA RIA HPLC	Abschätzung „Pool“ Vitamin D, Osteomalazie Therapiekontrolle (Substitution)	Saisonale Rhythmik, Sonne, Nahrungszufuhr
Selten indiziert: 1,25(OH) ₂ Vitamin D	Aktive Form des Vitamin D, Calcitriol (Hydroxylierung in der Niere)	RIA ELISA	Fehlende Aktivierung von Vitamin D, Niereninsuffizienz Therapiekontrolle	Nierenfunktion
Parathormon	PTHi, PTH intakt, Subformen, z. B. CIP/CAP	ELIA Subformen: RIA	1°, 2°, 3° HPTH, Hypoparathyreoidismus Therapiekontrolle (z. B. bei Vitamin-D-Mangel)	Abbau durch Leber und Niere

Tabelle 3: Aktuelle Knocheninformationsmarker

Knochen-Anbaumarker	Synonyma (Ursprung)	Assays	Indikation/Verdacht	Einflüsse
Osteocalcin	OC Osteoblastenprodukt	ELISA	Diagnostik Osteoblastenaktivität ↑ Therapiekontrolle (anabol)	Nahrung ↑ Lutealphase, ↓ Kortikoide Achtung Niere!
Knochenspezifische alkalische Phosphatase	BAP oder bALP Osteoblastenprodukt	RIA ELISA EIA	Diagnostik ↑ Knochenumbau? Paget, Rachitis, HPTH, Meta Therapiekontrolle (anabol)	↑↑ bei Leberschaden, Kreuzreaktion mit Leber-AP
N-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagens	PINP Kollagenprodukt	ELISA	Diagnostik ↑ Knochenumbau? Osteoporose, Paget Therapiekontrolle (antiresorptiv/anabol)	Abbau durch Leber und Niere

Tabelle 4: Aktuelle Knochenresorptionsmarker

Knochen-Resorptionsmarker	Synonyma (Ursprung)	Assays	Indikation/Verdacht	Einflüsse
β-Crosslaps	CTX oder β-CTX (Matrixkomponente)	ELISA EIA	Diagnose Menopausale OPO, Hypogonadismus, Hyperthyreose Therapiekontrolle (antiresorptiv)	Stabilität gut Tagesrhythmik! Ernährung! Achtung Niere!
Tartratresistente saure Phosphatase	Phosphatase-Isoenzym 5b TRAP-5b (Osteoklastenprodukt)	RIA ELISA	Diagnose (1° Osteoporose, renale Osteopathie) Therapiekontrolle (antiresorptiv)	Teils instabil, Lagerung bei -80 °C Achtung Leber!

bedingungen schwer zu standardisieren sind. Es ist daher empfehlenswert, Knochenbiomarker zu verwenden, die eine gewisse Robustheit bei unterschiedlichen Patienten, Analyseverfahren und Validierung aufweisen.

Einige klinische Umstände sind wichtig für die Wahl solcher Knochenbiomarker: So ist z. B. die renale Elimination des Typ-I-Kollagens (Crosslaps, CTX bzw. seltener NTX) bei Kollagenprodukten wie den C- oder N-terminalen Telopeptiden wesentlich. Daher kumulieren diese Marker bei Niereninsuffizienz und müssen durch nierenunabhängigere Analyten, wie etwa bALP oder TRAP5b, ersetzt werden.

Zirkadiane Rhythmen

Ein klarer zirkadianer Rhythmus ist sowohl für PTH als auch für Knochenformations- und -resorptionsmarker bekannt. Amplituden dieser Veränderungen sind für jeden Marker unterschiedlich. Maximalwerte der meisten Knochenbiomarker werden während des Schlafs erreicht. In einer initialen Studie wurden Serum-Crosslaps auf ihre zirkadiane Variation hin untersucht, wobei ein Maximum um ca. 05:00 Uhr und ein Minimum um ca. 14:00 Uhr gefunden wurde. Die Varianz betrug etwa 40 % innerhalb von 24 Stunden und war unabhängig von der Menopause, der Knochenmasse und der Bettlägerigkeit [1]. Eine Blutabnahme sollte daher immer zur gleichen

Zeit, am besten morgens nach einer nächtlichen Nahrungskarenz, durchgeführt werden.

Ernährung

Die Abhängigkeit der Knochenbiomarker von diätetischen Einflüssen ist seit einigen Jahren bekannt. In einer Cross-over-Studie wurde die Knochenresorption durch die Einnahme von Glukose, Fett und Proteinen reduziert, während sie durch Fasten gesteigert wurde, unabhängig von Alter und Geschlecht. Sowohl exogene als auch endogene Insulin-Stimulationstests reduzierten die Knochenresorption um etwa 50 %, wobei eine „echte“ Nahrungsaufnahme noch weitaus höhere Resorptionsverminderungen zeigte [2]. Daher sollte eine Blutabnahme jedenfalls immer unter denselben Bedingungen durchgeführt werden, i. e. vorzugsweise nach einer nächtlichen Nüchternperiode.

Eine zusätzliche Rolle eiweißhaltiger Ernährung wird für die Knochengesundheit kontrovers diskutiert. Eine rezente Publikation zeigt einen positiven Effekt nicht nur auf die densitometrische Knochendichte, sondern auch auf Knochenbiomarker [3].

Stabilität

Die Stabilität von Knochenbiomarkern kann beträchtlich sein und eine Generalisierung für alle Marker ist unzulänglich. Die

meisten Analyten – ausgenommen klar definierte kleine Moleküle – sind sehr heterogene Substanzen und können sogar interindividuell differieren. Eine klare Epitopspezifität ist deshalb selten und kann bereits durch unterschiedliche Blutabnahmen, Transportmodalitäten und Lagerung verändert werden. Kreuzreaktionen zwischen Epitopen und Antikörpern können zusätzlich die Stabilität der Messungen beeinflussen.

Für eine längere Lagerung werden Kollagen-Produkte wie PINP oder Serum-Crosslaps als stabil bei Raumtemperatur für 48 Stunden bei 2–8 °C für 7 Tage und tiefgefroren bei –20 bis –80 °C für mindestens 6 Monate beschrieben, Enzyme wie TRAP5b oder knochenspezifische alkalische Phosphatase haben allerdings wesentlich kürzere Stabilitätszeiten [4]. Im Allgemeinen kann die Lagerung von Serum- und Harnproben für Knochenbiomarker bei 2–8 °C für eine Woche als ausreichend gelten, eine Langzeitlagerung macht allerdings ein (Tief-)Frieren notwendig.

Interpretation der Werte

Technische Probleme mit der Messung *per se* und Probleme mit der Interpretation aufgrund von exogenen Einflussfaktoren sind bekannte Phänomene, allerdings nicht nur bei Knochenbiomarkern.

Messtechniken

Viele der in Abbildung 1 und in den Tabellen angeführten Knochenbiomarker können durch kommerzielle Assays gemessen werden. Die meisten Tests verwenden verbreitete Technologien wie EIAs, ELISAs bzw. auch noch radioaktive Methoden, die gut reproduzierbar sein sollten. Allerdings können verschiedene Epitopstrukturen, etwa bei den Kollagen-Metaboliten, die Interferenz von anderen Molekülen, aber auch Hämolyse, eine Degradierung der Analyten vor der Messung – etwa bei TRAP5b –, deutliche Probleme machen und zu einer enormen Streuung oder zu fehlender Reproduzierbarkeit führen. Erfahrene Labors haben daher Validierungs- und Standardisierungsschritte während der Einführung und Routinemessung von Knochenbiomarkern eingebaut. Eigene Verfahrensweisungen und eine klare Dokumentation aller Analyseschritte sollten deshalb für alle Knochenbiomarkermessungen mitgeführt werden.

Fehlende Standardisierung

Viele der derzeitigen Knochenbiomarker-Tests wurden durch ihre Hersteller validiert, sollten aber jedenfalls im anwenden Labor nochmals optimiert werden. Eine unkritische Übernahme der Testprofile von Publikationen kann nicht empfohlen werden. Divergierende, aus Publikationen übernommene Maßeinheiten tragen u. U. zu Fehlinterpretationen bei, da sie in unterschiedlichen Ländern anders gehandhabt werden können. 25(OH)Vitamin D ist ein Beispiel mit der Verwendung von ng/ml in Europa und dem Gebrauch von nmol/ml in den USA (Konversion: $\text{ng/ml} \times 2,496 = \text{nmol/l}$) mit jeweils anderen Referenzbereichen. Gemeinsame Richtlinien, Goldstandards, Ringversuche und einheitliche Verfahren werden bereits in internationalen Konsortien erarbeitet.

Therapeutische Einflüsse

Alle medikamentösen Osteoporosetherapeutika können die Werte von Knochenbiomarkern beeinflussen. Während Kno-

chenresorptionsmarker unter antiresorptiver Therapie absinken, sind Formationsmarker während einer osteoanabolen Therapie deutlich erhöht, selbst nach vorangegangener antiresorptiver Therapie [5]. Die Interpretation der Laborwerte sollte also sowohl auf diese Therapieeinflüsse als auch das Zeitintervall zwischen Medikation und Blutabnahme Bedacht nehmen.

Alter und Geschlecht

Knochenbiomarker sind sehr veränderlich, besonders während verschiedener Lebensalter. Während des Skelettwachstums und auch in Knochenheilungsphasen ist mit erhöhten Knochenbiomarkerwerten zu rechnen, im hohen Alter kann ein stabil niedriges Niveau vertreten sein. Unterschiede in Skelett- und Knochenstoffwechsel zwischen Frauen und Männern sind seit Jahrzehnten bekannt, ausgenommen für einige Regulationssysteme wie PTH und 25(OH)Vitamin D.

Das Problem, Normalkollektive mit „normalen“ Knochenbiomarkern zu bilden, besteht in der Verfügbarkeit größerer Zahlen von gesunden, untherapierten, nach Geschlecht und Alter gematchten Personen, die genauestens osteologisch phänotypisiert und für so viele knochenassoziierte Parameter wie möglich charakterisiert sein sollten. Darin liegt der Grund für die relativ kleinen Gruppen, die für Referenzkollektive bisher herangezogen worden sind. Neue Anstrengungen und ein komplexes Biobanking, aber auch internationale Konsortien sind auf dem Weg, solche Probleme zu lösen.

Normbereiche

Die am meisten auf Knochenbiomarker hin untersuchte Gruppe von Personen sind postmenopausale Frauen, die als erste Zielgruppe für die Diagnose und Therapie der Osteoporose identifiziert wurden. Männer, prämenopausale Frauen und Kinder wurden erst in jüngerer Vergangenheit als Zielgruppe identifiziert.

Normalbereiche für Erwachsenengruppen wurden für die meisten der geläufigen Knochenbiomarker evaluiert; Kinder und ihre Normalbereiche während des Wachstums sind zwar von großem Interesse für Wissenschaft und Kinderheilkunde, Studien dazu sind allerdings aus den vorgenannten Gründen nur schwer durchzuführen [6]. Jedenfalls sollten Normbereiche für die jeweilige Population und Umgebung neu erstellt werden, wann immer das möglich ist, um sie in der Routine einsetzen zu können.

Dynamik der Knochenbiomarker

Knochenbiomarker zeigen resorptive und rekonstruktive Effekte im Skelett an. Obwohl erhöhte Knochenbiomarker-Werte im Allgemeinen als ein Zeichen eines erhöhten Knochenstoffwechsels interpretiert werden, ist die Bilanz zwischen An- und Abbau häufig im Dunkeln. Zwei Methoden der Standardisierung wurden dazu publiziert: Einerseits der „uncoupling index“ (Differenz der altersadjustierten z-Scores zwischen Resorptions- und Formationsmarkern in Harn und/oder Serum) [7], andererseits wurde jüngst ein Knochenbiomarker-Plot [8, 9] auf Basis der kombinierten Analyse von Formations- und Resorptionsmarkern unter Annahme einer dynamischen Beziehung im Zeitverlauf entwickelt. Diese graphische Methode wurde geschaffen, um individuelle, aber auch Gruppenveränderungen mathematisch genau zu erfassen.

Ein wichtiges Werkzeug für die Beurteilung von Knochenbiomarkern ist auch der „least significant change“ (LSC), der kleinste signifikante Unterschied zwischen 2 individuellen Messwerten einer Person. Bei Kollagenmarkern kann dieser LSC bei 50 % liegen, Enzyme haben bei geringerer Tagesrhythmik oft etwa 20 % LSC, sodass schon geringere Veränderungen als signifikant zu betrachten sind.

■ Wozu Knochenbiomarker bestimmen?

Frakturprädiktion

Hohe Knochenumsatzraten wurden mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Große epidemiologische Studien haben gezeigt, dass sie tatsächlich einen unabhängigen Risikofaktor für Knochenbrüche darstellen. Die Kombination von Knochenbiomarkern und einer Densitometrie hat einen deutlich additiven Effekt gezeigt, etwa in der „Os des Femmes de Lyon“- (OFELY-) [10] und der „Epidemiologie de l’Ostéoporose“- (EPIDOS-) Studie. In der erstgenannten Studie z. B. zeigten Frauen in der höchsten Quartile der Knochenbiomarker ein 2-fach erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen im Vergleich zu Frauen mit niedrigem Knochenumsatz.

Therapiemonitoring

Durch den Einblick in Knochenumsatzraten kann u. a. der therapeutische Effekt von Antiresorptiva abgeschätzt werden. Knochenbiomarker fallen während einer Bisphosphonattherapie rasch ab. Diese Änderungen sind signifikant mit einer Zunahme der Knochenmasse und einer verminderten Frakturrate assoziiert und für alle Bisphosphonate, ob oral oder intravenös, dokumentiert. Ähnliche Ergebnisse wurden für Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat gezeigt, bei letzterem wurde trotz der nur einmal jährlichen Applikation eine signifikante Reduktion von Serum-Crosslaps, knochenspezifischer AP und PINP verzeichnet [11]. Die gegenteilige Reaktion findet sich bei Osteoanabolika mit einer Zunahme der Formationsmarker PINP und knochenspezifischer AP z. B. unter Teriparatidtherapie [5]. Änderungen der Knochenbiomarker können dabei schon in den ersten Tagen nach Applikation auftreten und sind unabhängig von einer vorangegangenen Therapie [12].

Compliance und Therapieadhärenz

Patienten sind nicht immer konsequent in ihrer Therapiebefolgung, besonders über längere Zeitintervalle, wie sie für eine knochenspezifische Therapie notwendig sind. Compliance und Therapieadhärenz sind eine klare Vorgabe für Knochenbiomarker: Patienten unter oraler Medikation können besonders bei strikter Einnahmenvorgabe – etwa bei Bisphosphonaten – Probleme haben. Eine geringere Knochenbiomarker-Suppression als aufgrund des LSC erwartet kann hier ein Hinweis auf eine länger dauernde Therapiepause sein oder die Patienten nehmen nicht die richtigen Dosierungen ein. Solche Möglichkeiten können dann mit den Patienten besprochen und gelöst werden.

Andererseits kann eine inadäquate Suppression von Knochenbiomarkern, aber auch eine verminderte intestinale Absorption, etwa von oralen Bisphosphonaten, anzeigen [13], was häufiger als bisher angenommen der Fall sein dürfte, besonders bei älteren Patienten. Dieses Problem kann durchaus zu einem „Therapieversagen“ beitragen. In diesen Fällen kann eine Therapie-

umstellung, z. B. von oraler auf parenterale Therapie oder ein Wechsel der Substanzklasse, zur klinischen Besserung beitragen.

Therapieentscheidung

Aufgrund der differenzierten Eigenschaften der Knochenbiomarker können Therapieentscheidungen erleichtert werden: Patienten mit erhöhtem Knochenumsatz tendieren zu einem rascheren Knochensubstanzverlust als Personen mit normalem Knochenstoffwechsel. Daher sind sie möglicherweise ideale Kandidaten für eine antiresorptive Therapie. Tatsächlich wurde eine höhere Reduktion von non-vertebralen Frakturen bei Personen mit hohen PINP-Werten nach Alendronat-Therapie verzeichnet als bei normalem Knochenumsatz [14]. Umgekehrt sollte ein adynamer Knochen von einer antiresorptiven Therapie ausgenommen werden und kann von einer osteoanabolen Therapie profitieren.

Zukunft

Knochenbiomarker eröffnen ein breites Feld für die Charakterisierung von Knochenerkrankungen. Neue Signalwege und eine beachtliche Anzahl neuer Marker wurden in den vergangenen Jahren entwickelt. Zusammen mit neuen Therapieoptionen kann dadurch eine bessere personalisierte Diagnostik und Therapie ermöglicht werden.

Zurzeit werden Knochenbiomarker noch nicht überall im klinischen Alltag verwendet – methodische Verbesserungen werden über den Einsatz in klinischen Studien aber Eingang in die moderne osteologische Therapie finden und sind gut mit der morphologischen Diagnostik kombinierbar.

Die Aufgaben einer alternden Gesellschaft werden unseren Bedarf nach Kenntnissen des Knochenstoffwechsels antreiben. Kostengünstige und verlässliche Techniken der Knochenstoffwechsel-Charakterisierung sind dabei ein wichtiger Beitrag zum Erhalt der Gesundheit unserer Bevölkerung.

■ Relevanz für die Praxis

In Summe sind Knochenbiomarker ein elegantes Werkzeug, um sowohl eine exakte Diagnose des Knochenstoffwechsels als auch eine rasche Therapieentscheidung und ein effizientes Therapiemonitoring in einer neuen, personalisierten Osteologie zu gewährleisten.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, 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* 2001; 31: 57–61.
2. Bjarnason NH, Henriksen EE, Alexandersen P, et al. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone* 2002; 30: 307–13.
3. Jesudason D, Clifton P. The interaction between dietary protein and bone health. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 1–14.
4. Lomeo A, Bolner A. Stability of several biochemical markers of bone metabolism. *Clin Chem* 2000; 46: 1200–2.
5. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al.; EUROFORIS Investigators. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmeno-

- pausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
6. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 443–9.
7. Eastell R, Robins SP, Colwell T, et al. Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporos Int* 1993; 3: 255–60.
8. Bieglmayer C, Clodi M, Kudlacek S. Biomarkers in osteology. *J Miner Stoffwechs* 2006; 13: 82–7.
9. Bieglmayer C, Kudlacek S. The bone marker plot: an innovative method to assess bone turnover in women. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 230–8.
10. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526–36.
11. Black DM, Delmas PD, Eastell R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
12. Blumsohn A, Marin F, Nickelsen T, et al.; EUROFORS Study Group. Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1935–46.
13. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1117–23.
14. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC; for the Fracture Intervention Research Group. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 292–9.

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](#)