

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Biomarker in der Osteologie:

Aktueller Stand

Bieglmayer C, Clodi M, Kudlacek S

Journal für Mineralstoffwechsel

2006; 13 (3), 82-87

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Biomarker in der Osteologie: Aktueller Stand

Ch. Bieglmayer¹, M. Clodi², St. Kudlacek³

Laboruntersuchungen helfen Ursachen von Osteopathien aufzudecken und Geschwindigkeit und Bilanz des Knochenumbaus zu beurteilen. Diese Faktoren können durch Resorptions- und Anbaumarker erfaßt werden. Für einige Marker haben wir geschlechtsspezifische Referenzbereiche evaluiert. Die Konzentrationsveränderungen zirkulierender Biomarker zeigen Erfolg oder Mißerfolg von osteoprotektiven Therapien erheblich rascher an als densitometrische Messungen. Die zur Interpretation von Verlaufsbeobachtungen wichtigen kleinsten signifikanten Änderungen der Markerspiegel liegen zwischen 15 % und 60 %.

Laboratory investigations are helpful to identify the reasons of bone diseases as well as to estimate rate and balance of bone turn-over. The latter is worked out by biologic markers of bone resorption and formation. We established gender specific reference ranges for some of these markers. If osteoprotective therapies are monitored by markers, the responders and non responders can be detected much earlier by markers than by bone densitometry. The least significant change of marker levels is about 15 % to 60 % and has to be included in data interpretation. *J Miner Stoffwechs* 2006; 13 (3): 82–87.

Abkürzungen

BAP (knochenspezifische alkalische Phosphatase), BSP (Knochen-Sialoprotein), Cat-K (Kathepsin K), CTx (C-Telopeptid, β -Crosslaps), DPD (Desoxypyridinolin), ICTP (Type I Kollagen C-Telopeptid), MMP (Matrix-Metalloproteasen), NTx (N-Telopeptid), OC (Osteocalcin), OPG (Osteoprotegerin), OPN (Osteopontin), PICP (C-terminales Propeptid des Typ I Prokollagens), PINP (N-terminales Propeptid des Typ I Prokollagens), PYD (Pyridinolin), RANKL (Rezeptor activator of nuclear factor κ B ligand), S (Serum oder Plasma), SD (Standardabweichung), SEM (Standardfehler des Mittelwerts), SPARC (Osteonectin), TRAP-5b (Isoenzym 5b der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase), U (Harn).

In den meisten Osteoporose-Leitlinien finden sich keine oder nur wenige, meist kritische Anmerkungen zur Verwendung von osteologischen Biomarkern [1–19]. Wegen einer ungenügenden Evidenz ihrer diagnostischen Wertigkeit, einer unterschiedlichen Kalibrierung und allgemein mangelnden Vergleichbarkeit der Tests seien sie für Routineanwendungen noch nicht geeignet [6, 8, 11, 14]. Erst in den rezenten Leitlinien wird ihre Anwendung durch Spezialisten und bei speziellen Fragestellungen angeregt [2, 5, 7, 9, 10, 13, 15, 17], zumal Markeruntersuchungen die Compliance der Patienten für Therapien fördern [9, 18]. Nur wenige Leitlinien wurden speziell für die Anwendung von Knochenmarker publiziert [4, 19]. Hervorgehoben werden darin die Eignung von Biomarkern zur Kontrolle antiresorptiver Therapien und die Möglichkeit, den Erfolg oder Mißerfolg einer Therapie noch vor Veränderungen der Knochendichte voraussagen zu können.

Das medizinische Labor erfüllt mehrere wichtige Aufgaben bei der Aufdeckung von Ursachen einer Osteopathie. Sind mittels bildgebender Verfahren (Skelettröntgen, DXA, QCT) klinisch relevante Veränderungen der Knochenstrukturen nachweisbar, dienen Laboruntersuchungen der weiteren Abklärung. Das „Basal-Labor“ umfaßt Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Gamma-Glutamyltransferase, Kreatinin, Blutbild, Gesamt-Eiweiß, TSH, C-reaktives

Protein (bzw. Senkung) und eine Immunelektrophorese [10, 13–15, 17, 18]. Ergibt sich aus der Anamnese der Verdacht auf einen Mangel, sollte auch der 25-Hydroxy-Vitamin D- (25OHD-) Spiegel geprüft werden.

Weiterführende Untersuchungen dienen der Absicherung (z. B. Kalzium/Kreatinin-Quotient aus dem Spontanharn, 24-Stunden-Harnausscheidung von Kalzium), der Differentialdiagnose von speziell endokrinen Ursachen (Parathormon, Sexualsteroid, Gonadotropine, Prolaktin, Kortisol, Schilddrüsenhormone, Wachstumsfaktoren) oder der Feststellung einer Laktoseintoleranz [20]. Aus diesen Untersuchungen können bei positiven Befunden bereits gezielte therapeutische Maßnahmen abgeleitet werden.

Laboruntersuchungen von Biomarkern dienen einem anderen Zweck: Damit wird der Anspruch verbunden, Phänomene des Knochenumbaus abschätzen zu können. Der dynamische Prozeß des Knochenumbaus läuft während des Lebens mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten ab, und es kommt zu Verschiebungen in der Nettobilanz von Knochen-Resorption und -Anbau [21, 22]. Bei einer ausgewogenen Umbaurate im Erwachsenenalter halten sich Anbau- und Resorptions-Effekte die Waage. Ein Überwiegen resorptiver Prozesse, z. B. in der Menopause, wird zusammen mit einer erhöhten Umbaugeschwindigkeit verständlicherweise klinisch rasch relevant werden und bald zu Problemen führen [21, 22]. Die Abschätzung von Nettobilanz und Umbau-Geschwindigkeit ist daher von erheblichem prognostischem Interesse. Ein weiteres Aufgabengebiet von osteologischen Biomarkern besteht im Nachweis der durch therapeutische Maßnahmen gezielt verursachten Änderungen des Knochenumbaus.

Verwirrend für den Anwender ist derzeit noch die Vielzahl der in der Literatur beschriebenen Marker (Kurzbezeichnungen): PYD-U, PYD-S, DPD, CTx, CTx-MMP, NTx-U, NTx-S, α -CTx, β -CTx, PINP, PICP, ICTP, BAP, BSP, SPARC, Cat-K, MMP, OPG, RANKL, OPN, OC, unter-decarboxyliertes OC, TRAP-5b. Obwohl die meisten Tests auch kommerziell erhältlich sind, ist voraussehbar, daß davon letztlich nur wenige den Sprung zur Routinetauglichkeit schaffen werden. Die Evidenz ihrer adäquaten Sensitivität und Spezifität wird in klinisch-empirischen Studien seit Jahren getestet – es lassen sich heute bereits einige „Leitmarker“ ableiten. Daher hat sich die „Initiative pro Medizinisches Labor“ (IPML) u. a. die Aufgabe gestellt, eine Leitlinie für osteologische Biomarker zu erarbeiten. Die von diesem Arbeitskreis*) ausgewählten Marker sollen hier kurz beschrieben werden.

¹Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik,

²Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, AKH Wien,

³Medizinische Abteilung und LBI für Altersforschung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Wien

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Christian Bieglmayer, Klinisches Institut für Medizinische u. Chemische Labordiagnostik, AKH, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: christian.bieglmayer@meduniwien.ac.at

*) A. Griesmacher (Koordination), C. Bieglmayer, H. Dimai, W. Gasser, K. Klaushofer, S. Kudlacek, W. Woloszczuk, B. Obermayer-Pietsch, H. Schmid-Gyak, E. Zwettler

Anbaumarker

Biomarker, die in Zusammenhang mit dem Knochenanbau stehen, sind Syntheseprodukte der Osteoblasten wie u. a. die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) [23, 24] oder das N-terminale Propeptid des Typ-I Kollagen (PINP) [25]. Letzteres Peptid wird erst während der postranslatorischen Kollagen-Reifung abgespalten und ist nicht knochenspezifisch, weil Typ I-Kollagen auch in den Sehnen, Knorpeln und der Haut vorkommt [21]. Osteocalcin (OC), ein weiteres Osteoblastenprodukt, gilt primär als zirkulierender Anbaumarker, wird aber auch in das Osteoid eingebaut [21, 22]. In vitro ist das N-Mid-Fragment des OC weitaus stabiler als intaktes OC [41].

Resorptionsmarker

Der Abbau von organischer/anorganischer Knochenmatrix durch die Osteoklasten führt zur Fragmentierung des Typ I-Kollagens, dessen Telopeptide je nach Abspaltung vom N- oder C- Terminus als NTx und CTx bezeichnet werden [22]. Im β -CTX-Test werden Octapeptidfragmente von quervernetzten Kollagenketten nachgewiesen, die β -Asparaginsäure enthalten. β -Asp entsteht durch eine langsame Isomerisierung aus der nativen α -Form. So entstehen typische regionale Konformationsänderungen des im Knochen gespeicherten und gealterten Kollagens [26, 27]. Plasma/Serum β -CTX (β -Crosslaps) weist daher eine hohe Selektivität für den Knochen auf. Die Kollagenfragmente spiegeln die resorptive Aktivität von Osteoklasten auf indirektem Weg wider. Dagegen gilt das Isoenzym 5b der Tartrat-resistenten sauren Phosphatase (TRAP-5b) als direktes Syntheseprodukt der reifen Osteoklasten [28].

Präanalytik und Indikationen

Serum kann zur Analyse verwendet werden, wenn die Proben rasch in das Labor gelangen und dort umgehend analysiert bzw. adäquat bei -20° bis -80°C zwischengelagert werden. Bei längerem Transport oder fehlender Kühlung sind aus Stabilitätsgründen Plasma-Proben zu bevorzugen. Die osteologischen Biomarker (und ebenso PTH) weisen bei Raumtemperatur wenig Stabilität auf. Beson-

ders instabil sind OC und TRAP-5b, dessen Enzymaktivität auch bei -80°C nur knapp $\frac{1}{2}$ Jahr erhalten bleibt.

Messungen der Kollagenfragmente aus Plasma/Serum werden heute den Harnanalysen vorgezogen, weil sie geringere individuelle Schwankungsbreiten aufweisen [29, 30]. Neben Problemen bei der Harnsammlung, ist durch die Normierung auf Kreatinin eine zusätzliche Analyse erforderlich. Die Blutproben sollen standardisiert am Morgen vom nüchternen Patienten gewonnen werden, die tageszeitliche Rhythmik wird durch Nahrungsaufnahme vergrößert [31, 32].

Auch die Abbau- und Ausscheidungswege müssen beachtet werden, weil Erkrankungen von Leber bzw. Niere die Spiegel zum Teil massiv beeinflussen können. Bei renaler Osteopathie sollte z. B. dem Resorptionsmarker TRAP-5b gegenüber β -CTX der Vorzug gegeben werden [28]. Als Ausdruck eines vermehrten Umbaus sind alle osteologischen Marker bei Kindern erhöht [23]. Hohe Markerkonzentrationen sind auch bis zu einem Jahr nach Knochenbrüchen nachweisbar [21].

Wichtige Indikationen und Einflussgrößen sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Der prädiktive Wert osteologischer Biomarker zur Bestimmung des Frakturrisikos wurde mehrfach untersucht [33–37]. Im statistischen Durchschnitt korrespondiert das Frakturrisiko zwar mit der Höhe der zirkulierenden Knochenmarkerspiegel; im Einzelfall eignet sich jedoch keiner der Marker für eine individuelle Risikoangabe. Als Hauptindikation stehen daher begleitende Kontrolluntersuchungen im Vordergrund, die bei antiresorptiven Therapien primär mit Resorptionsmarkern, bei anabolen Therapien mit Anbaumarkern durchgeführt werden. Mit einer Kombination von Anbau- und Resorptionsmarkern können Veränderungen von Umbaugeschwindigkeit und Netto-Bilanz beurteilt werden.

Studien

Osteologische Marker können u. a. zur Klärung physiologischer und pathophysiologischer Mechanismen herangezogen werden. In drei rezenten Studien wurde das Zusammenwirken von Sonnenexposition, Vitamin D-Metaboliten und PTH auf Biomarker, Knochenbrüche bzw. BMD untersucht. Die saisonalen Schwankungen von 25OHD, PTH

Tabelle 1: Knochenumbau-Marker: Indikationen zur Bestimmung und Einflussgrößen

	Indikation/Verdacht	Einflüsse
Resorptionsmarker		
β -Crosslaps (CTX) (Matrixkomponente)	\uparrow Knochenumbau? (Menopause, Hypogonadismus, Hyper-/Hypothyreose) Therapiekontrolle (antiresorptiv, Knochenmetastasen)	Stabilität gering Ausscheidung durch Niere
Tartrat-resistente saure Phosphatase Isoenzym 5b (TRAP-5b) (Osteoklastenprodukt)	\uparrow Resorption? (DD 1° Osteoporose – renale Osteopathie) Therapiekontrolle (antiresorptiv, Knochenmetastasen)	Instabil, Lagerung: < 6 Monate bei -80°C Abbau durch Leber
Anbaumarker		
Osteocalcin (OC) („intakt und N-mid Tests“; (Osteoblastenprodukt)	\uparrow Osteoblastenaktivität / Umbau? Therapiekontrolle (anabol) korreliert mit Wachstum	Instabil, \uparrow Lutealphase, \downarrow Kortikoide Ausscheidung durch Niere
Kochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) (Osteoblastenprodukt)	\uparrow Knochenumbau? Therapiekontrolle, DD \uparrow gesamt-AP, Mb. Paget, Osteomalazie, Rachitis, 1° Hyperparathyreoidismus, Skelettmetastasen	$\uparrow\uparrow$ bei Leberdysfunktion ~ 10% Kreuzreaktion mit Leber-AP
N-terminales Propeptid des Typ I Prokollagens (PINP) („Abfallprodukt“ der Kollagen-Synthese)	\uparrow Knochenumbau? Therapiekontrolle (antiresorptiv/ anabol), HRT, Mb. Paget	Stabilität gering nicht knochenspezifisch Abbau durch Leber und Niere

und Resorptionsmarkern wurden in einer deutschen und einer australischen Studie untersucht [38, 39]. In Europa wurden die höchsten 25OHD-Spiegel im August beobachtet, die niedrigsten im Februar. Die saisonalen Schwankungen von PTH bzw. und dem Resorptionsmarker verhielten sich dazu invers [38]. Mit einer Verschiebung von rund ½ Jahr wurden entsprechende Beobachtungen am Antipoden in Australien gemacht, wo während unseres Winters die sommerliche UV-Strahlung am intensivsten ist. Während der Regenzeit ging eine periodische Häufung von Frakturen mit den verringerten 25OHD- und erhöhten PTH- und CTX-Konzentrationen einher [39]. In einer weiterführenden Studie wurde durch Supplementierung von Vitamin D und Kalzium der relative Mangel behoben und damit die saisonalen Schwankungen von Vitamin D-Metaboliten, PTH und Resorptionsmarkern egalisiert. Im Vergleich zur Placebogruppe kam es zu einem signifikanten Anstieg der BMD [40]. Diese Beobachtungen unterstreichen die Wichtigkeit einer adäquaten Versorgung mit Vitamin D und Kalzium.

Ein breites Anwendungsgebiet finden osteologische Biomarker bei Interventionsstudien. Mit begleitenden Marker-Untersuchungen kann die Wirksamkeit einer HRT in der Menopause oder von antiresorptiven Bisphosphonaten rascher nachgewiesen werden als mit BMD-Messungen [41–47]. Während Dichtemessungen erst nach 1–2 Jahren Veränderungen der Knochen anzeigen, ist dies mit Biomarkern oft bereits nach 3–6 Monaten möglich [21, 22, 42].

Neuerdings wird auch die Brauchbarkeit von osteologischen Biomarkern bei der Nachkontrolle von Patienten mit Knochenmetastasen untersucht [13, 48–51]. Die Studien zeigten, daß der durch Knochenmetastasen gestörte Umbau besonders durch Resorptionsmarker angezeigt wird. Diese sind bei Knochenmetastasen meist erhöht und nehmen unter Bisphosphonaten bzw. antineoplastischen Therapien rasch ab [48, 50, 51]. Allerdings ist derzeit noch eine Reihe von Fragen offen [52]: Bringen Untersuchungen von Knochenmarkern dem einzelnen Tumorkranken Vorteile? Welche Therapie ist vorteilhafter: antiresorptiv oder antineoplastisch, sequentiell oder kombiniert? Welche therapeutischen Ziele sollen überwacht werden? Beeinflussen zytostatische Therapien den Knochenstoffwechsel? Wie verhalten sich Knochenmarker unter Strahlentherapie? Rangordnung von Knochen- und Tumormarkern bei Verlaufsuntersuchungen?

Eigene Beobachtungen

Zur Untersuchung von tageszeitlichen Veränderungen der Biomarker OC, β -CTx und PINP dienten Proben von Hungerversuchen, die bei 10 Patienten wegen letztlich unbestätigter Verdachtsmomente auf ein Insulinom unter stationär kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden. Blut wurde alle 3 Stunden über mindestens 3 Tage unter strikter Nahrungskarenz gesammelt. Die Marker wurden mit Elektrochemilumineszenz-Immunoassays (Roche Diagnostika, Mannheim, Deutschland) auf einem Elecsys 2010-Analysesystem gemessen. In Abbildung 1 sind die mittleren prozentualen Änderungen dargestellt. Wie früher beobachtet, zeigte β -CTx in der ersten Nacht der Nahrungskarenz einen Anstieg [53], fiel aber in den folgenden Tagen ähnlich wie OC signifikant ab ($2 p \ll 0,05$). OC wies die geringste Rhythmik auf. PINP zeigte dagegen eine ausgeprägte Periodizität, die über alle Tage der Nahrungskarenz

erhalten blieb. Die höchsten Konzentrationen traten jeweils in der Nacht bis zum frühen Morgen auf und fielen mit der Bettruhe zusammen. Die beiden Anbaumarker PINP und OC zeigten einen unterschiedlichen Verlauf. Die Abspaltung der Propeptidregionen während der Kollagenreifung scheint von der durch OC repräsentierten Osteoblasten-Aktivität unabhängig zu sein.

Zur Neuevaluierung der Referenzbereiche für OC, β -CTx und PINP griffen wir auf eine exakt dokumentierte Serumbank zurück [54]. Neben personenbezogenen Daten der als gesund rekrutierten Probanden lagen u. a. die T-Scores, Ergebnisse von Parametern der klinischen Routine-Chemie (Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, CRP, Albumin) und Resultate von Hormonmessungen vor (PTH, 25OHD, 1,25(OH)2D, FSH, E2 bzw. T). Nach Ausschluß von Osteopenie und Osteoporose wurden durch Anlegen strenger Selektionskriterien aus Meßergebnissen von 955 Probanden für die Referenzwertangaben 391 Frauen und 284 Männer ausgewählt. Bedingung war, daß sämtliche Laborergebnisse in der Norm lagen. Bei den Hormonmessungen wurde die Abhängigkeit von Geschlecht und Alter berück-

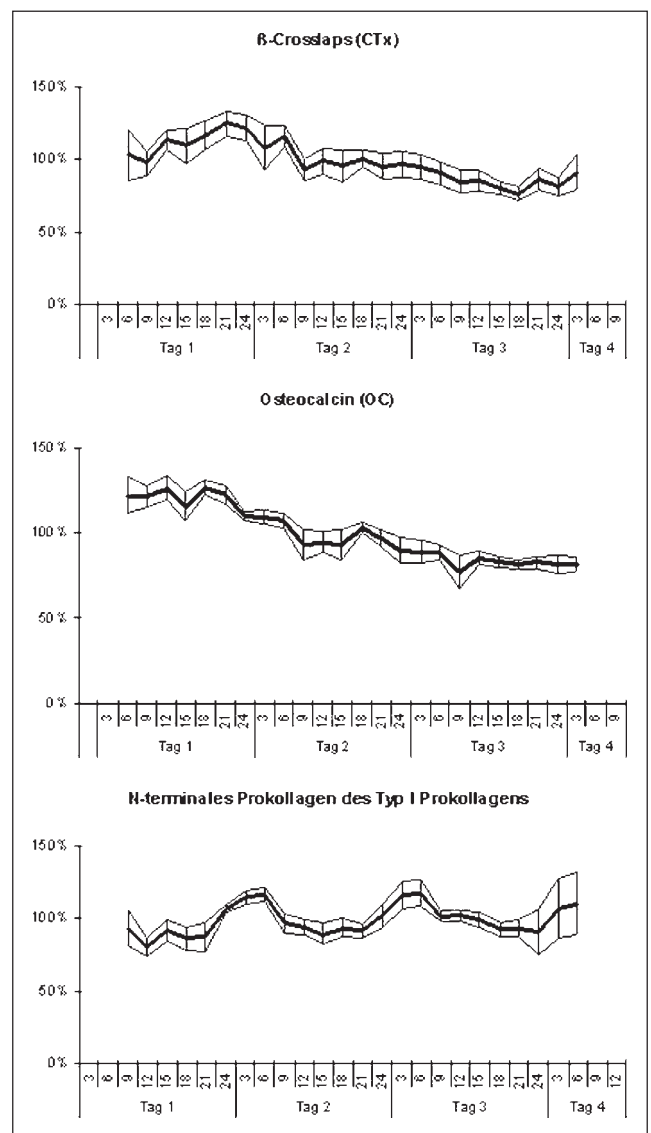


Abbildung 1: Verläufe von β -CTx, OC und PINP bei Nahrungskarenz von 10 Patienten über 3 Tage („Hungerversuch“). Die Prozentangaben wurden durch Normierung auf die mittleren Markerkonzentrationen der jeweiligen Verläufe erhalten (Mittelwert \pm SEM).

sichtigt. Bei Frauen zeigten β -CTX, OC und PINP in der Menopause (Alter: 40–61 Jahre) einen signifikanten Anstieg (Abbildung 2). In der Perimenopause (Alter: 40–57 Jahre) bzw. unter HRT waren die Werte mit den prämenopausalen Konzentrationen vergleichbar. Bei Männern sanken die Markerspiegel mit zunehmendem Alter ab, wie dies für β -CTX bereits früher beobachtet wurde [55–57].

Relevant für die Beurteilung von Änderungen der Markerspiegel unter Therapie ist die Signifikanz des Unterschieds zwischen konsekutiven Befunden, also die kleinste signifikante Änderung (LSC, least significant change). Die LSC ist die prozentuale Änderung gegenüber dem Vorwert, die mindestens nötig ist, um eine Signifikanz zu erreichen. Bestimmend für die LSC sind die individuelle physiologische Schwankungsbreite von Markerkonzentrationen an zwei verschiedenen Tagen und die Messungenauigkeit der Analyse-methode. Die Berechnung erfolgt durch eine pythagoräische Verknüpfung des individuellen (VKi) und analytischen (VKa) Variationskoeffizienten: $LSC = \sqrt{VKi^2 + VKa^2} * 2,77$ für $2p < 0,05$ bzw. $* 2,33$ für $p < 0,05$ [18, 19, 28]. Die Variationskoeffizienten wurden der Literatur entnommen [19, 28] und durch eigene Beobachtungen ergänzt (mittlerer VKi von Markerkonzentrationen um 9 Uhr an 2 konsekutiven Tagen von 10 Probanden bzw. von Tag zu Tag VKa von Kontrollproben). In Tabelle 2 sind die daraus berechneten LSC-Bereiche angegeben. Zur Voraussage eines anti-resorptiven Therapie-Erfolgs sind z. B. bei β -CTX größere Änderungen erforderlich als bei TRAP-5b.

Zusammenfassung

Zur Beurteilung von Verschiebungen der Bilanz zwischen Resorption und Anbau bzw. einer Abschätzung der Umbaugeschwindigkeit sind standardisierte Abnahmen und Referenzbereiche von gut definierten gesunden Kontrollpersonen erforderlich. Die Wirksamkeit von therapeutischen Interventionen kann mit osteologischen Markern nachgewiesen werden, wobei sich zur Verlaufskontrolle anti-

Tabelle 2: Kleinste signifikante Änderungen (LSC) von konsekutiven Markerspiegeln

Marker	LSC
β -CTX	50–60 %
OC	30–40 %
PINP	40–50 %
BAP	15–20 %
TRAP-5b	20 %

resorptiver Therapien β -CTx und bei nierenkranken Patienten TRAP-5b eignen. Untersuchungsintervalle von rund 3 Monaten sind üblich und fördern die Compliance der Patienten für Therapien. Gegenüber Messungen der Knochendichte zeigen die Marker Änderungen unter Beachtung der LSC viel rascher an, oft bereits 3 bis 6 Monate nach Therapiebeginn. Weitere Aufgaben von osteologischen Biomarkern können in der Kontrolle anti-resorptiver und antineoplastischer Therapien bei Knochenmetastasen liegen.

Literatur:

1. The Working Group for Formulating Clinical Management Guidelines for Osteoporosis in Hong Kong. Clinical management guidelines for osteoporosis in Hong Kong. HKMJ 1998; 4: 423–31.
2. National Institute of Health. Osteoporosis prevention, diagnosis, therapy. NIH Consensus Statement 2000; 17: 1–45.
3. Osteoporosis clinical guidelines for prevention and treatment- update on pharmacological interventions and an algorithm for management. Royal College of Physicians, Bone and Tooth Society of Great Britain. 2000, http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/wp_osteo_update.htm
4. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohata H, Kushida K, Gorai I, Shiraki M, Fukunaga M, Hosoi T, Miki T, Nakatsuka K, Miura M. Guidelines on the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. J Bone Miner Metab 2001; 19: 338–44.
5. North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement. Menopause 2002; 9: 84–101.
6. Brown JP, Josse RG. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. CMAJ 2002; 167 (10 Suppl): S1–S34.
7. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, Clarke BL, Gray TK, Harris DW, Jofinoston Jr. CC, Kleerekoper M, Lindsay R, Luckey MM, McClung MR, Nankin HR, Petak SM, Recker RR, Anderson RJ, Bergman DA, Bloomgarden ZT, Dickey RA, Palumbo PJ, Peters AL, Rettinger HI,

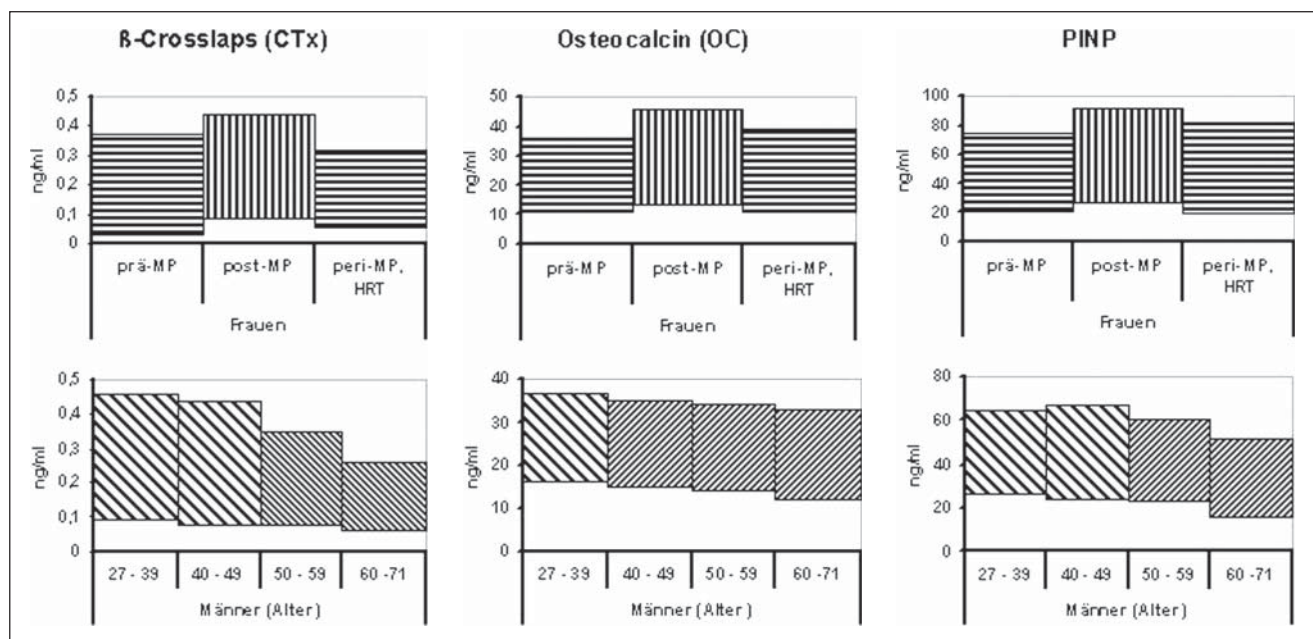


Abbildung 2: Referenzbereiche von β -CTX, OC und PINP für Frauen und Männer (T-Score bis -1 , Kalzium $< 2,73 \mu\text{g/L}$, Phosphat $< 1,6 \mu\text{g/L}$, alkalische Phosphatase $< 120 \text{ U/L}$, PTH $< 60 \text{ pg/ml}$, $25\text{OH D} > 12 \mu\text{mol/L}$; Prämenopause: E_2 [pg/ml] > 20 und FSH [mU/ml] < 30 , Perimenopause: $E_2 > 20$ und FSH > 30 , Postmenopause: $E_2 < 20$ und FSH > 30 in Zusammensicht mit Alter und Blutungsanamnese). Signifikante Unterschiede ($2p < 0,05$) wurden durch unterschiedliche Schraffuren hervorgehoben.

- Rodbard HW, Rubenstein HA. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003; 9: 544–64.
8. Nelson HD, Morris CD, Kraemer DF. Osteoporosis in postmenopausal women: diagnosis and monitoring. Evidence Report/Technology Assessment No. 28. AHRQ Publication No. 01-E032. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. January 2001, 1–13. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.39885
 9. Management of osteoporosis. 71 A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2003.
 10. Arzneiverordnung in der Praxis. Osteoporose. Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft 2003.
 11. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and treatment of osteoporosis. National Guideline Clearinghouse, 2003. www.guideline.gov
 12. National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Guideline Clearinghouse, 2003. www.guideline.gov
 13. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, Cauley JA, Blumenstein BA, Albain KS, Lipton A, Brown S. Update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4042–57.
 14. Pfeilschiffer J. DVO Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr, Endversion der Langfassung, April 2006; 1–401. www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/aktualisierung/Langfassung%20DVO%20Leitlinie%2011-05-06.pdf
 15. Pfeilschiffer J. DVO Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr, Endversion der Kurzfassung, April 2006; 1–26. www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/aktualisierung/Kurzfassung%20DVO%20Leitlinie%2011-05-06.pdf
 16. Raspe H. DVO Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der glukokortikoidinduzierten Osteoporose, Erstversion Mai 2006; 1–86. <http://www.lutherhaus.de/osteo/leitlinien-dvo/aktualisierung/DVOgluco.pdf>
 17. Deutsches Netzwerk der Bone and Joint Decade (BJD), International Osteoporosis Foundation, Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie (BVO), Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen Gesellschaften für Osteologie (DVO), Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), Bundesselbsthilfeverband für Osteoporose, Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC), Kuratorium Knochengesundheit der Orthopädischen Gesellschaft für Osteologie (OGO). Weißbuch Osteoporose. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Osteoporose zur Vermeidung osteoporotischer Folgefrakturen. Hrsg. Berufsverband der Fachärzte für Orthopädie (BVO), 2004.
 18. Initiative Arznei und Vernunft. Osteoporose. Hrsg. Verband der pharmazeutischen Industrie Österreichs und Hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger, 2005.
 19. Application of biochemical markers of bone turnover in the assessment and monitoring of bone diseases; NCCLS 2005; Guideline C 48-A, www.clsi.org
 20. Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, Goessler W, Stepan V, Dobnig H, Leb G, Renner W. Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures. *J Bone Min Res* 2004; 19: 42–7.
 21. Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003; 32: 83–113.
 22. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11 (Suppl 6): S2–17.
 23. Tsai K-S, Jang M-H, Hsu SH-J, Cheng W-C, Chang M-W. Bone alkaline phosphatase isoenzyme and carboxy terminal propeptide of Type-I procollagen in healthy Chinese girls and boys. *Clin Chem* 1999; 45: 136–9.
 24. Gomez Jr. B, Ardakani S, Ju J, Jenkins D, Cereli MJ, Daniloff GY, Gung VT. Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem* 1995; 41: 1560–6.
 25. Greenspan SL, Rosen HN, Parker RA. Early changes in serum N-telopeptide and C-telopeptide cross-linked collagen type 1 predict long-term response to Alendronate therapy in elderly women. *J Clin Endocr Metab* 2000; 85: 3537–40.
 26. Ganero P, Cloos P, Sornay-Rendu E, Qvist P, Delmas PD. Type I collagen racemization and isomerization and the risk of fracture in postmenopausal women: The OFELY prospective study. *J Bone Min Res* 2002; 17: 826–33.
 27. Robins SP. Collagen turnover in bone diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 65–71.
 28. Hannon RA, Clowes JA, Eagleton AC, Al Hadari A, Eastell R, Blumsohn A. Clinical performance of immunoreactive tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone* 2004; 34: 187–94.
 29. Huber F, Traber L, Roth HJ, Heckel V, Schmidt-Gayk H. Markers of bone resorption - measurement in serum, plasma or urine? *Clin Lab* 2003; 49: 203–7.
 30. Woitge HW, Pecherstorfer M, Li Y, Keck A-V, Horn E, Ziegler R, Seibel MJ. Novel serum and urine markers of bone resorption: Clinical assessment and comparison with established urinary indices. *J Bone Min Res* 1999; 14: 792–801.
 31. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, Schlemmer A, Christiansen C. Circadian Variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type 1 collagen (serum CTx): Effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* 2002; 31: 57–61.
 32. Bjarnason NH, Henriksen EE, Alexandersen P, Christgau S, Henriksen DB, Christiansen C. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone* 2002; 30: 307–13.
 33. Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, Arnaud CD, Genant HK, Ganero P, Delmas PD, Lawaetz H, Cummings SR. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: The study of osteoporotic fractures. *J Bone Min Res* 1999; 14: 1404–10.
 34. Chapurlat RD, Ganero P, Bréart G, Meunier PJ, Delmas PD. Serum Type 1 collagen breakdown product (serum CTx) predicts hip fracture risk in elderly women: The EPIDOS study. *Bone* 2000; 27: 283–6.
 35. Gerdhem P, Ivaska KK, Alatalo SL, Hallen JM, Hellman J, Isaksson A, Pettersson K, Väänänen HK, Åkesson K, Obrant KJ. Biochemical markers of bone metabolism and prediction of fracture in elderly women. *J Bone Min Res* 2004; 19: 386–93.
 36. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *J Br Menopause Soc* 2003; 9: 10–5.
 37. Seibel MJ. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis: Useful or not? *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 464–71.
 38. Woitge HW, Knothe A, Witte K, Schmid-Gayk H, Ziegler R, Lemmer B, Seibel MJ. Circannual rhythms and interactions of vitamin D metabolites, parathyroid hormone, and biochemical markers of skeletal homeostasis: A prospective study. *J Bone Min Res* 2004; 15: 2443–50.
 39. Pasco JA, Henry MJ, Kotowicz MA, Sanders KM, Seeman E, Pasco JR, Schneider HG, Nicholson GC. Seasonal periodicity of serum vitamin D and parathyroid hormone, bone resorption, and fractures: The Geelong osteoporosis study. *J Bone Min Res* 2004; 19: 752–8.
 40. Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: A randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Min Res* 2004; 19: 1221–30.
 41. Christiansen C, Tankó LB, Warming L, Moelgaard A, Christgau S, Qvist P, Baumann M, Wiczorek L, Hoyle N. Dose dependent effects on bone resorption and formation of intermittently administered intravenous ibandronate. *Osteopor Int* 2003; 14: 609–13.
 42. Delmas PD, Hardy P, Garnero P, Dain M. Monitoring individual response to hormone replacement therapy with bone markers. *Bone* 2000; 26: 553–60.
 43. Hamwi A, Ganem A-H, Grebe C, Kersch-Schindl K, Preisinger E, Boschitsch E, Bieglmayer C. Markers of bone turnover in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 414–7.
 44. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to Alendronate therapy in representative elderly women: A randomized clinical trial. *J Bone Min Res* 1998; 13: 1431–8.
 45. Reginster J-Y, Sarkar S, Zegels B, Henrotin Y, Bruyere O, Agnusdei D, Collette J. Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with Raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk. *Bone* 2004; 34: 344–51.
 46. Raisz L, Smith J-A, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, DiGennaro J, Sacco-Gibson N. Short-term Risedronate treatment in postmenopausal women: Effects on biochemical markers of bone turnover. *Osteoporos Int* 2000; 11: 615–20.
 47. Fink E, Cormier C, Steinmetz P, Kindermans C, Le Bouc Y, Souberbielle JC. 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.
 48. Coleman RE. The Clinical use of bone resorption markers in patients with malignant bone disease. *Cancer* 2002; 94: 2521–33.
 49. Ganero P. Markers of bone turnover in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 187–92.
 50. Brown JE, Thomson CS, Ellis SP, Gutcher SA, Purohit OP, Coleman RE. Bone resorption predicts for skeletal complications in metastatic bone disease. *Br J Cancer* 2003; 89: 2031–7.
 51. Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hösslin K, Semjonow A, Sinha P, Leoning SA, Schnorr D. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer* 2004; 111: 783–91.

52. Seibel MJ. Clinical use of markers of bone turnover in metastatic bone disease. *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 10: 504–17.
53. Fraser WD, Anderson M, Chester C, Durham B, Ahmad AM, Chattington P, Vora J, Squire C, Diver MJ. Circadian rhythm studies of serum bone resorption markers: implications for optimal sample timing and clinical utility. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L (ed). *Bone Markers, Biochemical and Clinical Perspectives*. Martin Dunitz Ltd., 2001; 107–18.
54. Kudlacek S, Schneider B, Peterlik M, Leb G, Klaushofer K, Weber K, Woloszczuk, Willvonseder R. Assessment of vitamin D and calcium status in healthy adult Austrians. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 323–31.
55. Minisola S, Dionisi S, Pacitti MT, Paglia F, Carnevale V, Scillitani A, Mazzaferro S, De Geronimo S, Pepe J, D'Erasmus E, Romagnoli E. Gender differences in serum markers of bone resorption in healthy subjects and patients with disorders affecting bone. *Osteoporos Int* 2002; 13: 171–5.
56. Szulc P, Ganero P, Munoz F, Marchand F, Delmas PD. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in men. *J Bone Min Res* 2001; 16: 826–33.
57. Henry YM, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover: age, gender and race as sources of biological variability. In: Eastell R, Baumann M, Hoyle NR, Wiczorek L (ed). *Bone markers, biochemical and clinical perspectives*. Martin Dunitz Ltd., 2001; 95–106.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MINERALSTOFFWECHSEL

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2010)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
