

1 Definition

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist. Sind bereits eine oder mehrere Frakturen aufgetreten, spricht man von einer manifesten Osteoporose (1).

2 Epidemiologie

Im Jahr 2003 waren 7,8 Millionen Menschen in Deutschland von einer Osteoporose betroffen, darunter 6,5 Millionen Frauen. Dies entspricht etwa einem Viertel der Bevölkerung dieser Altersgruppe. Osteoporose-bedingte Frakturen haben schwerwiegende soziale und ökonomische Folgen, sie verursachen jährlich mehr Krankenhaustage als Diabetes mellitus, Myokardinfarkte oder Mamma-Karzinome. Mit fortschreitendem Alter steigt die Prävalenz der Osteoporose bei beiden Geschlechtern stark an, der Anteil der therapierten Patienten nimmt jedoch gleichzeitig ab. Insbesondere bei älteren Patienten ist daher von einer medikamentösen Unterversorgung auszugehen (2).

3 Einteilung der Osteoporosen

3.1 Primäre Osteoporose

Die Osteoporose ist in der Regel eine multifaktorielle Erkrankung. Wichtige Komponenten für die Knochenstabilität sind seine Größe, Dichte und Mikroarchitektur sowie die mechanische Kraft, die auf ihn einwirkt. Man nimmt an, dass 50 - 80 % der Variabilität der Knochendichte und wahrscheinlich auch der Knochenqualität genetisch bedingt sind; die zugrundeliegenden Genpolymorphismen sind aber bisher größtenteils unbekannt (3). Außerdem sind Ernährungs- und Lebensgewohnheiten (z. B. Calcium- und Vitamin D-Zufuhr, Bewegung, Sonnenexposition) sowie mögliche schädigende Einflüsse (z. B. Alkohol- und Nikotinkonsum, Medikamente) von Bedeutung.

Unterschieden werden die

- Ideopathische Osteoporose junger Menschen
- Postmenopausale Osteoporose (Typ I), charakterisiert durch Wirbelkörperkompressions- und Unterarmfrakturen bei Frauen zwischen 51 und 70 Jahren
- Senile Osteoporose (Typ II), charakterisiert durch vertebrale Stauchungs- und Oberschenkelhalsfrakturen bei beiden Geschlechtern jenseits des 70. Lebensjahres

3.2 Sekundäre Osteoporose

Eine Vielzahl von Erkrankungen und Zuständen geht mit einer verminderten Knochenfestigkeit und einem erhöhten relativen Risiko für osteoporotische Frakturen einher. Diese sogenannten sekundären Osteoporosen stellen bei Frauen bis zu 30 %, bei Männern bis zu 60 % aller Fälle.

Ursachen für sekundäre Osteoporosen umfassen (4, 8, 9)

Inaktivität und Immobilisation

- Bettruhe
- Para-/Hemiplegie
- Muskelerkrankungen (lokal oder chronisch progressiv)

Maligne Erkrankungen

- Plasmozytom
- myelo- und lymphoproliferative Erkrankungen
- Mastozytose
- diffuse Skelettmetastasen

Hereditäre Erkrankungen

- Osteogenesis imperfecta
- Marfan-Syndrom
- Ehlers-Danlos-Syndrom
- Homocystinurie

Endokrine Erkrankungen

- Hypogonadismus bei Frauen und Männern
- Hyper- bzw. Hypothyreose
- Hyperparathyreoidismus
- Cushing-Syndrom
- Diabetes mellitus
- Akromegalie

Malabsorptionssyndrome und Essstörungen

- Anorexia nervosa
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
- Laktoseintoleranz
- Exokrine Pankreasinsuffizienz
- Z. n. Gastrektomie
- Einheimische Sprue

Chronische kompensierte Niereninsuffizienz**Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises**

- Rheumatoide Arthritis
- Morbus Bechterew

Medikamente

- Glukokortikoide
- unfraktionierte Heparine
- GnRH-Analoga
- Aromataseinhibitoren
- Antiandrogene bzw. Antiöstrogene
- Antikonvulsiva
- Zytostatika
- Protonenpumpenhemmer
- Antazida
- Glitazone
- Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART, kontrovers diskutiert)

4 Risikofaktoren

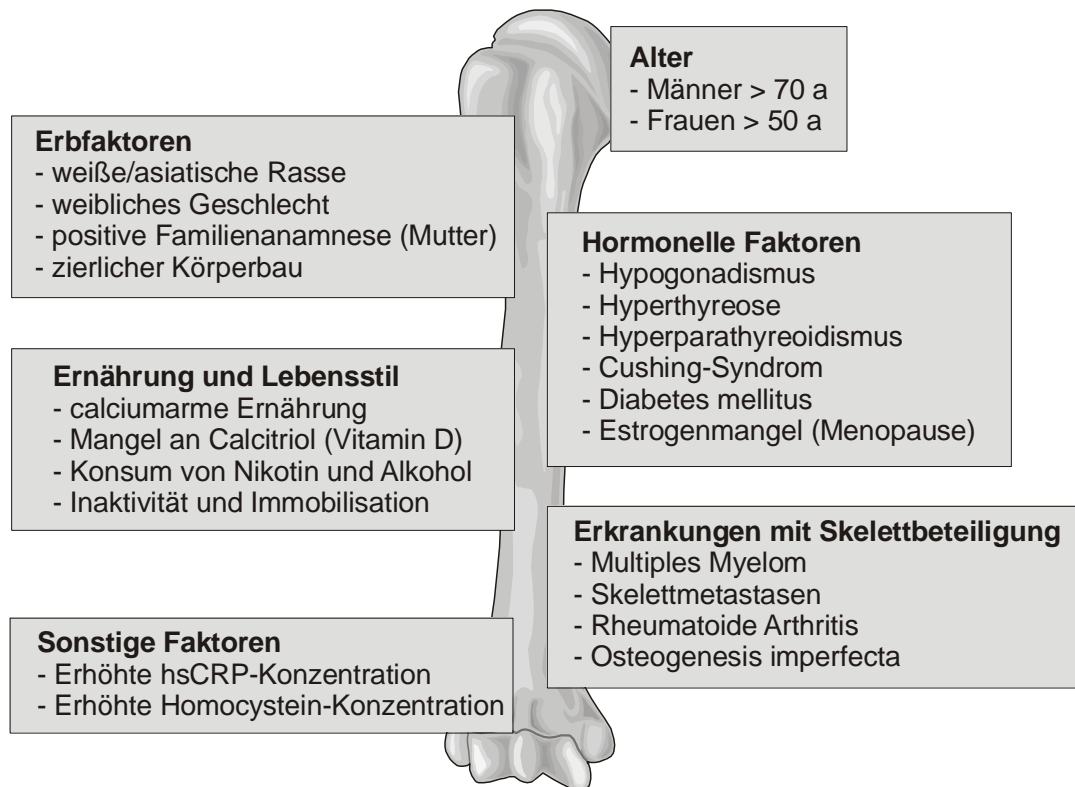


Abbildung 1: Wichtige Risikofaktoren der Osteoporose (1, 5)

5 Laboranalytik

5.1 Basisanalytik

Nach den Empfehlungen des Dachverbandes Osteologie (DVO) sollte zusätzlich zu Anamnese, klinischer Untersuchung und Osteodensitometrie eine Basisanalytik durchgeführt werden, wenn

- Frakturen der Anlass für die Basisdiagnostik waren oder
- sich aus Anamnese und/oder klinischer Untersuchung Hinweise für bestimmte laborchemisch erfassbare Frakturrisiken oder eine sekundäre osteologische Grunderkrankung ergeben oder
- bei einem T-Wert $\leq 2,0$ in der DXA-Messung.

Die Existenz einer primären Osteoporose lässt sich nicht anhand charakteristischer Laborwerte nachweisen. Eher bewegen sich diese bei einer Osteoporose im Referenzbereich. Daher ist es das vorrangige Anliegen der Laboranalytik, bei Osteoporoseverdacht andere Osteopathien und sekundäre Osteoporosen auszuschließen. Insbesondere dient sie der Differentialdiagnose einer Osteomalazie, die ebenfalls mit niedrigen Knochendichtewerten einhergeht.

Folgende Analysen werden als „Basisprogramm“ empfohlen (1, 10):

- Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) / C-reaktives Protein (CRP)
- Differentialblutbild
- Calcium und Phosphat

- Creatinin-Clearance (bzw. Bestimmung des Creatinins und Abschätzung der Glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach Cockcroft-Gault oder MDRD-Formel)
- Alkalische Phosphatase (AP)
- γ -Glutamyl-Transferase (γ -GT)
- Serumproteinelektrophorese
- Thyreotropin (TSH)

Liegen die o. a. Analyte im Referenzbereich, so erhärtet dies bei entsprechender Klinik und Anamnese den Osteoporoseverdacht.

5.2 Weiterführende Analytik

Ergeben sich bei der Basisanalytik pathologische Werte oder besteht bereits anamnestisch der Verdacht auf eine sekundäre Osteoporose, so sollte gezielt weitere Labordiagnostik durchgeführt werden:

- Parathyrin (PTH): Hyperparathyreodismus
- Calcitriol und Calcidiol (Vitamin D): Osteomalazie
- Calcium-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin: Idiopathische Hypercalciurie
- Parathormon related peptide: Mamma-, Bronchial-, Blasen-, Nieren-, Ösophaguskarzinom
- Immunglobuline, Immunfixation, Bence-Jones-Proteine: Monoklonale Gammopathie
- Cortisol im Dexamethason-Kurzzeittest/freies Cortisol im 24 h-Urin: Hypercortisolismus
- FSH und Estradiol: Hypogonadismus (Frauen)
- Testosteron: Hypogonadismus (Männer)
- Prostata-spezifisches Antigen (PSA): Prostata-Karzinom
- Antikörper gegen Gewebstransglutaminase: Zöliakie
- Tryptase: Mastozytose

5.3 Spezielle Analytik des Knochenstoffwechsels

Erhöhte biochemische Parameter des Knochenumbaus im Blut und/oder im Urin haben sich als ein unabhängiger Risikofaktor für Frakturen erwiesen. Ihre Analyse wird zudem zur Überprüfung und Verbesserung der Patienten-Compliance, zur Erfassung von Non-Respondern und insbesondere zur Therapiekontrolle eingesetzt (3, 5). Durch Bestimmung der Knochenumsatzparameter lässt sich die Wirksamkeit einer antiresorptiven Therapie sehr viel früher als durch bildgebende Verfahren darstellen. So tritt ein deutlicher Abfall der Knochenabbau-Marker unter Biphosphonat-Therapie und etwas geringer unter Hormonersatztherapie bereits innerhalb von Tagen bis einigen Wochen auf; Veränderungen der Knochenanbau-Marker finden sich zeitlich verzögert innerhalb von 3 – 6 Monaten (6).

Empfohlene Zeitpunkte zur Kontrolle des Therapieerfolgs (7):

- 1 Monat nach Beginn einer parenteralen Biphosphonat-Therapie
- 3 Monate nach Beginn einer oralen Biphosphonat-Therapie
- 6 Monate nach Beginn einer Hormonersatz-Therapie

Als Marker für den Knochenaufbau eignen sich die **Knochen-Alkalische Phosphatase** (Knochen-AP, Ostase bzw. BAP) und/oder das **Osteocalcin**. Als Maß für den Knochenabbau stehen die Kollagenmetabolite **Desoxypyridinolin** und **Pyridinolin** im Urin sowie das **CTX ("beta-Crosslaps")** bzw. die **tartratresistente saure Phosphatase (TRAP 5b)** im Blut zur

Verfügung. Letztere wird insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Dialyse, Z. n. Nierentransplantation) eingesetzt (7).

6 Untersuchungsmaterial, Stabilität und Methode

Bei der Probenentnahme ist außer den unterschiedlichen Stabilitäten der Analyte auch ihre biologische Variabilität (circadiane Rhythmik, jahreszeitliche und altersabhängige Schwankungen, Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme) zu beachten.

Analyt	Material	Stabilität	Methode
Knochen-AP (Ostase, BAP = Bone Alkaline Phosphatase)	Serum	2 Tage bei 2 – 8 °C	Chemilumineszenz-immunoassay
Osteocalcin	Serum Wegen der circadianen Rhythmik sollte die Blutentnahme am nüchternen Patienten vormittags erfolgen. Probe direkt nach dem Gerinnungsvorgang abzentrifugieren und Serum eingefrieren	gefroren einsenden	RIA (Radioimmunoassay)
1. Pyridinolin und 2. Desoxypyridinolin (Crosslinks)	20 mL des zweiten Morgenurins	Proben transport lichtgeschützt	1. Enzymimmunoassay 2. Chemilumineszenz-immunoassay
CTX (beta-Crosslaps)	EDTA-Plasma tiefgefroren Wegen der circadianen Rhythmik sollte die Blutentnahme zwischen 7:30 Uhr und 8:30 Uhr erfolgen. Patient muss nüchtern sein (12 Stunden Nahrungskarenz, kein Kaffee, kein Tee, keine Säfte vor der Blutentnahme).	gefroren einsenden	Chemilumineszenz-immunoassay
Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP 5b)	Serum Probe innerhalb von 2 Stunden abzentrifugieren und Serum einfrieren. Hämolyse vermeiden.	gefroren einsenden	Enzymimmunoassay

7 Referenzbereiche

Analyt	Referenzbereich
Knochen-AP GOÄ A4062, EBM 32404	Erwachsene: 5 – 25 µg/L Kinder und Neugeborene: siehe Befundbericht
Osteocalcin GOÄ 4054, EBM 32414	Männer: < 60 Jahre: 9,0 - 40,0 ng/mL ab 60 Jahre: 6,0 - 35,0 ng/mL Frauen: < 60 Jahre: 9,0 - 35,0 ng/mL ab 60 Jahre: 9,0 - 40,0 ng/mL Referenzbereiche für Kinder siehe Befund. Bei Jugendlichen ist mit hohen Osteocalcinkonzentrationen bei Wachstumsschüben zu rechnen.

Analyt	Referenzbereich
Pyridinolin und Desoxypyridinolin (Pyridinium-Crosslinks) GOÄ 4062, EBM 32403	Pyridinolin: Männer: 13 - 26 µmol/mol Creatinin Frauen: 16 - 37 µmol/mol Creatinin Desoxypyridinolin: Männer: 2,3 - 5,4 µmol/mol Creatinin Frauen: 3,0 - 7,4 µmol/mol Creatinin
CTX (beta-Crosslaps) GOÄ A4062, EBM 32403	Männer: 30 - 50 Jahre: < 0,58 µg/L 51 - 70 Jahre: < 0,70 µg/L über 70 Jahre: < 0,85 µg/L Frauen: prämenopausal: < 0,57 µg/L postmenopausal: < 1,01 µg/L
Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP 5b) GOÄ 4062, EBM 32416	Männer: 1,5 - 4,8 U/L Frauen: 1,2 - 4,1 U/L

Kinder und Jugendliche können wachstumsabhängig deutlich höhere Werte aufweisen.
 Referenzbereiche der Basis- und weiterführenden Analytik siehe Befundberichte.

8 Literaturhinweise

- (1) DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Osteologie 2009; 18: 304 - 328
- (2) Häussler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D. Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany – the BoneEVA-Study. Osteoporos Int 2007; 18: 77 – 84
- (3) Metabolische Osteopathien, Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel. In: H: Lehnert: Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel. Stuttgart, New York, 3. Aufl. 2010
- (4) Stupphann D, Pietschmann P: Sekundäre Osteoporose – Abgrenzung zur primären Osteoporose. Journal für Mineralstoffwechsel 2008; 15: 2 - 5
- (5) Konsensus: Osteoporose – Prävention und Therapie. J. Miner Stoffwechs 2007; 14: 185 – 197
- (6) Finkenstedt G: Vorschläge für ein optimales Follow-up der Osteoporose. Journal für Mineralstoffwechsel 1998; 5: 15 – 20
- (7) Schmidt-Gayk H, Kasperk C: Knochen- und Mineralstoffwechsel. In: Thomas L (ed.): Labor und Diagnose. Frankfurt, 6. Aufl. 2005. S. 311 – 373
- (8) Finkenstedt G: Medikamenteninduzierte Osteoporose jenseits der Glukokortikoide. Journal für Mineralstoffwechsel 2008; 15: 38 – 43
- (9) Jakob F, Seefried L, Ebert R: Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels. Internist 2008; 49: 1159 – 1169
- (10) Därr R, Ziller V, Hadji P, Hofbauer LC: Klinik und Diagnostik der Osteoporose und Osteomalazie. Internist 2008; 49: 1170 - 1177