

Calcium-Biomarker: Der effektive Begleiter jeder Osteoporose-Therapie

Dr. rer. nat. Jakob von Frieling¹, Dr. rer. nat. Stefan Kloth¹,

Prof. Dr. rer. nat. Anton Eisenhauer^{1,2}

¹ osteolabs GmbH, Kiel

² GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung Kiel, Kiel

Eine Osteoporose-Therapie bedarf regelmäßiger Kontrollen, um diese anzupassen oder um ein Nicht-Ansprechen der Medikation früh zu erkennen. Die Messung des Erfolgs einer Osteoporose-Therapie ist mit Hilfe einer DXA-Messung nur bedingt tauglich und wird in der Regel nicht vor Ablauf von einem Jahr empfohlen. Die Anwendung eines neuartigen Calcium-Biomarkers hingegen kann die Effektivität und den Erfolg einer Therapie innerhalb weniger Tage nachweisen.

Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, bei welcher unter Umständen eine langwierige Therapie mit antiresorptiven oder osteoanabolen Medikamenten notwendig ist. Die Therapieerfolge beziehungsweise -misserfolge lassen sich mit dem herkömmlichen bildgebenden DXA-Verfahren erst viele Monate später nachweisen. Eine fraktur-reduzierende Wirkung ist zudem nur teilweise durch eine Zunahme der Knochendichte zu erklären. [1] Um möglichst frühzeitig Patienten zu identifizieren, welche nicht auf eine medikamentöse Maßnahme ansprechen, kann die Messung bio-

chemischer Parameter des Knochenumsatzes sinnvoll sein.

Calcium-Biomarker: Ein neuer Biomarker für Knochenresorption und -neubildung

Calcium ist essenziell für die Mineralisierung des Knochens – 99% des gesamten Calciums sind im Knochen gespeichert. In der Natur kommen sechs stabile, nicht-radioaktive Calcium-Isotope vor: ⁴⁰Ca, ⁴²Ca, ⁴³Ca, ⁴⁴Ca, ⁴⁶Ca und ⁴⁸Ca. Leichte Ca-Isotope durchlaufen physikalisch-chemische Prozesse schneller und werden präferiert im

Knochen eingebaut. Der Knochen ist somit durch eine Anreicherung an leichten Ca-Isotopen ⁴²Ca und durch das niedrigste ⁴⁴Ca/⁴²Ca-Verhältnis im Vergleich zu allen anderen Organen gekennzeichnet. Die Ca-Isotope ⁴⁴Ca und ⁴²Ca können im Serum wie auch im Urin nachgewiesen werden. Die klinische Studie NCT02967978 hat gezeigt, dass die Ermittlung der Verhältnisse dieser beiden Ca-Isotope einen Aufschluss über den osteoporotischen Zustand des Patienten wiedergibt. Überschreitet der Einbau von Calcium in den Knochen die Resorption von Calcium aus dem Knochen, ist der ⁴⁴Ca/⁴²Ca-Wert im Serum und Urin höher im Vergleich zu einem pathophysiologischen Zustand, in dem Knochenabbau dominiert. Somit weisen Patienten mit DXA-diagnostizierter Osteoporose ein relativ zum Referenzwert niedrigeres Calcium-Isotopenverhältnis im Serum und Urin auf als gesunde Patienten. [2]

Während andere biochemische Knochenumbauparameter entweder mit Knochenneubildung (P1NP) oder Knochenresorption (CTX) korrelieren, erlaubt die Bestimmung der Verhältnisse der Ca-Isotope ($\delta^{44/42}\text{Ca}$)

Fakten zum OsteoTest		
	$\delta^{44/42}\text{Ca}$ Serum	$\delta^{44/42}\text{Ca}$ Urin
DXA T-Wert	r = 0,316 p = 0,004	r = 0,245 p = 0,028
Sensitivität	100 %	79 %
Spezifität	55 %	71 %

Daten basierend auf der klinischen Studie NCT02967978 „Study on the Predictive Value of the Natural Calcium Isotope Ratio in Urine and Serum for the Diagnosis of Osteoporosis“. Werte beziehen sich auf postmenopausale Frauen ohne Vitamin-D Mangel. Sensitivität und Spezifität im Vergleich zum „Golden Standard“ DXA. n = 80.

Abb. 1: Fakten zum OsteoTest.

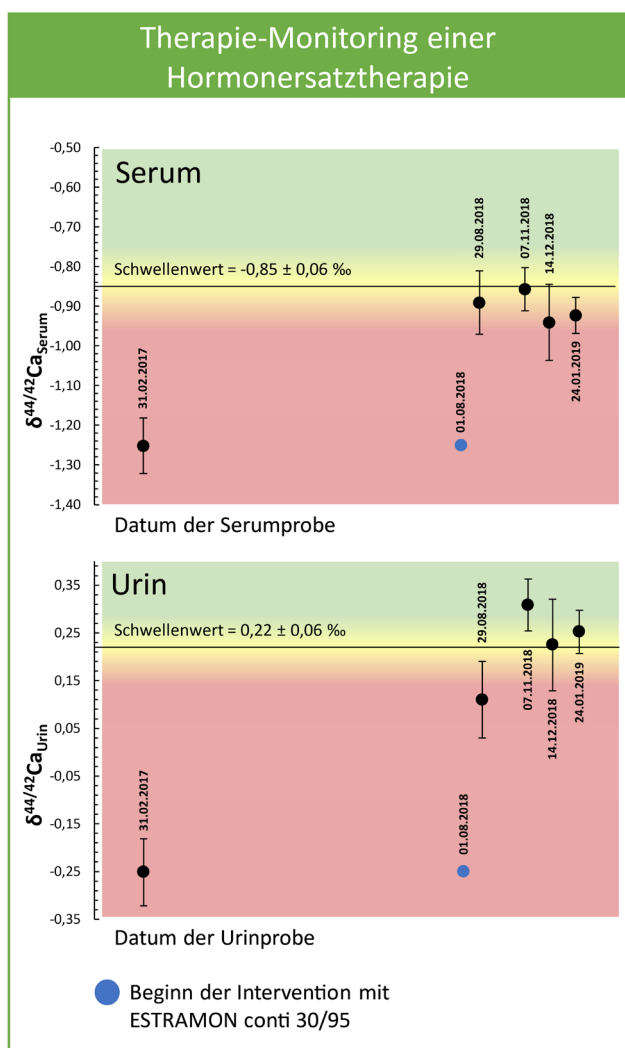


Abb. 2: Therapie-Monitoring einer Hormonersatztherapie.

hingegen eine holistische und quantitative Beurteilung der Dynamik des Knochenumsatzes. Zudem unterscheidet sich der Ca-Biomarker fundamental von den klassischen biochemischen Knochenbauparametern in Hinblick auf die diagnostische Sensitivität.

Beurteilung einer Osteoporose-Therapie

Die Adhärenz und Persistenz von Patienten bestimmt maßgeblich den Therapieerfolg. Insbesondere chronische Krankheiten wie Osteoporose erfordern eine über lange Zeit anhaltende Behandlung. Eine unzureichende Einnahme des verschriebenen Medikaments mindert jedoch die Effektivität jeder Therapie. Die Persistenz bei Osteoporose-Therapien ist in der Regel gering und nur gut die Hälfte aller Patienten nehmen die gegen Osteoporose verschriebenen Medikamente länger 6 Monate. [3] Gründe für eine mangelnde Therapietreue können u.a. eine ausbleibende wahrnehmbare Wirksamkeit des Medikaments oder Nebenwirkungen sein. Ein individuelles, engmaschiges Therapie-Monitoring mit Hilfe des Ca-Biomarkers könnte die mangelnde Adhärenz

und Persistenz verbessern, da die Patienten ein rasches und auch sichtbares Resultat über ihren Knochenumsatz erhalten. [4]

Fallbericht: Einsatz des Ca-Biomarkers bei einer Hormonersatztherapie

In einem exemplarischen Fallbericht wurde bei einer 65-jährigen Patientin eine Osteoporose mittels DXA diagnostiziert. Ein osteoporotisches Geschehen wurde auch mit Hilfe des Ca-Biomarkers ermittelt und bestätigte somit das DXA-Ergebnis ($\delta^{44/42}\text{Ca}_{\text{Serum}} = -1,25 \text{ ‰}$ und $\delta^{44/42}\text{Ca}_{\text{Urin}} = -0,25 \text{ ‰}$). Beide Werte lagen unterhalb der definierten Schwellenwerte, welche indikativ für eine osteoporotische Stoffwechsellaage sind ($\delta^{44/42}\text{Ca}_{\text{Serum}_{\text{Schwellenwert}}} = -0,85 \pm 0,06 \text{ ‰}$ und $\delta^{44/42}\text{Ca}_{\text{Urin}_{\text{Schwellenwert}}} = 0,22 \pm 0,06 \text{ ‰}$). Nach ärztlichem Ermessen wurde der Patientin das Hormonpräparat ESTRAMON conti 30/95 verabreicht. Es ist erwiesen, dass eine transdermale Östrogensubstitutionstherapie den Calciumverlust aus den Knochen bei postmenopausalen Frauen abbremsen und zu einem Anstieg der Knochendichte führen kann. [5] Diese Behandlung ist jedoch nur für postmenopausale Frauen mit hohem Frakturrisiko vorgesehen, die gleichzeitig eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen Arzneimitteln zur Prävention einer Osteoporose aufweisen. [6]

Bereits 8 Tage nach der hormonellen Intervention näherte sich der $\delta^{44/42}\text{Ca}$ -Wert der Patientin im Serum und Urin dem Schwellenwert an ($\delta^{44/42}\text{Ca} = -0,89 \text{ ‰}$ und $\delta^{44/42}\text{Ca}_{\text{Urin}} = -0,11 \text{ ‰}$). In den darauffolgenden Wochen wurden erneut Messungen für eine Verlaufsbeurteilung durchgeführt. Die Hormonersatztherapie führte nachweislich zu deutlich positiveren $\delta^{44/42}\text{Ca}$ -Werten im Serum bzw. im Urin und somit zu einem verringerten Verlust von Calcium aus dem Knochen. „Ich konnte nach kürzester Zeit beurteilen, welche Therapie für meine Patientin die richtige ist. Und die Medikation gut steuern, zum Wohl meiner Patientin“, konstatierte die behandelnde Ärztin Bettina Wihlfahrt, Kiel.

Fallstudie: Therapie-Monitoring nach Injektion von Denosumab

Der Wirkstoff Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher zur Therapie von Osteoporose eingesetzt wird. Der Antikörper bindet spezifisch und hochaffin an RANKL („receptor activator of NF- κ B ligand“). Durch die Bindung wird die Differenzierung von Vorläuferzellen zu Osteoklasten inhibiert, was somit zu einer reduzierten Knochenresorption führt. [7] In einer monozentrischen Fallstudie wurde sieben postmenopausalen Frauen mit DXA-bestätigter Osteoporose einmalig 60 mg Denosumab subkutan verabreicht. Über 24 Wochen wurden den Patienten

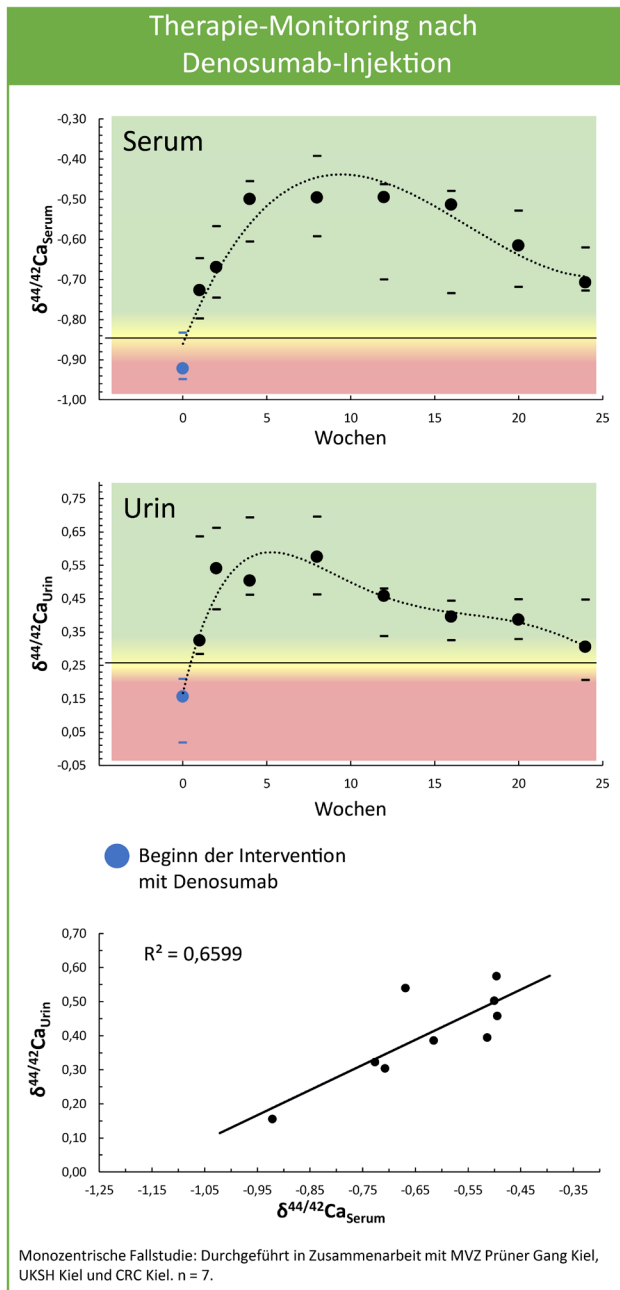


Abb. 3: Therapie-Monitoring nach Denosumab-Injektion.

tinnen in regelmäßigen Abständen Urin und Blutproben zur Messung der Calcium-Isotopie entnommen. Der Basiswert des Ca-Biomarkers wurde ein Tag vor der Intervention ermittelt ($\delta^{44/42}\text{Ca}_{\text{Serum}} = -0,92\text{‰}$ und $\delta^{44/42}\text{Ca}_{\text{Urin}} = 0,15\text{‰}$). Aufgrund der sehr hohen Sensitivität des Ca-Biomarkers war der antiresorptive Effekt von Denosumab bereits eine Woche nach der Injektion quantitativ nachweisbar ($\delta^{44/42}\text{Ca}_{\text{Serum}} = -0,72\text{‰}$ und $\delta^{44/42}\text{Ca}_{\text{Urin}} = 0,32\text{‰}$). Der maximale Nettoeinbau von Calcium in die Knochen wurde zwischen der 4. und 8. Woche verzeichnet. Danach nahm die antiresorptive Wirkung des Antikörpers stetig ab. Der Effekt von Denosumab war jedoch bis zu 24 Wochen nach der Injektion detektierbar.

Ein Abbau des Antikörpers ist assoziiert mit einem gesteigerten Verlust von Knochensubstanz – dem gefürchteten Rebound-Effekt. Durch regelmäßiges und engmaschiges Therapie-Monitoring könnte jedoch dem Rebound-Effekt frühzeitig entgegengewirkt werden, um die Knochenmasse langfristig zu erhalten. Die Korrelation der $\delta^{44/42}\text{Ca}$ -Werte im Serum und im Urin ($R^2 = 0,6599$) zeigt zudem, dass der Biomarker den Wirkungsgrad einer Therapie gleichermaßen in beiden Körperflüssigkeiten nachweisen kann.

Wertigkeit des Ca-Biomarkers im Therapie-Monitoring

Die Bestimmung des Ca-Biomarkers reflektiert nachweislich hochsensitiv und simultan eine medikamentöse Intervention im Serum und Urin. Der Ca-Biomarker kann somit eine wichtige Rolle als Knochenumbauparameter einnehmen, da er quantitative wie auch prädiktive Werte eines Therapieverlaufs liefert und einen nicht-invasiven Einblick in die Dynamik der Knochencalcium-Homöostase erlaubt. Somit kann der Arzt bereits kurz nach einer Intervention beurteilen, ob der Patient wie gewünscht auf die Therapie anspricht und ob ein biologischer Effekt am Knochen vorliegt. "Non-Responder" können so schnell erkannt und geeignete alternative Maßnahmen eingeleitet werden. ■

Literatur

1. Delmas PD and Seeman E. Changes in bone mineral density explain little of the reduction in vertebral or nonvertebral fracture risk with anti-resorptive therapy. *Bone* 2004; 34(4): 599-604.
2. Eisenhauer A et al. Calcium isotope ratios in blood and urine: A new biomarker for the diagnosis of osteoporosis. *Bone Rep.* 2019; 10 (100200).
3. Morley J et al. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Data-link. *Osteoporos Int.* 2020; 31: 533-545
4. Delmas PD et al. Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(4): 1296-1304.
5. Wells G et al. Meta-Analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002; 23(4): 529-539.
6. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften e.V. 2014.
7. Miller PD et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone* 2008; 43(2): 222-229.