

**Service des Maladies Osseuses
Centre collaborateur de l'OMS
pour la prévention de l'ostéoporose
Département de Réhabilitation et Gériatrie
Hôpitaux Universitaires de Genève**

**Policlinique Médicale Universitaire de Lausanne
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois**

Die wichtigsten Untersuchungsmethoden zur Abklärung und Therapie des Knochen- und Mineralstoffwechsels



Herausgegeben mit der Unterstützung von sanofi-aventis (schweiz) ag

Die folgenden Mitarbeiter haben unter der Leitung von Prof. René Rizzoli an der Erstellung dieser Broschüre mitgearbeitet:

Dr. Patrick Ammann, CC

Dr. Thierry Chevalley

Prof. Serge Ferrari

Dr. Marius Kränzlin, PD

Dr. Marc-Antoine Krieg, PD

Dr. Olivier Lamy, PD

Dr. Andrea Trombetti

Dr. Brigitte Uebelhart



sanofi aventis

Das Wichtigste ist die Gesundheit.

Herausgegeben mit der Unterstützung von sanofi-aventis (schweiz) ag
Copyright 2006

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Einführung	3
Die wichtigsten Parameter des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels	4
Sammelurin	5
Kalziumbelastungstest	6
Test der tubulären Kalziumreabsorption	7
Tubulärer renaler Phosphat-Transport	8
Hyperkalzämie	9
Differentialdiagnostik der Hyperkalzämie	11
Hyperkalzämie: Diagnostischer Ansatz	14
Primärer Hyperparathyreoidismus	15
Therapie der Hyperkalzämie	17
Hypokalzämie	18
Magnesium	20
Therapie der Hypokalzämie	21
Hyperphosphatämie	22
Hypophosphatämie	23
Osteoporose	24
Osteoporose: Diagnostischer Ansatz	26
Knochendichtemessung	27
Therapie der Osteoporose	29
Therapeutischer Ansatz	30
Prävention von Stürzen	31
Anhang	32

Vorwort

Erkrankungen der Knochen und des Mineralstoffwechsels sind bei älteren Menschen besonders häufig. Im Verlauf der letzten Jahre konnten wir eine grosse Zahl von neuen Erkenntnissen und Entwicklungen auf dem Gebiet der Pathophysiologie dieser Erkrankungen, der Qualität der diagnostischen Möglichkeiten und der Wirksamkeit von therapeutischen Massnahmen verzeichnen. Dieses Dokument soll einen praktischen Zugang zu dieser Materie ermöglichen. Für weitergehende Informationen bitten wir den Leser, die unten aufgeführten Dokumente zu konsultieren.

Literatur

Le métabolisme électrolytique et minéral. (Ph. Jaeger) Éditions Médecine & Hygiène; 1994, pp.171–272.

Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Lippincott-Raven. Sixth edition; 2006.

Rizzoli, R. and J.P. Bonjour. Physiology of calcium and phosphate homeostases. In: Dynamics of Bone and Cartilage Metabolism, 2nd edition, Seibel M.J., Robins S.P. and Bilezikian J.P., eds, Elsevier; 2006.

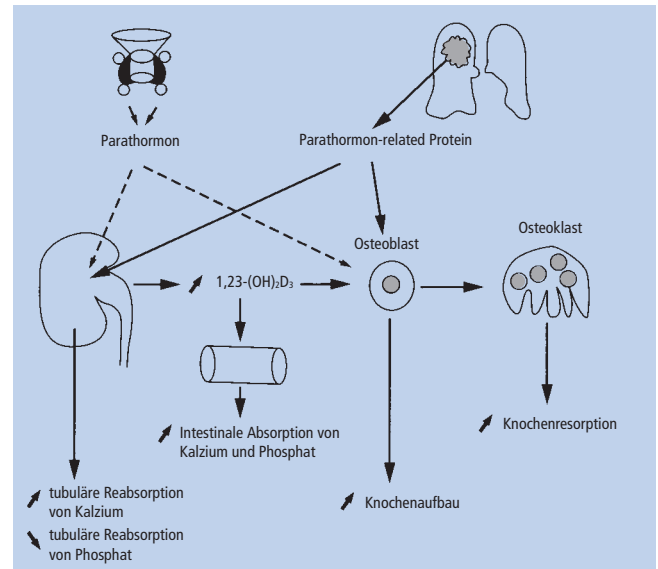
Birkhäuser, M., P. Burckhardt, M. Dambacher, B. Geier, H. Häuselmann, W. Hofstetter, M. Kraenzlin, K. Lippuner, R. Rizzoli, F. Tanzi, T. Szucs et C. Wimpfheimer. Empfehlungen der Schweizerischen Vereinigung gegen die Osteoporose (SVGO) www.svggo.ch

Webseite des Genfer Zentrums für Knochenerkrankungen:
http://extranot.hcuge.ch/QuickPlace/maladiesosseuses/Main.nsf/h_Toc/4df38292d748069d0525670800167212/?OpenDocument

Webseite der Medizinischen Poliklinik Lausanne:
www.polimed.ch

Einführung

Die Homeostase des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels wird präzise und dynamisch durch Steuerung der Austauschvorgänge im Verdauungstrakt, im Knochen und in den Nieren reguliert. Im Fall einer ausgeglichenen Bilanz werden die aus dem Körper ausgeschiedenen Mengen Kalzium bzw. Phosphat durch die Aufnahme einer äquivalenten Menge wieder kompensiert. Diese Austauschvorgänge sind ausgeglichen, wenn sich der Organismus weder im Wachstum noch in einer katabolen Stoffwechselsituation, sondern im Gleichgewicht befindet.



Parathormon und aktiviertes Vitamin D (Calcitriol oder 1,23-(OH)₂D₃) sind die wichtigsten Regulatoren des Kalzium- und Phosphathaushalts. Bei Krebserkrankungen wird das Kalzium- und Phosphatgleichgewicht von einem dem Parathormon ähnlichen Protein beeinflusst. Dieses Protein besitzt eine andersartige Struktur, es wird von einem anderen Gen produziert, und es ist nicht mit den gängigen Methoden zur PTH-Bestimmung nachweisbar.

Die tubuläre Reabsorption von Phosphat wird durch IGF-I erhöht und durch FGF-23 verringert.

Die wichtigsten Parameter des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels

Durch die Bestimmung des Kalzium- und Phosphatspiegels im Plasma und im Urin (frischer Nüchtern-Spoturin) lassen sich die wichtigsten ossären, renalen und intestinalen Austauschvorgänge zur Regulierung des Kalzium- und Phosphatgleichgewichts charakterisieren.

			(Referenzintervall)
	Serum Kalzium (1)	<input type="text"/>	(mM) (2.20–2.60)
	Serum Magnesium	<input type="text"/>	(mM) (0.65–0.82)
	Serum Phosphat	<input type="text"/>	(mM) (0.80–1.3)
	Serum Kreatinin	<input type="text"/>	(µM) (45–98)
Mass für Knochenneubildung	alkalische Phosphatase	<input type="text"/>	(IU/l) (30–125)
Mass für Knochenneubildung	Osteocalcin	<input type="text"/>	(µg/l) (8.0–40.0)
	PTH (intakt)	<input type="text"/>	(pM) (1.0–6.0)
Mass für Vitamin D-Status	25-OH-D ₃	<input type="text"/>	(nM) (20–95)
	1.25-(OH) ₂ D ₃	<input type="text"/>	(pM) (40–140)
Mass für Knochenbau	Kalzium/Kreatinin (2)	<input type="text"/>	(mmol/mmol) (0.1–0.5)
Mass für Knochenbau	Deoxypyridinolin/Kreat. (2)	<input type="text"/>	(nmol/mmol) (8–20)
Tubuläre Kalziumreabsorption	TRCal (2) (3)	<input type="text"/>	(mmol/l GFR) (2.40–2.90)
Tubuläre Phosphatreabsorption	TmP/GFR (2) (4)	<input type="text"/>	(mmol/l GFR) (0.80–1.35)
PTH-Aktivität	c-AMP/GFR (2) (5)	<input type="text"/>	(mmol/l GFR) (25–45)
Mass für die intestinale Absorption	renale Kalziumausscheidung/24 h	<input type="text"/>	(mmol/24 h) (< 6.25 ♀ < 7.5 ♂)

- (1) korrigierter Kalziumspiegel = gemessener Kalziumspiegel (mmol/l) + 0,02 mmol/l pro Gramm Albumin unter 40 g/l
ODER korrigierter Kalziumspiegel = gemessener Kalziumspiegel (mmol/l) / {(Proteine (g/l) / 160) + 0,55}
(bei Paraproteinämie nicht anwenden)
- (2) frischer Nüchtern-Spoturin (= 2. Miktion)
- (3) mit Hilfe eines Normogramms und fraktionierter Kalziumausscheidung
{=(Ca i. U. (mmol/l)/Kreat. i. U. (mmol/l) / Ca i. S. (mmol/l)/Kreat. i. S. (µmol/l)/1000)} (siehe S. 7)
- (4) mit Hilfe eines Nomogramms und fraktionierter Phosphatausscheidung
{=(P i. U./Kreat. i. U.) / P i. S./Kreat. i. S. (µmol/l)/1000)} (siehe S. 8)
- (5) cAMP (nmol/mmol Kreatinin) x Serum Kreatinin i. S. (µmol/l)/1000

Sammelurin

1. Sammlung des 24-Stundenurins zur Messung der Kalziumausscheidung

- Mass für den Übergang in den extrazellulären Raum aus dem Knochen und/oder Verdauungstrakt im Gleichgewichtszustand.
- Es ist auf die Vollständigkeit des Sammelurins zu achten. Eventuell ist eine Korrektur in Abhängigkeit von der Kreatininkonzentration im Urin erforderlich.
- Kreatininausscheidung (erlaubt die Prüfung der Vollständigkeit des Sammelurins):
Männer: 0,18–0,22 mmol/kg fettfreie Körpermasse (= Körpergewicht –15%)
Frauen: 0,13–0,18 mmol/kg fettfreie Körpermasse (= Körpergewicht –25%)

Hyperkalzurie

- > 7,5 mmol/Tag bei Männern
- > 6,25 mmol/Tag bei Frauen
- Ernährungsphysiologische Informationen:
Phosphat >32 mmol/Tag = übermäss. Genuss von Milchprodukten
Natrium >200 mmol/Tag (11,6 g NaCl) = salzreiche Kost

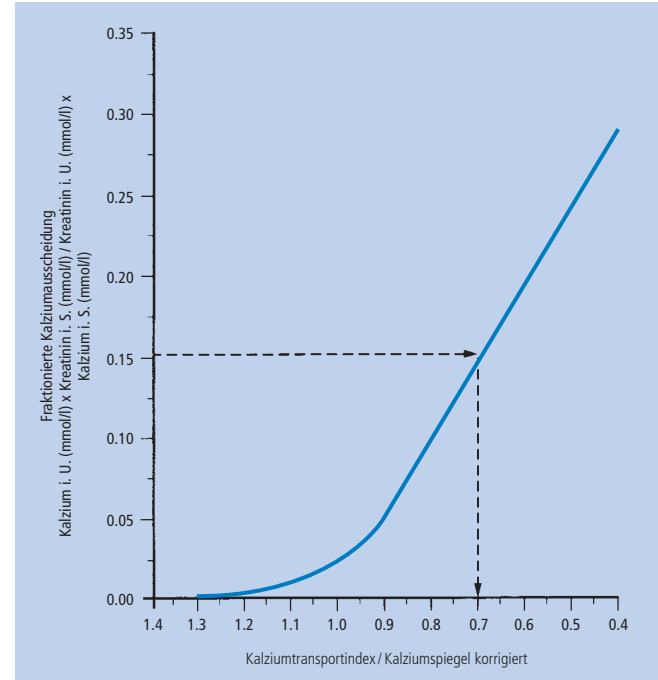
2. Frischer Nüchtern-Spoturin

- Information über den ossären und renalen Kalzium- und Phosphataustausch
- pH (> 6 im Fall einer distalen tubulären Azidose)
- **Kalzium (mmol/l) / Kreatinin (mmol/l) (N < 0,5) = Osteolyseindex**
oder:
(Kalzium i. U. (mmol/l) x Kreatinin i. S. (mmol/l)) / Kreatinin i. U. (mmol/l) = mmol Ca/l GFR (N < 0,05)
- **renaler Kalzium-Transport** (TRCal): FE*Ca + Nomogramm (N: 2,40–2,90 mmol/l GFR) (siehe S. 7)
- **maximaler Phosphat-Transport** (TmP): FE*P + Nomogramm (N: 0,80–1,35 mmol/l GFR) (siehe S. 8)
- **Deoxypyridinolin/Kreatinin = Mass für Osteolyse** (N < 20 nmol/mmol in der Prämenopause bzw. bei Männern)
*fraktionierte Ausscheidung (siehe S. 4)

Kalziumbelastungstest

Dieser auch als Pak-Test bezeichnete Test ermöglicht die Messung der Fähigkeit des Verdauungstrakts zur Kalziumabsorption. Vor dem Test muss der Patient für 4 Tage eine relativ kalziumarme Diät zu sich nehmen (ca. 400 mg/Tag). Dies kann lässt sich durch Verzicht auf alle Milchprodukte erreichen. An dem Tag des Tests stellt man nach ca. 12 Stunden ohne Nahrungsaufnahme durch die Gabe von ca. 100–200 ml entmineralisiertem Wasser pro Stunde (z. B. Volvic) eine ausreichende Urinausscheidung sicher. Ab 6.00 Uhr morgens werden über jeweils 2 Stunden 3 Urinproben gewonnen. Die erste und die dritte Probe dienen zur Bestimmung der Kalzium-, Kreatinin- und Phosphatkonzentration, während man die zweite Urinprobe verwirft. Zu diesem Test gehört die Gabe eines Gramms elementares Kalzium mit einem kleinen Frühstück unmittelbar nach der ersten Urinprobe. Durch die Entnahme einer Blutprobe zur Messung des Kalziumspiegels in der Mitte der ersten und der dritten Periode erhält man Informationen über die Reaktion des Kalziumspiegels auf diese Kalzium-Belastung. In bestimmten Fällen kann auch das PTH gemessen werden, um die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüsen auf eine Veränderung des Kalziumspiegels zu untersuchen. Ein fehlender Abfall des Parathormonspiegels kann auf eine autonome PTH Sekretion hinweisen. Die Veränderung des Kalzium-Kreatininquotienten ist ein Mass für die Fähigkeit des Verdauungstrakts zur Kalziumabsorption.

Test der tubulären Kalziumreabsorption

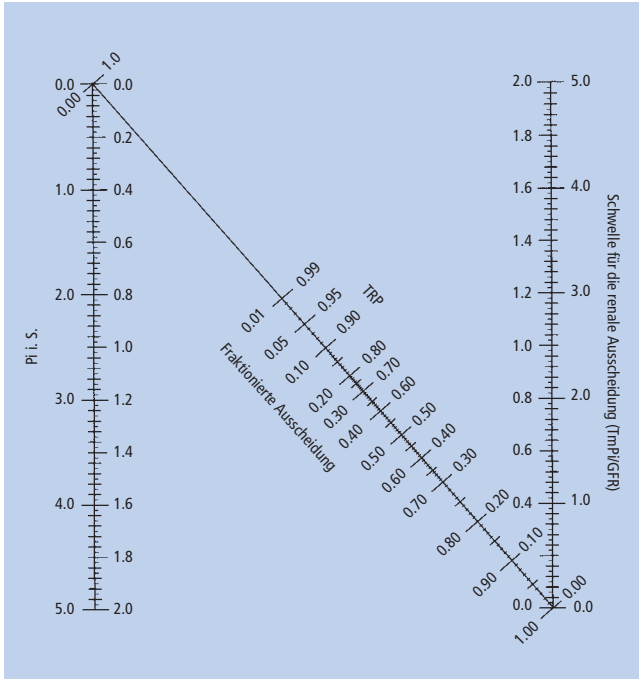


Auf der Basis der mit Hilfe der Serumparameter und des 2. Morgenurins errechneten fraktionierten Kalziumausscheidung wird der Quotient aus dem Kalziumtransportindex und dem korrigierten Kalziumspiegel bestimmt (Pfeil). Durch Multiplikation des Kalziumspiegels mit diesem Quotienten erhält man den Kalziumtransportindex (TRCa), dessen Einheit «mmol Kalzium pro Liter glomeruläres Filtrat» ist.

Fraktionierte Kalziumausscheidung = $\frac{[\text{Kalzium i. U. (mmol/l)}] \times \text{Kreatinin i. S. (mmol/l)}}{[\text{Kreatinin i. U. (mmol/l)}] \times \text{Kalzium i. S. (mmol/l)}}$

Die Werte werden in mmol/l angegeben.

Tubulärer renaler Phosphattransport (TmPi/GFR)



Auf der Basis der mit Hilfe der Serumparameter und des 2. morgendlichen Spoturins errechneten fraktionierten Phosphatausscheidung wird mit Hilfe des Nomogramms der Wert für den maximalen tubulären Phosphattransport (TmPi/GFR) bestimmt, dessen Einheit «mmol Pi pro Liter glomeruläres Filtrat» ist.

Fraktionierte Phosphatausscheidung = $\frac{[\text{Phosphat i. U. (mmol/l)}] \times [\text{Kreatinin i. S. (mmol/l)}]}{[\text{Kreatinin i. U. (mmol/l)}] \times [\text{Phosphat i. S. (mmol/l)}]}$
Die Werte werden in mmol/l angegeben.

Hyperkalzämie

Definition: erhöhter Kalziumspiegel zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten nach Korrektur für die Protein-Serumspiegel (Albumin, vor allem in Fällen von Paraproteinämie oder Mangelernährung, siehe S. 4).

1. Anamnese

Suche nach:

- Frühere Hyperkalzämie, Urolithiasis
- Einnahme von Vitamin D, Lithium, Thiazid-Diuretika, Tamoxifen, Milch und alkalisierenden Substanzen;
- Symptomatik der 4 «O» («Stone, Bone, Groan, Moan»)
- Allgemeinzustand, Körpergewicht, frühere Operationen, Chemotherapie
- Familienanamnese: Kalzämie, Magen-Darmgeschwüre, Urolithiasis

2. Status

Bewusstsein
proximale Myopathie, bandförmige Keratopathie, Zungenfaszikulationen

3. Klinisch-chemische Parameter

Blut: Kalzium, Proteine (Albumin), Phosphat, Kreatinin, alkalische Phosphatase

4. PTH

Interpretation in Abhängigkeit vom Kalziumspiegel (siehe S. 10)

Zur Vertiefung der Diagnose:

5. Zusatz 1

Urin

Spot: Kalzium, Phosphat, Kreatinin

Ca/Kreatinin

→ Osteolyse

TRCaI

→ tubuläre Reabsorption von Ca

TmP

→ tubuläre Reabsorption von P

Urin (24 h) Ca, Na, Kreatinin

→ intestinale Absorption, Osteolyse

6. Zusatz 2

Cl, Gesamt-CO₂, cAMP

→ PTH-Aktivität

Osteocalcin

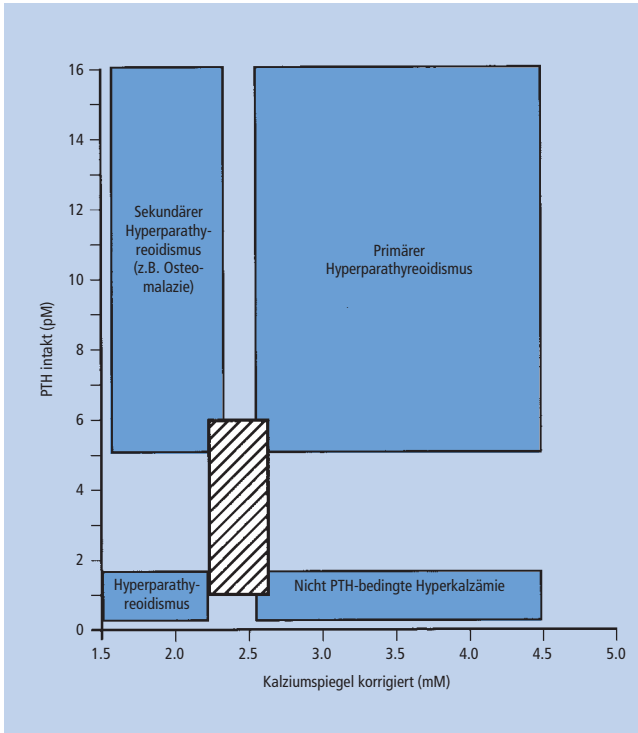
→ Knochenformation

7. Zusatz 3

Converting Enzym, 1,25-(OH)₂D₃ (Suche nach entzündl. Ätiologie)

Harnsediment, Immunelektrophorese, Knochenszintigraphie (Suche nach tumoraler Genese)

Beziehung zwischen PTH und Kalziumspiegel

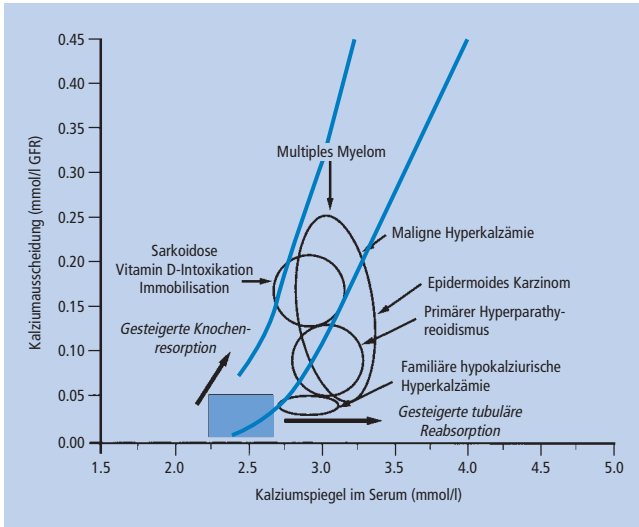


Das schraffierte Rechteck kennzeichnet den Normalbereich. Die Parathormonkonzentrationen (PTH) sind in Abhängigkeit von dem Kalziumspiegel zu interpretieren.

Differentialdiagnostik und wichtigste Kennzeichen der Hyperkalzämie

	Steigerung der Knochenresorption	Steigerung der renalen Kalziumreabsorption
Endokrine Störungen		
primärer Hyperparathyreoidismus	+	+
Hyperthyreose	+	-
Neoplasie (± Knochenmetastasen) (± humorale Mechanismen)	+	+ oder -
Granulomatose	++	-
Immobilisation	++	-
Medikamente		
Vitamin D-Intoxikation	++	-
Milch-Alkali-Syndrom	-	+
Thiazid-Diuretika	-	+
Lithium	-	+
Benigne familiäre Hyperkalzämie (familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie)	-	+

Beziehung zwischen renaler Kalziumausscheidung und Kalziumspiegel



Renale und ossäre Komponenten der Pathogenese der Hyperkalzämie. Kalziumausscheidung im Nüchternzustand bezogen auf das glomeruläre Filtrationsvolumen = $(\text{Kalzium i. U. (mmol/l)} \times \text{Kreatinin i. S. (mmol/l)}) / \text{Kreatinin i. U. (mmol/l)}$.

Hyperkalzämie mit Erhöhung von Calcitriol (1,25-(OH)₂-Vitamin D₃) im Serum

A. Eutopische Sekretion

- Tumore: Seminom
- PTHrP sezernierende Tumore

B. Ektopische Sekretion

Tumore

- B- oder T-Zell-Lymphome
- M. Hodgkin
- Akute T-Zell-Leukämie
- Eosinophiles Granulom

Infektion

- Tuberkulose
- Histoplasmose
- Candidiasis
- Lepra

Andere granulomatöse Erkrankungen

- Sarkoidose
- Silikose
- Berylliose
- Lipidpneumonie
- ausgedehnte Fremdkörpergranulome (Silikon)

Hyperkalzämie: Diagnostischer Ansatz

1	Kalziumspiegel korrigiert ↗		
2	1	2	3
Pi	(N) ↘	(N) ↗	(N)
Osteolyse-index	↗	↗	↗
TRCal	↗	(N)	(N)
TmP/GFR	↘	↗	(N)
	↓	↓	↓
3	PTH	TSH	Deoxy pyridinolin Proteinelektrophorese 25OHD, 1,25(OH) ₂ D ₃
	↓	↓	↓
	↗ = Primärer Hyperparathyreoidismus	Bettlägerigkeit → Deoxy pyridinolin ↗ Neoplastie, → Deoxy pyridinolin ↗ Metastasen	
	↘ = PTHrP-sezernierende Tumore	Myelom → Proteinelektrophorese = abnorm	
		Granulomatose → 1,25(OH) ₂ D ₃ ↗	
		Vitaminintoxikation D → 25-OH Vitamin D ₃ ↗	

Ein nicht erniedrigter PTH-Spiegel zusammen mit einer Hyperkalzämie spricht für das Vorliegen eines primären Hyperparathyreoidismus.

Diagnostik des primären Hyperparathyreoidismus

1. Symptome der Hyperkalzämie



Klinische Zeichen (proximale Myopathie, Zungenfaszikulationen, Stimmungsveränderungen)



Bestätigung (Kalziumspiegel nach Korrektur in Abhängigkeit vom Protein- bzw. Albuminspiegel, ionisiertes Kalzium), Phosphatspiegel



Untersuchung der Knochenresorption, der tubulären Kalziumreabsorption und der tubulären Phosphatreabsorption



Bestätigung durch Bestimmung des PTH-Spiegels



Sofern nötig weitere Tests (Säure-Basenhaushalt, cAMP i. U., Osteocalcin)



Diagnose: Klinik + Labor

2. Untersuchung der Folgen

Allgemeine und neuropsychiatrische Zeichen
Knochenbeteiligung (Knochendensitometrie, Röntgenaufnahmen)
Nierenbeteiligung

3. Entscheidung zur Therapie

Chirurgische oder konservative Therapie (Hydratation, Kontrolle der Laborparameter)

4. Lokalisation (nur im Fall einer chirurgischen Therapie, bei Minimalchirurgie präoperative Lokalisation erforderlich)

Erstingriff: Sonographie der Halsweichteile (fakultativ)
Rezidive: Szintigraphie (Sestamibi), eventuell CT, Kernspintomographie, Methionin PET

Kriterien für die chirurgische Therapie des primären Hyperparathyreoidismus (NIH, Konsensus-Konferenz 2002)

Es genügt das Vorliegen eines einzigen Kriteriums

- 1 Alter < 50 Jahre
- 2 Kalziumspiegel > 0,25 mmol/l oberhalb der oberen Grenzwerts
- 3 Knochenbeteiligung (Osteitis fibrosa cystica oder Knochenmineralgehalt bei Messung mittels Mineralometrie unterhalb von -2,5 Standardabweichungen, (T-Score): Osteoporose)
- 4 Verringerung der glomerulären Filtrationsrate um mehr als 30% oder Nephrokalzinose
- 5 Urolithiasis/Nephrocalcinose oder Kalziumausscheidung von mehr als 10 mmol/Tag
- 6 Stimmungsveränderungen oder neuromuskuläre Beteiligung
- 7 Angezeigte Verlaufskontrolle nicht möglich

Therapie der malignen Hyperkalzämie (oder der Vitamin D-Intoxikation)

1. Hydratation durch Infusion von 2 bis 3 l Kochsalzlösung während der ersten 24 Stunden (wenn nötig mit Kontrolle des zentralvenösen Drucks).
→ Hämodilution, ↗ Kalziumausscheidung.
2. Pamidronat (Aredia®) 90 mg i.v. in 250 bis 500 ml Kochsalzlösung (oder Glukose 5%) innerhalb von 2 Stunden, oder Clodronat (Bonefos®, Ostac®) 900 bis 1500 mg i.v. in 250 bis 500 ml Kochsalzlösung (oder Glukose 5%) innerhalb von 4 bis 6 Stunden, oder Zoledronat (Zometa®) 4 mg i.v. in 250 ml Kochsalzlösung (oder Glukose 5%) in 15 Minuten, oder Ibandronate (Bondronate®) 4 mg i.v. in 250 bis 500 ml Kochsalzlösung (oder Glukose 5%) innerhalb von 2 Stunden
→ Hemmung der Knochenresorption (maximale Beeinflussung des Kalziumspiegels nach 4–5 Tagen).
3. Bei schwerer Hyperkalzämie (> 4 mmol/l) und stark eingeschränkter Nierenfunktion: Calcitonin in einer Dosierung von 400 bis 600 Einheiten täglich als Infusion über 24 Stunden.
→ Rasche Verringerung der tubulären Reabsorption von Kalzium (vorübergehender Effekt).

Hypokalzämie

Erniedrigter Kalziumspiegel zu mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten nach Korrektur für die Protein- bzw. Albumin-Serumkonzentrationen

1. Anamnese

Suche nach

- Ernährungsgewohnheiten, Symptome für Malabsorption, Sonnenexposition
- Erkrankungen des Verdauungstraktes
- chirurgische Eingriffe im Hals- oder Abdominalbereich oder Radiotherapie
- Einnahme von Antiepileptika oder Biphosphonaten, Alkoholkonsum

2. Status

- Knochendeformitäten, Zeichen einer Rachitis oder Malabsorption
- Narben, subkutane Verkalkungen, Katarakt
- proximale Myopathie

3. Klinisch-chemische Parameter

- Serum: Kalzium, Proteine, Phosphat, Kreatinin, Magnesium, Kalium, alkalische Phosphatase, 25OHD, PTH
- Urin (Spot): Kalzium, Phosphat, Kreatinin, eventuell cAMP und Deoxypyridinolin

Differentialdiagnostik der Hypokalzämie

1. PTH erniedrigt oder erhöht, aber nicht wirksam → Serumphosphat erhöht

- Hypoparathyreoidismus (chirurgisch, Infiltration, autoimmun, angeboren)
- Magnesiummangel
- Pseudohypoparathyreoidismus

2. PTH wirksam → Serumphosphat erniedrigt

- Vitamin D Mangel (ernährungsbedingt, Malabsorption)
- angeborene Störung:
 - Vitamin D-abhängige Rachitis I (Fehlen von 1α -Hydroxylase)
 - Vitamin D-abhängige Rachitis II (Rezeptordefekt)
 - Vitamin D-resistente Rachitis (hypophosphatämische Rachitis, renaler Phosphatverlust)

3. Steigerung der Kalziumausscheidung

- osteoblastische Metastasen
- akute Pankreatitis, Chemotherapie, Leukose
- «Hungry Bone»-Syndrom

4. Chronische Niereninsuffizienz

Magnesiummangel (Ursache für Hypokalzämie)

Ursachen

1. Intestinale Verluste
(Malabsorption, chronischer Durchfall, Magenaspiration)
2. Renale Verluste
(tubuläre Schädigung, Diuretika, Chemotherapie, Alkohol)

Manifestationen

1. Gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit
2. Krämpfe
3. Funktioneller Hypoparathyreoidismus
(Veränderung der Sekretion und/oder der Wirkung von PTH)
4. Hypokalzämie
5. Herzrhythmusstörungen

Diagnostik

1. Magnesiumspiegel i. S.:
schlechtes Mass für den Zustand der Speicher
2. Retentionstest (zweimalige Gewinnung von 24-Stunden-Sammelurin, Magnesiuminfusion am 2. Tag):
[ausgeschiedenes Mg (mmol) (2. Tag) – ausgeschiedenes Mg (mmol) (1. Tag)] / infundiertes Mg (mmol/l) (2. Tag) (0.1 mmol/kg x 4 Stunden)
Klarer Mangel bei einer Retention von > 0,5; bei einer Retention von > 0,25 besteht die Möglichkeit eines Mangels

Therapie

20 mmol/Tag als intravenöse Infusion für 3 bis 5 Tage
(Mangel kann 100 mmol ausmachen)

Therapie der Hypokalzämie

1. Symptomatische Akuttherapie

- Korrektur eines Magnesiummangels (1 Ampulle Magnesiumsulfat 50% = 400 mg elementares Magnesium, in 500 ml Glukose innerhalb von 4–6 h i.v., danach 1 Ampulle /Tag für 3–4 Tage);
- Im Fall von Symptomen: Infusion von 180 mg elementarem Kalzium (2 Ampullen Kalziumgluconat 10 %) in 50-100 ml Glukose 5% innerhalb von 10–30 min, danach 5 Ampullen in 500 ml innerhalb von 24 h;
- Anpassung der Infusionsgeschwindigkeit in Abhängigkeit von den Symptomen;
- In Abhängigkeit von der Ätiologie Beginn einer Therapie mit Vitamin D₃ oder Rocaltrol® (Calcitriol).

2. Langzeittherapie (in Abhängigkeit von der Ätiologie)

- Korrektur eines jeden Magnesiummangels (siehe S. 20), kann zur Diagnostik verwendet werden;
- Korrektur eines jeden Vitamin D-Mangels → Vitamin D₃
Vi-De 3: 10 bis 20 Tropfen täglich (1000–2000 IU)
oder 1 Ampulle Vitamin D intramuskuläre Injektion einmal jährlich (=300000 IU)
oder 1 Ampulle Vitamin D (=300000 IU) peroral einmal jährlich
Rocaltrol® (Calcitriol) (bei Hypoparathyreoidismus oder chronischer Niereninsuffizienz) 1 bis 2 µg/täglich mit dem Ziel der Wiederherstellung eines Kalziumspiegels im Bereich des unteren Normwerts von 2,2 mmol/l (zu Beginn der Therapie Kalziumspiegel i. S. einmal wöchentlich bestimmen).

Kalzium

1–1.5 g/täglich in Einzeldosen (über die Ernährung und/oder als Supplement)

Ursachen der Hyperphosphatämie, eingeteilt nach der Art der Störung des Austauschs von anorganischem Phosphat

Übermäßige Zufuhr und intestinale Absorption

- Ausschliesslich iatrogen

Verringerung der renalen Ausscheidung

- Abfall der glomerulären Filtrationsrate
- Fortgeschrittene chronische Niereninsuffizienz

Steigerung der tubulären Phosphatreabsorption in der Niere

- Physiologisch während des Wachstums und in Verbindung mit IGF-I
- Akromegalie
- Hypoparathyreoidismus
- Hyperthyreose
- Tumor-Kalzinose
- Osteoblastische Metastasen

Es ist eine Pseudo-Hyperphosphatämie auszuschliessen (Beeinflussung der Bestimmung des Phosphatspiegels oder Chelatbildung mit Phosphat durch eine Paraproteinämie bei multiplem Myelom).

Ursachen der Hypophosphatämie, eingeteilt nach der Art der Störung des Austauschs von anorganischem Phosphat

Verminderte Zufuhr und intestinale Absorption

- Mangelernährung oder Malabsorption
- Inadäquate parenterale Ernährung
- Übermäßige Einnahme von Phosphat-Komplexbildnern
- Mangel an Vitamin D oder an 1,25-dihydroxy-Vitamin D₃

Verringerung der tubulären Phosphatreabsorption in der Niere

- Primärer Hyperparathyreoidismus
- Sekundärer Hyperparathyreoidismus (z. B.: Vitamin D-Mangel)
- Maligne Hyperkalzämie (mit oder ohne Erhöhung von PTHrP)
- Onkogene Osteomalazie
- Vitamin D-resistente Rachitis
- Andere Tubulopathien (Fanconi-Syndrom)
- Posttransplantationssyndrom nach Nierentransplantation
- Magnesiummangel
- Mangel im Bereich der Achse Wachstumshormon – IGF-I

Steigerung des Transports in das Weichteilgewebe

- Refeeding-Syndrom
- Therapie der diabetischen Ketoazidose mit Insulin ohne Substitution von Pi
- Parenterale Ernährung ohne Substitution von Pi
- Schwere respiratorische Alkalose

Multifaktoriell

- Chronischer Alkoholismus
- Sepsis

Osteoporose

Definition

Chronische Erkrankung, die durch eine Verringerung der Knochenmasse und Veränderungen der Knochenarchitektur gekennzeichnet ist, die zu einer verstärkten Brüchigkeit des Knochens und einem erhöhten Frakturrisiko führt.

Nach der WHO wird die Erkrankung durch die Knochendensitometrie diagnostiziert (Lendenwirbelsäule oder proximale Femur, Oberschenkelhals, Gesamtareal)

≥ -1 T-Score: normal

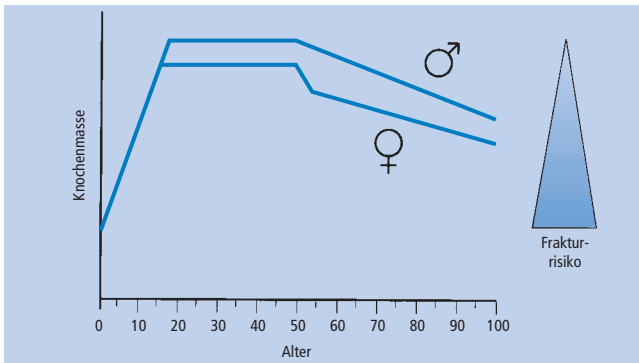
Zwischen -1 und -2.5 T-Scores: verminderte Knochenmasse (Osteopenie)

≤ -2.5 T-Score: Osteoporose

(T-Score: Abweichung des Messwerts in Standardabweichungen im Vergleich zum Mittelwert der Knochenmineralgehaltswerte von jungen Erwachsenen desselben Geschlechts)

Folgen

- Wirbelkörperfrakturen
- Frakturen des proximalen Femurs
- Handgelenkfrakturen
- Subkapitale Humerus-, Rippen- oder Beckenfrakturen



Entwicklung der Knochenmasse und des Frakturrisikos mit dem Lebensalter.

Formen der Osteoporose

1. Primäre Formen

- Postmenopausal oder senil
- Idiopathisch (niedrige maximale Knochenmasse)
- Familiäre Belastung

2. Sekundäre Formen

a) Endokrin

- Kortikosteroide
- Hyperthyreose
- Hypogonadismus
- Hyperparathyreoidismus

b) Toxisch

- Chronischer Alkoholismus oder Tabakkonsum
- Chemotherapie
- Strahlentherapie

c) Entzündlich

- Rheumatoide Arthritis

d) Tumoral

- Myelom
- Leukämien

e) Mangelerscheinungen

- Malabsorption

f) Längere Bettlägerigkeit/Immobilisation

3. Angeborene Formen

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

Osteoporose: Diagnostischer Ansatz

1. Anamnese

Schmerzen, Knochendeformationen, Veränderung der Grösse, Frakturen, zeitlicher Verlauf, Hinweise auf eine sekundäre Osteoporose, Amenorrhoe

2. Familienanamnese

Frakturen

3. Risikofaktoren

Menarche, Menopause (Substitutionstherapie), frühere Frakturen, Amenorrhoe, Potenzstörung

Ungenügende Kalziumversorgung, Anorexie, beschleunigte Darmpassage

ungenügende sportliche Betätigung, Bewegungsmangel, Bettlägerigkeit/Immobilisation

Endokrine Faktoren: Cortison, Thyroxin, Hyperparathyreoidismus («4 O»)

Toxische Faktoren: Tabak, Alkohol

Weitere Faktoren (viszeralchirurgische Operationen, Transplantationen)

4. Status

Knochendeformationen, Zustand der Haut, Farbe der Skleren, Grösse, Straffheit des Bandapparates

5. Laborparameter

Zum Ausschluss einer sekundären Osteoporose (siehe S. 25)
Untersuchung des Knochenumbaus (siehe S. 4)

6. Röntgenaufnahmen

Wirbelsäule, spezifische Läsionen

7. Quantitative Erfassung

Diagnostik durch Knochendensitometrie

Quantitative Bestimmung der Knochenmineraldichte mittels Doppel- Röntgen-Absorptiometrie (Osteo-Densitometrie, Knochendichtemessung, Mineralometrie, DXA)

Messpunkte

- Lendenwirbelsäule, proximaler Femur (Femurhals oder gesamte Hüfte), Übergang zwischen distalem und mittlerem Radiusdrittel (bei starkem Übergewicht oder wenn andere Lokalisationen nicht ausgewertet werden können).

Indikation mit Pflichtleistung der Krankenkasse

- Hypogonadismus
- Kortisontherapie über mehr als 3 Monate
- Primärer Hyperparathyreoidismus
- Frakturen nach inadäquatem Trauma
- Entzündliche Erkrankungen des Verdauungstraktes
- Osteogenesis imperfecta

Sequentielle Bestimmung der Knochenmasse

- Therapie mit kurativer Zielsetzung (Erhöhung oder Erhalt der gegenwärtigen Knochenmasse)
- Beschleunigter Verlust (Myelom, Kortisontherapie, usw.)

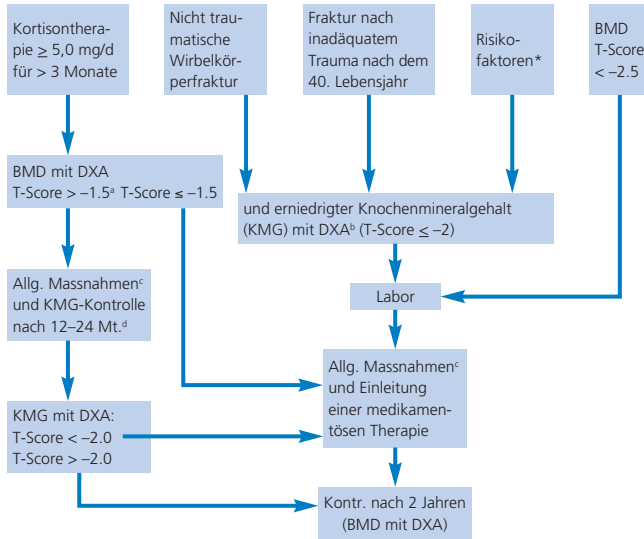
Intervall: 2 Jahre

Die minimal nachweisbare Differenz hängt ab von:

- der Messgenauigkeit (Variationskoeffizient: VK) des Messverfahrens
- der minimalen signifikanten Differenz in % = $2,8 \times \text{VK}$

Schematische Darstellung der Therapie bei Frakturen oder bei Vorliegen von Risikofaktoren

(Schweizerische Vereinigung gegen die Osteoporose, 2003)



* Positive Familienanamnese für Frakturen, entzündliche Erkrankungen, Alkohol oder Tabakkonsum

- a: Bei Vorliegen von zusätzlichen Risikofaktoren sollte selbst bei einem T-Score von $> -1,5$ eine medikamentöse Therapie erwogen werden.
- b: Bei osteoporotischen Frakturen sollte ebenfalls selbst ohne eine Verringerung der Knochendichte eine medikamentöse Therapie erwogen werden.
- c: Ausgewogene Ernährung, eventuell Substitution von Kalzium- und Vitamin D, körperliche Betätigung, Beseitigung von korrigierbaren Risikofaktoren, Prävention von Stürzen.
- d: Der Verlust von Knochenmasse ist zu Beginn der Kortisontherapie am stärksten ausgeprägt, weshalb eine Verlaufskontrolle nach 12 Monaten ratsam ist. Allerdings erstatten die Krankenkassen die Kosten dieser Untersuchung erst nach 24 Monaten.

Therapie der Osteoporose Wirksamkeit zur Frakturprävention

	Wirbelkörper Fraktur	Nicht vertebrale Fraktur	Schenkelhalsfraktur
Alendronat (Fosamax®)	++	+	+
Ibandronat (Bonviva®)	++	*	-
Risedronat (Actonel®)	++	+	+
Calcitonin (Miacalcic®)	+	-	-
Hormonale Substitutionstherapie	++	+	+
Raloxifen (Evista®)	++	*	-
Teriparatid (Forsteo®)	++	+	-
Strontiumranelat (Protelos®)	++	+	*

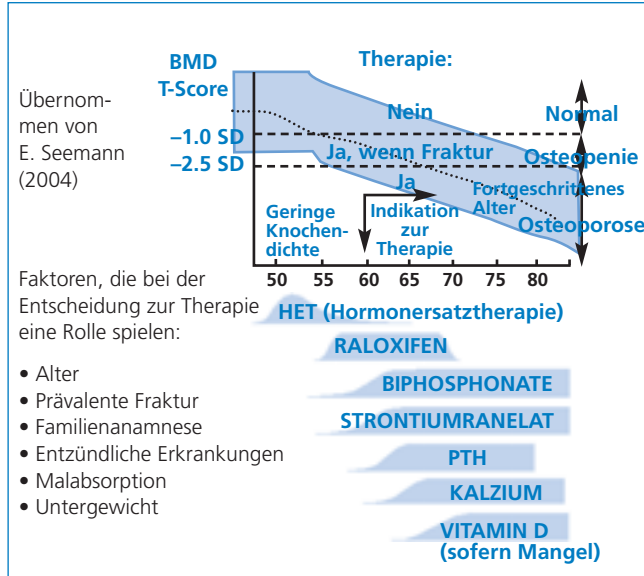
++, + : Wirksamkeit erwiesen; - : keine positiven Daten.

*: günstige Wirkung in einer post hoc-Untersuchung in einer Untergruppe mit hohem Risiko

Hormonale Substitutionstherapie:

- Symptome des Klimakteriums
- begrenzte Dauer

Therapeutischer Ansatz



Prävention von Stürzen

Ausreichende Versorgung mit Vitamin D (≥ 800 IU/Tag)

Therapie von Augenerkrankungen und Visus-Korrektur

Vorsicht mit allen Medikamenten, die das Gleichgewicht oder die Aufmerksamkeitsfähigkeit beeinflussen (Beruhigungsmittel, Antihypertensiva, Diuretika)

Anpassung der häuslichen Umgebung (rutschfester Teppichboden, Treppengeländer, Griffe, usw.)

Krankengymnastik zur Verbesserung der Mobilität, der Propriozeption, des Gleichgewichtssinns und der Muskelkraft

Prävention der Konsequenzen von Stürzen (Tragen von Hüftschützern)

Anhang

Diese Excel-Datei zur Berechnung steht Ihnen auf der Webseite der Abteilung für Knochenerkrankungen zur Verfügung:

http://extranot.hcuge.ch/QuickPlace/maladiesosseuses/Main.nsf/h_Toc/4df38292d748069d0525670800167212/?OpenDocument

Sie finden die Datei unter «Verfügbare Dokumente», «Verschiedene Dokumente», Calpers XLS (Excel 95)

Name		x	y	z	
Datum					
Prot (g/l)	62–79				
Ca (mmol/l)					
Ca korr (mmol/l)	2.2–2.6	0.00	0.00	0.00	0.00
Ca ionisiert (mmol/l)	1.1–1.3				
P (mmol/l)	0.8–1.3				
Kreat (mmol/l)	45–98				
PTH (pmol/l)	1.0–6.0				
OSTEO (µg/l)					
CaU (mmol/l)					
PU (mmol/l)					
KreatU (mmol/l)					
BRI (mmol/mmol)	< 0.5	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
CaU/L GFR		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
FECa		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
FEP		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
TRCaI (mmol/l GFR)	2.4–2.9	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
TmP (mmol/l GFR)	0.8–1.35	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!
TRCAI/TMP		#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!	#DIV/0!