



Elise, 78 Jahre
Beta-CrossLaps-Messung



1994.0925

Osteoporose

Fachinformation

Labordiagnostik zur optimalen Osteoporose-Betreuung

Bei einer diagnostizierten Osteoporose oder auffälligem Befund der Knochendichtemessung empfiehlt die DVO-Leitlinie ein umfassendes Basislabor. Diese Untersuchung ist entscheidend, um die wichtigsten laborchemisch erfassbaren Risikofaktoren zu prüfen.

Ziele der Diagnostik

> Ausschluss sekundärer Ursachen

Das Basislabor hilft, sekundäre Osteoporoseursachen und andere Osteopathien wie Osteomalazie auszuschließen.

> Therapiemonitoring

Spezielle Marker für Osteoplasten und Osteoklasten sind wertvoll, um den Therapieerfolg zu überwachen und die Patientencompliance zu kontrollieren.

Eine gründliche Labordiagnostik ermöglicht so eine präzisere Diagnose und eine individuell angepasste Therapie.

Medizinischer Hintergrund

In Deutschland sind insgesamt ca. 4–6 Millionen Menschen betroffen, davon 80 % Frauen.

Osteoporose ist die häufigste Knochen-erkrankung

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.

Basislabor zur Differenzialdiagnostik

Nach den aktuellen DVO-Leitlinien (Dachverband für Osteologie) zur postmenopausalen, senilen und glucocorticoid-induzierten Osteoporose umfasst die Basisdiagnostik die Anamnese, den klinischen Befund und eine DXA-Knochendichtemessung. Bei gesicherter Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko, wie etwa bei einer vorangegangenen Fraktur oder einer sehr niedrigen Knochendichte (T-Wert < -2.0 in der DXA-Messung), wird zusätzlich eine basale Labordiagnostik empfohlen. Diese Empfehlung gilt für Männer über 50 Jahre und postmenopausale Frauen. **Tab. 1**

Die primäre Osteoporose zeigt zunächst keine Auffälligkeiten im Basislabor.

Tab. 1 Basislabor bei gesicherter Osteoporose nach DVO-Leitlinie

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 Frakturursache nach der Menopause
ggf. Testosteron beim Mann	Testosteronmangel

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

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

Tab. 2 Erweitertes Basislabor bei gesicherter Osteoporose

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 eine Kadmiumbestimmung im Urin erwogen werden.
Parathormon*	Erkennen eines primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus

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

Beta-CrossLaps – Marker für die Knochenabbaurate

Beta-CrossLaps:
Bestimmung aus
Serum, geringere
Fehlerquote, ein-
fachere Handhabung

Die heute verfügbaren, spezifischen Knochenabbaumarker zeigen eine veränderte Knochenabbaurate frühzeitiger an als eine klassische Knochendichtemessung. 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.

Der Nachweis der Beta-CrossLaps eignet sich:

- > zur Risikoabschätzung des künftigen Knochenmasseverlustes von unbehandelten postmenopausalen Frauen
- > zum Nachweis eines erhöhten Kollagenabbaus
- > zum Monitoring einer antiresorptiven Osteoporose-Therapie

Klinische Studien zeigen:

- > Schon 1–3 Monate nach Therapiebeginn konnte ein signifikanter Abfall der Beta-CrossLaps beobachtet werden
- > Der Konzentrationsabfall ist abhängig von der Dosierung und Wirksamkeit der Therapie
- > 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

Präanalytik

Probennahme

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

Knochenstoffwechselmarker in 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.

1. vor Therapie und 4–6 Wochen nach Therapiestart zum Therapiemonitoring als Wirkungsnachweis und zur Überwachung der Compliance
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 $< 0,6 \text{ ng/ml}$ sein. Der Konzentrations-Abfall des Markers ist wirkstoff- und dosisabhängig.

Abb. 1 Therapiemonitoring-Schema mit Beta-CrossLaps

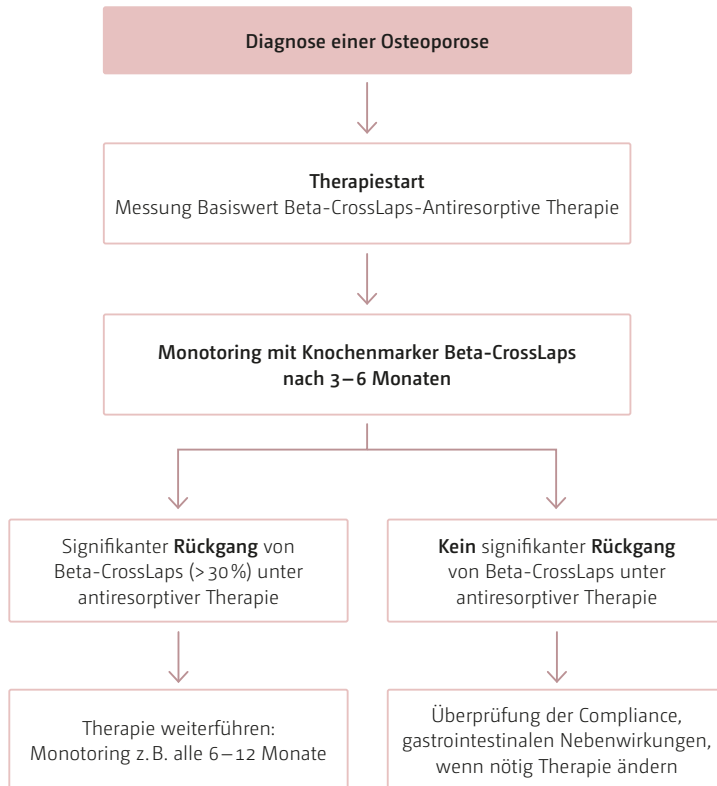
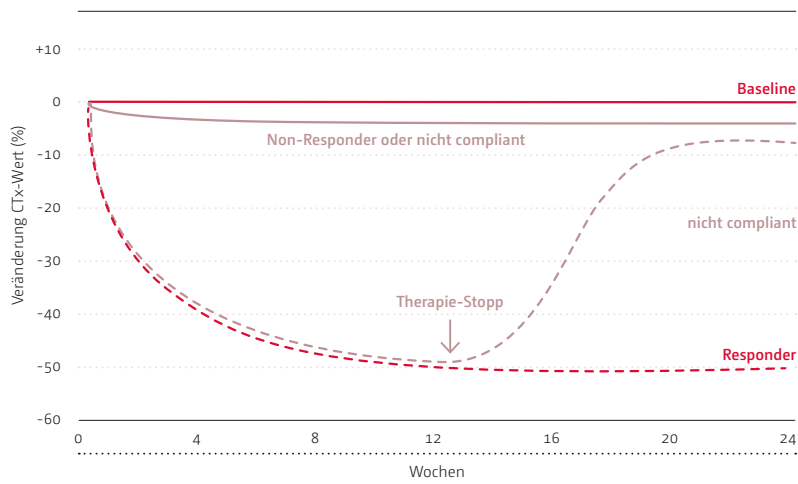


Abb. 2 Verlauf Beta-CrossLaps unter antiresorptiver Therapie



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).

Abgrenzung der sekundären zur primären Osteoporose

Eine Osteoporose, die dominant mit bestimmten Erkrankungen oder Konditionen verknüpft ist, wird als sekundäre Osteoporose bezeichnet. Die Grenze zwischen einem Risikofaktor und einer sekundären Osteoporose kann fließend sein. Mit besserem Verständnis der Ursachen von Knochenschwund und sorgfältigerer Untersuchung wird diese Diagnose immer häufiger gestellt.

Vor allem bei Jugendlichen, prämenopausalen Frauen, Männern und postmenopausalen Frauen mit rasch verlaufendem Knochenschwund ist eine gezielte Suche nach zugrunde liegenden Erkrankungen oder knochenschädigenden Medikamenten wichtig. Das frühe Erkennen einer Grundkrankheit erlaubt heute eine Normalisierung der Knochenstruktur und des Frakturrisikos sowie eine gezielte Therapie der Ursache.

Im Mittelpunkt der Diagnostik steht die DXA-Messung, ergänzt durch bildgebende Verfahren und klinische sowie laborchemische Befunde. Endokrinologische Erkrankungen wie Hypogonadismus, Hyperthyreose, Akromegalie und Diabetes mellitus Typ I können zur sekundären Osteoporose beitragen. Junge Patienten mit Anorexia nervosa zeigen oft Schäden im Knochenmark und Skelett.

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)
- > 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. lebenslänglich) Serumspiegel > 30 ng/ml angestrebt werden sollten.

Ca. 60 % der Bevölkerung sind von zu niedrigen Vitamin-D-Spiegeln betroffen. 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.

Quellen

DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie. <https://leitlinien.dv-osteologie.org/>

Winnefeld, D. Beta-CrossLaps (CTX) – Biomarker zur Unterscheidung von schnellem und normalem Knochenstoffwechsel bei postmenopausalen Frauen. Osteoporose & Rheuma Aktuell 2/03: 38–40.

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

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

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).

Guillemant, 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.

Christgau, S et al. Serum CrossLaps for Monitoring the Response in Individuals Undergoing Antiresorptive Therapy. Bone Vol. 26, No. 5, 2000: 505–511.

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.

Günther, Ch et al. Biomarker in der Rehabilitation der Osteoporose (Rehabimos). Osteoporose & Rheuma Aktuell, 1/03, S. 12–13.

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.

Schmidt-Gayk, H. Marker des Knochenstoffwechsels. MedReport, Nr. 5, S. 11, 2003.

Delmas PD et al. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs; Osteoporos Int 2000; Suppl.6: 66–76.

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.

Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19; 357(3): 266–81.

Cavalier et al.: Vitamin D: current status and perspectives. Clin Chem Lab Med 47 (2): 120–127 (2009).

G. Hart et al.: Measurement of Vitamin D Status: Background, Clinical use, and Methodologies. Clin. Lab.; 52: 335–343 (2006).

F. Holick: Resurrection of Vitamin D deficiency and rickets. The Journal of Clinical Investigation. 2062–2072 (2006).

L. Thomas in L. Thomas Labor und Diagnose S. 403–410; 8. Auflage (2012).

Neisen U. Eine Entdeckungsreise – Möglichkeiten zur individuellen Osteoporose-Therapiebegleitung mit Knochenmarkern, Vortrag Roche 07.02.2012.

Adaptiert nach Brown JP et al. Clinical Biochemistry 2009

Schlemmer A et al. Eur J Endocr 1999; 140: 332–37

Adaptiert nach Tanko LB et al. Bone 2003

Kostenlose Fachinformationen in unserem Praxisportal

Um Sie im Praxisalltag auch fachlich zu unterstützen, haben wir Ihnen kostenlose Broschüren, Faltblätter und Factsheets zusammengestellt. Diese Fachinformationen stehen Ärzten und ihren Teams im Praxisportal des LIS kostenlos zum Download zur Verfügung.

Jetzt informieren und herunterladen – direkt im Praxisportal unter www.lis.koeln/praxisportal

Sie haben noch keinen Zugang? Dann wenden Sie sich einfach an Ihren Ansprechpartner aus unserem Service-Team.

Praxisberatung	Köln, Bonn und Meckenheim	+49 (0) 174 53 69 471
Praxisberatung	Rhein-Erft-Kreis	+49 (0) 174 53 70 148

MVZ Labor im Sommershof GmbH
Ärztliche Leitung:
Dr. med. Christiane Boogen MBA

**Privatärztliche Gemeinschaft
für Diagnostik Köln-Bonn**

Bioscientia Labor Ingelheim

Hauptstraße 71 – 73, 50996 Köln
Telefon +49 221 93 55 56-0
Telefax +49 221 93 55 56-99
post@lis.koeln, www.lis.koeln