

FAZIT FÜR DIE PRAXIS, AUSWERTUNG VON LABORPARAMETERN, KASUISTIK

**Ch. Bieglmayer
KIMCL**

FAZIT FÜR DIE PRAXIS:



Biomarkers of bone turnover in diagnosis and therapy of osteoporosis

A consensus advice from an Austrian working group

**Christian Bieglmayer, Hans Peter Dimai, Rudolf Wolfgang Gasser, Stefan Kudlacek,
Barbara Obermayer-Pietsch, Wolfgang Woloszczuk, Elisabeth Zwettler, Andrea Griesmacher**

Wien Med Wochenschr (2012) 162:464 – 477

christian@bieglmayer.at

FAZIT FÜR DIE PRAXIS 1

Anamnese, klin. Untersuchung, Röntgen, BMD

⇒ individuelles Frakturrisiko

? Grunderkrankung ?

⇒ Basislabor, Speziallabor + Knochenmarker

FAZIT FÜR DIE PRAXIS 2

Monitoring einer Ostoporose-therapie mit Knochenmarkern:

- rasche Beurteilung (mittels LSC) des Ansprechens
- Verbesserung der Compliance und Medikamenten-Adhärenz des Patienten
- Labor- (Methoden-) Wechsel vermeiden
- Abnahme am Morgen (7-9 Uhr), nüchtern, keine süßen Getränke!!

Ausnahme: Dialysepatienten (zirkardiane Rhythmik und renale Elimination sind weitgehend aufgehoben).

- Blutabnahmen vor Dialyse nach dem langen Intervall.
- CAVE Nierenpatienten: BAP, TRAP5b (weil keine renale Elimination)!
- CAVE post Knochenbruch: Umbaumarker ↑ bis zu einem Jahr

FAZIT FÜR DIE PRAXIS 3

Optimale Konzentration von 25-OH Vitamin D für den Knochen:

50 - 100 nmol/l (20 - 40 µg/l)

Konsensuskonferenz 2004
und Institute of Medicine 2009

FAZIT FÜR DIE PRAXIS 4

Parameter	Frequenz	Ziel
Knochenabbau-Marker	Antiresorptiv: prätherapeutisch und frühestens nach 3 Mo Jährlich: Prüfung der Compliance	Gegenüber Ausgangswert um mindestens LSC ↓ bzw. im unteren Referenzbereich
Knochenanbau-Marker	Anabol: prätherapeutisch und nach 1, (bei fehlendem Anstieg: 3, 6), 12,18 Mo	Gegenüber Ausgangswert um mindestens LSC ↑ bzw. über Normbereich
25OHVD	Mindestens einmal im Winter unter Substitution	> 20 µg/l = 50 nmol/l
PTH	Mindestens einmal im Winter	im mittleren Normbereich

Laborparameter für Differentialdiagnosen

	Serum Ca	Serum PO ₄	PTH	25OHD	Knochen Marker
1° OPOR	0	0	0	0	+
Knochen Metastasen	0 +	0	0	0	+
Neoplasie: PTH-rP +	+	0	0 -	0	+
1° Hyperparathyreoidismus (HPT)	+	-	+	0	+
2° HPT renal (CRF)	0 -	0 +	++	0 / 1,25D -	+
Vit D Mangel	0 -	0 -	+	- / 1,25D 0	+
1° Hypopara post SD - OP	-	+	-	0	0 / CTX -
2° Hypopara (Tubendefekt auf PTH)	-	+	+	0 / 1,25D -	-
Osteomalazie kalzipenisch	-	0	+	- / 1,25D -	0 + / BAP ++
phosphopenisch	0	-	0		0 + / BAP ++
M. Paget	0	0	0	0	+ / BAP ++

„Pseudo-Hyperpara“

- Abfall, + Anstieg, 0 unverändert

FAZIT FÜR DIE PRAXIS 5

Diagnose/ Verdachtsdiagnose	Messgröße
Knochenabbau: Verlaufskontrolle bei antiresorptiver Therapie	CTX: vor und frühestens nach 3 Mo
Menopause	+ Östradiol (< 20 ng/l)
Osteoporose des Mannes	+ (bioverfügbares) Testosteron
metastasierende Tumore (Mamma-Ca, Prostata-Ca, Bronchus-Ca)	+ TRAP 5b, P1NP + PTH-related Peptid
Knochenbildung: Verlaufskontrolle bei anaboler Therapie	P1NP, OC, BALP: vor und nach 1,(3,6),12,18 Monaten CAVE: ↓ unter Glukokortikoidtherapie

FAZIT FÜR DIE PRAXIS 6

Diagnose/ Verdachtsdiagnose	Messgröße
Vitamin-D-Mangel:	25OHVD < 50 nmol/l (20 µg/l) vermeiden Ca, ALP, Kreatinin, (PTH) (Anti-Gliadin, Anti-Gewebe Transglutaminase)
Laktose-Intoleranz (Ca↓)	H ₂ Atemtest, molekularbiologischer Test
Prim./ Sek. Hyperparathyreoidismus	PTH, Ca im Serum (24h Harn), Phosphat ; 25OHVD; Knochenumbau-marker
Hyper- / Hypokalziurie	Ca/Kreatinin, 24h- Harn Ca , (ion.) Ca, PTH CAVE Dysproteinämie: Proteinbindung↑ (ion.Ca ⊥)
Hypo- / Hyperphosphatämie	Phosphat + Ca + ALP + Kreatinin, (PTH)

FAZIT FÜR DIE PRAXIS 6

Diagnose/ Verdachtsdiagnose	Messgröße
Niereninsuffizienz (chron. Dialyse)	Kreatinin, Ca, Phosphat, BAP, Gesamtprotein, PTH, 25OHVD Knochenumbau ↑, TRAP 5b↑
Hyperthyreose	TSH↓, fT4 (fT3)↑, ion. Ca Osteoklastenaktivität↑, Osteoblastendifferenzierung ↓ Knochenabbau↑: CTX↑
Lebererkrankung	AST(GOT), ALT(GPT), γGT, Ca, Phosphat BAP ungeeignet: durch Leberenzym ↑ ⇒ OC CAVE: zusätzlich weitere OPOR Risikofaktoren: <i>Hypogonadismus, BMD ↓, Alkoholabusus, VD Mangel</i>
Morbus Paget	BAP, CTX
Glucocortikoidtherapie	CTX ↑, P1NP & OC ↓↓

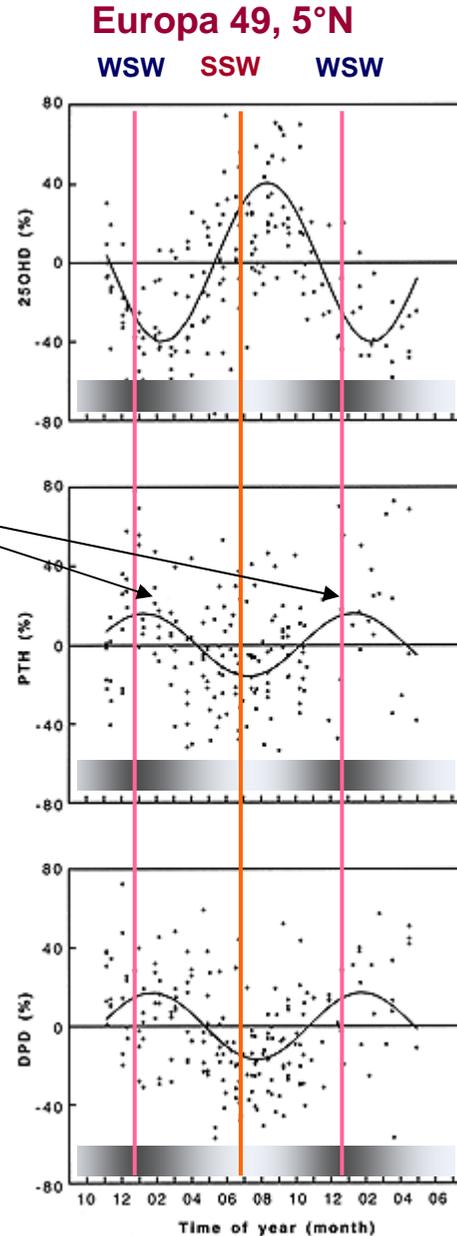
Saisonale Schwankungen:

25OHVD

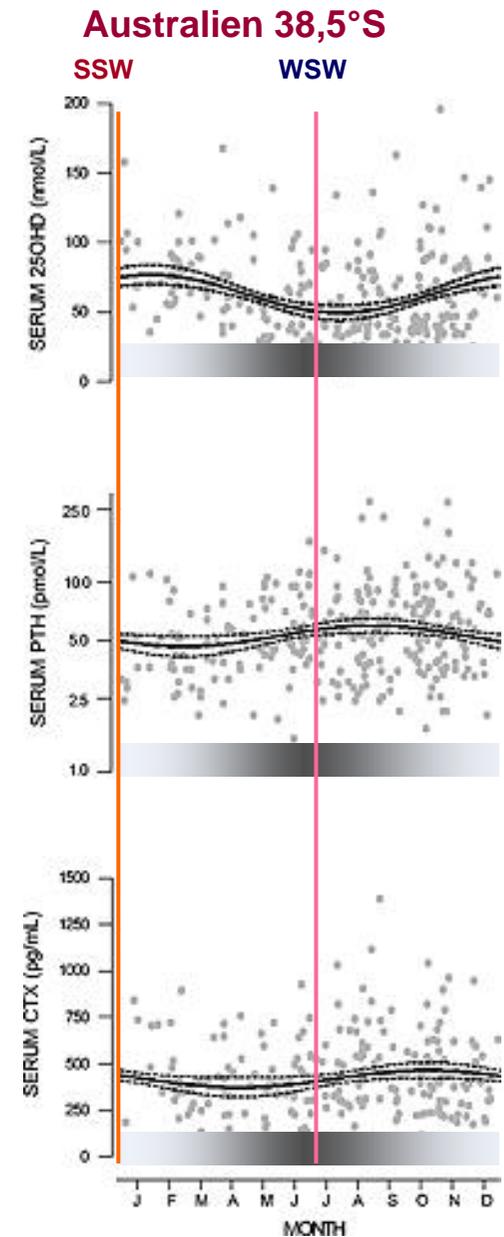
Wintermonate:
„reaktiver HPT“!

PTH

Resorptionsmarker



Woitke et al. JBMR 2000



Pasco et al. JBMR 2004

KASUISTIK: 57 jährige Frau mit Schenkelhalsfraktur → OPOR ?

Anamnese:

- .) Menarche mit 14 a, Hysterektomie mit 42 a, 1 Kind, keine HRT**
- .) Kalziumreiche Ernährung**
- .) Regelmäßige Bewegung**
- .) Keine längere Cortisontherapie / Immobilisierung**
- .) Aktuelle Medikation: Concor plus (β-Blocker)**
- .) OPOR Familienanamnese negativ**
- .) rezidiv. Harnwegsinfekte, Bandscheiben OP**
- .) Frakturen: frische SH-Fraktur (4/2005), Brust-WK 9 & 11 (2001)**

Schenkelhalsfraktur → OPOR ?

Was ist der nächste Schritt?

- A) Sofortige Bisphosphonattherapie ohne weitere Untersuchung
- B) Nur DXA Messung: wenn T-Score < - 2.5 → Bisphosphonattherapie
- C) DXA und Basislabor
- D) Genauere Anamnese von Risikofaktoren*): nur wenn vorhanden, genauere Exploration

*) niedrige BMD / hohe Knochenumbaurate (Marker erhöht) / Alter / Vitamin D Mangel, verminderte Sonnenexposition / weibliches Geschlecht / vorzeitige Menopause / vorangegangene Fragilitäts-Frakturen / prim. , sek. Hypogonadismus / Größenverlust / prim., sek. Amenorrhoe / Glukortikoid-Therapie / Rauchen / Hüftfraktur in der Familie / Exzessiver Alkoholkonsum / niedriges Körpergewicht / niedrige Kalziumzufuhr / eingeschränktes Sehvermögen / längere Immobilisation / neuromuskuläre Erkrankungen / kaukasische, asiatische Ethnizität

Schenkelhalsfraktur → OPOR ?

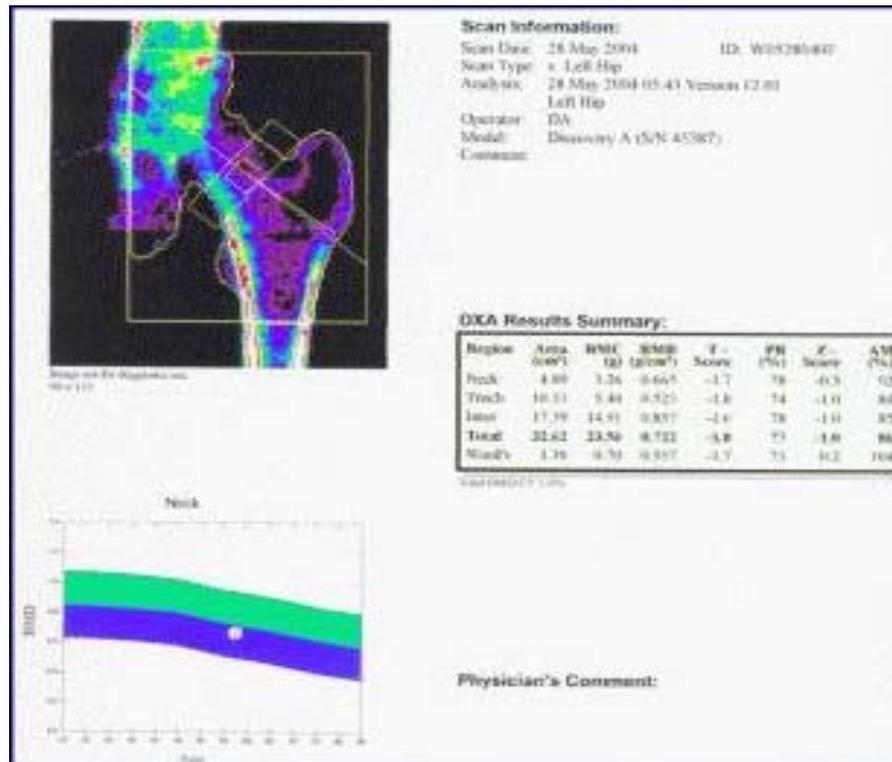
Was ist der nächste Schritt?

- A) Sofortige Bisphosphonattherapie ohne weitere Untersuchung
- B) Nur DXA Messung: wenn T-Score < -2.5 → Bisphosphonattherapie
- C) DXA und Basislabor**
- D) Genauere Anamnese von Risikofaktoren*): nur wenn vorhanden, genauere Exploration

Schenkelhalsfraktur → OPEN

DXA

BMD des intakten SH,
BMD der LWS nicht möglich, weil Verschraubung nach BS-OP!



T-Score

SH: -1,7

Hüfte: -1,8

→ OPEN*)

*) CAVE: 25%-30% der osteoporotischen Frakturen bei T-Score > -2,5

Schenkelhalsfraktur (T Score: OPEN)

Labor 5/2005

Ca ges	3,02	↑	(2,2-2,65 mM)
Ca ion	1,42	↑	(1,15-1,35 mM)
AP	157	↑	(35-106 U/L)
γGT	79	↑	(0-38 U/L)
CRP	13	↑	(0-8 mg/L)
LK-λ	0,78	↓	(0,90-2,14g/L)
κ / λ	2,66	↑	(1,35-2,65)
γ-Glob	8,2	↓	(10-18,5%)

Immunfixation: **Monoklonales IgG - κ**

Unauffällig:

PO₄, BB, Elektrolyte, Niere, PTH, 25OHVD, Krea, TSH

Schenkelhalsfraktur (T Score: OPEN)

Konsequenz aus Laborbefund?

A) Bisphosphonattherapie

B) Kontrolle der Laborparameter, sobald wie möglich

C) Ignorieren

D) Verbot kalziumhaltiger Ernährung und Kontrolle nach 1 Jahr

Schenkelhalsfraktur (T Score: OPEN)

Konsequenz aus Laborbefund?

A) Bisphosphonattherapie

B) Kontrolle der Laborparameter, sobald wie möglich

C) Ignorieren

D) Verbot kalziumhaltiger Ernährung und Kontrolle nach 1 Jahr

Schenkelhalsfraktur (T Score: OPEN)

Labor Wiederholung 7/2005 (nach Kuraufenthalt)

			gegenüber Vorbefund
Ca ges	2,76 ↑	(2,2-2,65 mM)	↓
Ca ion	1,42 ↑	(1,15-1,35 mM)	=
PO4	0,78 ↓	(0,81-1,45mM)	↓
PTH	66 ↑	(15-65 pg/ml)	↑
AP	137 ↑	(35-106 U/L)	↓
γGT	46 ↑	(0-38 U/L)	↓
LK-λ	0,81 ↓	(0,90-2,14g/L)	↑
κ / λ	2,60	(1,35-2,65)	↓
γ-Glob	7,9 ↓	(10-18,5%)	↓
Immunfixation:	Monoklonales IgG - κ		=

Unauffällig:

CRP, BB, Elektrolyte, Niere, OC, CTX, 25OHVD, Krea, TSH

Schenkelhalsfraktur (T Score: OPEN)

Was ist der nächste Schritt?

A) Wechsel des Labors

B) Befundkontrolle in 1 Jahr - weil gebessert

C) Weitere Untersuchungen / Abklärungen

D) DXA Kontrolle in 3 Jahren, weil T-Score $> -2,5$

Schenkelhalsfraktur (T Score: OPEN)

Was ist der nächste Schritt?

A) Wechsel des Labors

B) Befundkontrolle in 1 Jahr - weil gebessert

C) Weitere Untersuchungen / Abklärungen

D) DXA Kontrolle in 3 Jahren, weil T-Score > -2,5

Schenkelhalsfraktur (T Score: OPEN)

Welche Untersuchungen?

- A) Skelettszintigraphie (Knochenmetastasen? Path. Fraktur des SH?)
- B) Histologische Aufarbeitung des frakturierten SH (Metastase?)
- C) Nebenschilddrüsen - US und NSD Szintigraphie
- D) Analyse von Tumormarkern

Schenkelhalsfraktur (T Score: OPEN)

Welche Untersuchungen?

A) Skelettszintigraphie (Knochenmetastasen? Path. Fraktur des SH?)

B) Histologische Aufarbeitung des frakturierten SH (Metastase?)

C) Nebenschilddrüsen-US und NSD Szintigraphie

D) Analyse von Tumormarkern

Schenkelhalsfraktur (T Score: OPEN)

Skelett Szintigraphie: minimale Mehrspeicherung (kontralaterale Schulter, 10.Rippe
→ Sturz?)

Nebenschilddrüse Sonographie: “Extrathyreoidal gelegene echoarme Läsion
in der Größe von 2,7x0,7x0,6 cm, rechts caudal, links unauffällig”

Nebenschilddrüsen Scintigraphie (^{99}Tc Sestamibi) :



→ **prim. Hyperparathyreoidismus**

Schenkelhalsfraktur

Labor präoperativ (10/2005)

			gegenüber Vorbefund
Ca ges	2,81 ↑	(2,2-2,65 mM)	↑
Ca ion	1,45 ↑	(1,15-1,35 mM)	↑
PO4	0,71 ↓	(0,81-1,45mM)	↓
PTH	82 ↑	(15-65 pg/ml)	↑
AP	178 ↑	(35-106 U/L)	↑
γGT	90 ↑	(0-38 U/L)	↑
ALAT	31 ↑	(0-30 U/L)	
ASAT	37 ↑	(0-35 U/L)	
γ-Glob	8,7 ↓	(10-18,5%)	↑
Immunfixation:	Monoklaiales IgG - κ		=

übriges Labor unauffällig

Operative Sanierung: minimal invasive NSD-Adenomexstirpation

Schenkelhalsfraktur

Labor post OP 2/2006

gegenüber
Vorbefund

Ca ges 2,45 (2,2-2,65 mM)

↓

Ca ion 1,25 (1,15-1,35 mM)

↓

PTH 37 (15-54 pg/ml)

↓

AP 128 ↑ (35-106 U/L)

↓

γGT 53 ↑ (0-38 U/L)

↓

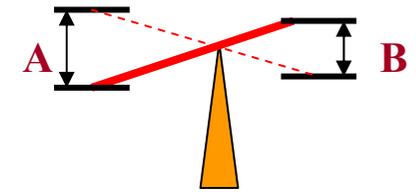
übriges Labor unauffällig, auch die Immunfixation

Schenkelhalsfraktur

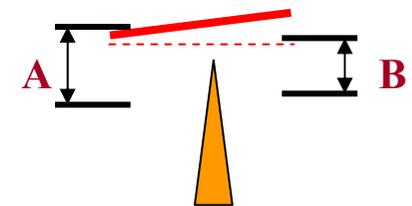
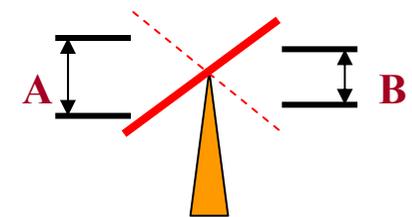
- .) SH-Fraktur („osteoporotische Fraktur“)
- .) DXA: OPEN*)
- .) $\text{Ca}\uparrow$ & PTH im oberen Normbereich bzw. darüber
- .) positive NSD Sonographie und Scintigraphie
- .) \rightarrow pHPT, Adenektomie minimal invasiv
- .) weitgehende Normalisierung des Labors
- .) unauffällige Skelettscintigraphie
- .) T - Score: -1,7 (2008)

*) CAVE: 25%-30% der osteoporotischen Frakturen bei T-Score $>$ -2,5

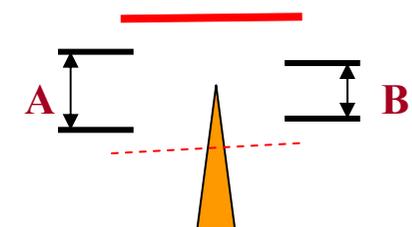
Rückkoppelung



reguliert



disreguliert



Hyperkalziämie: Differentialdiagnose & Häufigkeit

- 45% primärer Hyperparathyreoidismus
- 35% Tumorhyperkalziämie
- 10% Medikamente
- 5% Immobilisation
- 2% Hyperthyreose
- 3% andere, seltene Ursachen

Zusammenfassung

**→ Schenkelhalsfraktur
verursacht durch primären
Hyperparathyreoidismus**