

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen
Liebe Mitglieder der SVGO

Dieser Newsletter ist dem Thema Labordiagnostik bei Osteoporose gewidmet. In seinem Artikel geht PD Dr. Bernhard Hess auf die Bedeutung der distal renal-tubulären Azidose und deren Abklärung im Morgenurin ein. Im zweiten Artikel wird die Bedeutung der Präanalytik für die Bestimmung der Knochenstoffwechsellmarker beleuchtet. Beide Artikel fassen in ihrer Kürze praxisrelevante Aspekte zusammen – ich hoffe dass sie Ihnen im klinischen Alltag von Nutzen sind.

Gerne möchte ich Sie auf den E-Learning-Kurs „Curriculum in metabolischen Knochenerkrankungen“ aufmerksam machen. Der von der SVGO organisierte Fortbildungskurs startet zum dritten Mal im Oktober 2013. Nachdem erste Erfahrungen in französischer und deutscher Sprache vorliegen wird der nächste Kurs in überarbeiteter Version zur Verfügung stehen. Der 37-wöchige E-Learningkurs richtet sich an Ärzte aller Fachdisziplinen, die Interesse haben, die eigenen Kenntnisse im Gebiet der metabolischen Knochenkrankheiten zu vertiefen. Im speziellen werden verschiedene osteologische Aspekte inkl. Grundlagen des Knochenstoffwechsels, der Diagnostik metabolischer Knochenkrankheiten inkl. der Osteoporose sowie klinische Aspekte anderer Knochenkrankheiten erarbeitet. In Zukunft soll dieser Kurs als Zertifizierungsgrundlage dienen. Ab 2014 wird dieser Kurs Äquivalent zur Zertifizierung Osteologe DVO(CH) des Dachverbandes deutschsprachiger osteologischer Gesellschaften anerkannt. Details zu Kursinhalten und Anmeldung finden Sie unter www.swissbone.org.

Mit sommerlichen Grüßen

PD Dr. Christian Meier
Präsident SVGO/ASCO

Urindiagnostik bei Osteoporose – veraltet oder dringend nötig?

Bei der Osteoporoseabklärung werden laborchemisch Calcium, Pyridinolin und Deoxypyridinolin im 2. Morgenurin (sog. Nüchternurin) als Indikatoren des Knochenabbaus gemessen. Diese Parameter sind entweder stark ernährungsabhängig (Calcium: Calcium-, Salz- und Fleischiweißkonsum) oder sind durch eine hohe präanalytischen Variabilität charakterisiert (Pyridinolin/Deoxypyridinolin). Zur Beurteilung des Knochenabbaus werden heute vorwiegend im Serum gemessene Telopectide bestimmt (β CTX). So werden aktuell bei metabolischen Osteoporoseabklärungen selten Urinparameter im 2. Morgenurin notwendig. Dies müsste sich wohl ändern, wie der vorliegende Artikel zeigen soll.

Seit langem ist bekannt, dass eine Störung der H⁺-Ionensekretion im distalen Tubulus der Nieren, die sog. *distale renal-tubuläre Acidose (dRTA)*, zu einer kontinuierlichen Retention von H⁺-Ionen im Körper führt. Die notwendige Neutralisation (Pufferung) der überschüssigen Säure erfolgt durch Körpergewebe. Im Fall der Pufferung durch Knochengewebe resultiert sowohl eine Hemmung der Knochenneubildung (1) als auch eine vermehrte Knochenresorption (2), womit die dRTA ein relevanter Risikofaktor für Osteopenie/-porose sein kann. In einer ersten systematischen Untersuchung bei 46 PatientInnen mit densitometrisch nachgewiesener Osteopenie/-porose fanden denn auch Weger et al. (3) in 10 Fällen, d.h. in 22%, mittels Ammoniumchloridbelastung eine inkomplette dRTA, d.h. eine durch eine distal-tubulär gestörte H⁺-Ionensekretion ohne Vorliegen einer systemischen metabolischen Acidose.

Im Rahmen eines laufenden prospektiven Programms zur metabolischen Abklärung von PatientInnen mit densitometrisch (Hologic® oder Lunar®) an LWS und/oder Hüfte diagnostizierter Osteopenie (T-Score -1.0 bis -2.5) oder Osteoporose (T-Score < -2.5) screenen wir seit 2006 alle zugewiesenen Fälle auf das Vorliegen einer dRTA wie folgt:

- Urin pH mittels ionenselektiver Elektrode (Metrohm pH-Meter)

nach mind. 12 h ohne Nahrungsaufnahme im 2. Morgenurin vor Einnahme des Frühstücks (Nüchternurin)

- 4 Selbstmessungen des Nüchternurin-pHs zu Hause mittels feingradierter Teststreifen (Pehanon)

Normalerweise beträgt der Urin-pH-Wert unter diesen Bedingungen < 5.80 (4). Bei pH-Meter-Werten > 5.80 in der Praxis (Harnwegsinfekt ausgeschlossen!) und > 5.8 in mind. 3 von 4 Selbstmessungen zu Hause besteht Verdacht auf dRTA. In diesen Fällen erfolgt eine Säurebelastung mit Ammoniumchlorid (NH₄Cl). Im Gegensatz zum klassischen NH₄Cl-Belastungstest, welcher oft nicht gut vertragen wird, haben wir schon früher eine reduzierte, mehr „physiologische“ Säurebelastung mit der halben NH₄Cl-Dosis (0.050 g/kg Körpergewicht) entwickelt, welche ursprünglich über 3 Tage durchgeführt wurde (4). Im jetzt laufenden Osteoporose-Screeningprogramm wird die gleiche reduzierte tägliche Dosis von NH₄Cl, auf-tgeteilt in 3 Dosen vor jeder Hauptmahlzeit, an nur 1 Tag verabreicht, und am Folgetag nach 12 h ohne Essen werden erneut Nüchternurin und 2. Morgenurin untersucht. Für diese Version wurden erneut Normwerte erhoben (5), welche fast identisch zum ursprünglichen 3-Tage-Test (4) ausfielen. Demnach muss nach NH₄Cl der Nüchternurin-pH-Wert unter 5.44 absinken. Falls nicht, liegt eine dRTA vor. Bleibt gleichzeitig das venöse Bikarbonat normal (> 20.5 mmol/l), spricht man von einer inkompletten dRTA (keine systemische Acidose). In einer ersten Zwischenanalyse nach 5 Jahren fand sich unter 182 so gescreenten PatientInnen mit Osteopenie/-porose (156 Frauen, 26 Männer) eine Prävalenz der dRTA von 23.6%, wobei alles inkomplette Formen waren (5).

Die Diagnose dRTA scheint essenziell, weil die dadurch resultierende kontinuierliche Säure-retention

Inhalt

- Editorial	Seite 1
- Labor-Diagnostik	Seite 1-3
- Events	Seite 4

aktuell

SVGO
ASCO



das Fortschreiten des Knochenmassenverlusts beschleunigt resp. das Ansprechen auf eine lege artis durchgeführte Osteoporosetherapie verschlechtern kann. Somit ist diese Diagnostik bei metabolischer Abklärung jeder neu festgestellten Osteopenie/-porose ebenso wichtig wie in allen Fällen eines Nicht-Ansprechens auf eine gute und konsequent eingenommene medikamentöse Therapie. Wir unterziehen alle PatientInnen mit dRTA zusätzlich einer Alkalitherapie (Kaliumzitat). Dies in Analogie zu Befunden, wonach bereits bei post-menopausaler Osteopenie ohne dRTA Kaliumzitat (nebst Calcium und Vitamin D) im Vergleich zu Kaliumchlorid („saurer“ Kalium) innert 12 Monaten wegen Neutralisation der sub-klinischen Acidose unter säurelastiger westlicher Ernährung zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte führt (6).

PD Dr. med. Bernhard Hess
Zürich

Referenzen

1. Osther PJ, Bollerslev J, Hansen AB, Engel K, Kildeberg P. Pathophysiology of incomplete renal tubular acidosis in recurrent renal stone formers: evidence of disturbed calcium, bone and citrate metabolism. *Urol Res.* 1993; 21:169-73.
2. Domrongkitchaiporn S, Pongsakul C, Stich-antrakul W et al. Bone mineral density and histology in distal renal tubular acidosis. *Kidney Int.* 2001; 59:1086-93.
3. Weger W, Kotanko P, Weger M, Deutschmann H, Skrabal F. Prevalence and characterization of renal tubular acidosis in patients with osteopenia and osteoporosis and in non-porotic controls. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 975-980.
4. Hess B, Michel R, Takkinen R, Ackermann D, Jaeger Ph (1994). Risk factors for low urinary citrate in calcium nephrolithiasis: low vegetable fibers and low urine volume to be added on the list. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 642-649.
5. Hess B, Sromicki J, Matter S, Sitzmann. High prevalence of incomplete distal tubular acidosis in patients with low bone mass – a prospective 5-year study. *Eur Urol* 2011; Suppl 10: 461 (abstract).
6. Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Partial neutralization of the acidogenic western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3213-3222.

Bedeutung der Präanalytik für die Knochenstoffwechseluntersuchung

Im klinischen Alltag steht uns heute eine breite Palette von Knochenumbaumarkern zur Verfügung, die, je nach Stoffwechsellvorgang den sie widerspiegeln, in Knochenformations- bzw. Knochenresorptionsmarker eingeteilt werden (Tab 1). Diese biochemischen Indizes können bei korrekter Anwendung und Interpretation zur diagnostischen und therapeutischen Beurteilung von metabolischen Knochenkrankungen (z.B. Osteoporose, M. Paget) hilfreich sein. Basierend auf Beobachtungs- und Interventionsstudien hat sich gezeigt, dass erhöhte Spiegel von Knochenumbaumarkern bei Osteoporose, unabhängig von der Knochendichte, mit einem erhöhten Frakturrisiko vergesellschaftet sind. Zudem können Knochenmarker bei der Überwachung einer medikamentösen Osteoporosetherapie hilfreich sein, um so die Wirksamkeit einer antiresorptiven bzw. knochenanabolen Behandlung zu beurteilen. Als Surrogatmarker des Knochenstoffwechsels reagieren beispielsweise Marker, die den Knochenabbau widerspiegeln viel schneller auf eine antiresorptive Therapie als der densitometrisch gemessene Knochenmineralgehalt.

Sie können daher zur kurz- bzw. mittelfristigen Überprüfung der Wirksamkeit einer Osteoporosebehandlung genutzt werden. In Gegensatz dazu können Knochenmarker nicht zur Diagnose einer Osteoporose herangezogen werden.

Im Einsatz und bei der Interpretation der Knochenumbauparameter gilt es die verschiedenen Quellen der Variabilität dieser Marker zu berücksichtigen. Auf der einen Seite werden die Resultate beeinflusst durch die analytische Präzision, die bei den verschiedenen zur Verfügung stehenden Assays unterschiedlich ist (wobei die Analytik bei automatisierten Assays heute meist gut ist), und auf der anderen Seite wird das Resultat durch präanalytische Bedingungen beeinflusst (Tab 2). Praktisch alle biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels zeigen eine signifikante Tagesschwankung mit den höchsten Werten in den frühen Morgenstunden und den tiefsten Werten während des Nachmittags und der Nacht. Dies bedeutet, dass die Probenentnahme am Morgen nüchtern vor 10 Uhr erfolgen sollte. Die biochemi-

Tabelle 1: Gebräuchlichste Knochenumbaumarker in der Schweiz

Marker	Gewebeherkunft	Probe	Bemerkung
Knochenformationsmarker			
Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP)	Knochen	Serum	Spezifisches Produkt der Ostoblasten. Kreuzreaktivität mit Leberisoenzym bis zu 20%
Osteocalcin (OC)	Knochen	Serum	Spezifisches Produkt der Osteoblasten. Versch. immunreaktive Formen, die zT. auch Knochenresorption widerspiegeln
Amino-(N)-terminales Propeptid des Typ I Prokollagens (PINP)	Knochen, Haut, Weichteilgewebe	Serum	Spezifisches Produkt proliferierender Osteoblasten und Fibroblasten
Knochenresorptionsmarker			
Pyridinolin (PYD)	Knochen, Knorpel, Sehnen, Blutgefässe	Urin (Serum)	Kollagenabbauprodukt mit höchster Konz. im Knorpel und Knochen. Nur aus reifem Kollagen stammend
Deoxypyridinolin (DPD)	Knochen, Dentin	Urin (Serum)	Kollagenabbauprodukt mit höchster Konz. im Knochen. Nur aus reifem Kollagen stammend
Carboxy-(C)-terminales cross-linked Telozeptid des Typ I Kollagen (CTX-I)	Alle Gewebe mit Kollagen Typ I	Serum (Urin)	Kollagen Typ I, mit höchstem Anteil aus dem Knochen. Isomerisation zu β -aspartyl durch Alterung induziert

schen Marker zeigen auch eine zum Teil recht deutliche Tag-zu-Tag-Variabilität beim einzelnen Individuum; in der Regel beträgt diese Tag-zu-Tag-Variabilität 15 bis 25% für die Knochenresorptionsmarker und 10 bis 15% für die Knochenformationsmarker.

Um die präanalytische und analytische Variabilität der Messresultate zu verringern ist eine standardisierte Probenentnahme (Serum oder Urin) sowie die Bestimmung in einem für die Bestimmung der Knochenmarker spezialisierten Labor unter strenger externer Qualitätskontrolle erforderlich. Vor einigen

Jahren hat die SVGO ein Qualitätssicherungsprogramm für Knochenumbaumarker und Hormone des Knochenstoffwechsels unter der Ägide der Schweizerischen Qualitätskontrollstelle eingeführt.

Tabelle 2: Faktoren, welche die präanalytische Variabilität von Knochenumbau-parametern beeinflussen

<p>Technische Gründe</p> <ul style="list-style-type: none"> Probenentnahme, -aufbereitung und -lagerung Thermodegradation Variabilität zwischen verschiedenen Laboratorien <p>Biologische Gründe</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter, Geschlecht, Ethnik Vorbestehende Frakturen (bis zu einem Jahr) Schwangerschaft, Stillzeit Medikamente Antiresorptiva (z.B. Östrogene, SERMs, Bisphosphonate, Denosumab) Anabol-wirkende Substanzen (z.B. anabole Steroide, Teriparatid) Glucokortikoide, Antiepileptika, GnRH Agonsiten <p>Nicht-skeletale Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> Diabetes, Dysthyreose Niereninsuffizienz, Lebererkrankung <p>Immobilität</p> <p>Diät</p> <p>Temporäre Variabilität (z.B. zirkadiane bzw. saisonale Variabilität)</p>
--

PD Dr. med. Christian Meier
Basel

Referenzen

1. Bergmann P et al., Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the

Belgian Bone Club. Int J Clin Pract. (2009), 60:19-26
2. Meier C., Kraenzlin M.E. Diagnostik und Verlaufskontrolle der Osteoporose. Therapeutische Umschau (2012) 69, 3: 145-152



SVGO
Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose
ASCO
Association Suisse contre l'Ostéoporose

E-Learning Kurs: Curriculum in metabolischen Knochenerkrankungen

Die SVGO organisiert erneut einen E-Learning Kurs (37 wöchentliche Lektionen **ab 1. Oktober 2013**) über metabolische Knochenerkrankungen (Physiologie des Knochens, Diagnostik metabolischer Knochenerkrankungen, Osteoporose, andere metabolische Knochenkrankheiten).

Dieser Kurs richtet sich an Ärzte aller Fachdisziplinen, die Interesse haben, die eigenen Kenntnisse im Gebiet der metabolischen Knochenkrankheiten zu vertiefen. Dieser Kurs kann in französischer und deutscher Sprache absolviert werden. Die Teilnahmegebühr von CHF 800.- deckt die Kosten für alle Lektionen und die Schlussprüfung.

Informationen und Einschreibung : www.swissbone.org

Wir freuen uns auf Ihr Interesse!

PD Dr. med. Christian Meier
Präsident

Prof. René Rizzoli
Wissenschaftliche Leitung

EVENTS

ASBMR 2013

4.-7. Oktober 2013, Baltimore
(www.asbmr.org)

SGED - SSED Annual Meeting 2013

14.-15. November 2013, Bern
(www.sgedssed.ch)

SVGO/ASCO - Annual Meeting 2014

5. Juni 2014, Bern

IOF - ISCD

DXA - Zertifizierungskurs

22.-23. November 2013, Olten
(www.SVGO.ch)

IMPRESSUM

Herausgeber: SVGO - ASCO

Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose
Association Suisse contre l'Ostéoporose
www.svggo.ch

Redaktion

Prof. Robert Theiler, Zürich
Robert.Theiler@triemli.stzh.ch

Übersetzung

Dag Ivar Olsen (info@olsen-traductions.ch)
Nicole Stoll (nicole.stoll@sunrise.ch)

Druck

WBZ (Wohn- und Bürozentrum für Körperbehinderte)
4153 Reinach/BL
© Nachdruck nur mit Nennung der Quelle

Vorstand SVGO

Prof. Dr. M. Birkhäuser, Basel
PD Dr. Patrick Ammann, Genf
PD Dr. L.M. Benneker, Bern
Frau Prof. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich
Prof. Dr. Serge Ferrari, Genève
Prof. R.W. Kressig, Basel
PD Dr. Marc-Antoine Krieg, Fribourg
PD Dr. Olivier Lamy, Lausanne
Prof. Dr. Kurt Lippuner, Bern
PD Dr. Christian Meier, Basel (Präsident)
Prof. Dr. Robert Theiler, Zürich
Frau PD Dr. Petra Stute, Bern
PD Dr. Daniel Uebelhart, Fribourg