



Technical Information

**Laborparameter
Nephrologie und Dialyse**

**Nephrologie im Fokus:
Rolle von Biomarkern bei der CKD-MBD**

Laborparameter Nephrologie und Dialyse

- **FGF-23 (C-Term) 2nd Generation**
- **FGF-23 Intact, Human**
- **FGF-23 Intact, Human (Kainos)**
- **Klotho, Human**
- **BAP - Knochenspezifische alkalische Phosphatase**
- **TRAP5b, Human**
- **PTH 1-84 Intact, Human**
- **25-OH-Vitamin D direkt**
- **Sclerostin TECO[®]**
- **OPG, Human – Osteoprotegerin**
- **Fetuin-A, Human**
- **EPO - Erythropoietin**

Nephrologie im Fokus: Rolle von Biomarkern bei der CKD-MBD

PD Dr. med. Vincent Brandenburg^{1,2}
Dr. med. Thilo Krüger¹

¹ Klinik für Nephrologie

² Klinik für Kardiologie

Universitätsklinikum der RWTH Aachen, Pauwelsstraße 30, D-52074 Aachen

Eine chronische Niereninsuffizienz ist sehr häufig von Störungen der Herzfunktion sowie des Gefäß- und Skelettsystems begleitet. Diese Tatsache spiegelt sich in der neuen Krankheitsnomenklatur CKD-MBD (engl.: chronic kidney disease – mineral bone disorder, Knochen- und Mineralstoffwechselstörung des chronisch Nierenkranken) wider. Die Detektion entsprechender Begleiterkrankungen wie der renalen Osteopathie und vaskulärer Kalzifikationen ist sehr häufig nur durch teure, invasive und / oder strahlenbelastende Untersuchungsmethoden möglich (z.B. Knochenbiopsie, Herzkatheteruntersuchung, Röntgenuntersuchungen etc.). Aufgrund der zahlreichen Komorbiditäten des niereninsuffizienten Patienten und seiner hohen chronischen Krankheitsbelastung ist die Nephrologie für die Etablierung von Biomarkern ein sehr interessantes Gebiet. Biomarker können idealerweise durch Bestimmung ihrer Serum- (Plasma-)konzentration zwischen Gesundheit und Krankheitszuständen unterscheiden. Der Unterschied zu Risikofaktoren liegt in der Assoziation eines Biomarkers zum Status bzw. zum Progress einer Erkrankung: Ein Biomarker für KHK zum Bsp. sollte mit dem Schweregrad der Herzkranzgefäßveränderungen korrelieren. Ein Risikofaktor ist dagegen nur an der Entstehung einer Erkrankung beteiligt, muss aber nicht mit ihrer Ausprägung zu einem bestimmten Zeitpunkt assoziiert sein.

Biomarker sollen einfach, billige, wenig belastende und auch seriell bestimmbare Parameter sein, die eine gute Vorhersagekraft für das Vorliegen und die Schwere einer bestimmten Krankheit geben sollen. Ein optimaler Biomarker wäre dabei mit einer hohen diagnostischen und prognostischen Trennschärfe verbunden, würde im Rahmen eines Therapiemonitorings „harte“ Therapieerfolge deutlich widerspiegeln und somit invasive, teurere und potentiell gefährliche Untersuchungen ersetzen können. Sinnvollerweise werden solche Parameter als Biomarker eingesetzt, die pathophysiologisch ableitbar sind und zusätzlich sowohl einer epidemiologisch sowie therapeutisch ausgerichteten klinischen Prüfung standhalten. Typische Biomarker in der Medizin sind praktischerweise Bestandteile des Serums oder Plasmas. BNP ist ein solches Beispiel. Es wird parallel zur Volumenbelastung im Herzen synthetisiert und in die Zirkulation freigesetzt. Die Höhe des BNP Spiegels hilft dabei, den Hydratationszustand und die kardiale Funktion eines Patienten abzuschätzen. BNP ist prognostischer Marker und Werkzeug zum Therapiemonitoring gleichzeitig.

Die CKD-MBD ist ein Paradefeld für den Einsatz von Biomarkern. Seit etwa einem Jahrzehnt hat die Nephrologie die herausragende Bedeutung der Mineral- und Knochenstörung der chronischen Niereninsuffizienz für die Behandlungsqualität und das Outcome chronisch nierenkranker Patienten erkannt. Hier gilt es, für die CKD-MBD Triade aus Knochenstoffwechselstörungen, Mineralstoffwechselstörungen und kardiovaskulärer Erkrankung Biomarker als Diagnose- und Monitoring Tools zu definieren. Zu beachten sind hier Konzentrationsveränderungen mit echter Krankheitsassoziation oder nur auf dem Boden der veränderten Abbau- oder Eliminationskinetik bei Niereninsuffizienz bzw. Dialyse.

Biomarker aus dem Bereich CKD-MBD können folgende Aufgaben erfüllen:

1. Biomarker helfen bei der nicht-invasiven Diagnose der renalen Osteodystrophie. Auch wenn immer wieder gefordert, ist der Goldstandard, die Knochenstanze, eine aufgrund der Unannehmlichkeiten für den Patienten selten durchgeführte Untersuchungsmethode. Etablierte Serumparameter wie PTH und gesamt-AP können das Vorliegen und die genaue Art einer Störung des Knochenstoffwechsels nur ungenau abbilden. Biomarker können hier vor allem eingesetzt werden, das Ausmaß des Knochenturnovers abzuschätzen und somit den Subtyp der renalen Osteopathie zu bestimmen. Letzteres ist wichtig, um gängige Therapiestrategien zu steuern (Einsatz von Vitamin D, Calcimimetika, Phosphatbinder etc.)

A. Beispiele: BAP, TRAP5b, Calcidiol, OPG

2. Biomarker können helfen, das Ausmaß der vaskulären Kalzifikation (VC) abschätzen. VC ist ein herausragender Mobiditäts- und Mortalitätsprädiktor bei Patienten mit fortgeschrittener CKD oder terminaler Niereninsuffizienz. Hier können Biomarker zum Beispiel als indirektes Maß für Koronarverkalkung eingesetzt werden, da der Goldstandard hier, die Mehrschicht-CT nicht uneingeschränkt zur Verfügung steht. Zudem können Biomarker das Vorhandensein von Risikofaktoren anzeigen und somit einen Therapiehinweis geben.

A. Beispiele: OPG, MGP, Fetuin A, AP, BAP

3. Biomarker können das Mortalitätsrisiko von CKD- bzw. Dialysepatienten vorhersagen. Unabhängig mit der Assoziation zu einer bestimmten Grunderkrankung sind einige Biomarker als Überlebensfaktoren bei CKD Patienten etabliert. Manche Faktoren sind sowohl Krankheitsmarker aus dem Bereich CKD-MBD wie auch Mortalitätsmarker. Biomarker können zudem möglicherweise auch einen Therapieerfolg widerspiegeln, was jedoch in größeren Studien noch zu klären ist.

A. Beispiele: FGF, OPG, MGP, AP, BAP

Ausblick: Das Gebiet der Biomarkerforschung in der Nephrologie ist ein sich schnell fortentwickelndes. Am Beispiel der Entwicklung unserer Kenntnis über PTH Assays wird das anschaulich deutlich, wo wir erst seit kurzem wissen, welche Bedeutung eine speziesspezifische Nachweismethode hat.

Außerdem kommen rasant neue Parameter mit gutem Potential, als wertvolle Biomarker etabliert zu werden, auf den Markt. FGF23 hat erst seit weniger als 10 Jahren Einzug in die Nephrologie gehalten und verspricht, noch ein wichtiger Marker und ein häufig eingesetztes Monitoringtool des Phosphatstoffwechsels zu werden. Weitere viel versprechende Marker befinden sich gerade auf der Stufe der experimentellen und klinischen Erprobung (z.B. MGP, Gla-rich protein GRP).

Zusammengefasst kann der Einsatz von Biomarkern eine einfache und preiswerte Methode sein, unsere Patienten frühzeitig hinsichtlich Krankheitsinzidenz und Therapieverlauf zu monitoren. Somit können Biomarker, richtig eingesetzt und optimiert, das Outcome unserer Patienten verbessern helfen.

FGF-23 (Fibroblastenwachstumsfaktor 23)

FGF-23 wird in den Osteoblasten-Vorläuferzellen gebildet und ist ein wichtiger Regulator des Phosphat- und Vitamin D-Stoffwechsels.

Phosphat ist für die Stabilität der Skelettknochen und den Energiestoffwechsel aller Zellen, sowie für die DNA Synthese und intrazelluläre Signalkaskaden essentiell.

FGF-23 hemmt zusammen mit dem Cofaktor Klotho via FGF-23 Rezeptoren die Phosphatrückresorption im proximalen Tubulus (vermehrte Phosphatausscheidung, vermindertes Serumphosphats) und setzt durch Hemmung der 1-alpha-Hydroxylase die Calcitriolsynthese herab.

FGF-23 in der Osteologie

FGF-23 ist an einer Reihe von Erkrankungen beteiligt, die mit Hypophosphatämien durch renalen Phosphatverlust einhergehen. Die Krankheitsbilder weisen überdies eine deutlich reduzierte Calcitriolsynthese und eine Osteomalazie bzw. Vitamin-D-resistente Rachitis auf

1. tumorinduzierte Osteomalazie / Hypophosphatämie (TIO; paraneoplastische Überexpression von FGF-23)
2. autosomal-dominante Hypophosphatämie (ADHR ; aufgrund einer Mutation im FGF-23 Protein kann FGF-23 durch Endopeptidasen nicht inaktiviert werden)
3. X-chromosomale Hypophosphatämie (XHL, Mutation im abbauenden Enzym(PHEX))
4. kraniofasziale Dysplasie mit Hypophosphatämie (erhöhte FGF-23 Spiegel durch Mutation des FGF-Rezeptor 1)
5. fibröse Dysplasie des Knochens (Überproduktion von FGF-23 durch Mutation in der G-protein Subunit G5a/GNAS1)

FGF-23 in der Nephrologie

1. erhöhte FGF-23 Werte finden sich bei chronischer Niereninsuffizienz und zeigen eine negative Korrelation mit der GFR.
2. erhöhte FGF-23 Spiegel können einen normalen Serum-Phosphatspiegel bei einer sich entwickelnden chronischen Niereninsuffizienz solange aufrecht erhalten bis die Kreatinin Clearance auf etwa 30 ml/min reduziert ist und eine Hyperphosphatämie aufgrund einer Erschöpfung des Regulationsmechanismus bei gleichzeitig erniedrigtem Calcitriol und sHPT entsteht.
3. Monitoring von FGF-23 und Serum Phosphat in der Frühphase der chronischen Niereninsuffizienz erlaubt ggf. die frühere Einleitung einer phosphatsenkenden Therapie
4. Kreatinin im Normbereich schliesst eine Störung des Phosphatstoffwechsel nicht aus
5. in der im August 2008 publizierten Studie ArMoRR von Gutierrez et al. konnte gezeigt werden, dass die Höhe des FGF-23 Spiegels zu Beginn der Hämodialyse-Therapie einen unabhängigen Risikomarker darstellt. Patienten im höchsten FGF-23 Konzentrationsbereich entwickelten innerhalb eines Jahres ein 5,7fach höheres Mortalitätsrisiko.

Literaturangaben:

1. Gutierrez et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. N Engl. J Med 2008;359:584-92
2. Chi-yuan Hsu FGF-23 and Outcomes Research – When Physiology meets Epidemiology. N. Engl. J Med 2008; 359 6
3. Andreas L. Serra et al. Phosphatemic Effect of Cinacalcet in Kidney Transplant Recipients With Persistent Hyperparathyroidism American Journal of Kidney Diseases 2008.

FGF-23 (C-Term) 2nd Generation

Fibroblastenwachstumsfaktor 23

C-terminal

Kat. Nr.:	60 - 6100
Tests:	96
Methode:	ELISA
Bereich:	1,5 - 1500 RU/ml
Sensitivität:	1,5 RU/ml
Inkubationszeit:	3,5 Stunden
Probenmenge:	100 µl
Probentyp:	Serum, Plasma, Zellkultur
Probenvorbereitung:	Empfohlen wird die Probenahme am Morgen nach 12-stündigem Fasten. Plasma Proben sind bis zu 6 Tage bei + 4 °C stabil.

Referenzwerte: 20,9 – 125,9 RU/ml (N = 84)

Spezies: Human

FGF-23 Intact, Human

Fibroblastenwachstumsfaktor 23

Intakt

Kat. Nr.:	60 - 6500
Tests:	96
Methode:	ELISA
Bereich:	6 - 200 pg/ml (kann bis zu 650 pg/ml erhöht werden)
Sensitivität:	1.0 pg/ml
Inkubationszeit:	3.5 Stunden
Probenmenge:	150 µl
Probentyp:	EDTA-Plasma, Zellkultur
Probenvorbereitung:	Empfohlen wird die Probenahme am Morgen nach 12-stündigem Fasten. Intakter FGF-23 ist höchst instabil. Probenahme und Testdurchführung oder Lagerung sollten daher prompt erfolgen. Proben gefroren bei -20 °C oder tiefer lagern, wiederholtes Einfrieren und Auftauen vermeiden.

Referenzwerte: 7 - 29,3 pg/ml

Spezies: Human
Spezifität: Die Antikörper erkennen die FGF-23 Aminosäuren 186 - 206 resp. 51 - 69.

FGF-23 Intact, Human (Kainos)

Fibroblastenwachstumsfaktor 23

Intact

Kat. Nr.: CY-4000

Tests: 96

Methode: **ELISA**

Bereich: 8 – 800 pg/ml

Sensitivität: 3.0 pg/ml

Inkubationszeit: 3.5 Stunden

Probenvolumen: 50 µl

Probentyp: Serum

Probenvorbereitung: Intaktes FGF-23 ist sehr instabil. Deshalb sollten die Proben sofort getestet bzw. bei -20°C oder kälter eingefroren und gelagert werden. Ein wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Proben sollte vermieden werden.

Referenzwerte: 10 – 50 pg/ml

Spezies: Human

Klotho, Human

Kat. Nr.:	27998
Tests:	96
Methode:	ELISA
Bereich:	93.75 - 6000 pg/ml
Sensitivität:	6.15 pg/ml
Inkubationszeit:	2 Stunden
Probenmenge:	100 µl
Probentyp:	Serum, EDTA Plasma
Probenvorbereitung:	Proben sollten sofort getestet oder eingefroren werden. Die Lagerung sollte bei mindestens -20°C oder kälter erfolgen. Ein wiederholtes Einfrieren und Auftauen sollte vermieden werden.
Referenzwerte:	239 – 1266 pg/ml
Spezies:	Human
Spezifizität:	Es wurden keine Kreuzreaktionen mit Osteopontin, human VEGF oder PDGF beobachtet.

Anwendung:

In neuen Studien wurde gezeigt, das Klotho, ein anti-aging Transmembranprotein (1014 Aminosäuren, 130 kDa, beim Menschen Genlocus 13q12), mit einer Transmembrandomäne, vielfältige und wichtige biologische Effekte hat. Es wird hauptsächlich in der Niere und der Nebenschilddrüse exprimiert. Seine extrazelluläre Domäne ist gross, wohingegen sein intrazellulärer Bereich sehr kurz ist. Es kann auch als lösliches Protein vorhanden sein.

Beim Menschen sind Klotho-Polymorphismen, sowohl in positiver als auch negativer Weise, mit der Knochenmineraldichte, der Lebenserwartung, kardiovaskulären Ereignissen (z. B. ischämischer Schlaganfall, Karotis-Arteriosklerose), Biomarkern des metabolischen Syndroms (z. B. Harnsäurespiegel, Lipide und Zuckerstoffwechsel) und kognitiven Fähigkeiten in Zusammenhang gebracht worden.

BAP (Quidel®)

Knochenspezifische alkalische Phosphatase

CE / FDA

Die Enzymaktivität des gebundenen BAP wird gemessen

Kat. Nr.: 8012
Tests: 96
Methode: **ELISA**
Bereich: 2 - 140 U/l (1 - 70 µg/l)
Sensitivität: 0.7 U/l
Inkubationszeit: 3,5 Stunden
Probenmenge: 20 µl
Probentyp: Heparin-Plasma, Serum, Zellkultur
Probenvorbereitung: Plasmaproben sollten aufgrund der Inhibierung des BAP Enzyms nicht mit EDTA oder Citrat behandelt werden. Über einen Zeitraum von weniger als 5 Tagen Proben gekühlt (2-8 °C), über längere Zeiträume bei -20 °C oder tiefer lagern.

Referenzwerte:	Frauen	25 - 44 Jahre Premenopausal	11,6 - 29,6 U/l
	Frauen	≥ 45 Jahre Postmenopausal	14,2 - 42,7 U/l
	Männer	> 25 Jahre	15,0 - 41,3 U/l

Referenzwerte für Kinder sind verfügbar.

Spezies: Human, Kaninchen, Schwein, Hund, Katze, Schaf, Ziege, Rind, Pferd, Pavian, Rhesus Affe, Cynomolgus Makake
Kreuzreaktion: Geringe Kreuzreaktivität zur alkalischen Phosphatase der Leber (3-8 %), des Darms (0.4 %) und der Plazenta (0 %).

Anwendung:

BAP (knochenspezifische alkalische Phosphatase) ist ein hochspezifischer Marker der Osteoblastenaktivität beim Knochenaufbau. Die BAP-Messung ist unter anderem in folgenden Situationen zu verwenden:

- Behandlung von Patienten mit postmenopausaler Osteoporose und Paget-Krankheit.
- Überwachung postmenopausaler Patientinnen bei Hormon- oder Bisphosphonattherapien.
- Prognose der skelettalen Reaktion auf Hormontherapien bei postmenopausalen Patientinnen.
- Bei Knochenmetastasen.

Siehe auch folgende Literatur:

Clinical & Technical Monograph: „Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP)“

BAP Kontrolle (Serum)

Kat. Nr.: 4820
4er Set je 0.5 ml (4 verschiedene Konzentrationen)
Mittelwerte: 9, 19, 46, 85 U/l

TRAP5b, Human (Quidel®) Tartrat-resistente saure Phosphatase



Enzymaktivität wird gemessen

Kat. Nr.: 8036
Tests: 96
Methode: **ELISA**
Bereich: 2.5 - 15.5 U/l
Sensitivität: 0.2 U/l
Inkubationszeit: 2 Stunden
Probenmenge: 50 µl
Probentyp: Serum, Plasma (Heparin), Zellkultur
Probenvorbereitung: Vollblut und Serum (Heparin) können 8 Stunden bei Raumtemperatur, Serum und Plasma 2 Tage bei 2-8 °C gelagert werden. Für einen Monat bei -20 °C, und für einen längeren Zeitraum bei -80 °C. Maximal 3 Einfrier- und Auftauzyklen.

Referenzwerte:	Postmenopausale Frauen	Mittelwert 2.89 U/l – SD 0.94
	Prämenopausale Frauen	Mittelwert 1.33 U/l – SD 0.73
	Männer	Mittelwert 1.91 U/l – SD 0.57

Referenzwerte für Kinder sind verfügbar.

Spezies: Human, (Rhesus Affe)

Anwendung:

TRAP5b ist hochspezifisch für Osteoklasten in vivo, obwohl nachgewiesen wurde, dass es unter bestimmten Bedingungen von alveolaren Makrophagen sezerniert wird. Als Knochenmarker ist TRAP5b einzigartig insoweit, als es die Anzahl der Osteoklasten widerspiegelt, und da Veränderungen in der Knochenresorption gewöhnlich mit Veränderungen in der Anzahl der Osteoklasten zusammenhängen, ist TRAP5b ein nützlicher Indikator für die Knochenresorption.

TRAP5b steht in keinem spezifischen Zusammenhang mit dem Osteoklasten-vermittelten Kollagenabbau; vielmehr wird TRAP5b von aktiven Osteoklasten sekretiert, gleichgültig ob sie Knochensubstrat metabolisieren oder nicht. Bei bestimmten Krankheitsbildern, bei denen die Knochenresorption und die Anzahl der aktiven Osteoklasten entkoppelt sind, kann dies von großer Bedeutung sein. TRAP5b-Daten können zudem hilfreich für die Bewertung anderer Resorptionsdaten sein, die auf einen Anstieg der Anzahl der aktiven Osteoklasten hindeuten.

Im Allgemeinen korrelieren in-vivo-TRAP5b-Daten stark mit anderen Knochenresorptionsmarkern, einschließlich DPD, NTX und CTX. Als serologischer Knochenresorptionsmarker besteht eine erhebliche Synergie mit Knochenaufbaumarkern, insbesondere BAP. Es kann deshalb vorteilhaft sein, BAP und TRAP5b unter Verwendung desselben Probentyps (Serum) zu messen und zu beurteilen.

TRAP5b gilt als wichtigster Marker für die Knochenresorptionsrate bei Patienten mit Nierenversagen. Knochenstoffwechselfmarker wie CTX, NTX, BAP und Osteocalcin kumulieren im Blut, da die Marker nicht durch die dysfunktionale Niere ausgeschieden werden. Dies kann zu erhöhten Markerkonzentrationen bei renaler Osteodystrophie führen, einer Knochenkrankheit, von der die Mehrheit der Patienten, die an Nierenversagen leiden, betroffen sind und dies verursacht eine Fehlinterpretation der Knochenmarker-Ergebnisse. TRAP5b wird während der Zirkulation rasch inaktiviert und vor der Ausscheidung aus dem Blutkreislauf über die Leber in Fragmente abgebaut. Daher hat die Nierendysfunktion keine Auswirkung auf enzymatisch aktive intakte TRAP5b-Konzentrationen. Bei Leberversagen werden inaktive Fragmente im Blut akkumuliert, während enzymatisch aktive intakte TRAP5b-Moleküle nicht akkumuliert werden.

Serum-TRAP5b weist geringe Schwankungen über den Tag auf. Dies ist ein großer Vorteil gegenüber anderen Serum- und Urin-Markern, die eine Veränderung von bis zu 137% über den Tag aufweisen. TRAP5b zeigt nur eine minimale Reaktion auf Fasten, während Urin-Marker wie CTX um bis zu 18% während des Fastens abnehmen. Aufgrund seines geringen biologischen Rauschens kann das Signal-Rausch-Verhältnis von TRAP5b in Krankheits- und Therapiesituationen in der Tat größer sein als bei CTX und Telozeptiden im Urin.

Änderungen der TRAP-Aktivität im Rahmen eines Therapiemonitorings ermöglichen die Beurteilung der Effizienz antiresorptiver Therapien. Erhöhte TRAP5b Werte in Serum und Plasma wurden des Weiteren in Krankheiten mit erhöhter Knochenresorption gefunden:

- Paget-Krankheit
- Schilddrüsenüberfunktion
- Hämodialyse
- Monitoring nach Nierentransplantation

Methode:

Der Quidel® TRAP5b Assay ist ein zweistufiger direkter Enzym-Immunoassay. Natürlich auftretende, inaktive TRAP5b-Fragmente im Serum können die Detektion der TRAP5b in physiologischen Proben beeinträchtigen. Der Quidel® TRAP5b Assay vermeidet den Einfluss der inaktiven Fragmente durch den Einsatz von zwei verschiedenen monoklonalen Antikörpern. Der Test verwendet zwei einzigartige monoklonale Antikörper, Trk49 und Trk62, die durch Immunisation von gereinigter TRAP5b aus Humanknochenzellen entwickelt wurden. Der erste Antikörper, Trk49, ist hochspezifisch gegen inaktive TRAP5b-Fragmente; der zweite Antikörper, Trk62, reagiert hochspezifisch auf intaktes, aktives TRAP5b. Trk49 bindet inaktive TRAP5b-Fragmente, daher kann Trk62 verstärkt aktives TRAP5b in der Mikrovertiefung binden. Der vorliegende TRAP5b Assay ist spezifisch, weist eine hohe Präzision und eine weit reichende Linearität auf.

PTH 1-84 Intact, Human

CE / FDA

Kat. Nr.:	7022
Tests:	96
Methode:	ELISA
Bereich:	7 - 210 pg /ml
Sensitivität:	1.57 pg/ml
Inkubationszeit:	3.5 Stunden
Probenmenge:	25 µl
Probentyp:	Serum, EDTA Plasma
Probenvorbereitung:	Proben sollten sofort getestet oder gefroren bei -20 °C oder tiefer gelagert werden.
Referenzwerte:	10.4 – 66.5 pg/ml
Spezies:	Human
Kreuzreaktion:	Human PTH 1-34: 2 %; Human PTH 39-84: 0.02 %
Standards:	Synthetisches Human Intact PTH 1-84
Spezifität:	Antikörper gegen Human PTH 39-84 und PTH 1-34, detektierten intaktes PTH.

Anwendung:

PTH (Parathormon, Parathyrin, Parathyroidhormon) wird in den Nebenschilddrüsen als Präproparathormon, eine größere molekulare Hormonvorstufe, die aus 115 Aminosäuren besteht, biosynthetisiert. Das Präproparathormon wird nach einer sequenziellen intrazellulären Spaltung einer Sequenz von 25 Aminosäuren in die Hormonvorstufe Proparathormon, ein Polypeptid aus 90 Aminosäuren, umgewandelt. Durch weitere proteolytische Modifikationen wird das Proparathormon in Parathormon, ein Polypeptid aus 84 Aminosäuren, umgewandelt. Die Regulierung der Parathormonsekretion erfolgt durch eine negative Rückkopplungswirkung des Serumcalciums auf die Nebenschilddrüsen. Intaktes PTH ist biologisch aktiv und wird mit einer Halbwertszeit von weniger als vier Minuten rasch aus dem Kreislauf eliminiert. PTH wird hauptsächlich peripher insbesondere in der Leber, aber auch in den Nieren und Knochen proteolytisch gespalten, wobei N-terminale sowie längerlebige C-terminale und midregionale Fragmente entstehen.

Die Bestimmung von PTH ist für die Abgrenzung des primären Hyperparathyreoidismus von anderen (nicht durch die Nebenschilddrüsen bedingten) Ursachen der Hyperkalzämie wie maligne Gewebeveränderungen, Sarkoidose und Hyperthyreose von großer Bedeutung. Die Messung des Parathormons ist das spezifischste Verfahren zur Diagnose eines primären Hyperparathyreoidismus. Liegt eine Hyperkalzämie vor, kann bei einem gleichzeitig angehobenen Parathormonspiegel die Diagnose gestellt werden. Bei über 90 % der Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus ist die Konzentration des Parathormons erhöht.

Die häufigste sonstige Ursache einer Hyperkalzämie, eine maligne Basiserkrankung, geht mit verminderter Konzentrationen des Parathormons bzw. PTH-Konzentrationen innerhalb des Normbereichs einher. Werden die Konzentrationen von intaktem PTH (iPTH) und Serumcalcium im Zusammenhang dargestellt, ist der bei Patienten mit einer durch Malignome bedingten Hyperkalzämie festgestellte iPTH-Spiegel fast immer unverhältnismäßig niedrig, wenn diese Werte im Zusammenhang mit den erhöhten Serumcalciumspiegeln interpretiert werden.

Im Gegensatz zu C-terminalen und midregionalen Fragmenten, deren Werte bei Personen mit Niereninsuffizienz typischerweise extrem erhöht sind, zeigen iPTH-Assays eine weniger starke Beeinflussung durch die abnehmende Nierenfunktion.

PTH-Werte sind bei einer Hypokalzämie bedingt durch totalen Hypoparathyreoidismus typischerweise nicht nachweisbar. Die PTH-Werte liegen jedoch innerhalb des Normbereichs bei einer durch partiellen Verlust oder Hemmung der Nebenschilddrüsen-Funktion bedingten Hypokalzämie.

Neuere Studien zeigten die Existenz eines großen „nicht PTH 1-84 Fragments“, dem ein Teil des Amino-Terminus fehlt. Alle „Intact PTH“- Assays kreuzreagieren mit diesem Fragment. Es wurde aufgezeigt, dass dieses Fragment bei Dialyse-Patienten zu fälschlich erhöhten PTH Konzentrationen führen kann. Aus diesem Grunde wird empfohlen, den „Bioactive Intact PTH“-Assay für Dialyse-Patienten zu verwenden.

25-OH-Vitamin D direkt

CE

Kat. Nr.: K2109
Tests: 96
Methode: **ELISA**
Bereich: ~ 3 - 320 pmol/l
Sensitivität: 2,0 pmol/l
Inkubationszeit: 24 Stunden
Probenmenge: 30 µl
Probentyp: Serum, Zellkultur
Probenvorbereitung: Proben können bis zu 24 Stunden bei 2-8 °C aufbewahrt werden oder bei -20 °C gelagert werden.
Wiederholtes Einfrieren und Auftauen ist zu vermeiden.

Referenzwerte: 1 ng/ml = 2.5 nmol/l
1 nmol/l = 0.4 ng/ml

Defizienz (schwerer Mangel) < 12 ng/ml bzw. < 30 nmol/l
Insuffizienz (Mangel) 12 - 30 ng/ml bzw. 30 - 75 nmol/l
Suffizienz (gut versorgt) > 30 ng/ml bzw. > 75 nmol/l

Spezies: Human
Spezifität: 25-OH-Vitamin D₂ 23.4 %
25-OH-Vitamin D₃ 100.0 %
Vitamin D₂ & D₃ 2.0 %

Anwendung:

Vitamin D₃ wird in der Haut unter Einfluss von ultraviolettem Licht (UV-B) gebildet. Vitamin D₂ stammt aus der Nahrung oder künstlichen Supplementen und wird über den Dünndarm aufgenommen. Vitamin D₂ und D₃ werden vom Organismus in gleicher Weise verstoffwechselt und haben gleiche biologische Aktivität. Vitamin D wird in der Blutbahn an ein Bindungsprotein (DBP) gebunden und in der Leber zu 25-OH-Vitamin D metabolisiert. Diese 25-Hydroxylierung ist im Wesentlichen vom Substratangebot abhängig. 25-OH-Vitamin D hat eine geringe biologische Aktivität, liegt aber mit der höchsten Konzentration von allen Vitamin D-Metaboliten in der Zirkulation vor. Aufgrund seiner hohen Affinität zum Bindungsprotein DBP stellt es die Speicherform des Vitamin D dar. Die Serumkonzentration von 25-OH-Vitamin D ist deshalb der beste Indikator für die Vitamin-D Versorgung. 25-OH-Vitamin D wird in der Niere weiter zum 1,25-(OH)₂ Vitamin D metabolisiert, welches der biologisch aktivste Vitamin-D-Metabolit ist und die Funktion eines Hormons hat (D-Hormon). Es reguliert die Kalziumaufnahme aus dem Darm, die Knochenmineralisierung, die Osteoblastendifferenzierung und die Knochenmatrixsynthese. Weiterhin wird die neuromuskuläre Funktion durch D-Hormon beeinflusst. Bereits leichter Vitamin-D-Mangel mit einem 25-OH-Vitamin-D-Gehalt von 12-30 ng/ml bzw. 30-75 nmol/l führt über die verminderte Kalziumaufnahme zu einem sekundären Parathormonanstieg und zu einer gesteigerten Knochenresorption. Mit einem Alter über 50 Jahren ist der Vitamin D Status signifikant mit der Knochendichte assoziiert. Vitamin-D-Mangel ist somit einer der wichtigsten Risikofaktoren insbesondere für die senile Osteoporose.

Die Erkennung eines Vitamin-D-Mangels ermöglicht eine effektive Prävention von Frakturen durch Vitamin-D-Supplementation. Schwerer Vitamin-D-Mangel mit einem 25-OH-Vitamin D Gehalt < 12 ng/ml bzw. < 30 nmol/l führt zum Krankheitsbild der Rachitis (Kinder) oder der Osteomalazie (Erwachsene), das durch eine gestörte Knochenneubildung und durch eine mangelhafte Matrix-Mineralisierung gekennzeichnet ist. Ein Überschuss an Vitamin D (Medikamenten-Überdosierung) ruft ein Hyperkalziämiesyndrom hervor.

Sclerostin TECO®

Regulation des Knochenumsatzes

Kat. Nr.: TE1023
Tests: 96
Methode: **ELISA**
Bereich: 0,25 – 4 ng/ml
Sensitivität: 0,15 ng/ml
Inkubationszeit: 20 Stunden
Probenmenge: 25 µl
Probentyp: Serum, Zellkultur
Probenvorbereitung: Nicht lipämischer Human Serum. Proben nach Blutentnahme innerhalb von 4 Stunden zentrifugieren. Serum ist stabil 3 Tage bei Raumtemperatur, 5 Tage bei 2-8 °C, 2 Jahre bei -20°C, längere Lagerung bei -80 °C. Proben Maximal 3 x einfrieren und auftauen.

Referenzwerte: Sclerostinwerte sind alters- und geschlechtsabhängig

Probanden	Mittelwert ng/ml	Mittelwert pmol/l	SD ng/ml	SD pmol/l	N
Prä-menopausale Frauen	0.56	24.64	0.13	5.72	60
Post-menopausal Frauen	0.69	30.36	0.20	8.80	60
Männer	0.74	32.56	0.27	11.44	18
Alle Probanden	0.61	26.65	0.19	8.38	138

Klinisch gesunde Probanden (16 – 91 Jahre alt)

Spezies: Human

Anwendung:

Sclerostin wird von der SOST-Genregion (17q12-21) kodiert, deren Sequenz bei verschiedenen Wirbeltierspezies nahezu identisch ist. Die höchsten Sclerostin-Expressionsraten wurden im adulten Organismus bei hypertrophen Chondrozyten und Osteozyten beobachtet.

Sclerostin bindet an den Wnt Corezeptor LRP5/6 und blockiert so die Wnt Signalkaskade. Damit reguliert es die Osteoblastenfunktion im Sinne einer verminderten Knochenformationsrate und fördert gleichzeitig die Apoptose von Osteoblasten. Außerdem unterbindet Sclerostin die Wirkung von BMP (*bone morphogenetic protein*), z.B. auf die Differenzierung von Osteoblasten, während direkte Wirkmechanismen von BMP nicht beeinflusst werden. Parathormon (PTH) und eine mechanische Stimulation des Knochengewebes hemmen die Expression von Sclerostin.

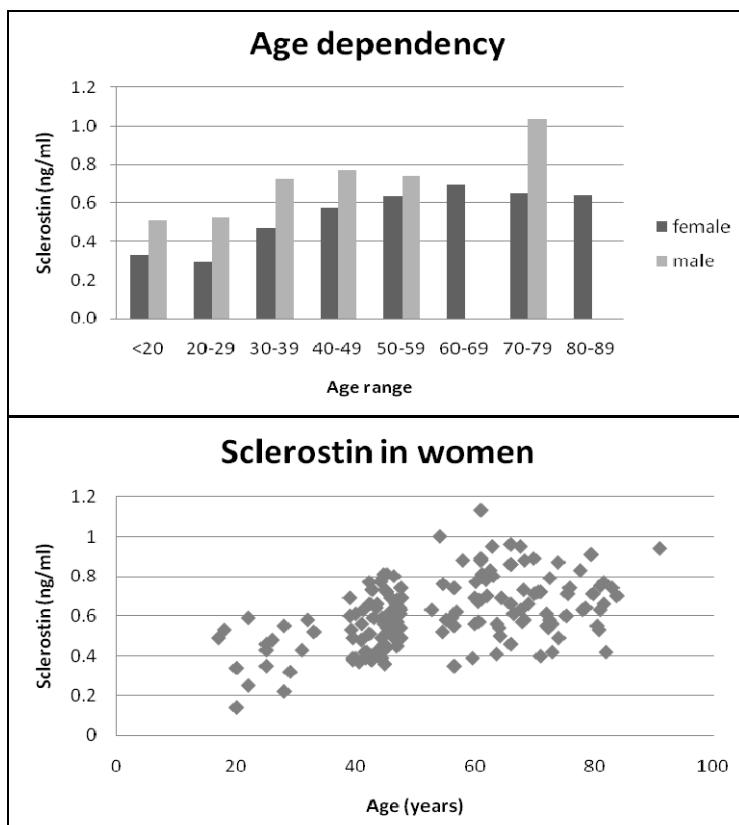
Eine verminderte Expression von Sclerostin führt zur van Buchem Krankheit, das komplette Fehlen von Sclerostin zu einer Sklerosteose. Von einer Osteosklerose betroffene Patienten zeigen Hyperostosen und eine progressive Sklerosierung von Schädel, Unterkiefer und allen langen Röhrenknochen. Dabei sind die Knochenmineraldichte (BMD = *bone mineral density*), das Knochenvolumen, die Knochenformationsrate und die Festigkeit der Knochen deutlich erhöht, während die skelettale Morphologie unverändert ist.

Ein Übermaß an Sclerostin führt zu einer verminderten Knochenqualität (Osteoporose Pseudoglioma (OPPG) Syndrom).

Eine die Sclerostinexpression hemmende Behandlung könnte bei systemischen Erkrankungen mit verminderter Knochenqualität wie z.B. Osteoporose zur Anwendung kommen, aber auch als Unterstützung bei der knöchernen Integration von Implantaten, vorbeugend bei periprothetischen Knochenverlusten oder bei der Behandlung von nichtüberbrückenden Frakturen. Eine lokale Steigerung der Sclerostinexpression könnte helfen, das Entstehen von distalen Tumormetastasen oder ektopen Verknöcherungsherden zu verhindern.

- Sklerosteose
- Van Buchem Krankheit
- Osteoporose Pseudoglioma (OPPG) Syndrom
- Effizienz bei Osteoporose Therapie

Sclerostin Normalwerte - alters und geschlechtsabhängig (MW ± SA)



OPG, Human (Quidel®)

Osteoprotegerin

Kat. Nr.:	8034
Tests:	96
Methode:	ELISA
Bereich:	1.5 - 60 pmol/l
Sensitivität:	0.13 pmol/l
Inkubationszeit:	3 Stunden
Probenmenge:	100 µl (1:3 verdünnt, Zellkultur direkt)
Probentyp:	Serum, Plasma, (EDTA, Citrate, Heparin), Zellkultur, Synovialflüssigkeit
Probenvorbereitung:	Kein Aktivitätsverlust bei Raumtemperatur bis zu 8 Stunden oder nach 2 Wochen bei 4 °C. Für längere Zeit bei -20 °C lagern. Serumproben können bis zu 3 mal eingefroren und aufgetaut werden, Heparinproben nur einmal. Proben vor Gebrauch bei niedriger Temperatur auftauen und sorgfältig mischen. Hämolytische resp. lipemische Seren können inkorrekte Resultate verursachen.

Referenzwerte: Mittelwert $4,1 \pm 0,33$ pmol/l

Spezies: Human, Pavian, Rhesus Affe

Anwendung:

Osteoprotegerin (OPG) ist ein Glykoprotein mit inhibitorischer Wirkung auf Osteoklasten und ist deshalb essentiell für den Knochenaufbau. OPG gehört zur TNF-Rezeptor Familie. Osteoprotegerin inhibiert die Bindung von RANK zu RANKL und somit auch die Verstärkung, Verbreitung und Aktivierung von Osteoklasten.

Veränderungen im Gleichgewicht des RANKL/RANK/OPG Systems führt zu starken Störungen beim Knochenwiederaufbau. Dies spiegelt sich in Knochenschäden bei postmenopausaler Osteoporose, der Paget-Krankheit, Knochenverlust bei metastasierenden Karzinomen und rheumatoider Arthritis wider.

Anwendungsgebiete:

- Postmenopausale und senile Osteoporose
- Glucocorticoid-bedingte Osteoporose
- Krankheiten mit lokal erhöhter Resorptionsaktivität
- Therapieüberwachung nach Behandlung mit OPG
- Arthritis
- Knochenmetastasen
- Vaskuläre Kalzifizierung
- Renales Zell-Karzinom

Fetuin-A, Human



Kat. Nr.:	KT-800
Tests:	96
Methode:	ELISA
Bereich:	12.5 - 370 ng/ml
Sensitivität:	5.0 ng/ml
Inkubationszeit:	3 Stunden
Probenmenge:	25 µl (1:10.000 vorverdünnt)
Probentyp:	Serum
Probenvorbereitung:	Serum separieren innerhalb von 3 Stunden nach der Blutentnahme. Probe im Test bestimmen oder bei -20 °C aufbewahren. Max. 3 Gefrier-/Auftau Zyklen
Referenzwerte:	0.35 - 0.95 g/l Mittelwert 0.57 g/l - SD 0.13 g/l
Spezies:	Human

Anwendung:

In der Leber synthetisiertes Fetuin-A wird in die Blutbahn abgegeben und als nicht-kollagenes Protein in mineralisierten Knochen und Zähnen abgelagert, kumuliert.

Fetuin-A hemmt die ektopische Kalzifikation im Blutkreislauf, was eine häufige Komplikation bei degenerativen Krankheiten darstellt. Niedrige Fetuin-A Gehalte sind möglicherweise verbunden mit einer höheren kardiovaskulären Mortalität bei chronischem Nierenversagen, Leberkrebs und Leberzirrhosepatienten unter Langzeitdialyse.

Humanes Fetuin-A hemmt die Tyrosinkinaseaktivität des Insulinrezeptors. Fetuin-A spielt möglicherweise eine entscheidende Rolle in der Regulation der postprandialen Glucoseverteilung, der Insulinempfindlichkeit, der Gewichtszunahme und Fettablagerung. Fetuin-A stellt möglicherweise ein neues Therapeutikum zur Behandlung von Typ-2-Diabetes, Adipositas und anderen Insulin resistenten Bedingungen dar.

- Fetuin-A level (< 0.35 g/l) - höheres Risiko bei einer kardiovaskulären Kalzifikation und erhöhte Mortalität bei ESRD-Patienten.
- Fetuin-A level (> 1.00 g/l) bei älteren Personen, ein unabhängiger Risikofaktor für Typ-2-Diabetes.
- Fetuin-A, Marker für die Prognose der Mortalität bei akutem Myokardinfarkt.
- Involviert in die Regulierung des Kalziumstoffwechsels und Osteogenese.

EPO **Erythropoietin**

CE/FDA

Kat. Nr.	7025
Tests:	96
Methode:	ELISA
Bereich:	10 - 336 mU/ml
Sensitivität:	1,2 mU/ml
Inkubationszeit:	2,5 Std.
Probenmenge:	200 µl
Probentyp:	Serum
Probenvorbereitung:	Es wird aufgrund von tageszyklischen Schwankungen empfohlen, die Blutprobe zwischen 7.30 Uhr und 12.00 Uhr abzunehmen. Blut bei 2-8 °C gerinnen lassen. Danach sollte das Serum schnell, vorzugsweise in einer gekühlten Zentrifuge, getrennt und bei -15 °C oder tiefer gelagert werden. Serumproben können bis zu 24 Stunden bei 2-8 °C gelagert werden. Bei -15 °C eingefrorene Serumproben bleiben bis zu 12 Monate stabil. Wiederholtes Einfrieren und Auftauen der Proben vermeiden. Wenn eine langfristige Lagerung der Proben vorgesehen ist, wird empfohlen, die Proben vor dem Einfrieren zu aliquotieren. Proben bei Raumtemperatur auftauen und vorsichtig mischen. Keine stark hämolytischen oder lipämischen Proben verwenden.
Referenzwerte:	4.3 - 32.9 mU/ml (2.5 - 97.5 Perzentile)
Spezies:	Human
Kreuzreaktion:	Keine Kreuzreaktion mit ACTH und TSH.

Anwendung:

Erythropoietin (EPO) ist ein stark glycosiliertes Protein. Die Quantifizierung des Erythropoietin-Serumspiegels dient als diagnostisches Hilfsmittel bei der Ursachenbestimmung von Anämien bzw. Erythrozytosen. Aplastische Anämien, hämolytische Anämien und Anämien aufgrund von Eisenmangel führen alle zu erhöhten Konzentrationen von EPO im Serum. Dagegen sind EPO-Spiegel von Patienten mit sekundärer Anämie aufgrund von Niereninsuffizienz und anderen Erkrankungen wie AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) für den Grad der Anämie im Allgemeinen unangemessen niedrig. Einige Tumore produzieren EPO. In solchen Fällen kann EPO als Tumor-Marker zur Therapieeffizienz-Kontrolle eingesetzt werden.

Mit Beginn der Verabreichung rekombinanten Erythropoietins als biologische Therapie zur Vermehrung der Erythrozytenmasse werden Erythropoietin-Assays auch unterstützend bei der Prognose und Kontrolle der körpereigenen Antwort auf eine rekombinante Erythropoietin-Behandlung bei anämischen Personen eingesetzt.

For further information please contact / Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an / Pour plus d'informations, veuillez contacter:

TECOmedical AG

always your partner

Headquarters/Switzerland

TECOmedical AG

Gewerbestrasse 10

4450 Sissach

Phone +41 (0) 61 985 81 00

Fax +41 (0) 61 985 81 09

info@tecomedical.com

Germany

TECOmedical GmbH

Wasserbreite 57

32257 Bünde

Phone +49 (0) 52 23 985 99 99

Fax +49 (0) 52 23 985 99 98

info@tecomedical.com

France

TECOmedical SARL

20, rue du Bois Chaland

91090 Lisses

Phone 0800 100 437

Fax 0800 100 480

chdu@tecomedical.com

Benelux

TECOmedical NL

ˆt Hazeveld 34

3862 XB Nijkerk

Phone +31 (0) 33 49 51 473

Fax +31 (0) 33 49 51 635

sbk@tecomedical.com

www.tecomedical.com