

Angela Esser

Dr. med.

## **Vergleich verschiedener Nachweise zur Messung von intaktem Parathormon und Markern des Knochenstoffwechsels bei Dialysepatienten**

Geboren am 06.03.1978 in Freiburg

Staatsexamen am 08.11.2005 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Labormedizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. Heinrich Schmidt-Gayk

Knochenerkrankungen sind eine der Hauptkomplikationen bei Langzeitdialysepatienten. Mit dem zunehmenden Auftreten von adynamen Knochenerkrankungen (low turnover-Osteopathie) ist es immer wichtiger geworden, den Umsatz des Knochenstoffwechsels bei chronischen Dialysepatienten zu bestimmen, bevor man mit der Vitamin-D-Therapie beginnt. Zu Verlaufskontrolle und Diagnose von renalen Knochenerkrankungen wird routinemäßig Plasma PTH bestimmt. Bei Urämiepatienten scheint jedoch die PTH-Messung mit den Standard-intakt-PTH-Tests das biologisch aktive Hormon in der Zirkulation zu überschätzen, indem große PTH-Fragmente von diesen Tests mitgemessen werden.

Kürzlich wurde ein neuer PTH-Test („whole PTH“ = CAP-PTH-Test) vorgestellt, der einen Antikörper verwendet, welcher spezifisch gegen die ersten vier Aminosäuren des PTH-Proteins gerichtet ist, und von dem behauptet wird, dass er nur aktives PTH (1-84) misst.

Ziel dieser Arbeit war es, den neuen CAP-PTH-Test und von diesem abgeleitete Parameter mit den Standardtests für intaktes Parathormon und Markern des Knochenstoffwechsels bei Dialysepatienten zu vergleichen.

An der vorgestellten Studie nahmen insgesamt 141 Patienten eines Dialyseinstitutes teil, aus deren Plasma- und Serumproben PTH-Konzentrationen mit drei verschiedenen intakt PTH-Tests (Nichols intakt PTH, Roche intakt PTH und Scantibodies total PTH) sowie dem CAP-PTH-Test bestimmt wurden. Zur Bestimmung von Non-PTH(1-84)

(= CIP-PTH) wurde die Differenz zwischen intakt PTH-Scantibodies und CAP-PTH gebildet. Außerdem galt es, den Quotienten von whole PTH/ Non-PTH(1-84)

(= CAP/CIP ratio) zu berechnen. Desweiteren wurden Marker des Knochenstoffwechsels, die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP, Ostase), Osteocalcin, Tartrat-resistente saure Phosphatase 5b (TRAP 5b), Pyridinolin und  $\beta$ -Crosslaps ( $\beta$ -CTX) sowie 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) gemessen.

Die von den verschiedenen intakt PTH-Tests gemessenen PTH-Konzentrationen waren alle vergleichbar. Im Gegensatz dazu lag die PTH-Konzentration gemessen mit dem CAP-PTH-Test niedriger (CAP-PTH-Test:  $16,9 \pm 18,1$  pmol/l; Nichols iPTH-Test:  $26,4 \pm 30,5$  pmol/l).

Alle vier PTH-Tests korrelierten eng und vergleichbar gut untereinander ( $r = 0,967-0,983$ ;  $p < 0,0001$ ). Ein Vergleich der Rangfolgen zwischen dem Nichols intakt PTH-Test und dem whole PTH-Test ergab keinen signifikanten Unterschied.

In der vorliegenden Studie hat sich gezeigt, dass die Knochenmarker BAP, Osteocalcin, TRAP 5b, Pyridinolin und  $\beta$ -CTX eng ( $r = 0,207-0,643$ ;  $p < 0,01$ ) untereinander korrelierten, wobei sich die besten Korrelationen zwischen den Knochenabbaumarkern TRAP 5b und  $\beta$ -CTX ergaben ( $r = 0,643$ ;  $p < 0,0001$ ). Die Pyridinoline korrelierten insgesamt am schlechtesten mit den anderen Knochenmarkern.

Außerdem fand ich hohe Korrelationen zwischen den Knochenmarkern BAP, Osteocalcin, TRAP 5b und  $\beta$ -CTX und den Standardtests für intaktes Parathormon sowie dem CAP-PTH-Test ( $r = 0,468-0,597$ ;  $p < 0,01$ ).

Mit Hilfe von Multiplen Regressionsanalysen konnte ich nachweisen, dass keiner der PTH-Tests den anderen in der Vorhersage der Serumkonzentrationen der Knochenmarker überlegen war.

Aus den Ergebnissen der Studie konnte gezeigt werden, dass die Knochenabbaumarker  $\beta$ -CTX und TRAP 5b sensibler auf PTH-Veränderungen reagieren als der Knochenaufbaumarker BAP. Der Effekt von PTH auf die Knochenresorption scheint also größer zu sein als auf die Knochenformation.

In der gesamten Patientengruppe zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der CAP/CIP ratio und einem der anderen PTH-Tests oder einem der Knochenmarker. Nur 8 von 141 Patienten wiesen eine CAP/CIP ratio  $< 1$  auf.

Unter Berücksichtigung der Kenntnisse über den Knochenstoffwechsel konnte ich keine Unterschiede zwischen dem CAP-PTH-Test und den Standardtests für intaktes Parathormon feststellen. Erstens waren die Korrelationen zwischen allen PTH-Tests sehr hoch, zweitens war die Rangfolge zwischen CAP-PTH und Nichols-PTH vergleichbar und drittens konnte

keiner der PTH-Tests die Vorhersagbarkeit der Konzentrationen der Knochenmarker im Vergleich zu den anderen verbessern.

Da zum einen die Korrelation zwischen der CAP/CIP ratio und den PTH-Tests wesentlich niedriger war als die Korrelation der PTH-Tests mit den anderen Knochenmarkern wie BAP, Osteocalcin, TRAP 5b, Pyridinolin und  $\beta$ -CTX, und sich zum anderen nur eine sehr geringe Korrelation zwischen der CAP/CIP ratio und den anderen Knochenmarkern zeigte, konnte die CAP/CIP ratio nicht als nützlicher Knochenmarker bestätigt werden. Eine strukturelle Identifikation der Non-PTH(1-84) Fraktion würde eine Beurteilung der CAP/CIP ratio erleichtern. Es bedarf noch weiterer Untersuchungen, um den Nutzen der CAP/CIP ratio als biochemischen Knochenmarker bei renalen Knochenerkrankungen vollständig zu klären.