



Biochemische Knochenumsatzmarker

Für eine genaue und umfassende Beurteilung des Knochenumsatzes



Eine Konsensusgruppe der International Osteoporosis Foundation (IOF) empfiehlt die Bestimmung von Knochenumsatzmarkern zur Überwachung antiresorptiver Therapien und Einschätzung des Knochenbruchrisikos bei postmenopausaler Osteoporose.¹ Auch die Canadian Consensus Conference on Osteoporosis erklärte 2006, dass die Knochendichte nicht als einziger Indikator des Therapieerfolgs zu betrachten sei, da dieser nicht zwangsläufig mit einer wesentlichen Erhöhung der Knochendichte einhergehe, und wies auf den Nutzen von Knochenumsatzmarkern zur schnellen Beurteilung der Einhaltung und Wirksamkeit medikamentöser Behandlungen hin.²

Der Knochenumsatz, auch Knochenumbau genannt, ist ein dynamischer, lebenslang stattfindender Prozess, bei dem altes Knochengewebe durch neues ersetzt wird. Er umfasst gewöhnlich fünf Phasen¹ (Abb. 1) und spielt sich hauptsächlich im Skelettsystem Erwachsener ab – zum Erhalt der Knochenmasse durch ständige Resorption und Neubildung.

Die Resorptionsphase dauert in der Regel ca. 10 Tage, gefolgt von einer Knochenbildungsphase von bis zu 3 Monaten. Knochenresorption und -neubildung sind in der Regel eng aneinander gekoppelt, sodass die abgebaute Menge Knochengewebe immer der neugebildeten entspricht. Dieses Gleichgewicht wird durch verschiedene systemisch wirkende Hormone (z. B. PTH, Vitamin D und andere Steroidhormone) sowie lokale Mediatoren (z. B. Cytokine und Wachstumshormone) reguliert.

Allerdings können u. a. Alterungsprozesse, Knochenstoffwechselerkrankungen, Phasen erhöhter oder verringerter Mobilität und therapeutische Maßnahmen ein mehr oder weniger stark ausgeprägtes Ungleichgewicht im Knochenumsatz hervorrufen.

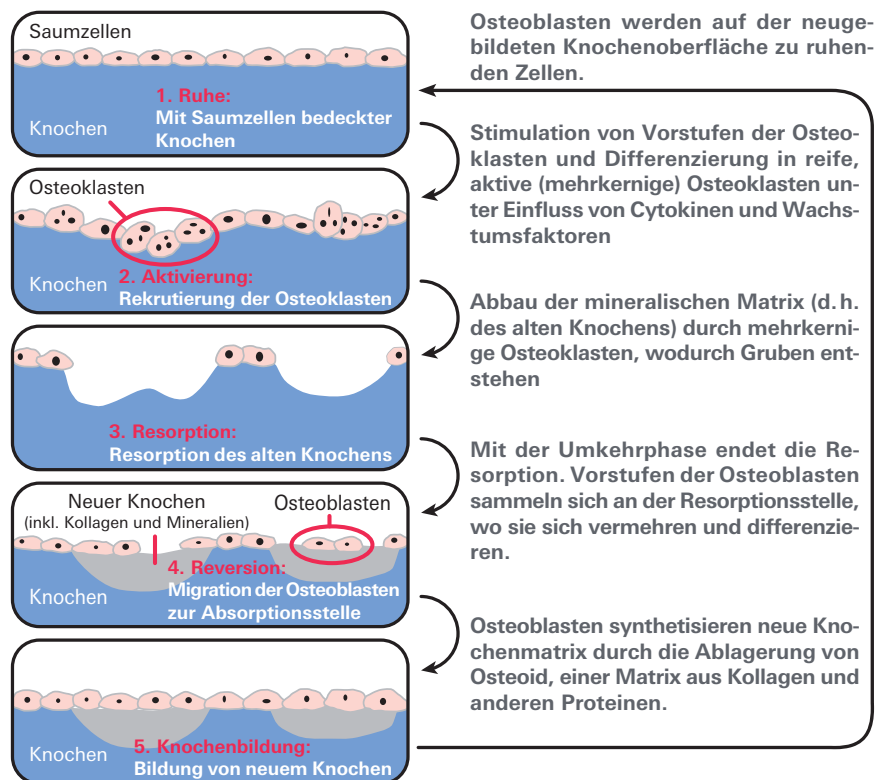


Abbildung 1: Normaler Knochenumbauzyklus

Biochemische Knochenmarker

Bei Knochenmarkern handelt es sich um Produkte des Knochenumbauprozesses. Bei diesem werden vom Knochen oder von den am Knochenumbauprozess beteiligten Zellen (Osteoblasten und Osteoklasten) Verbindungen freigesetzt, die entsprechend ihrer Funktion im Knochenumbauprozess in Knochenbildungs- und Knochenresorptionsmarker unterteilt werden.

Knochenresorptionsmarker

Knochenresorptionsmarker sind assoziiert mit der Osteoklastenresorption der Matrix, d. h. mit der Auflösung der mineralisierten Matrix (tartratresistente saure Phosphatase) und dem Abbau der Proteinmatrix, insbesondere von Typ-I-Kollagen. Beim Nachweis in Urin müssen die gemessenen Werte im Verhältnis zur Kreatininkonzentration beurteilt werden, um den Konzentrationsunterschieden im Urin Rechnung zu tragen. Bei der Bestimmung im Serum entfällt die Kreatininmessung, weshalb die Entwicklung von Serumassays einen großen Fortschritt darstellt.

Tartratresistente saure Phosphatase (TRAcP)

wird von Osteoklasten synthetisiert und in die Resorptionslakunen abgegeben. Man geht davon aus, dass sie zur Auflösung der Mineralmatrix beiträgt. Im menschlichen Blut zirkulieren zwei Formen von TRAcP: von Makrophagen und dendritischen Zellen exprimierte TRAcP5a sowie von Osteoklasten exprimierte TRAcP5b. Die 5a-Isoform macht etwa 90 % der zirkulierenden TRAcP aus. Jüngste Daten belegen den Nutzen von TRAcP5b als Marker für die Osteoklastenaktivität und von TRAcP5a als Marker für Entzündungsprozesse.^{13, 14}

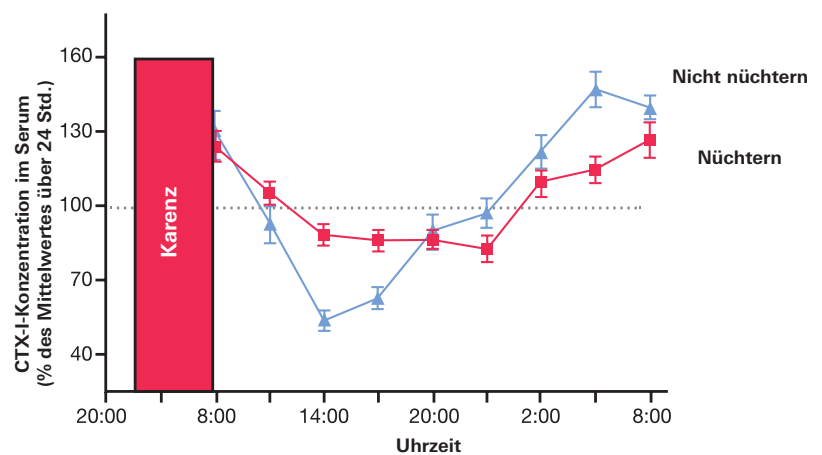


Abbildung 2: Zirkadiane Schwankung der CTX-I-Konzentration im Serum von 11 prämenopausalen Frauen, gemessen mit dem Serum CrossLaps® (CTX-I) ELISA

Christgau, S. Clin. Chem. 46 (3), 431, 2000

Quervernetzte Telopectide – C-Telopectide (CTX) und N-Telopectide (NTX). Im Knochenresorptionsprozess werden quervernetzte amino(N)- und carboxy(C)-terminale Fragmente von Kollagen freigesetzt. Diese quervernetzten Fragmente werden als Telopectide bezeichnet. N-Telopectide (NTX) und C-Telopectide (CTX) werden in das Blut und den Urin abgegeben. Die Bestimmung von CTX und NTX im Serum wird bei Patienten mit Osteoporose oder anderen Knochenerkrankungen zur Therapieüberwachung bei Antiresorptivgabe (z. B. Bisphosphonate oder Hormonersatztherapie (HET)) empfohlen.^{3–10}

Pyridenolin (PYD) und Deoxypyridinolin (DPD). Bei PYD handelt es sich um Aminosäuren, die als Querverbindungen (Crosslinks) die extrazelluläre Matrix stabilisieren und in den wichtigsten fibrillenbildenden Kollagenen (Typ I, II und III) von verschiedenen Geweben vorkommen. PYD ist in Knorpel, Knochen, Bändern und Gefäßen zu finden und DPD ausschließlich in Knochen und Dentin.^{11, 12}

Knochenbildungsmarker

Knochenbildungsmarker spiegeln verschiedene Aspekte der Osteoblastenfunktion und der Knochenbildung wider: Sie sind assoziiert mit der Ablagerung von Proteinmatrix während der Knochenneubildung (Marker: Osteocalcin (OC) und Propeptide des Typ-I-Prokollagens (PICP und PINP)) sowie der Kalzifizierung der Matrix (Marker: knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP)).

Propeptide des Typ-I-Prokollagens. Ein wichtiger Schritt im Knochenbildungsprozess ist die Synthese von Typ-I-Kollagen, des wichtigsten organischen Bestandteils der Knochenmatrix. Während der Kollagensynthese werden das N-terminale Propeptid (PINP) und das C-terminale Propeptid (PICP) vom Amino- bzw. Carboxyterminus des Prokollagenmoleküls abgespalten und in den Blutkreislauf abgegeben.¹⁵ PINP ist ein besonders nützlicher Marker zur Überwachung einer Anabolikatherapie bei Osteoporose und gehört zudem zu den wichtigsten Knochenumsatzmarkern zur Therapiekontrolle bei Antiresorptivgabe.^{16–18}

Knochenspezifische alkalische Phosphatase. BAP wird von Osteoblasten synthetisiert und ist vermutlich an der Kalzifizierung der Knochenmatrix beteiligt. Ihre Halbwertszeit beträgt ein bis zwei Tage, wodurch sie weniger empfindlich auf zirkadiane Schwankungen reagiert als Marker mit einer kürzeren Halbwertszeit. Der BAP-Spiegel hat sich bei der Behandlung von Patienten mit Knochenstoffwechselerkrankungen als hilfreicher Marker erwiesen.^{19–22} BAP ist eines von mehreren Isoenzymen der alkalischen Phosphatase (AP), die in verschiedenen Geweben gebildet werden. In der Regel hat rund die Hälfte der AP im Serum von Erwachsenen ihren Ursprung im Knochengewebe.

Osteocalcin ist das am häufigsten vorkommende nicht kollagene Protein in der Knochenmatrix. Es wird während der Knochenbildung von Osteoblasten abgegeben und in die Knochenmatrix eingelagert. Bei Erkrankungen mit einem erhöhten Knochenumsatz wie Osteoporose, Hyperparathyreoidismus und Paget-Syndrom ist der Serum-Osteocalcin-Spiegel erhöht, bei Erkrankungen mit einem niedrigeren Knochenumsatz wie Hypoparathyreoidismus oder einem Wachstumshormonmangel verringert.^{21, 22} Immunassays zur Messung von intakten Fragmenten (Aminosäuren 1–49) und großen N-MID-Fragmenten (Aminosäuren 1–43, Produkte der proteolytischen Spaltung nach Blutentnahme) des Osteocalcinmoleküls liefern nachweislich zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse.

Unser Knochenumsatzmarker-Portfolio

Resorptionsmarker			
Analyt	Probenmaterial	ELISA	ChLIA **
Alpha-C-terminale Telopeptide des Typ-I-Kollagens (αCTX-I)	Urin	AC-04F1	-
Beta-C-terminale Telopeptide des Typ-I-Kollagens (βCTX-I)	Serum, Plasma	AC-02F1	IS-3000N/IS-3020N/ IS-3030N
	Urin	AC-05F1	-
C-terminale Telopeptide des Typ-I-Kollagens (CTX-I)	Urin	AC-03F1	-
Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAcP 5b)	Serum, Plasma	SB-TR201A	IS-4100/IS-4130
Formationsmarker			
Analyt	Probenmaterial	ELISA	ChLIA **
Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP)	Serum	AC-20F1	-
	Serum, Plasma	-	IS-2800/IS-2830
N-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagens (PINP), intakt	Serum, Plasma	-	IS-4000/IS-4030
Osteocalcin	Serum, Plasma	AC-11F1	IS-2900/IS-2930

** Bei IS-##20N handelt es sich um das zugehörige Kalibratorensatz, bei IS-##30(N) um die zugehörigen Kontrollsets.

Referenzen

- Delmas PD et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11(6):S2–S17.
- Brown, JP et al. Canadian consensus conference on osteoporosis, 2006 Update. *SoGC Clinical Practice Guideline. JOGC.* 2006; 172: S95–S112.
- Bjarnason NH et al. 6 and 12 months changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001; 12: 922–930.
- Bonde M et al. Applications of an enzyme immunoassay for a new marker of bone resorption (CrossLaps®): follow-up on hormone replacement therapy and osteoporosis risk assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 864–8.
- Jongjaroenprasert et al. Efficacy of intermittent low dose alendronate in Thai postmenopausal osteoporosis. *Endocr Res* 2004; 30:29–36.
- Christgau S et al. Serum CrossLaps for Monitoring the Response in Individuals Undergoing Antiresorptive Therapy Elsevier 2000; 26:505–511.
- Christiansen C et al. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteoporos Int* 2003.
- Delmas PD. Markers of bone turnover for monitoring treatment of osteoporosis with antiresorptive drugs. *Osteoporos Int* 2000; 11:S66–S76.
- Delmas PD et al. Monitoring Individual Response to Hormone Replacement Therapy with Bone Markers. Elsevier 2000; 26:553–560.
- Fink E et al. Differences in the Capacity of Several Biochemical Bone Markers to Assess High Bone Turnover in Early Menopause and Response to Alendronate Therapy. *Osteoporos Int* 2000; 11:295–303.
- Robins SP et al. Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. *European J Clin Invest.* 1991; 21:310–315.
- Robins SP et al. Standardization of pyridinium crosslinks, pyridinoline and deoxypyridinoline, for use as biochemical markers of collagen degradation. *Clin Chem.* 1996; 42:1621–1626.
- Rissanen J. Secreted tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a marker of osteoclast number in human osteoclast cultures and the rat ovariectomy model. *Calcif Tissue Int* 2008; 82:108–115.
- Hannon RA et al. Clinical performance of immunoreactive tartrate resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone* 2004; 34:187–194.
- Chen P et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005; 20:962–970.
- Finkelstein JS. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2882–2887.
- Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling: assessment of bone turnover. *Endocrine Reviews* 1988; 9:437–448.
- Whyte MP. Alkaline phosphatase and the measurement of bone formation. *Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism.* Potts JT and Frame B, eds., pp. 120–125, 1983.
- Van Straalen JP et al. Bone alkaline phosphatase as indicator of bone formation. *Clin Chim Acta* 1991; 201:27–33.
- Duda RJ et al. Concurrent assays of circulating bone gla-protein and bone alkaline phosphatase: effects of sex, age, and metabolic bone disease. *J Clin Endocrin Metab* 1988; 66:951–957.
- Bjarnason NH et al. Low doses of estradiol in combination with gestodene to prevent early postmenopausal bone loss. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 550–560.
- Bjarnason NH et al. Early response in biochemical markers predicts long-term response in bone mass during HRT in early postmenopausal women. *Bone* 2000; 26: 561–569. Editorial.



Erkrankungen mit Auswirkungen auf den Knochenumbau

Osteoporose ist die häufigste Erkrankung, die den Knochenumbau beeinträchtigt. Sie führt zu einer Abnahme der Knochenstabilität. Etwa ein Drittel aller Frauen und ein Fünftel aller Männer sind von Osteoporose betroffen. Die Erkrankung wird als stille Epidemie bezeichnet, da Knochenschwund selbst keine Symptome verursacht. Das erste Anzeichen für eine Osteoporose ist häufig ein Knochenbruch.

Auch Krankheitsbilder wie Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Lipidose, Paget-Syndrom, Rachitis und Osteomalazie, Knochenmetastasen sowie medikamenteninduzierten Störungen wirken sich auf den Knochenumbauzyklus aus.

Zirkadiane Schwankung bei biochemischen Knochenresorptionsmarkern

Der zirkadiane Rhythmus wirkt sich stärker auf Knochenresorptionsmarker aus als andere Einflussfaktoren. Um den Einfluss von zirkadianen Schwankungen auf die Ergebnisse zu verringern und somit die Aussagekraft für die klinische Interpretation zu erhöhen, sollte die Entnahme zu einem ganz bestimmten Zeitpunkt erfolgen (*Abb. 2*). Empfohlen wird in jedem Fall eine morgendliche Nüchternblutentnahme.

Beim Patientenmonitoring sollten Folgeproben unter den gleichen Bedingungen entnommen werden wie die Primärprobe. Die generelle Empfehlung einer Blutentnahme am Morgen begründet sich durch den diurnalen Rhythmus von Knochenresorptionsmarkern zurück, der dafür sorgt, dass die Werte der Marker morgens am höchsten sind.

Kontakt



 **+44 191 519-6155**

 **www.idsplc.com**

 **Folgen Sie uns!**

Hauptsitz

Immunodiagnostic Systems
10 Didcot Way, Boldon Business Park
Boldon, Tyne & Wear, NE35 9PD,
Vereinigtes Königreich

Tel: +44 191 519-0660
Fax: +44 191 519-0760

IDS Deutschland

Herriotstraße 1
60528 Frankfurt
Deutschland

Tel: +49 69 26019-0940
Fax: +49 69 26019-0949

EUROIMMUN



 **+49 451 2032-0**

 **www.euroimmun.de**

 **Folgen Sie uns!**

Hauptsitz

EUROIMMUN
Medizinische Labordiagnostika AG
Seekamp 31
23560 Lübeck
Deutschland

Tel: +49 451 2032-0
Fax: +49 451 2032-100