

Medizinische Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

FGF-23 als Knochenmarker bei metabolischen Osteopathien

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Oliver Dietrich

geboren am 22.05.1977 in Göttingen

Betreuer: apl. Prof. Dr. med. P. Jehle

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Matthias Girndt
2. apl. Prof. Dr. med. Peter Michael Jehle (Lutherstadt Wittenberg)
3. PD Dr. med. habil. Gabriele Lehmann (Jena)

05.11.2019

22.06.2020

Meiner Familie

Referat

Die Osteoporose ist die führende metabolische Knochenerkrankung des höheren Lebensalters. In den aktuellen Leitlinien des DVO spielen klinische Risikofaktoren eine zunehmend größere Rolle, sowohl im Hinblick auf die Diagnostik als auch die Therapie der verschiedenen Formen der Osteoporose. Neben verschiedenen Ko-Morbiditäten weisen diese Patienten häufig eine Einschränkung der Nierenfunktion auf.

Die Entdeckung des phosphatsenkenden Hormons FGF-23 und das zunehmende Verständnis von dessen Rolle im Calcium-Phosphat Stoffwechsel eröffnet ganz neue Einblicke in das Verständnis der komplexen pathophysiologischen Vorgänge metabolischer Osteopathien. FGF-23 gehört zur Klasse der Wachstumsfaktoren und wird im Knochen bei ansteigenden Phosphatspiegeln vermehrt gebildet. An der Niere wirkt FGF-23 phosphaturisch. Durch ansteigende FGF-23 Spiegel gelingt es auch bei nachlassender Nierenfunktion möglichst lange ein Ansteigen des Serumphosphats zu vermeiden. In einer Vielzahl von Studien konnten signifikante Korrelationen zwischen FGF-23 Spiegeln, Phosphatwerten und der kardiovaskulären Mortalität von Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz aufgezeigt werden. Studien zur Rolle von FGF-23 im Knochenstoffwechsel liegen nur vereinzelt vor.

Ziel der durchgeführten Untersuchung war es, bei Patienten mit Osteoporose und noch weitestgehend erhaltener Nierenfunktion die mögliche diagnostische Bedeutung von FGF-23 im Vergleich zu etablierten Knochenmarkern wie Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und der Tartrat-resistenten alkalischen Phosphatase Isoform 5b (TRAP-5b) zu betrachten.

In einer prospektiven Pilotstudie wurden 55 Patienten mit metabolischen Osteopathien (überwiegend Osteoporose) aus der endokrinologischen Ermächtigungssprechstunde von Prof. Dr. Jehle untersucht. Neben den klinischen Daten und den routinemäßig bestimmten Laborparametern (Calcium, Phosphat, Kreatinin, eGFR, PTH, 25-OH-Vitamin D3, BAP, TRAP-5b) wurde FGF-23 mit einem spezifischen ELISA gemessen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Daten der Pilotstudie zeigen, dass FGF-23 für einzelne Patienten von diagnostischer Relevanz sein kann. Insbesondere erniedrigte Phosphatspiegel können durch die Messung von FGF-23 besser eingeordnet werden. Die weitere Erforschung von FGF-23 und dessen Rolle für den Knochenstoffwechsel erscheint vielversprechend.

Report

Osteoporosis is the leading metabolic bone disease of old age. In the current DVO guidelines, clinical risk factors play an increasingly important role, both in terms of diagnosis and therapy of the various forms of osteoporosis. In addition to various co-morbidities, these patients often have a restriction of renal function.

The discovery of the phosphate-lowering hormone FGF-23 and the increasing understanding of its role in calcium-phosphate metabolism opens new insights into the understanding of the complex pathophysiological processes of metabolic osteopathies. FGF-23 belongs to the class of growth factors and is produced more frequently in the bone as phosphate levels rise. At the kidney, FGF-23 acts phosphaturically. By increasing FGF-23 levels, it is possible to avoid an increase in serum phosphate for as long as possible, even when renal function is decreasing. A large number of studies have shown significant correlations between FGF-23 levels, phosphate levels and cardiovascular mortality in patients with and without renal insufficiency. Studies on the role of FGF-23 in bone metabolism are only occasionally available.

The aim of the study was to investigate the possible diagnostic significance of FGF-23 in patients with osteoporosis and preserved renal function compared to established bone markers such as bone-specific alkaline phosphatase (BAP) and tartrate-resistant alkaline phosphatase isoform 5b (TRAP-5b).

In a prospective pilot study, 55 patients with metabolic osteopathies (predominantly osteoporosis) from Prof. Dr. Jehle's endocrinological consultation were examined. In addition to the clinical data and routinely determined laboratory parameters (calcium, phosphate, creatinine, eGFR, PTH, 25-OH vitamin D3, BAP, TRAP-5b), FGF-23 was measured with a specific ELISA. In summary, the data from the pilot study show that FGF-23 may be of diagnostic relevance for individual patients. In particular, lowered phosphate levels can be better classified by measuring FGF-23. Further research on FGF-23 and its role in bone metabolism seems promising.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Fibroblast growth factor 23 (FGF-23)	2
1.2	Parathormon (PTH)	5
1.3	Vitamin D	6
1.4	Calcium-Phosphat Haushalt	7
1.5	Chronic kidney disease (CKD)	8
1.6	Chronic kidney disease-Mineral and Bone disorder (CKD-MBD)	9
1.6.1	Knochenstoffwechsel bei Osteoporose	10
1.6.2	Knochenstoffwechsel bei renaler Osteopathie	12
1.6.3	Knochenmarker (BAP und TRAP)	13
2	Zielstellung	15
3	Material und Methoden	16
3.1	Studiendesign	16
3.2	Patientenkollektiv	16
3.3	Material	25
3.4	Datenerhebung	26
4	Ergebnisse	27
4.1	Korrelation zwischen FGF-23	29
4.1.1	Korrelation zwischen FGF-23 und Calcium	29
4.1.2	Korrelation zwischen FGF-23 und Phosphat	30
4.1.3	Korrelation zwischen FGF-23 und der eGFR	31
4.2	Erhöhte FGF-23 Spiegel	33
4.2.1	Erhöhte FGF-23 Spiegel und erhöhte TRAB5b Werte	33
4.2.2	Erhöhte FGF-23 Spiegel und erhöhte PTH Werte	35
4.2.3	Erhöhte FGF-23 Spiegel und erhöhte BAP Werte	36
4.2.4	Erhöhte FGF-23 Spiegel und erhöhte 25-OH D3 Werte	37
4.2.5	Erhöhte FGF-23 Spiegel inklusiv Osteoporosetherapie	37
4.2.6	Erhöhte FGF-23 Spiegel und CKD Stadien	42
4.2.7	Erhöhte FGF-23 Spiegel und Calcium beziehungsweise Phosphat	46

4.2.8	Erhöhte FGF-23 Spiegel, Osteoporosetherapie und Knochenumsatzparameter	49
4.3	Kasuistiken	51
4.3.1	Fall 1	51
4.3.2	Fall 2	52
5	Diskussion	53
6	Zusammenfassung	57
7	Literaturverzeichnis	58
8	Thesen	63
9	Selbständigkeitserklärung	
10	Erklärung über frühere Promotionsversuche	
11	Lebenslauf	
12	Danksagung	

Verzeichnis der Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D	1,25-Dihydroxyvitamin D
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
7-DHC	7-Dehydrocholesterol
ABD	Adynamic Bone Disease
ADHR	autosomal dominant hypophosphatemic rickets
AP	alkalische Phosphatase
BAP	Bone alkaline phosphatase
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
CKD	Chronic kidney disease
CKD-MBD	Chronic kidney disease-Mineral and Bone disorder
cmA	chronische metabolische Azidose
DVO	Dachverband Osteologie
eGFR	estimated glomeruläre Filtrationsrate
EZK	Extrazellulärkompartiment
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
GIO	Glucocorticoid induzierte Osteoporose
HTO	high turnover Osteopathie
ICS	Inhalative Corticosteroide
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LTO	low turnover Osteopathie
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Na/Pi IIa	Natrium Phosphat Co-Transporter IIa
NSD	Nebenschilddrüse
NPT2	Natrium Phosphat Co-Transporter 2
PHEX	Phosphate regulating with Homologies to Endopeptidase
pHPT	primärer Hyperparathyreoidismus
PPI	Protonenpumpeninhibitoren
PTH	Parathormon
sHPT	sekundärer Hyperparathyreoidismus
TRAP	Tartrate-resistant acid phosphatase
TRPV5	Transient receptor potential cation channel subfamily V member
VDR	Vitamin D Rezeptor

1 Einleitung

Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) ist neben Parathormon (PTH) und 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] (Calcitriol) ein zentraler endogener Regulator des Calcium-Phosphat Stoffwechsels und damit einer der hormonellen Hauptakteure des Knochen- und Mineralhaushaltes. Gibt man in das Suchfenster von „*PubMed*“ die Suchbegriffe „FGF-23“ und „bone-metabolism“ ein, finden sich mittlerweile eine große Anzahl an Arbeiten, teils hoher Qualität, welche seit der Erstbeschreibung 1997 (*Kuro-o et al., 1997*) veröffentlicht wurden. Eine Reihe von Arbeiten haben seitdem den Einfluss von FGF-23 auf die Calcium-Phosphat Homöostase untersucht und unser Wissen und Verständnis darüber zunehmend erweitert.

Hauptaufgabe von FGF-23 scheint es zu sein, den Phosphatspiegel bereits in frühen Phasen der chronischen Niereninsuffizienz (CKD) im Normbereich zu halten und so einer Hyperphosphatämie und den daraus resultierenden Folgekomplikationen entgegenzuwirken. Pathophysiologisch spielt FGF-23 eine maßgebliche Rolle in der Entstehung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) und der CKD-MBD („chronic kidney disease-mineral bone disorder“). So wird FGF-23 bereits seit längerem als diagnostischer Parameter diskutiert und könnte, beziehungsweise kann auch in der Differentialdiagnose bei verschiedenen Knochenerkrankungen eine Rolle spielen. Hier sind die verschiedenen Formen der Hypophosphatämien sowie die Osteomalazie zu nennen. Was wir bisher hingegen nicht hinreichend wissen, ist, ob FGF-23 auch als möglicher dynamischer Bio-Parameter bei primär nicht durch die Niere induzierten Knochenerkrankungen wie der Osteoporose in der klinischen Routine eine Rolle spielen kann.

1.1 Fibroblast growth factor 23 (FGF-23)

Der Wachstumsfaktor FGF-23 gehört zur FGF-15/19 Subfamilie (endokrine FGF), der neben FGF-23 auch FGF-19 und FGF-21 angehören (*Potthoff et al., 2012*). Die biologische Halbwertszeit beträgt in etwa 60 Minuten. Seine Wirkung erzielt FGF-23 über membranständige FGF-Rezeptoren (FGFR) (*Khosravi et al., 2007*). C- oder N-terminale Fragmente von FGF-23 konnten bei Mäusen keine Senkung des Phosphatspiegels bewirken, so dass lediglich das komplette FGF-23 biologisch aktiv zu sein scheint (*Shimada et al., 2002*). Vorrangige Zielorgane von FGF-23 sind neben der Niere auch die Nebenschilddrüsen.

Die physiologische Hauptaufgabe des FGF-23 ist die Aufrechterhaltung einer in engen Grenzen gehaltenen Phosphathomöostase. Es scheint somit ein primär phosphaturisches Hormon zu sein. FGF-23 induziert eine verminderte renale Phosphatreabsorption, reduziert die Konzentration von Calcitriol und führt so indirekt zu einer verminderten intestinalen Phosphatabsorption. Vermittelt wird dies zum einen über eine direkte Interaktion am proximalen Tubulus des glomerulären Apparates mit der Folge einer verminderten Expression des luminal lokalisierten Natrium-Phosphat Co-Transporters IIa (Na/Pi IIa) und einer daraus resultierenden vermehrten Phosphat Exkretion (*Martin et al., 2012*), zum anderen über eine verminderte intestinale Phosphatresorption als Folge einer herabgesetzten Bildung von Calcitriol. Die herabgesetzte Bildung von Calcitriol kommt zustande über eine verminderte Expression des Enzyms 1- α -Hydroxylase (1 α OHase) und einer parallel gesteigerten Expression der 24-Hydroxylase sowie indirekt über eine Hemmung von PTH (*Stubbs et al., 2007*).

Daneben zeigte sich, dass FGF-23 über den TRPV5-Rezeptor (*Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5*) eine calciumreabsorbierende sowie über einen, am distalen Tubulus lokalisierten, NaCl Co-Transporter eine natriumkonservierende Wirkung vermittelt (*Andrukhova et al., 2014*).

Hauptbildungsort von FGF-23 sind die Osteoblasten und Osteozyten. Eine Expression des Gens konnte aber auch in anderen Geweben nachgewiesen werden (*Clinkenbeard et al., 2016*). Der Hauptsekretionsstimulus ist ein erhöhter Serumphosphatspiegel (*Bergwitz und Jüppner, 2010*), wobei es Hinweise darauf gibt, dass eine chronische metabolische Azidose (cmA) der initiale Stimulus der FGF-23 Ausschüttung sein kann (*Krieger et al., 2012*). Akute Veränderungen des Serumphosphatspiegels ziehen keine Veränderungen der FGF-23 Spiegel nach sich (*Ito et al., 2007*). Dies liefert Hinweise darauf, dass FGF-23 erst bei länger anhaltendem Phosphatüberschuss seine regulatorische Rolle einnimmt. Die physiologische Phosphathomöostase gerät bei CKD im Zuge eines sukzessiven Verlustes der exkretorischen renalen Funktion in ein Ungleichgewicht mit konsekutiver Phosphatretention.

Interessanterweise wirken sowohl FGF-23 als auch PTH als gemeinsame Endstrecke über den Natrium Phosphat Kotransporter 2 (NPT2) in den proximalen Tubuluszellen. Unter Kontrolle dieser beiden Systeme kommt es in aller Regel erst ab einer eGFR von unter 30 ml/min/KOF zu einer klinisch relevanten Hyperphosphatämie mit dann folgend teils exzessiven FGF-23 Spiegeln, wie wir sie von dialysepflichtigen Patienten kennen.

An parathyreoidektomierten Ratten konnte gezeigt werden, dass FGF-23 auch in Abwesenheit von PTH den Serumphosphatspiegel reduzieren kann (Shimada et al., 2004). Primär abbauendes Enzym des FGF-23 ist die Protease PHEX (*Phosphate regulating with Homologies to Endopeptidase*). Neben einer Hyperphosphatämie und einer metabolischen Azidose stimulieren auch PTH (Lavi-Moshayoff et al., 2010) und Calcitriol (Liu et al., 2006) die Bildung von FGF-23. Abbildung 1 dient der Übersicht von hemmenden beziehungsweise stimulierenden Faktoren der FGF-23 Ausschüttung.

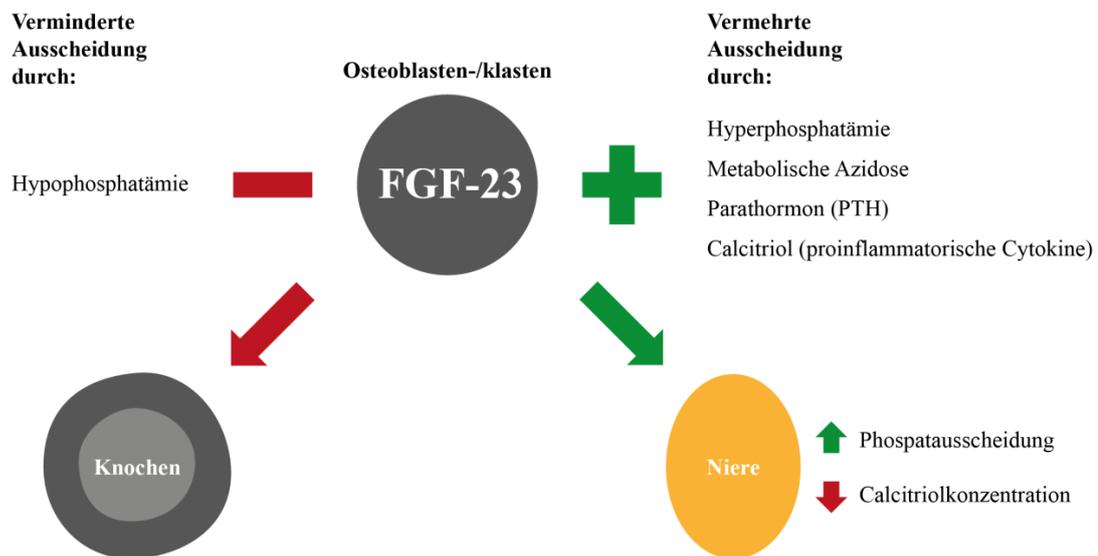


Abb. 1.: Hemmende und stimulierende Faktoren der FGF-23 Ausschüttung.

Nachdem FGF-23 sezerniert wurde, vermittelt es seine Wirkung über FGF Rezeptoren (FGFR). Lokalisiert werden konnten sie unter anderem in den Nieren (renale proximale Tubuluszelle) und den Nebenschilddrüsen (Parathyreoidazellen). FGF-23 bindet mit deutlich höherer Affinität an FGFR in Anwesenheit von seinem Co-Rezeptor Alpha-Klotho. Nach entsprechender Interaktion zwischen dem FGF23-Klotho Komplex, folgt eine Induktion einer tyrosinkinaseabhängigen Phosphorylierungs- und Aktivierungskaskade (Kurosu et al., 2006).

Klotho wurde erstmals 1997 beschrieben und zunächst identifiziert als mitverantwortlicher Kandidat eines vorzeitigen Alterungsprozesses (*Kuro-o et al., 1997*). Alpha-Klotho wird im distalen Tubulus gebildet und aktiviert eine Reihe von FGFR (1c, 3c und 4). Hohe Konzentration finden sich im distalen Tubulus sowie im Plexus Choroideus (*Gattineni et al., 2014*). Knockout Mäuse, denen Alpha Klotho oder FGF-23 fehlen, entwickelten innerhalb kurzer Zeit eine Hyperphosphatämie und eine Hypercalciämie (*Nabeshima, 2008*).

Nach Entdeckung von FGF-23 bei Mäusen (*Yamashita et al., 2000*) und einer anschließenden Klonierung von FGF-23-cDNA aus einem Tumor, welcher das Bild einer Osteomalazie induziert hatte (*Shimada et al., 2001*), weiß man heute, dass es vor allem bei fortgeschrittenen Nierenerkrankungen zu erheblich erhöhten Plasma FGF-23 Spiegel kommt. Diese sind als Folge eines sukzessiven Rückganges der renalen Phosphatausscheidung mit konsekutiver Hyperphosphatämie zu verstehen (*Seiler et al., 2013*).

In den klinischen Fokus rückte FGF-23 um die Jahrtausendwende im Rahmen seltener erblicher Phosphatmangelerkrankungen. Bei der sogenannten ADHR (*autosomal dominant hypophosphatemic rickets*) führen abnorm erhöhte FGF-23 Spiegel zu dem Syndrom der Hypophosphatämie (*White et al., 2000*). Als Folge der Mutation können die körpereigenen Endopeptidasen das biologisch aktive Protein nicht mehr spalten.

Eine Vielzahl von Arbeiten konnte einen Zusammenhang zwischen erhöhten FGF-23 Spiegel und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit CKD aufzeigen (*Isakova et al., 2011; Kendrick et al., 2011; Fliser et al., 2007*). So scheinen hohe FGF-23 Plasmaspiegel bei CKD Patienten assoziiert zu sein mit einer endothelialen Dysfunktion (*Yilmaz et al., 2010*) und einer linksventrikulären Hypertrophie (*Faul et al., 2011*). Vor allem bei bereits kardiovaskulär vorgeschädigten Patienten werden erhöhte FGF-23 Spiegel mit einem Anstieg von kardiovaskulären Ereignissen in Zusammenhang gebracht (*Udell et al., 2014*).

Daneben gibt es Hinweise, dass erhöhte FGF-23 Spiegel direkt oder indirekt über unterschiedliche Inflammationsparameter wie Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 6 (IL-6), C-reaktives Protein (CRP) oder Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) chronische Entzündungsreaktionen und damit progrediente Gefäßcalcifizierung vornehmlich der Arterien bei chronisch niereninsuffizienten Patienten unterhalten oder induzieren können (*Nasrallah et al., 2010*). Allerdings gibt es auch Hinweise darauf, dass auch bei Erwachsenen ohne CKD erhöhte Serumspiegel von FGF-23 mit einer Proinflammation assoziiert sind (*Holecki et al., 2015*). Umgekehrt wurde gezeigt, dass proinflammatorische Cytokine die FGF-23 Bildung in Osteozyten stimulieren können (*David et al., 2016*).

In der „HOM sweet HOME“ Studie wurde die „Bedeutung von FGF-23 als kardiovaskulärer Prognosemarker“ auch bei nierengesunden Probanden untersucht. Hier wiesen Probanden mit normaler eGFR, aber eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVEF) erhöhte FGF-23 Spiegel auf.

Wie sich anhand der dargelegten Ergebnisse sehen lässt, deutet vieles darauf hin, dass die Bestimmung von FGF-23 im Rahmen von vor allem progredient verlaufenden primär endokrinologisch/nephrologisch und kardiovaskulären Erkrankungen einen zunehmenden Stellenwert in der Diagnostik und Verlaufskontrolle genannter Fachentitäten eingeräumt werden wird. Neue Studien erweitern nicht bloß unser Verständnis um die Funktion und Wirkungsweise des FGF-23 und seiner nahen „Mitspieler“, sondern formulieren parallel neue Fragestellungen. Die Frage, ob FGF-23 auch als möglicher Marker für die Beurteilung des Knochenstoffwechsels oder gar für die Therapieplanung und -überwachung einer Osteoporose unterschiedlicher Genese von Nutzen sein kann, wurde hingegen bisher kaum untersucht. Das primärere Ziel dieser Arbeit ist es, dieser Fragestellung nachzugehen.

1.2 Parathormon (PTH)

Primärer Sezernierungsstimulus ist eine verminderte Konzentration des ionisierten Calciums im Plasma. Erfasst werden entsprechende Konzentrationsänderungen über sogenannte „Calcium-sensing-receptoren“ an der Oberfläche der Nebenschilddrüsenzellen (*Goodman, 2005*). Ziel ist es, die extrazelluläre Calciumkonzentration in engen Grenzen konstant zu halten. Eine verminderte Calciumkonzentration führt zu einer vermehrten PTH Sekretion. PTH entfaltet seine Wirkung über PTH-Rezeptoren, welche primär in den Nieren und im Knochen exprimiert werden.

In der Niere fördert PTH die Phosphatausscheidung und die Calciumrückresorption. Am Knochen kommt es über eine zunehmende Knochenresorption zu einer gesteigerten Calciumfreisetzung. Damit hat PTH eine primär knochenkatabole Wirkung und spielt unter diesem Gesichtspunkt auch eine entscheidende Rolle in der paraklinischen Diagnostik metabolischer Knochenerkrankungen und ist als Knochenbiomarker seit Jahren im klinischen Alltag präsent. Indirekt findet über eine vermehrte Calcitriolsynthese eine gesteigerte intestinale Calcium Resorption statt. PTH stimuliert die Calcitriolsynthese indem es die Synthese der 1-alpha-Hydroxylase im proximalen Tubulus fördert und parallel die Aktivität der 24-Hydroxylase vermindert. Erhöhte Phosphat Spiegel stimulieren die PTH Synthese. Mit Calcitriol verhält es sich gegensinnig, erniedrige Spiegel fördern und erhöhte Spiegel inhibieren die PTH Synthese im Sinne eines Feedback Regelkreises.

Längerfristige hypocalciämische Zustände, wie wir sie unter anderem im Rahmen eines sHPT finden, induzieren eine zunehmende Hauptzellhyperplasie und Zellproliferation der Nebenschilddrüsen. Folge ist die Entstehung autonom agierender Zellverbände, welche dem physiologischen Regelkreis der PTH Sekretion nicht mehr unterliegen (*Goodman, 2003; Llach und Velasquez Forero, 2001*).

1.3 Vitamin D

Die enterale Substitution von inaktivem Vitamin D gehört heute zur Basistherapie der Osteoporose. Vitamin D ist ein pleiotrop wirksames steroidähnliches Hormon. Die Vitamin D Versorgung des Körpers geschieht allergrößtenteils über eine UVB (Wellenlänge 280-320 nm) induzierte kutane Synthese. Hierdurch kommt es infolge photochemischer Prozesse zu einer Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol (7-DHC) über die Zwischenstufe Prävitamin D₃ zu Vitamin D₃ (Colecalciferol). Im Blut gebunden an das Vitamin-D-Bindungsprotein wird, aufgrund der deutlich höheren Affinität, vornehmlich Colecalciferol zur Leber transportiert, wo die sogenannte 25-Hydroxylierung erfolgt. Dabei entsteht 25-Hydroxyvitamin D (25(OH)D (Calcidiol). Der abschließende Aktivierungsschritt zu aktiven Calcitriol erfolgt im proximalen Tubulus der Nieren. Das entscheidende Enzym ist die 1-alpha-Hydroxylase (*Freake et al., 1980*).

Die Bildung von aktiviertem Calcitriol wird durch PTH, Calcium und Phosphat stimuliert und durch FGF-23 gehemmt. Auch im Rahmen einer CKD kann es als Folge einer verminderten Anzahl funktionstüchtiger Nephrone zu einer verminderten Calcitriolsynthese kommen (*Wetmore und Quarles, 2009*). Der Abbau von Calcitriol findet über die 24-Hydroxylase statt. Reguliert wird die 1-alpha-Hydroxylase durch das PTH, sowie durch die Serumkonzentration von Calcitriol und Phosphat. Steigernde PTH Konzentrationen stimulieren die 1-alpha-Hydroxylase und führen so zu einer zunehmenden Calcitriolsynthese. Das lipophile Calcitriol ist, gemeinsam mit dem PTH und FGF-23, einer der entscheidenden Regulatoren des Calcium-Phosphatstoffwechsels.

Calcitriol bindet als Ligand an den Vitamin-D Rezeptor (VDR) der nahezu ubiquitär exprimiert wird. Calcitriol steigert die intestinale Calciumabsorption aus der Nahrung und die renale Rückresorption (*Holick, 2007*). Daneben stimuliert es die Phosphatabsorption und inhibiert die PTH Synthese in der Nebenschilddrüse. Es kommt zu einer Aktivierung der Osteoblasten und sekundären Hemmung der Osteoklasten Aktivierung über den Schritt der PTH Hemmung. Insgesamt fördert Calcitriol die Mineralisation des Knochens (*Noordzij et al., 2005*). Die

Demineralisierung des Knochens, als Folge des Vitamin D Mangels, kann zu einer Osteoporose führen. Über die verminderte intestinale Calcium- und Phosphataufnahme kommt es zur Ausbildung eines sHPT. PTH mobilisiert daraufhin Calcium aus dem Knochen und steigert die renale Phosphatausscheidung.

1.4 Calcium-Phosphat Haushalt

Die hormonelle Regulation des Calcium-Phosphatstoffwechsels ist außerordentlich komplex. So bedarf es eines feinjustierten Zusammenspiels auf unterschiedlichen Ebenen, eines sich gegenseitig regulierenden, vordergründig hormonellen Regelkreises. Die regulatorische Achse zwischen PTH, Vitamin D3 und FGF-23 ist entscheidend für die Aufrechterhaltung der Calcium-Phosphathomöostase (*Lopez et al., 2011*). Die Aufrechterhaltung dieses Gleichgewichtes ist essentiell für einen physiologischen Knochenstoffwechsel.

Kommt es im Rahmen einer fortschreitenden CKD zu einer Dekompensation der Calcium-Phosphatachse und einem daraus resultierenden Anstieg des Serumphosphatspiegels mit konsekutivem Anstieg von FGF-23 und sekundär auch des PTH, resultiert ein sHPT. Als Spätfolge kann es im Verlauf zu einer renalen Osteopathie unterschiedlicher Klassifikation kommen. Unklar ist nach wie vor, welche Rolle FGF-23 im Rahmen nicht primär renal induzierter Knochenerkrankungen vornehmlich der Osteoporose zu spielen vermag, sei es als Parameter zur Therapieentscheidung/-kontrolle, zur Diagnosefindung oder zur Risikoevaluierung.

1.5 Chronic kidney disease (CKD)

Die chronische Nierenerkrankung bezeichnet eine länger als 3 Monate anhaltende Einschränkung der renalen Funktionsfähigkeit unterschiedlicher Genese. Die Bestimmung der Nierenfunktion erfolgt heute überwiegend durch die berechnete GFR (*estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR*).

Tab. 1: CKD Stadieneinteilung nach eGFR.

Stadium	eGFR ml/min/1,73 m ²
CKD 1	90
CKD 2	60-89
CKD 3a	45-59
CKD 3b	30-44
CKD 4	15-29
CKD 5	<15

In der vorliegenden Arbeit wurde die eGFR ausschließlich mit Hilfe der MDRD (*Modification-of-Diet-in-Renal-Disease*) Formel ($GFR \text{ (ml/min/1.73 m}^2) = 175 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203} \times (0.742 \text{ bei Frauen}) \times (1.212 \text{ bei Afroamerikanern})$) ermittelt. Klinisch relevant im Sinne einer CKD ist eine eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Tabelle 1 gibt die Stadieneinteilung der CKD anhand der errechneten GFR wieder.

Die weitaus häufigsten Ursachen einer chronischen Nierenerkrankung sind der Diabetes mellitus Typ 2 und die arterielle Hypertonie. Etwa ab Stadium CKD 3, beziehungsweise einer glomerulären Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m², sind die Nieren nicht mehr in der Lage, das anfallende Phosphat hinreichend zu eliminieren. Folge ist eine vermehrte Ausschüttung des phosphaturischen Hormons FGF-23, um so einer drohenden Entgleisung der Phosphathomöostase entgegenwirken zu können. Erst ab einer Einschränkung der eGFR unter etwa 15-20 /ml/min/1,73 m² kommt es zu einer Dekompensation der FGF23-Phosphat Achse und somit zu einem paraklinisch detektierbaren Anstieg des Serumphosphatspiegels.

1.6 Chronic kidney disease-Mineral and Bone disorder (CKD-MBD)

CKD-MBD bezeichnet die pathophysiologische Beziehung der Mineral- und Knochenstoffwechsel Veränderungen, ausgehend von einer CKD (Jehle, 2017; Moe et al., 2009).

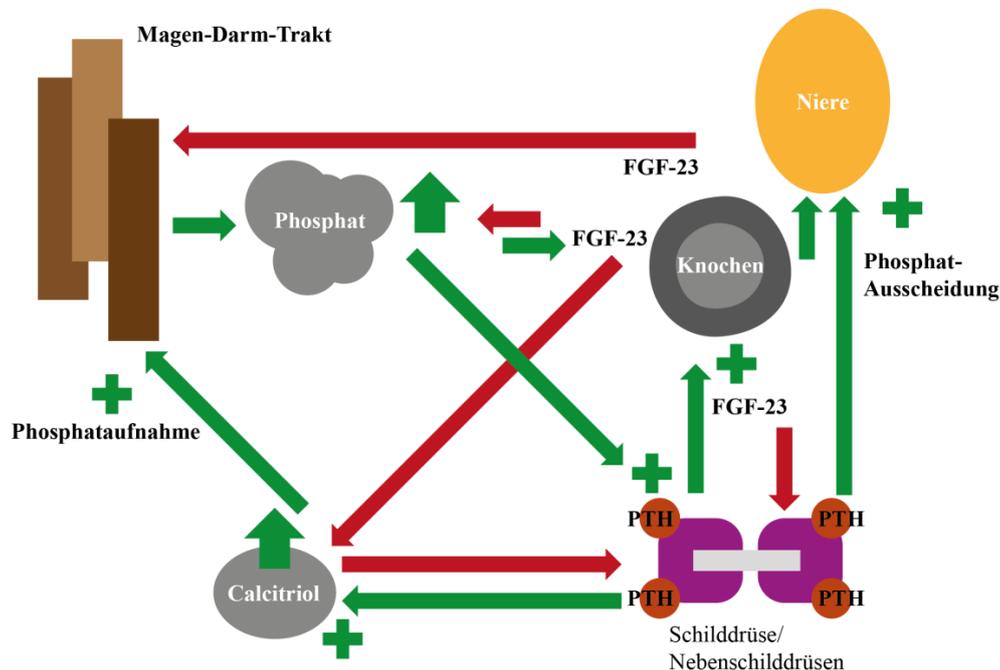


Abb. 2.: Phosphat-Calcitriol-PTH-FGF-23-Achse.

Der FGF-23 Spiegel nimmt mit zunehmender Einschränkung der renalen Kapazität zu und erreicht sein Maximum beim dialysepflichtigen Patienten (Pande et al., 2006). Eine signifikante Korrelation zwischen der Phosphatkonzentration bei gesunden Probanden und dem FGF-23 Spiegel konnte bisher hingegen nicht sicher dargestellt werden (Marsell et al., 2008). Aus Tierexperimenten geht hervor, dass FGF-23 früher als alle anderen „Mitspieler“ des Calcium-Phosphathaushaltes eine pathologische Entwicklung des Knochen- und Mineralhaushaltes anzuzeigen vermag. Das lässt zumindest vermuten, dass weder das PTH, noch das in seiner Konzentration nachlassende Calcitriol, noch der Serum-Phosphatspiegel als initialer Stimulator einer vermehrten FGF-23 Ausschüttung verantwortlich sein können. Es konnte gezeigt werden, dass eine metabolisch induzierte azidotische Stoffwechsellage ein direkter Stimulator der FGF-23 Bildung und Ausschüttung ist (Krieger et al., 2012). Da es bereits in frühen Stadien der CKD zu entsprechenden Stoffwechsellagen kommen kann und die metabolische Azidose eine der Hauptkomplikation der CKD darstellt, ist dies ein möglicher Erklärungsansatz für die oben genannten Beobachtungen einer „frühzeitigen“ FGF-23 Sekretion. In Abbildung 2

ist die Phosphat-Calcitriol-PTH-FGF-23 Achse dargestellt.

Der Abfall von Calcitriol vor allem in der frühen Phase der CKD ist primär auf die supprimierende FGF-23 Wirkung und weniger auf die verminderte renale Synthese zurückzuführen. Erst bei einer zunehmenden Abnahme der funktionellen renalen Einheiten kommt es dann sekundär auch zu einer verminderten renal bedingten Abnahme der Calcitriol Synthese (*Wetmore et al., 2011*).

Wenn also FGF-23 der früheste uns bekannte Marker für eine CKD-MBD zu sein scheint, so ist es denkbar, dass FGF-23 auch bei einer vordergründigen Störung des Knochenstoffwechsels ohne nennenswerte Einschränkung der renalen Kapazität ein entscheidender Surrogatparameter der pathologischen Knochenphysiologie sein kann (*Liu et al., 2018*).

1.6.1 Knochenstoffwechsel bei Osteoporose

Unter physiologischen Bedingungen unterliegt der gesunde Knochen einem dynamischen und fortwährenden Umbauprozess. Dieser ist adaptiert an exogene und endogene Faktoren wie zum Beispiel vermehrte körperliche Belastung oder hormonelle Veränderungen. Dieser auch als „Remodeling“ bezeichnete Prozess wird von exogenen Faktoren beeinflusst. Stimulus des Remodelings sind unter anderem mechanische Faktoren mit einer daraus resultierenden Entstehung von sogenannten Mikrotraumata. Es kommt zur Resorption des Knochens durch Osteoklasten, wobei Resorptionslakunen entstehen. Sekundär folgt nun eine Osteoblastendifferenzierung (*Boyle et al., 2003*) mit einer vermehrten Osteoidbildung in den Lakunen (sog. anabole Phase) und einer sich anschließenden Mineralisation durch Einlagerung von Hydroxyapatitkristallen. Es besteht eine enge Verzahnung zwischen dem Knochenstoffwechsel und dem Immunsystem. So kommt es Cytokin-vermittelt zu einer Stimulation der Osteoklasten (*Goldring, 2003*).

Die Osteoblasten sind auf zellulärer Ebene für den Knochenneuaufbau zuständig, wohingegen die Osteoklasten den Knochenabbau beziehungsweise dessen Resorption fördern. (*Hadjidakis und Androulakis, 2006*).

Im Zuge dieser Prozesse fallen unterschiedlichste Stoffwechselprodukte an, teils fragmentarischer Art, teils komplexerer Art, von denen einige als sogenannte Knochenmarker in der Diagnostik und Verlaufskontrolle beispielsweise der Osteoporose und deren Therapie eine wichtige Rolle spielen. (*Stubbs et al., 2007*). Die Wirkung von PTH, Calcitriol und FGF-23 auf

den Knochenstoffwechsel und die Calcium-Phosphat-Homöostase ist anschaulich in Tabelle 2 gelistet, jeweils beziehend auf eine hemmende oder aktivierende Wirkung (direkt oder indirekt) auf den Serum Spiegel von Calcium beziehungsweise Phosphat und die Osteoblastenbeziehungsweise Osteoklastenaktivität. Nach derzeitigen Erkenntnissen spricht vieles dafür, dass FGF-23 sowohl hemmende als auch aktivierende Effekte auf die Osteoklastenaktivität ausübt und hemmende auf die Osteoblastenaktivität (*Allard et al., 2015; Tang et al., 1996; Teerapornpuntakit et al., 2016*).

Tab. 2: Wirkung von PTH, Calcitriol und FGF-23 auf den Knochenstoffwechsel und die Calcium-Phosphat-Homöostase (direkt und indirekt):

	Serum- Phosphat	Serum- Calcium	Osteoklastenaktivität	Osteoblastenaktivität
PTH	↓	↑	↑	↑
Calcitriol	↑	↑	↓	↑
FGF-23	↓	↓	(↑/↓)	(↓)

Nach der WHO ist die Osteoporose eine Systemerkrankung des Skelettsystems mit einer erniedrigten Knochenmasse, einer gestörten Mikroarchitektur und einer daraus folgenden erhöhten Frakturanfälligkeit. Sind bereits typische Frakturen entstanden, spricht man definitionsgemäß von einer manifesten Osteoporose. Bekannte Risikofaktoren sind das Alter, Bewegungsmangel, Hormonmangel, chronisch inflammatorische Prozesse, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und eine Hypercortisolismus. Daneben haben eine Reihe von Medikamenten eine nicht unwesentliche Bedeutung in der Entstehung und Manifestation der Osteoporose. Physiologisch kommt es etwa ab dem 30 Lebensjahr, nach Erlangen der größtmöglichen Knochenmasse (*peak bone mass*), zu einem stetigen Abbau der Knochenmasse. Klinische Relevanz erlangt die Osteoporose durch Frakturen und deren primär klinischen als auch sekundär gesellschaftlichen beziehungsweise sozialen Folgen, wie akute Morbidität und Mortalität, chronische Schmerzzustände, Funktionseinschränkungen, Sturzneigungen und Immobilität. Man unterscheidet zum einen die sogenannte primäre Osteoporose als eigenständiges Krankheitsbild und zum anderen die sekundären Osteoporosen als Folge einer primären Grunderkrankung. Hauptvertreter der sekundären Formen der Osteoporose ist die „Steroidosteoporose“, meist iatrogen induziert, seltener als Folge eines endogenen Cushing Syndroms (*Manelli und Guistina, 2000*).

1.6.2 Knochenstoffwechsel bei renaler Osteopathie

Die Diagnostik erfolgt über Bestimmung von PTH und der alkalischen Phosphatase (AP) beziehungsweise „bonespecific“- AP (BAP). Bei diagnostischer Unklarheit bleibt nach wie vor die Knochenbiopsie der Goldstandard. Histologisch lassen sich fünf Formen der renalen Osteopathie unterscheiden: die Osteitis fibrosa, die Osteomalazie, die mixed bone disease, die mild bone disease und die adynome Knochenkrankung (adynamic bone disease“, ABD) (Hruska und Teitelbaum, 1995). Die CKD-MBD Arbeitsgruppe der KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) hat Vorschläge zur Standardisierung der Biopsien erarbeitet (Moe et al., 2006).

Die ABD oder „low turnover Osteopathie“ (LTO) ist der Gegenpart zur „high turnover Osteopathie“ (HTO), gekennzeichnet durch eine reduzierte Aktivität des Remodelings und einer pathologischen Mineralpufferkapazität. Die Osteoblastenzahl ist reduziert bei einer meist normalen Mineralisation (Hruska und Teitelbaum, 1995). Prädisponierende Faktoren sind unter anderem neben einem fortgeschrittenen Alter, ein Diabetes mellitus, eine terminale Niereninsuffizienz, Peritonealdialyse, eine Glucocorticoidtherapie, eine Parathyreoidektomie oder eine Übertherapie mit Vitamin D und / oder Calcium. Paraklinisch finden sich deutlich erniedrigte PTH Spiegel (<100 pg/ml) (Fournier et al., 1998), eine erniedrigte AP, auch eine Hypercalciämie mit folgend zunehmender Gefäßcalcifizierung. (Block et al., 1998).

Die HTO ist Folge eines ausgeprägten sHPT mit deutlich erhöhten PTH Spiegel (>5 fach erhöht) (Noordzij et al., 2005). Es kommt, anders als bei der LTO, zu einem gesteigerten, beziehungsweise überschießenden Remodeling. Die Konsequenz ist eine Zunahme eines unreifen Knochens bei parallel bestehendem Calcium und Vitamin D Mangel. Ein derart veränderter Knochen ist deutlich weniger belastbar, was die Entstehung von Mikrofrakturen provoziert. Abbildung 3 skizziert den Pathomechanismus des pHPT und der renalen Osteopathie. Die typische Laborkonstellation zur differentialdiagnostischen Betrachtung der LTO bzw. der HTO ist in Tabelle 3 ersichtlich.

Tab. 3: Laborkonstellationen bei LTO und HTO.

Parameter	LTO	HTO
Häufigkeit	ca. 30%	ca. 70%
Intaktes PTH	maximal dreifach erhöht	In der Regel mehr als fünffach erhöht
BAP	normal	erhöht
Phosphat	normal	erhöht
Calcium	normal	erniedrigt
Tartratresistente saure Phosphatase 5b (TRAP 5b)	erniedrigt	erhöht

Die BAP wird während der Formation aus der Osteoblastenmembran freigesetzt. Sie weist, im Gegensatz zur tartratresistente saure Phosphatase 5b (TRAP-5b), eine gute präanalytische Stabilität auf (geringe intraindividuelle Variabilität). Sie reagiert relativ träge und zeigt wenig Tagesrhythmik. Aufgrund ihrer vor allem hepatischen Elimination kommt es bei der BAP auch bei Patienten mit einer eingeschränkten renalen Kapazität, nicht zur Kumulation. Erhöhte Werte finden sich unter anderem bei Hyperthyreose, pHPT, Morbus Paget, Akromegalie, Knochenfiliae, Lebererkrankungen und einem länger andauernden Vitamin D Mangel (> 6 Monate) (*Schwetz und Obermayer-Pietsch, 2016*). Eine Erniedrigung der BAP findet sich nach mehreren Wochen laufender Glucocorticoidtherapie oder beim Hypoparathyroidismus.

Neben der BAP ist die TRAP5b, über eine Einschätzung der Osteoklastenaktivität, ein weiterer klinisch relevanter Parameter zur Beurteilung des Knochenumsatzes (*Moe et al., 2006*). Die TRAP5b fungiert demnach als Marker des Knochenabbaus. Vorteil der TRAP5b ist eine fehlende Kumulation bei einer Einschränkung der renalen oder hepatischen Kapazität, womit sie auch bei niereninsuffizienten Patienten geeignet ist (*Shidara et al., 2008*).

Erhöhte Werte der TRAP5b finden sich demnach bei der renalen Osteopathie, Osteoporose, Morbus Paget, Knochenmetastasen und anderem. Dem gegenüber finden sich erniedrigte Werte unter einer antiresorptiven Therapie (Bisphosphonaten).

2 Zielstellung

Ziel der Ihnen vorliegenden Arbeit ist es, den nachfolgend genannten Fragen nachzugehen und wenn möglich, diese zu beantworten:

- Kann FGF-23 als systemischer Biomarker des Knochenstoffwechsels auch bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion einen möglichen diagnostischen Zusatznutzen zu den bereits etablierten Knochenmarkern im klinischen Alltag liefern?
- Wie korrelieren die Spiegel von FGF-23 mit den etablierten Knochenmarkern TRAB5b und BAP sowie Serumcalcium, Serumphosphat und der eGFR?
- Kann FGF-23 bereits vor einer ausgeprägten Einschränkung der Nierenfunktion einen diagnostischen Zusatzgewinn in Hinblick auf Störungen des Calcium-Phosphat-Haushalts liefern?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen einer prospektiven Pilotstudie erhoben. Von April 2016 bis Oktober 2016 wurden alle Patienten, die sich aufgrund unterschiedlicher osteologischer Erkrankungen in der endokrinologischen Ermächtigungssprechstunde von Prof. Jehle am Paul Gerhardt Stift (PGS) in Lutherstadt Wittenberg einfanden, prospektiv untersucht.

Neben einer mündlichen Aufklärung über Art und Umfang der Arbeit erfolgte ergänzend eine schriftliche Einverständniserklärung. Der Promotionsaufbau wurde zudem dem Ethik-Komitee des Paul Gerhardt Stift (PGS) in Lutherstadt Wittenberg schriftlich und mündlich vorgetragen und konnte ohne Beanstandungen angenommen werden.

Benutzt wird der Begriff „Patienten“, in dieser Arbeit, geschlechtsneutral.

3.2 Patientenkollektiv

Entsprechend dem prospektiven Studiendesign handelt es sich in Hinblick auf die jeweilige osteologisch - endokrinologische Grunderkrankung der Probanden/innen um ein heterogenes Patientenkollektiv. In die Studie aufgenommen wurden alle Patienten mit mindestens einer gültigen FGF-23 Bestimmung im genannten Zeitraum. Acht Patienten konnten aufgrund fehlender FGF-23 Bestimmung (zu wenig Material, falscher Auftrag u.a.) nicht eingeschlossen werden. Insgesamt konnten so die Daten von 55 Patienten zur Auswertung und Beurteilung in die vorliegende Studie aufgenommen werden. Im erfassten Kollektiv sind 42 Patienten (76,36%) weiblichen Geschlechtes und 13 Patienten (23,64%) männlichen Geschlechtes. Das durchschnittliche Alter des Kollektivs lag im Zeitraum der Datenerhebung bei 67 ± 12 Jahre. Als führend osteologisch-endokrinologischer Grunderkrankung fand sich bei 38 Patienten (69%) eine primäre oder sekundäre Osteoporose (Abbildung 4).

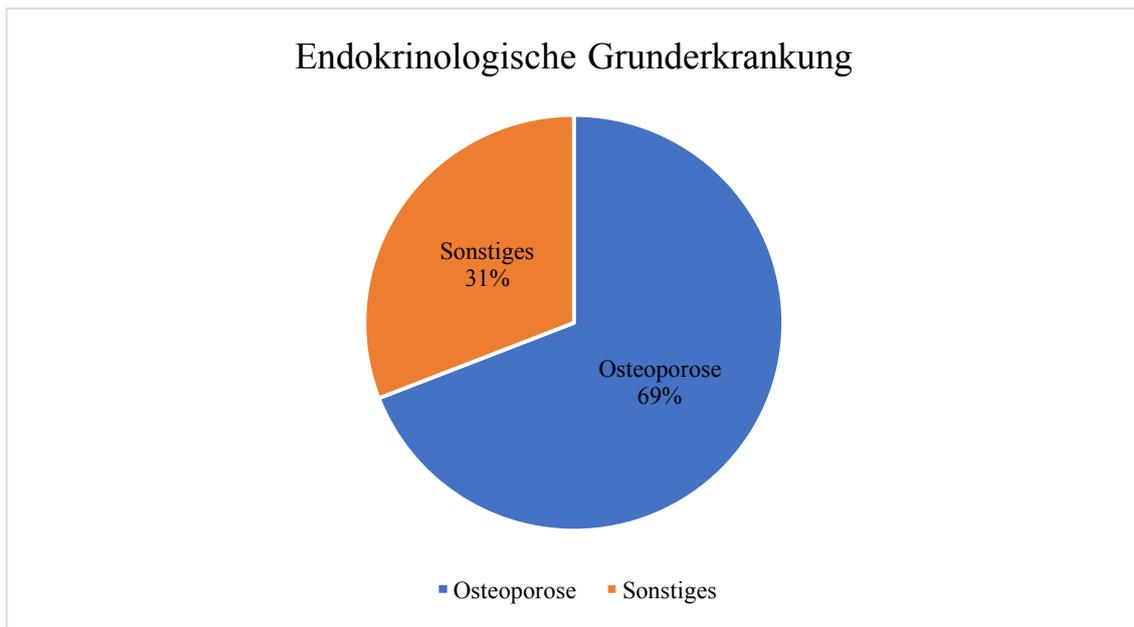


Abb. 4: Endokrinologische Grunderkrankung mit prozentueller Verteilung.

Unter „Sonstiges“ in Abbildung 4 wurden die nachfolgend gelisteten endokrinologischen Grunderkrankungen zusammengefasst (Tabelle 4):

Tab. 4: Unter „Sonstiges“ subsumierte Grunderkrankungen in alphabetischer Listung.

Grunderkrankung:	Absolutzahl am Gesamtkollektiv:
Diabetes mellitus Typ 2	2
Hyperaldosteronismus	1
Primärer Hyperparathyreoidismus	3
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	1
Hypoparathyreoidismus	2
Hyperthyreose	1
Hypothyreose	2
Makroprolaktinom	1
Osteitis pubica	1
SIADH (Schwartz Bartter Syndrom)	1
Ullrich Turner Syndrom mit Osteomalazie	1
Unbekannt	1

Als Begleiterkrankungen / -faktoren wurden, orientierend an der Leitlinie für Osteoporose des DVO von 2017, Risikofaktoren für eine osteoporotische Fraktur übernommen, insofern diese in den Ambulanzepikrisen genannt wurden.

In den Ambulanzepikrisen der Osteoporosepatienten erfolgte lediglich die Erfassung jener Medikamente, die von dem DVO als Risikomedikamente eingestuft wurden. In der vorliegenden Studie waren dies im wesentlichen Protonenpumpenhemmer (PPI) und Glucocorticoide. In den Tabellen 5 bis 7, werden die allgemeinen Risikofaktoren, die klinischen Einzelrisikofaktoren und die Risiken für spezielle Grunderkrankungen für osteoporotische Frakturen nach der Leitlinie Osteoporose (DVO 2017) aufgelistet.

Tab. 5: Allgemeine Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen (nach Leitlinie Osteoporose, DVO 2017):

Allgemeine Risiken
Alter, Geschlecht
WK Fx., nicht vertebrale Fx. nach dem 50. Lebensjahr
Proximale Femur Fx. bei Mutter u./o. Vater
Multiple intrinsische Stürze
Immobilität
Verminderte Handgriffstärke
Nikotin und COPD
Untergewicht
Vitamin D und Calciummangel
Homozystein, Folsäure und Vitamin B12 Mangel
Hochsensitives C-reaktives Protein
Hyponatriämie
Kadmium

Tab. 6: Klinische Einzelrisikofaktoren für osteoporotische Frakturen (nach Leitlinie Osteoporose, DVO 2017):

Frakturrisiken durch eine medikamentöse Therapie
Hormonablative Therapie und ein Hypogonadismus anderer Genese beim Mann
Aromatasehemmer
Glucocorticoide
Therapie mit Glitazonen
Antidepressiva
Protonenpumpenhemmer
Schleifendiuretika

Tab. 7: Risikofaktoren durch spezielle Grunderkrankungen für osteoporotische Frakturen (nach Leitlinie Osteoporose, DVO 2017):

Risiken durch spezielle Grunderkrankungen
Cushing Syndrom und subklinischer Hyperkortisolismus
Primärer Hyperparathyreoidismus
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz
Subklinische und Manifeste Hyperthyreose
DM Typ 1 und 2
Rheumatoide Arthritis und Spondylitis ankylosans
Billroth II Magenresektion oder Gastrektomie
Epilepsie und Antiepileptika
Herzinsuffizienz
Zöliakie
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)

Im untersuchten Patientenkollektiv waren die vertebrealen und nicht vertebrealen Frakturen mit 25%, mit Abstand der prozentual häufigste erhobene Risikofaktor, gefolgt vom Diabetes mellitus Typ 2 mit 11% und, mit jeweils 7%, eine regelmäßige und langjährige Glucocorticoideinnahme und ein Hyperparathyreoidismus. Die meisten Patienten hatten zudem mindestens zwei Risikofaktoren.

Anhand der oben dargestellten Tabellen ergab sich folgende prozentuale Risikoverteilung der Patienten mit einer Osteoporose:

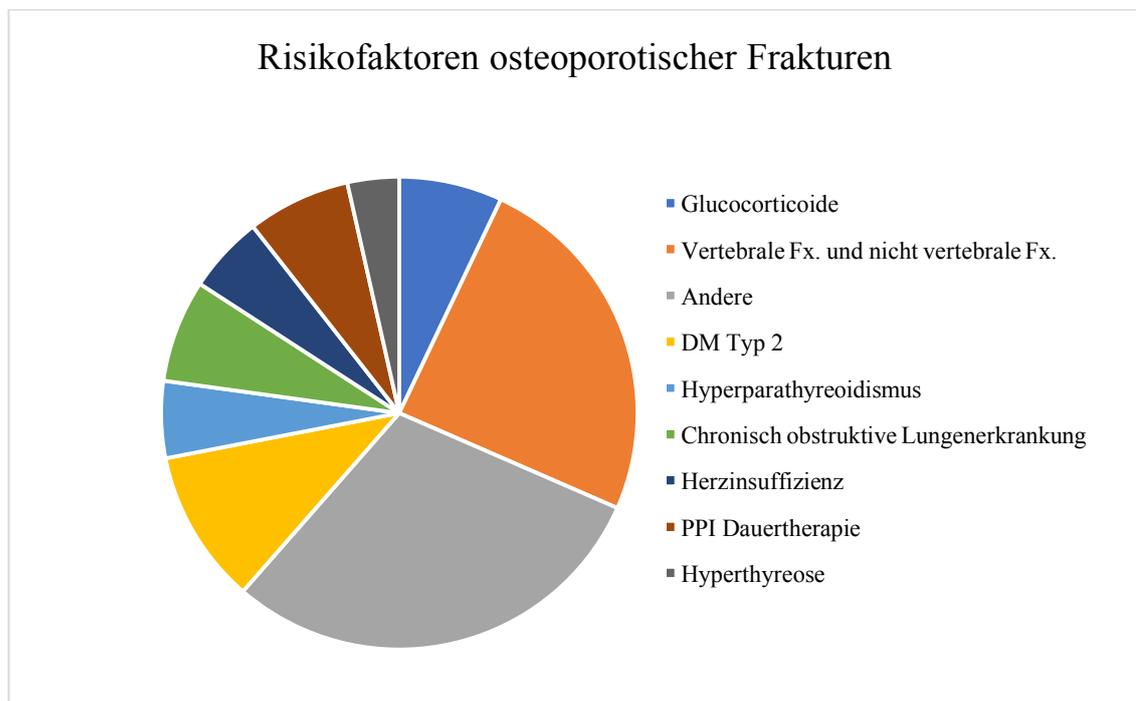


Abb. 5: Risikofaktorenverteilung prozentual bei Osteoporose im untersuchten Patientenkollektiv.

Als Grunderkrankung wurde jene Erkrankung gewählt, welche zur vordergründigen Vorstellung in der endokrinologischen Ambulanz führte. Bei den 38 Patienten mit vorbestehender Osteoporose fand sich folgende ätiologische Untergliederung: 2 Patienten mit einer (noch) unklaren Genese ihrer Osteoporose, 13 Patientinnen mit einer postmenopausalen primären Osteoporose, 4 Patienten mit einer Glucocorticoid induzierten sekundären Osteoporose und 19 Patienten mit einer sekundären Osteoporose unterschiedlicher Genese, teils multifaktoriell bedingt. In Abbildung 6 ist mit Hilfe eines Kreis-aus-Kreis Diagrammes die prozentuale Verteilung der Formen der Osteoporose aufgezeichnet, wobei eine Unterteilung in postmenopausale Osteoporose (31%), Osteoporose unklarer Genese (5%) und sekundäre Osteoporose (64%) erfolgte; explizit hervorgehoben ist hiervon nochmal die Glucocorticoid induzierte Osteoporose mit insgesamt 10%.

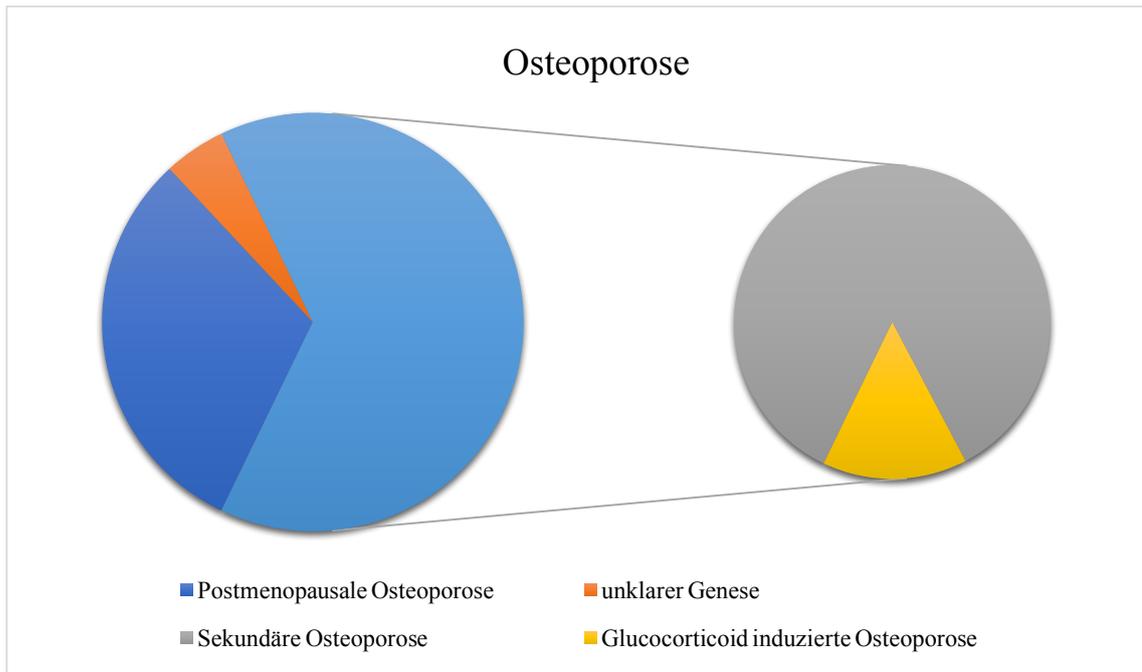


Abb. 6: Prozentuale Darstellung der unterschiedlichen Ursachen der Osteoporose.

Eine tabellarische Übersicht des Gesamtpatientenkollektivs, mit führender endokrinologischer Grunderkrankung und bekannten Begleitrisikofaktoren, findet sich nachfolgend (Tabelle 8, 9 und 10). Allein aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit, erfolgte eine Unterteilung in drei separate Tabellen. Zu sehen ist ein breites Spektrum an Begleiterkrankungen beziehungsweise Risikofaktoren. Da die Angaben über Alter und Geschlecht in der Tabelle gesondert dargestellt wurden, wurde auf eine gesonderte Nennung in der Spalte für Risikofaktoren verzichtet, so stellt es sich dar, dass 16 Patienten „keine“ Risikofaktoren haben.

Tab. 8: Patientenkollektiv inkl. Alter in Jahren, Geschlecht, Grunderkrankung und Begleiterkrankungen (Risikofaktoren für osteoporotische Fx. nach DVO Leitlinie Osteoporose von 2017).

Alter:	Geschlecht:	Grunderkrankung:	Begleiterkrankungen / Risikofaktoren:
29	w	Osteoporose	Unterschenkel-Fx. re.
34	w	Osteoporose (sek.)	DM Typ 2, sHPT, PPI
34	w	Ulrich-Turner Syndrom mit Osteomalazie	Latente Hyperthyreose, sHPT
45	w	Hypothyreose	
49	w	Osteoporose (sek.)	PPI
53	m	Nephritisches Syndrom	(siehe Seite 53)
56	m	Osteitis pubica	Vitamin D3 Mangel
57	w	Osteoporose (sek.)	GN v. IgA Typ, Hypothyreose
57	w	Osteoporose (sek.)	M. Basedow mit EO
58	m	Osteoporose (sek.)	LWK 4 Fx., Vitamin D3 Mangel
58	w	Osteoporose (sek.)	Pathologische Fuß Fx., HPT
60	w	Osteoporose (sek.)	Femurschaft-Fx. bds., Hyperthyreose
61	w	Osteoporose (sek.)	pHPT (Adenom)
61	w	Hyperthyreose	Hysterektomie
61	m	GIO	ICS
61	w	Osteoporose (sek.)	Hypothyreose
62	m	Osteoporose (sek.)	Vitamin D3 Mangel
63	w	SIADH	
63	w	Osteoporose (sek.)	LWK 1 Fx., DM Typ2b, Hyperthyreose
63	w	Osteoporose (primär)	
65	w	Hypoparathyreoidismus	COPD, latente Hyperthyreose
65	m	Osteoporose	
65	w	Osteoporose (sek.)	PPI
65	w	pHPT	

Tab. 9: Patientenkollektiv inkl. Alter in Jahren, Geschlecht, Grunderkrankung und Begleiterkrankungen.

Alter:	Geschlecht:	Grunderkrankung:	Begleiterkrankungen / Risikofaktoren:
65	w	DM Typ 2	
67	m	GIO	Multiple WK Fx., 2/3 Magenresektion, ICS
68	w	Osteoporose (primär)	
69	w	Osteoporose (primär)	Multiple WK Fx.
71	m	DM Typ 2	Vitamin D3 Mangel
71	m	GIO	COPD
72	w	Hyperaldosteronismus	CHI, DM Typ2b, Osteopenie
72	w	Osteoporose (primär)	
72	w	Hypoparathyreoidismus	CHI, Hypothyreose (siehe Seite 52 u. 54)
73	w	Osteoporose (primär)	
73	m	Osteoporose (sek.)	Hypothyreose, PPI (siehe Seite 54)
74	m	Makroprolaktinom	COPD, Hypothyreose
74	w	Osteoporose (primär)	Mama Ca.
74	w	Osteoporose (sek.)	pHPT und sHPT
74	m	pHPT	
74	w	Osteoporose (sek.)	Hypothyreose, Laktose Intoleranz
74	w	Osteoporose (primär)	
75	w	Osteoporose (sek.)	p-ANCA Vaskulitis mit Nierenbeeiligung
76	w	Osteoporose (primär)	Wk Fx., DM Typ 2
77	w	GIO	Th. 11 und LWK 2 Fx., DM Typ 2b
77	w	Osteoporose (primär)	
77	w	Hypothyreose	CHI, DM Typ 2b
78	w	Osteoporose (primär)	

Tab. 10: Patientenkollektiv inkl. Alter in Jahren, Geschlecht, Grunderkrankung und Begleiterkrankungen.

Alter: Geschlecht: Grunderkrankung: Begleiterkrankungen / Risikofaktoren:

79	w	Osteoporose (primär)	Multiple WK. Fx.
80	w	Osteoporose (sek.)	Multiple WK. Fx. der BWS und LWS, CHI, Morbus Waldenström (siehe Seite 51)
80	m	pHPT	
81	w	Osteoporose (primär)	
82	w	Osteoporose (sek.)	Hypothyreose (siehe Seite 54)
82	w	Osteoporose (sek.)	DM Typ2, Hyperparathyreoidismus, latente Hypothyreose
88	w	sHPT	CHI, DM Typ 2b, Hypothyreose
89	w	Osteoporose (primär)	Multiple WK. Fx.

Die Patienten mit nachgewiesener Osteoporose erhielten als osteoporosespezifische Therapie entweder den humanen monoklonalen Antikörper Denosumab (Prolia®) oder Bisphosphonate. Eine Basistherapie mit Vitamin D erhielten alle untersuchten Patienten. Die prozentuale Verteilung der jeweiligen Therapie ist in Abbildung 7 anhand eines Kreisdiagramms dargestellt; 91% der behandelten Patienten erhielten eine Therapie mit Denosumab und 7% eine Therapie mit Bisphosphonaten.

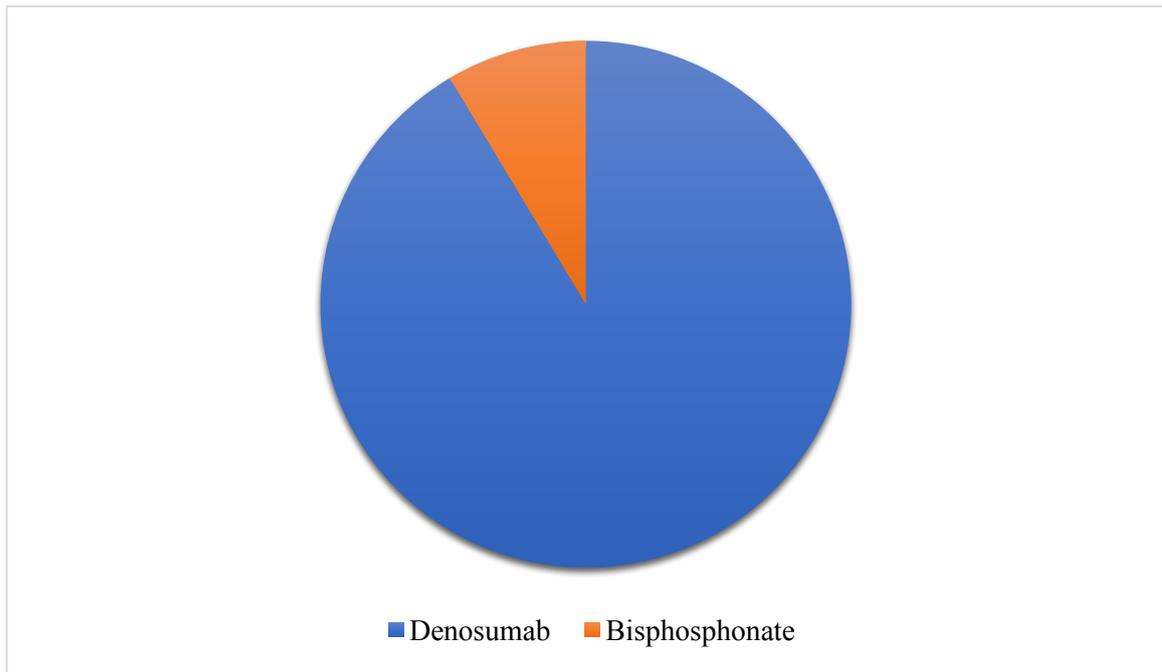


Abb. 7: Osteoporosespezifische medikamentöse Therapie im vorliegenden Patientenkollektiv.

3.3 Material

Die Blutentnahme (EDTA Röhrchen, 2 ml, peripher venös) fand in der endokrinologischen Ermächtigungssprechstunde im Paul Gerhardt Stift im Rahmen elektiv terminierter Sprechstunden statt. Anschließend erfolgte unter Einhaltung der Kühlkette (mind. -20°C), ein Transport in das bearbeitende „MVZ Labor Dr. Limbach“ in Heidelberg. Bestimmt wurde dort das c-terminale Ende des humanen FGF-23 mittels „2nd Generation Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay“ (ELISA) der Firma *Immutopics, Inc.* Die Aufarbeitung aller weiteren relevanten Parameter fand hingegen im klinikinternen Labor statt. Die tabellarische und statistische Erhebung, Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mit dem Programm Excel® für Mac®, von Microsoft® in der Version 15.33. Die dargestellten Abbildungen 1 bis 3 wurden mittels des Programmes Illustrator® CC von Adobe® in der Version von 2019 erstellt. Daneben wurde folgendes Übersetzungsprogramm genutzt: DeepL®.

Alle Daten wurden mittels alphabetischer Nummerierung anonymisiert gespeichert. Meist erfolgte die Abnahme der genannten Laborwerte im Rahmen der FGF-23 Abnahme. Ausschlusskriterium war eine nicht vorliegende FGF-23 Bestimmung. Das Fehlen eines oder mehrerer der weiteren Laborparameter war hingegen kein Ausschlusskriterium.

3.4 Datenerhebung

Anhand der vorliegenden Ambulanzakten der Patienten und in Einzelfällen additiv digital gespeicherter Epikrisen beziehungsweise Laborwerte erfolgte die Erhebung der personenbezogenen Daten wie Geburtsname, Name, Alter und Geschlecht, führende endokrinologische Erkrankung und alle dokumentierten Nebenerkrankungen. Die dargelegten Daten wurden zunächst tabellarisch erfasst und im zweiten Schritt numerisch anonymisiert. Da nicht von allen 55 Patienten sämtliche relevanten sekundären Laborparameter vorlagen, erfolgte eine Subgruppen Einteilung mit zunächst tabellarischer Sortierung und anschließend graphischer Darstellung. So entstanden sieben Untertabellen. Neben FGF-23 wurden die in Tabelle 11 gelisteten Laborparameter erhoben.

Tab. 11: Erhobene Parameter mit ihren jeweiligen Normwerten.

Parameter des	Normwerte:	Anmerkung zum Assay
Knochenstoffwechsels:		
Human FGF-23	26-110 kRU/l	c-terminales Ende
Parathormon	0,71-4,11 pmol/l	PTH, Intaktes
25-OH-Vitamin D3	30-70 µg/l	
Knochen SP (TRAP)	1,2-4,1 U/l	TRAP 5b
Alkalische Knochenphosphatase (BAP)	<u>weiblich:</u> postmenopausal 5,5-24,4 µg/l <u>männlich:</u> 5,5-22,6 µg/l	
Sonstige Parameter:		
Calcium	2,0-2,75 mmol/l	Gesamtcalcium
Phosphat	0,8-1,45 mmol/l	Anorganisches Phosphat (PO ₄)
Kreatinin	µmol/l	Krea., inkl. eGFR in ml/min/KOF nach MDRD

4 Ergebnisse

In den nachfolgenden zwei Tabellen sind sämtliche erhobenen Laborwerte tabellarisch dargestellt, absteigend geordnet nach der Höhe der FGF-23 Werte. Zur besseren Übersicht ist das Patientenkollektiv unterteilt in Patienten mit erhöhten FGF-23 Werten (Tabelle 12) und Patienten mit normalen FGF-23 Werten (Tabelle 13). Waren von einem Patienten bestimmte Laborparameter nicht erhoben worden, oder lagen diese nicht vor, wurde dies mit folgendem Symbol gekennzeichnet: \emptyset .

Tab. 12 : Alle erhobenen Laborwerte, Patienten mit erhöhtem FGF-23 Werten (Geschlecht: weiblich = 1, männlich = 0), \emptyset = keine Daten vorhanden.

m/w	FGF-23	Ca	PO ₄	Krea	eGFR	PTH	BAP	TRAP	25-OH-D3
1	709	2,47	1,12	142	42	22,2	25,3	16	14
1	641	2,35	1,16	105	54,1	3,39	8	4,8	47
1	574	2,4	0,85	127	50,5	1,99	14,1	3,3	9
1	492	2,18	1,35	63	107,1	4,01	44,6	6,3	\emptyset
1	275	2,76	0,43	103	57,8	4,18	8,4	3,8	33
1	275	2,4	1,29	87	71,2	3,26	21,9	6,7	32
1	221	2,14	1,3	80	63	0,97	5,6	4	42
0	211	2,36	0,9	201	27,5	17,1	14,7	4,5	37
1	208	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset	\emptyset
0	185	2,24	1,07	97	71	1,25	12	2,4	32
1	176	2,32	1,05	59	88,2	3,14	15	2,2	36
1	169	2,29	1,05	69	105,6	0,9	\emptyset	\emptyset	25
1	162	2,97	0,53	109	57,5	1,83	\emptyset	\emptyset	32
1	160	2,33	0,81	119	46,5	6,15	13	4,4	41
1	152	2,36	\emptyset	72	76,9	1,89	\emptyset	\emptyset	\emptyset
1	141	2,28	1,12	89	72	\emptyset	10,7	3,4	33
1	135	2,66	0,67	87	72	11,4	9,5	1,2	34
1	135	2,48	1,11	67	108,2	2,6	14,6	5,1	49
1	135	2,33	1,11	72	92,1	5,1	5,6	2,4	47
1	118	2,23	0,76	114	71,4	13,6	12,2	3,5	25
1	114	2,42	0,95	69	100	5,6	7,3	3,3	45
1	113	2,27	1,22	82	80,2	3,09	\emptyset	\emptyset	51
1	112	2,34	\emptyset	76	96,8	2,34	10,6	4,0	43

Tab. 13: Alle erhobenen Laborwerte, Patienten mit normalen FGF-23 Werten (Geschlecht: weiblich = 1, männlich = 0), Ø = keine Daten vorhanden.

m/w	FGF-23	Ca	PO ₄	Krea	eGFR	PTH	BAP	TRAP	25-OH-D3
1	107	2,4	0,79	76	99	1,34	7,1	6,6	52
1	107	2,44	1,04	72	94,7	2,39	7	3,0	22
0	106	2,49	0,81	91	75,8	0,62	4	1,9	48
1	106	2,25	1,12	95	65,4	3,62	9,8	6,2	70
1	105	2,54	1,19	50	95,1	0,63	28,9	11	29
0	97	2,41	1,18	89	76,2	3,3	4,4	1,6	70
1	96	2,32	1,29	53	98,9	2,2	9,7	3,2	54
1	94	2,43	0,92	62	134,5	3,16	16,2	3,6	35
1	92	2,46	0,72	77	85,6	2,61	4,1	2,6	45
1	90	2,16	1,04	128	46,2	2,04	6,3	2,5	23
0	88	2,48	Ø	87	82,2	2,7	7,8	4,5	38
1	84	2,43	0,87	103	62,6	1,39	8,1	3,2	44
1	84	2,36	0,52	Ø	Ø	1,58	12,3	2,2	56
1	84	1,56	1,99	101	66,9	0,42	Ø	Ø	34
0	80	2,42	0,76	88	80,7	2,2	4	1,8	45
1	79	2,66	0,8	84	88,1	4,22	5,1	2,3	46
1	79	2,68	0,88	53	98,7	12,1	14	1,5	21
1	75	2,77	0,46	52	119,8	8,51	25,7	3,3	28
1	74	2,31	0,87	56	94,1	2,31	5,3	1,4	51
1	70	2,42	1,08	56	95,1	Ø	Ø	Ø	Ø
1	69	2,44	1,07	67	100,2	1,53	9,8	3,6	45
0	66	2,22	0,84	81	91,2	3,7	7,4	2,9	53
1	63	2,34	1,09	67	97,4	2,3	4,9	2,3	37
0	63	2,27	0,59	81	93,1	2,28	9,4	3,4	33
1	61	2,28	Ø	62	96	5,2	6	3,0	40
1	59	2,39	1,05	74	99,6	1,61	6,2	1,8	51
1	57	2,33	1,05	82	80,2	3,51	6	1,9	61
1	51	2,41	1,16	64	108,6	1,39	9,7	3,2	46
0	34	2,51	0,79	80	83,1	2,06	19,9	3,3	49
0	47	2,4	1,01	70	96	1,29	23,8	4,7	37
1	42	2,41	1,07	63	110,7	1,58	10,9	3,9	44
0	25	2,31	1,72	246	24,8	0,5	Ø	Ø	11

4.1 Korrelation zwischen FGF-23

4.1.1 Korrelation zwischen FGF-23 und Calcium

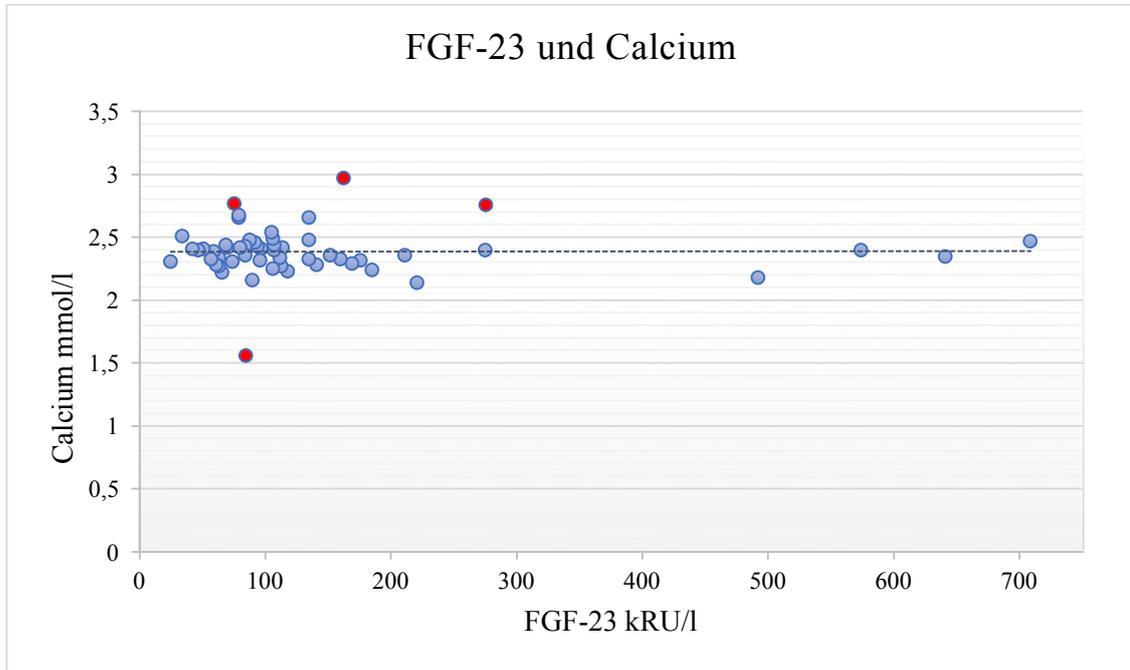


Abb. 8: Korrelation zwischen FGF-23 und Calcium (rote Kreis-Füllung = Serum Calcium außerhalb des Normbereiches; blaue Kreis-Füllung: Serum Calcium im Normbereich).

Im Gesamtkollektiv liegen bei 54 der 55 Patienten neben den FGF-23 Werten auch die Werte für das Serum Gesamtcalcium vor (2,0-2,75 mmol/l Normbereich). Der ermittelte Mittelwert liegt bei 2,38 mmol/l. Bei insgesamt drei Patienten liegen die Calciumwerte leicht oberhalb des Normbereiches und bei einem Patienten mit 1,56 mmol/l deutlich unterhalb des Normbereiches. Der FGF-23 Spiegel liegt bei dem Patienten mit der Hypocalciämie mit 84 kRU/l im oberen Normbereich. Zwei der Patienten mit erhöhtem Calciumspiegel haben auch leicht erhöhte FGF-23 Spiegel mit 162 und 275 kRU/l.

Die Serumcalciumspiegel des Gesamtkollektivs liegen trotz teils erheblicher Unterschiede der FGF-23 Werte (25 bis 709 kRU/l) zum größten Teil (92,59%) im Normbereich. Es kann weder eine positive noch eine negative Korrelation zwischen FGF-23 und Calcium dargestellt werden.

In Abbildung 8 sind die betreffenden Daten (FGF-23 und Calcium) graphisch aufgearbeitet, rot markiert sind Calciumwerte oberhalb oder unterhalb des Normbereiches.

4.1.2 Korrelation zwischen FGF-23 und Phosphat

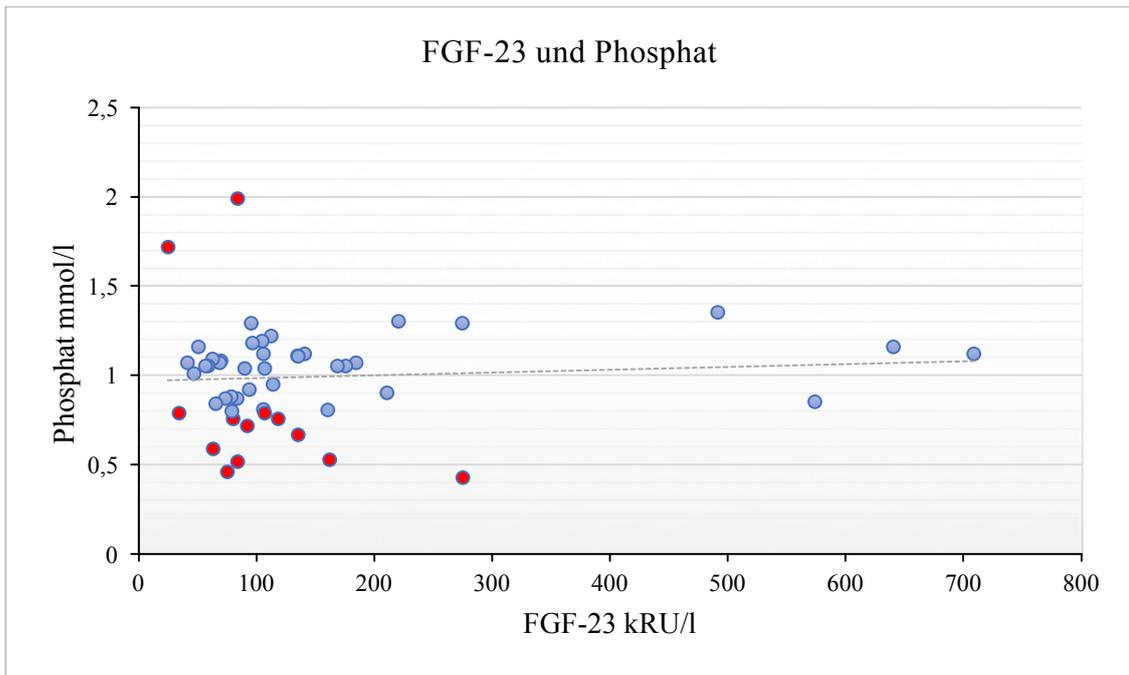


Abb. 9: Korrelation zwischen FGF-23 und Phosphat (rote Kreis-Füllung = Serum Phosphat außerhalb des Normbereiches; blaue Kreis-Füllung: Serum Phosphat im Normbereich).

Von 50 Patienten liegen die Phosphatspiegel vor. Der Normbereich von Phosphat liegt zwischen 0,8 bis 1,45 mmol/l. Zwei Patienten haben mit 1,72 beziehungsweise 1,99 mmol/l erhöhte Serumphosphatwerte. Beide Patienten haben normale beziehungsweise ein Patient sogar einen leicht erniedrigten FGF-23 Spiegel. Der Mittelwert des Serumphosphatspiegels liegt bei 0,99 mmol/l. Alle Patienten mit erhöhten FGF-Werten weisen normale Phosphatwerte auf. Dies weist auf die phosphatsenkende Wirkung von FGF-23 hin. In Abbildung 9 sind die betreffenden Daten (FGF-23 und Phosphat) graphisch aufgearbeitet, rot markiert sind Phosphatwerte oberhalb bzw. unterhalb des Normbereiches. Tabelle 14 zeigt die beiden Patienten mit erhöhtem Serumphosphatspiegel inklusive ihrer jeweiligen FGF-23 und Calciumwerte, zudem wurde das CKD Stadium berechnet und eingetragen.

Tab. 14: FGF-23, Calcium und CKD Stadium bei Patienten mit erhöhtem Phosphatspiegel.

Geschlecht	FGF-23	Calcium	Phosphat	CKD Stadium
w	80 kRU/l	1,56 mmol/l	1,99 mmol/l	CKD 2
m	25 kRU/l	2,31 mmol/l	1,72 mmol/l	CKD 4

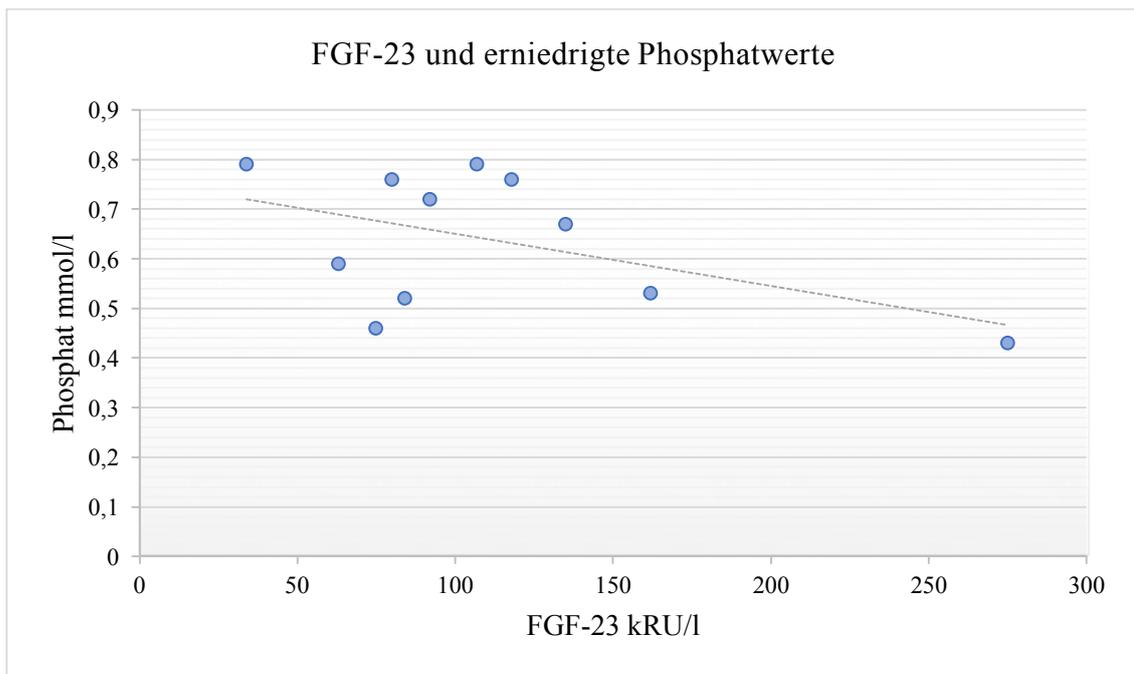


Abb. 10: Korrelation zwischen FGF-23 und erniedrigtem Phosphatspiegel.

Im Kollektiv mit erniedrigten Serumphosphatwerten (0,46 bis 0,79 mmol/l) zeigt sich ein negativer Trend zwischen Phosphat und FGF-23 Werten. Abbildung 10 stellt das Verhältnis von erniedrigten Serumphosphatwerten zu den jeweils erhobenen FGF-23 Werten graphisch dar.

Auch im Patientenkollektiv FGF-23 und Phosphatspiegel finden sich unterschiedliche Korrelationen mit einer breiten Streuung, allerdings zeigte sich bei keinem der Patienten mit erhöhten FGF-23 Spiegeln eine begleitende Hyperphosphatämie, was mit als Folge der phosphaturischen Wirkung von FGF-23 zu sehen ist.

4.1.3 Korrelation zwischen FGF-23 und der eGFR

Bei 54 Patienten liegen neben dem FGF-23 Spiegel auch die errechnete GFR nach MDRD vor. Nur bei zwei Patienten liegt die eGFR unter 30 ml/min. Der errechnete Mittelwert der GFR liegt bei 90,7 ml/min/KOF, wonach ein Großteil der Patienten eine weitestgehend normale bis leicht eingeschränkte Nierenfunktion hat.

Es zeigt sich eine Beziehung zwischen erhöhten FGF-23 Spiegeln und einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion, wobei auch in diesem Kollektiv eine breite Streuung mit unterschiedlichen Korrelationen zu sehen ist (Abbildung 11).

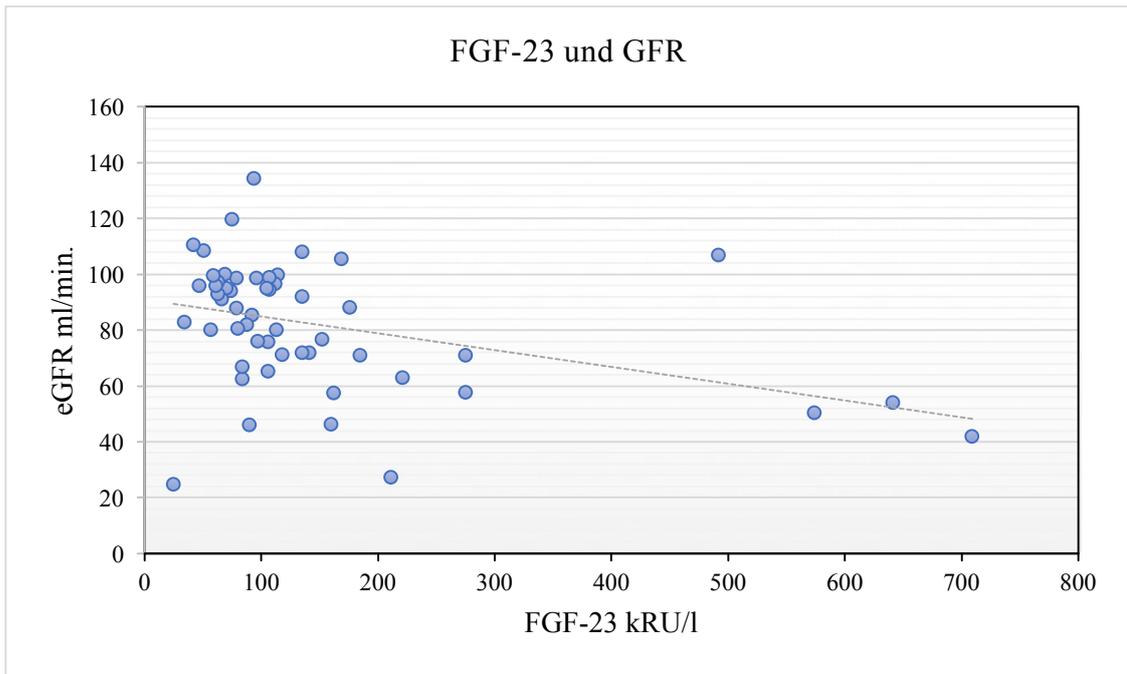


Abb. 11: Korrelation zwischen FGF-23 und eGFR.

4.2 Erhöhte FGF-23 Spiegel

4.2.1 Erhöhte FGF-23 Spiegel und erhöhte TRAB5b Werte

Im Gesamtkollektiv fanden sich bei vierundzwanzig Patienten erhöhte FGF-23 Serumspiegel.

Tab. 15: Erhobene Laborwerte der 24 Patienten, mit einem FGF-23 Wert oberhalb des Normbereiches, Sortierung nach höchstem FGF-23 Wert.

Alter/Geschlecht	FGF-23	TRAP	BAP	PTH	Krea.	eGFR	25-OH-D3
72/w	709	16	25,3	22,2	142	42	14
89/w	641	4,8	8	3,39	105	54,1	47
65/w	574	3,3	14,1	1,99	127	50,5	9
80/w	492	6,3	44,6	4,01	63	107,1	∅
82/w	275	3,8	8,4	4,18	103	57,8	33
82/w	275	6,7	21,9	3,26	87	71,2	32
72/w	221	4	5,6	0,97	80	63	42
73/m	211	4,5	14,7	17,1	201	27,5	37
45/w	208	∅	∅	∅	60	105,2	∅
64/m	185	2,4	12	1,25	97	71	32
72/w	176	2,2	15	3,14	59	88,2	36
65/w	169	∅	∅	0,9	69	105,6	25
73/w	162	∅	∅	1,83	109	57,5	32
88/w	160	4,4	13	6,15	119	46,5	41
63/w	152	∅	∅	1,89	72	76,9	∅
76/w	141	3,4	10,7	∅	89	72	33
80/w	135	1,2	9,5	11,4	87	72	34
68/w	135	5,1	14,6	2,6	67	108,2	49
78/w	135	2,4	5,6	5,1	72	92,1	47
65/w	129	5,4	17,3	1,62	100	72	27
34/w	118	3,5	12,2	13,6	114	71,4	25
73/w	114	3,3	7,3	5,6	69	100	45
75/w	113	∅	∅	3,09	82	80,2	51
61/w	112	4,0	10,6	2,34	76	96,8	43

Betrachtet man diese Subgruppe und legt sein Augenmerk zunächst auf parallel erhobene TRAP 5b Werte, so zeigt sich hier ein Wertekorridor zwischen 1,2 bis 16 U/l. In einem Fall, lag mit 16 U/l ein extrem erhöhter Wert vor. Bei achtzehn Patienten, von denen sowohl die Knochenumbauparameter als auch erhöhte FGF-23 Werte (> 110 kRU/l) vorlagen, haben sieben neben einem erhöhten FGF-23 Serumspiegel auch erhöhte TRAP 5b Werte (siehe Tabelle 16). In der Tabelle 16 finden sich jene Patienten mit erhöhten FGF-23 Werten und erhöhten TRAP Werten und ihrem jeweiligen CKD Stadien inklusive der laufenden Osteoporose-Therapie. In der Abbildung 12 zeigt sich eine positive Assoziation zwischen TRAP 5b und FGF-23. Den

höchsten TRAP 5b Wert findet sich bei einer 72-jährigen Patientin mit einem FGF-23 Spiegel von 709 kRU/l unter einer osteoporosespezifischen Therapie mit Denosumab.

Tab. 16: Patienten mit erhöhtem FGF-23 und erhöhten TRAP Werten inkl. CKD Stadium zum Zeitpunkt der FGF-23 Bestimmung und laufende osteoporosespezifische Therapie (falls vorhanden) + Basistherapie (Vitamin D₃).

Alter/Geschlecht	FGF-23	TRAP	CKD	Therapie
72/w	709	16	G3b	Denosumab (Prolia®)
89/w	641	4,8	G3a	Denosumab (Prolia®)
80/w	492	6,3	G1	Denosumab (Prolia®)
82/w	275	6,7	G2	Denosumab (Prolia®)
73/m	211	4,5	G4	Alendronsäure
88/w	160	4,4	G1	Nur Basistherapie
68/w	135	5,1	G1	Nur Basistherapie

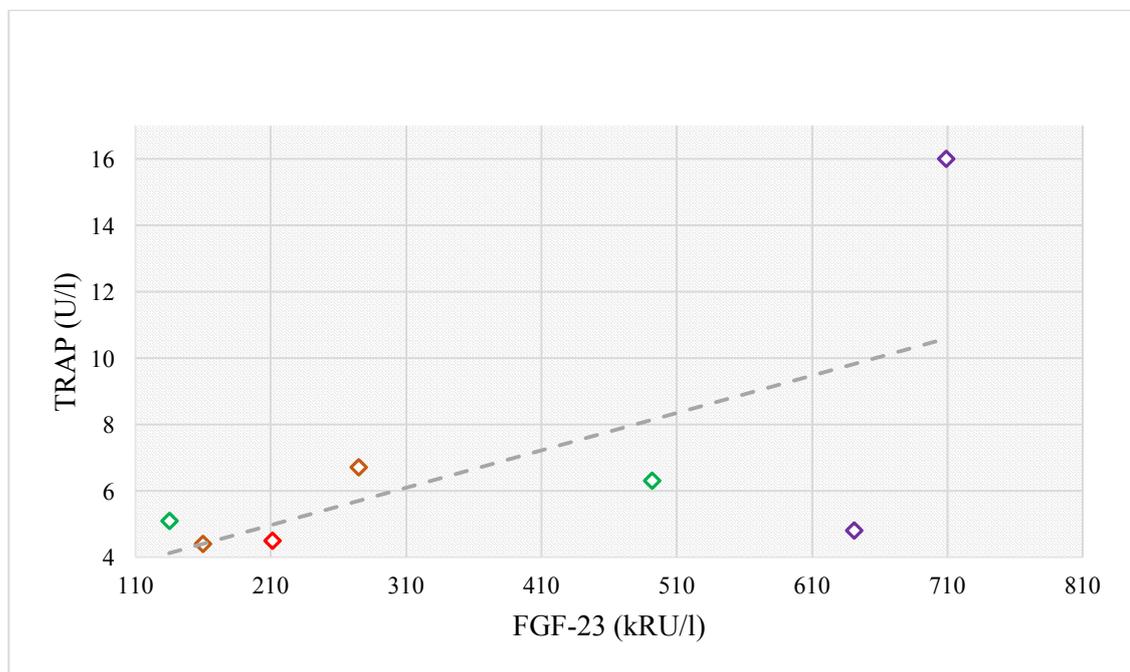


Abb. 12: Patienten mit erhöhtem FGF-23 und erhöhten TRAP Werten. Farbliche Hervorhebung der Markierung anhand des nachfolgenden Schemas: CKD Stadium G1 = grün, G2 = braun, G3a/G3b = lila, G4 = rot.

4.2.2 Erhöhte FGF-23 Spiegel und erhöhte PTH Werte

Sieben Patienten wiesen mit PTH Werten zwischen 5,1 bis 22,2 pmol/l erhöhte Serumspiegel auf, tabellarisch dargestellt in Tabelle 17. In der graphischen Darstellung (Abbildung 13) zeigt sich ein positiver Trend, der aufgrund der geringen Fallzahl kein Signifikanzniveau erreicht. Wesentlich relevanter ist jedoch die Nierenfunktion, weniger der PTH Wert. Bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion steigen im Verlauf die FGF-23 Werte und sekundär auch die PTH Werte. Ab einem CKD Stadium G2 finden sich PTH Werte > 6 pmol/l. Die Patienten mit den höchsten FGF-23 Werten zeigen auch die höchsten PTH Werte. In Tabelle 12 zeigt sich, dass eine Mehrzahl der Patienten mit erhöhten FGF-23 Werten normwertige PTH Werte auswiesen.

Tab. 17: Patienten mit erhöhtem FGF-23 und erhöhten PTH Werten inkl. CKD Stadium zum Zeitpunkt der FGF-23 Bestimmung:

Alter/Geschlecht	FGF-23	PTH	CKD Stadium
72/w	709	22,2	G3b
73/m	211	17,1	G4
88/w	160	6,15	G3a
80/w	135	11,4	G2
78/w	135	5,1	G1
34/w	118	13,6	G2
73/w	114	5,6	G1

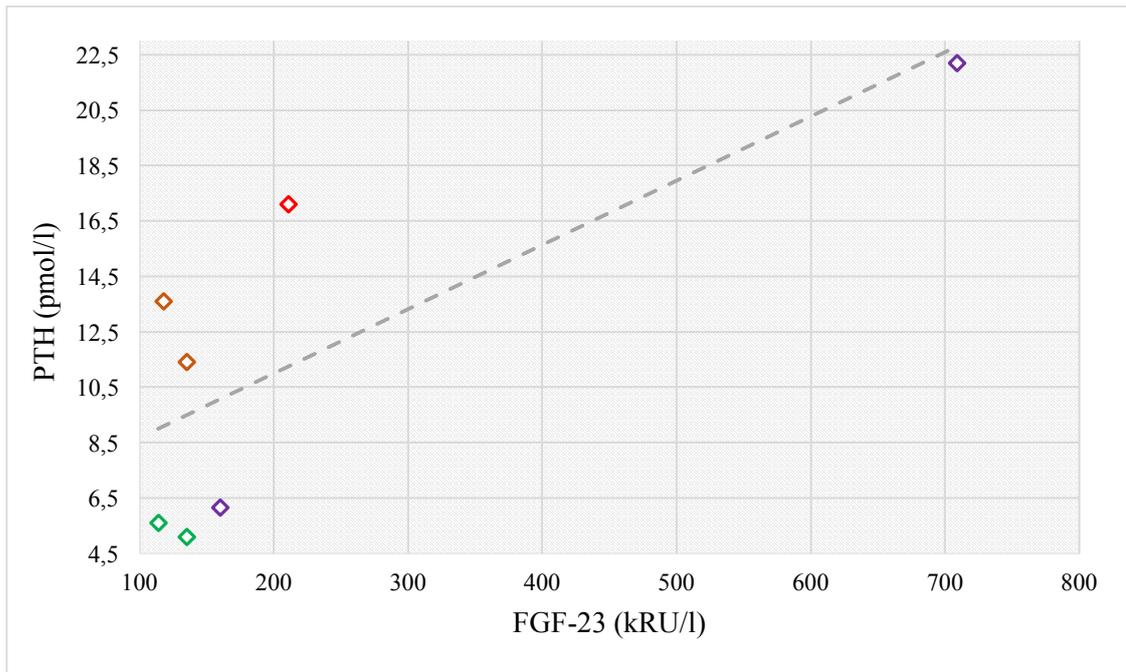


Abb. 13: Patienten mit erhöhtem FGF-23 und erhöhten PTH Werten. Farbliche Hervorhebung der Markierung anhand des nachfolgenden Schemas: CKD Stadium G1= grün, G2 = braun, G3a/G3b = lila, G4 = rot.

4.2.3 Erhöhte FGF-23 Spiegel und erhöhte BAP Werte

Als letzte Subgruppe, der FGF-23 / Knochenbauparameter, finden sich zwei Patientinnen mit erhöhten BAP Werten und parallel erhöhten FGF-23 Spiegeln; altersentsprechend wurden in diesem Fall die postmenopausalen Normwerte herangezogen (Normbereich: 5,5-24,4 µg/l). In Tabelle 18 finden sich die beiden Patientinnen mit ihrem jeweiligen CKD Stadium und folgend die graphische Darstellung. Bei den beiden Patientinnen scheint es eine positive Korrelation zwischen FGF-23 und BAP zu geben, was entsprechend der bisherigen Datenlage zu erwarten war.

Beide Patientinnen mit erhöhten BAP Werten erhielten eine osteoporosespezifische Therapie mit Denosumab.

Tab. 18: Patienten mit erhöhtem FGF-23 und erhöhten BAP Werten inkl. CKD Stadium zum Zeitpunkt der FGF-23 Bestimmung:

Alter/Geschlecht	FGF-23	BAP	CKD
72/w	709	25,3	G3b
80/w	492	44,6	G1

4.2.4 Erhöhte FGF-23 Spiegel und erhöhte 25-OH D3 Werte

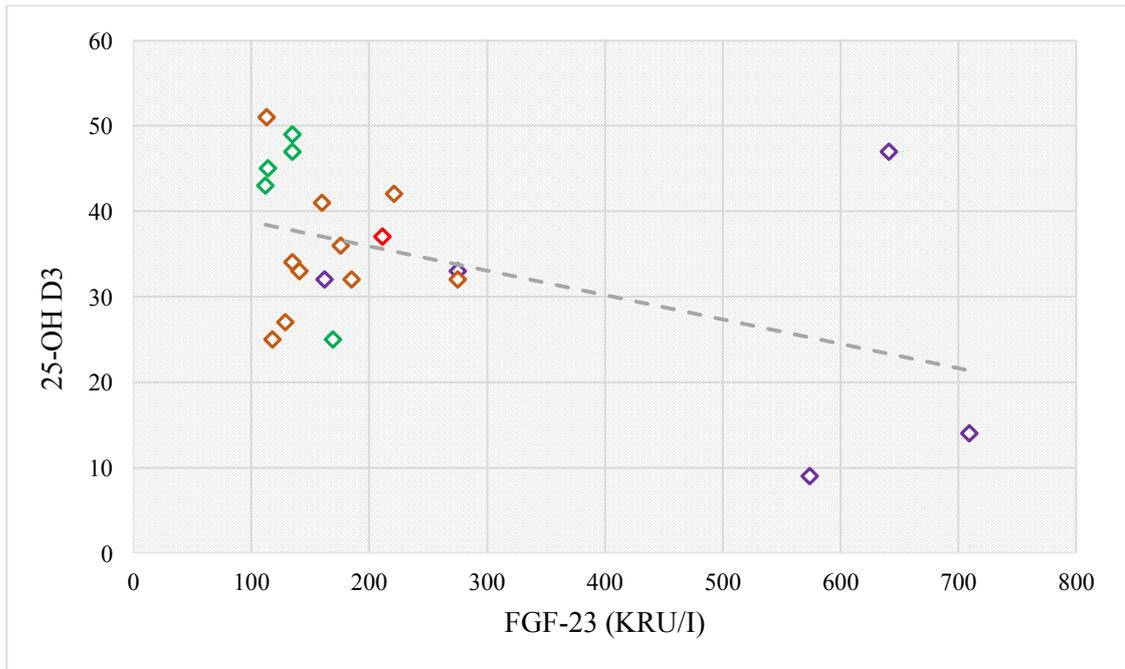


Abb. 14: Patientinnen mit erhöhten FGF-23 Spiegel inkl. 25-OH. Farbliche Hervorhebung der Markierung anhand des nachfolgenden Schemas: CKD Stadium G1= grün, G2 = braun, G3a/G3b = lila, G4 = rot.

Der Vitamin D3 Spiegel ist bei 5 der 24 Patientinnen erniedrigt, besonders stark bei einem FGF-23 Spiegel > 500 kRU/l (Abbildung 14). Aufgrund der geringen Fallzahl lässt sich keine statistische Signifikanz darstellen.

4.2.5 Erhöhte FGF-23 Spiegel inklusiv Osteoporosetherapie

Von den insgesamt elf Patientinnen mit erhöhten FGF-23 Werten und jeweils mindestens einem erhöhten Knochenumsatzparameter erhielten zum Zeitpunkt der Datenerhebung sieben Patientinnen eine osteoporosespezifische Therapie mit dem RANK-Ligand Inhibitor Denosumab (Prolia®), ein Patient eine osteoporosespezifische Therapie mit Aldendronsäure und drei Patientinnen erhielten eine reine Basistherapie mit Vitamin D3.

Tab. 19: Patienten mit erhöhten FGF-23 und mind. einem erhöhten Begleitwert aus PTH, TRAP und BAP inkl. CKD Stadium und laufender osteoporosespezifischer Therapie (Denosumab jeweils inkl. Basistherapie).

Alter/Geschlecht	FGF-23	TRAP	PTH	BAP	CKD	Therapie
72/w	709	16	22,2	25,3	G3b	Denosumab
89/w	641	4,8	3,392	8	G3a	Denosumab
80/w	492	6,3	4,01	44,6	G1	Denosumab
82/w	275	6,7	3,26	21,9	G2	Denosumab
73/m	211	4,5	17,1	14,7	G4	Alendronsäure
88/w	160	4,4	6,15	13	G3a	Basistherapie
80/w	135	1,2	11,4	9,5	G2	Denosumab
68/w	135	5,1	2,6	14,6	G1	Basistherapie
78/w	135	2,4	5,1	5,6	G1	Denosumab
34/w	118	3,5	13,6	12,2	G2	Basistherapie
73/w	114	3,3	5,6	7,3	G1	Denosumab

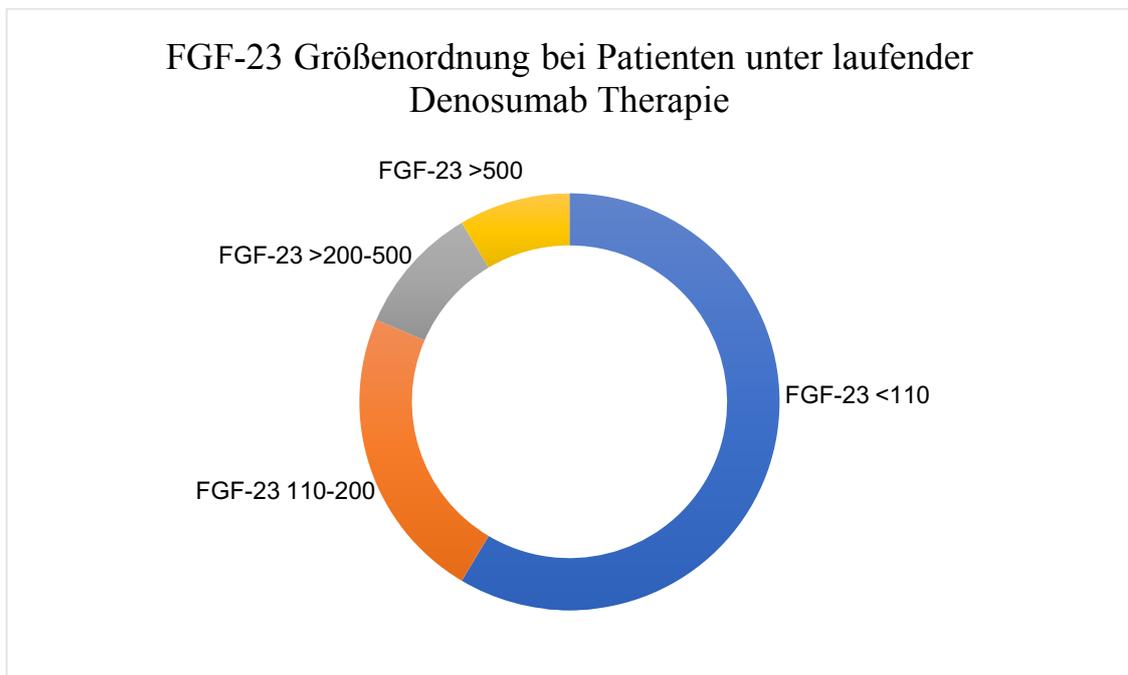


Abb. 15: FGF-23 Serumspiegel bei Patienten mit Denosumab.

In der Gruppe Patienten mit Denosumab als osteoporosespezifischer Therapie fanden sich dreizehn Patienten mit erhöhten FGF-23 Werten, sieben mit erhöhten TRAP Werten, davon eine mit additiv erhöhten PTH und BAP Werten und eine mit additiv erhöhtem BAP Wert. Bei sieben Patienten zeigten sich erhöhte PTH Werte, bei zweien hingegen erniedrigte PTH Werte. Vier der Patienten mit erhöhtem PTH zeigten auch erhöhte FGF-23 Werte. Die BAP zeigte sich bei drei Patienten erhöht, zwei davon mit zusätzlich erhöhtem FGF-23. Die CKD Stadien lagen zwischen Stadium G1 bis G3b, mit folgender prozentualer Verteilung: G1: 46,88%, G2 37,5%, G3a 12,5%, G3b 3,13%. Bei vier der zweiunddreißig Patienten lagen nicht alle Werte vor,

tabellarisch gekennzeichnet mit: Ø. Zwei der Patienten des Gesamtkollektives erhielten Bisphosphonate als osteoporosespezifischer Therapie. In Tabelle 19 sieht man jene Patienten mit erhöhtem FGF-23 Wert und mindestens einem erhöhten Wert (PTH, BAP, TRAP) inklusive des errechneten CKD Stadiums und der laufenden (Osteoporose) Therapie. Abbildung 15 spiegelt anhand eines Kreisdiagrammes die Größenordnung der FGF-23 Spiegel bei Patienten unter laufender Denosumab Therapie wieder, untergliedert in vier Gruppen (FGF-23 Spiegel < 110, 110-200, >200-500 und > 500 KRU/l).

In Tabelle 20 ist das Gesamtkollektiv der Patienten mit Denosumab als osteoporosespezifischer Therapie unabhängig von ihren jeweiligen FGF-23 Spiegeln dargestellt.

Tab. 20: Patientenkollektiv mit Denosumab als osteoporosespezifischer Therapie.

Alter/Geschlecht	FGF-23	TRAP	PTH	BAP	CKD
72/w	709	16	22,2	25,3	G3b
89/w	641	4,8	3,392	8	G3a
80/w	492	6,3	4,01	44,6	G1
82/w	275	6,7	3,26	21,9	G2
82/w	275	3,8	4,18	8,4	G3a
72/w	176	2,2	3,14	15	G2
73/w	162	Ø	1,83	Ø	G3a
63/w	152	Ø	1,89	Ø	G2
76/w	141	3,4	Ø	10,7	G2
80/w	135	1,2	11,4	9,5	G2
78/w	135	2,4	5,1	5,6	G1
73/w	114	3,3	5,6	7,3	G1
75/w	113	Ø	3,09	Ø	G2
74/w	107	3	2,39	7	G1
57/w	107	6,6	1,34	7,1	G1
65/m	106	1,9	0,62	4	G1
69/w	105	11	0,63	28,9	G3a
67/m	97	1,6	3,3	4,4	G2
60/w	96	3,2	2,2	9,7	G1
77/w	92	2,6	2,61	4,1	G2
61/m	80	2,2	1,8	4	G2
61/w	79	1,5	12,1	14	G1
58/w	79	2,3	4,22	5,1	G2
65/w	74	1,4	2,31	5,3	G1
58/m	66	2,9	3,7	7,4	G1
81/w	63	2,3	2,3	4,9	G1
57/w	61	3	5,2	6	G2
63/w	59	1,8	1,61	6,2	G1
74/w	57	1,9	3,51	6	G2
74/w	51	3,2	1,39	9,7	G1
62/m	47	4,7	1,29	23,8	G1
74/w	42	3,9	1,58	10,9	G1

Zwei der Patienten des Gesamtkollektives erhielten eine osteoporosespezifische Therapie mit Bisphosphonaten (Tabelle 21).

Tab. 21: Patientenkollektiv mit Bisphosphonaten als osteoporosespezifischer Therapie.

Geschlecht/Alter	FGF-23	TRAP	PTH	BAP	CKD	Therapie
79/w	106	6,2	3,62	9,8	G2	Ibandronsäure
71/m	84	3,2	1,39	8,1	G2	Alendronsäure

Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Beziehung zwischen TRAP beziehungsweise PTH als Marker des Knochenumsatzes und FGF-23.

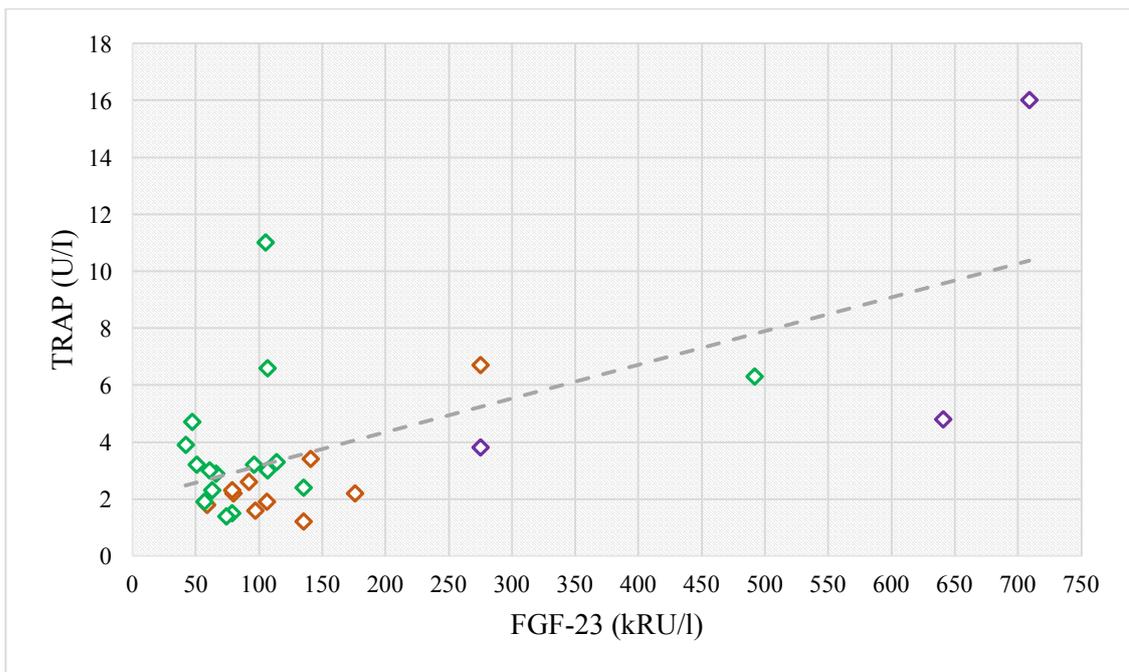


Abb.16: Patienten mit Denosumab Therapie, FGF-23 und TRAP Werten. Farbliche Hervorhebung der Markierung anhand des nachfolgenden Schemas: CKD Stadium G1= grün, G2 = braun, G3a/G3b = lila, G4 = rot.

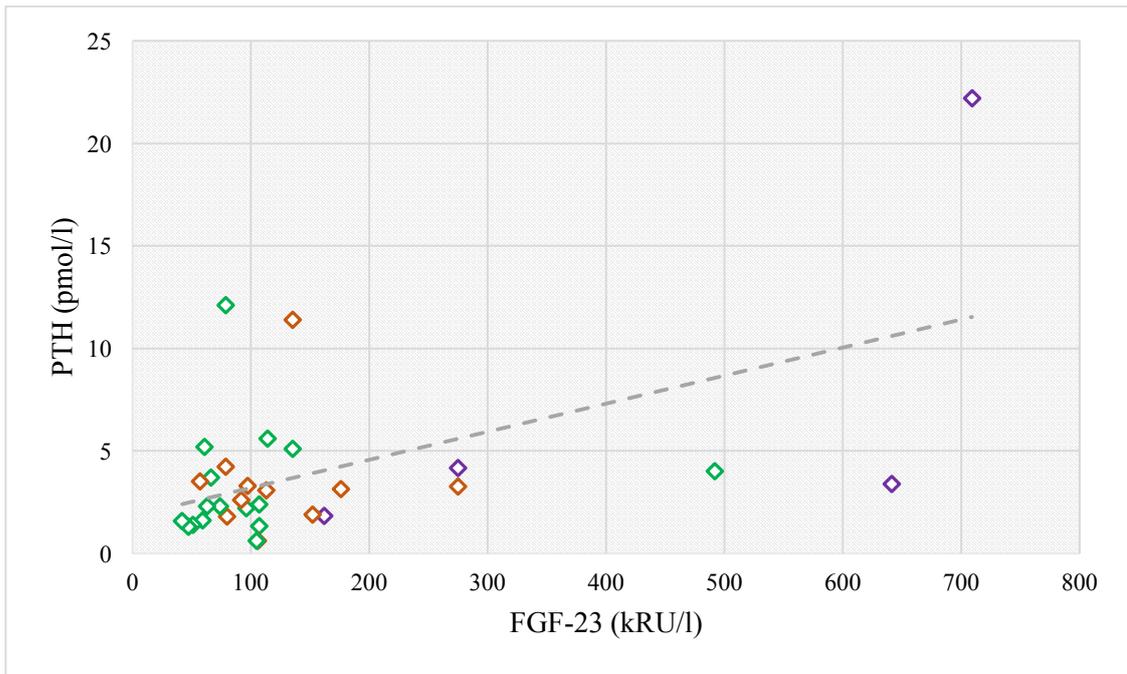


Abb.17: Patienten mit Denosumab Therapie, FGF-23 und PTH Werten. Farbliche Hervorhebung der Markierung anhand des nachfolgenden Schemas: CKD Stadium G1= grün, G2 = braun, G3a/G3b = lila, G4 = rot.

4.2.6 Erhöhte FGF-23 Spiegel und CKD Stadium

In nachfolgender Tabelle sind jene Patienten mit erhöhten FGF-23 Spiegeln und ihre jeweiligen CKD Werte als Maß ihrer Nierenfunktion dargestellt.

Tab. 22: Patientenkollektiv mit erhöhten FGF-23 Werten und errechneten eGFR Werten.

Alter/Geschlecht	FGF-23	Krea	eGFR	CKD Stadium
72/w	709	142	42	G3b
89/w	641	105	54,1	G3a
65/w	574	127	50,5	G3a
80/w	492	63	107,1	G1
82/w	275	103	57,8	G3a
82/w	275	87	71,2	G2
72/w	221	80	63	G2
73/m	211	201	27,5	G4
45/w	208	60	105,2	G1
64/m	185	97	71	G2
72/w	176	59	88,2	G2
65/w	169	69	105,6	G1
73/w	162	109	57,5	G3a
88/w	160	119	46,5	G3a
63/w	152	72	76,9	G2
76/w	141	89	72	G2
80/w	135	87	72	G2
68/w	135	67	108,2	G1
78/w	135	72	92,1	G2
65/w	129	100	72	G2
34/w	118	114	71,4	G2
73/w	114	69	100	G1
75/w	113	82	80,2	G2
61/w	112	76	96,8	G1

Von den vierundzwanzig Patienten mit erhöhten FGF-23 Werten haben lediglich sieben erhöhte Retentionswerte im Sinne einer CKD3a bis CKD4, die übrigen siebzehn Patienten liegen mit ihrer eGFR zwischen 63 bis 108,2 ml/min/KOF. Demnach wiesen trotz erhöhten FGF-23 Spiegeln mehr als 2/3 der Patienten weitestgehend unauffällige Nierenfunktionsparameter auf. Betrachtet man die Gruppe jener Patienten mit auffälligem FGF-23, aber weitestgehend unauffälliger eGFR (G1-G2), ergeben sich nachfolgende Auffälligkeiten: Von den zwölf Patienten mit jeweils einem vollständigen Datensatz finden sich fünf mit erhöhten TRAP Werten und zwei mit TRAP Werten im oberen Normbereich mit 4,0 U/l (Normwerte: 1,2-4,1 U/l). Ein Patient weist parallel zu einem erhöhten TRAP Wert auch einen erhöhten BAP Wert auf. Das PTH (Normwerte: 0,71-4,11 pmol/l) ist bei vier Patienten erhöht, wobei bei all diesen vier Patienten BAP und TRAP normwertig sind. Interessanterweise finden sich im

Studienkollektiv erst ab FGF-23 Werten von 160 (Normwerte < 110 kRU/l) eGFR Werte von < 70 ml/min/KOF.

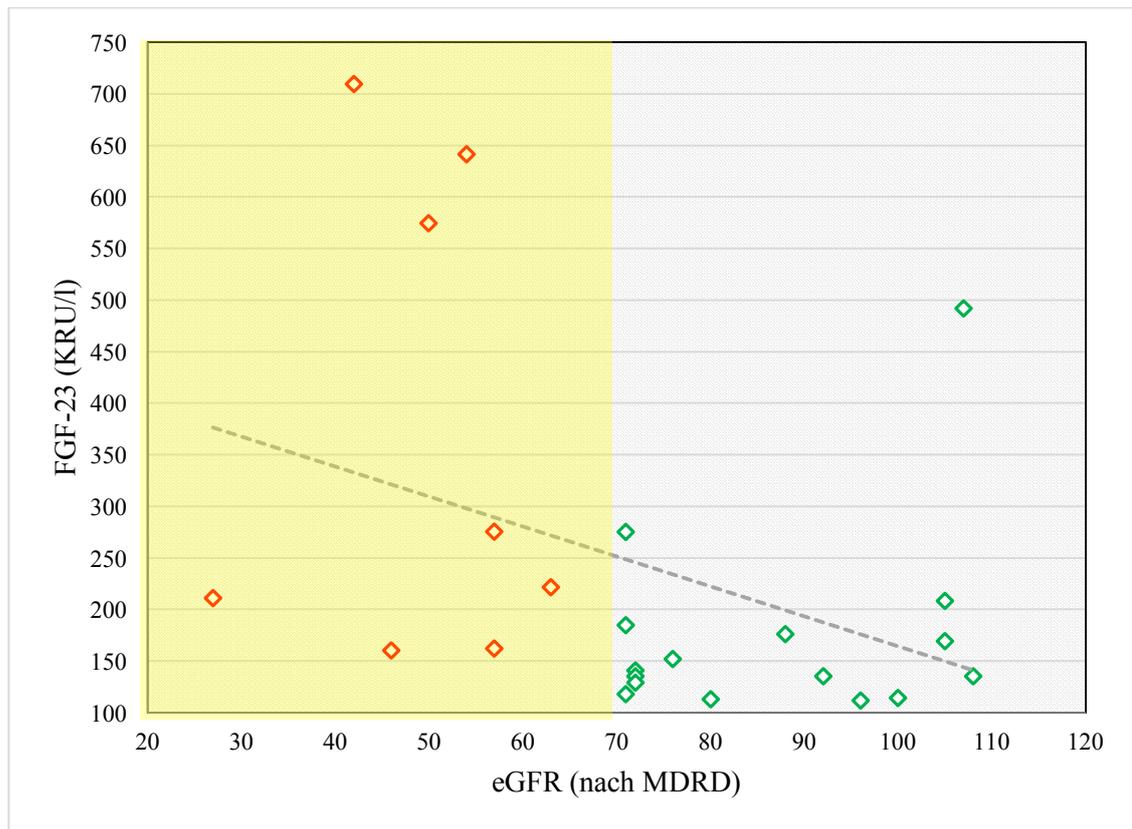


Abb.18: Patienten mit erhöhten FGF-23 und ihren jeweiligen eGFR Werten. Gelb unterlegt ab einer eGFR < 70 ml/min. nach MDRD.

Ab einer GFR < 70 ml/min. finden sich prozentual mehr stark erhöhte FGF-23 Werte (>300 kRU/l). Drei Patienten haben FGF-23 Werte > 400 kRU/l, wohingegen nur ein Patient mit einer guten Nierenfunktion einen FGF-23 Wert von > 400 kRU/l hat. Es zeigt sich somit ein leicht positiver Trend zu einer verschlechterten Nierenfunktion und erhöhten FGF-23 Werten (siehe Abbildung 18). Allerdings zeigt sich auch, dass zum einen bereits erhöhte FGF-23 bei noch normaler Nierenfunktion und zum anderen noch normale FGF-23 Spiegel trotz bereits erhöhten Nierenwerten vorliegen können.

Tab. 23: Patientenkollektiv mit erhöhten FGF-23 Werten im Stadium CKD G1 bis G2 inkl. der Knochenparameter TRAP, BAP und PTH.

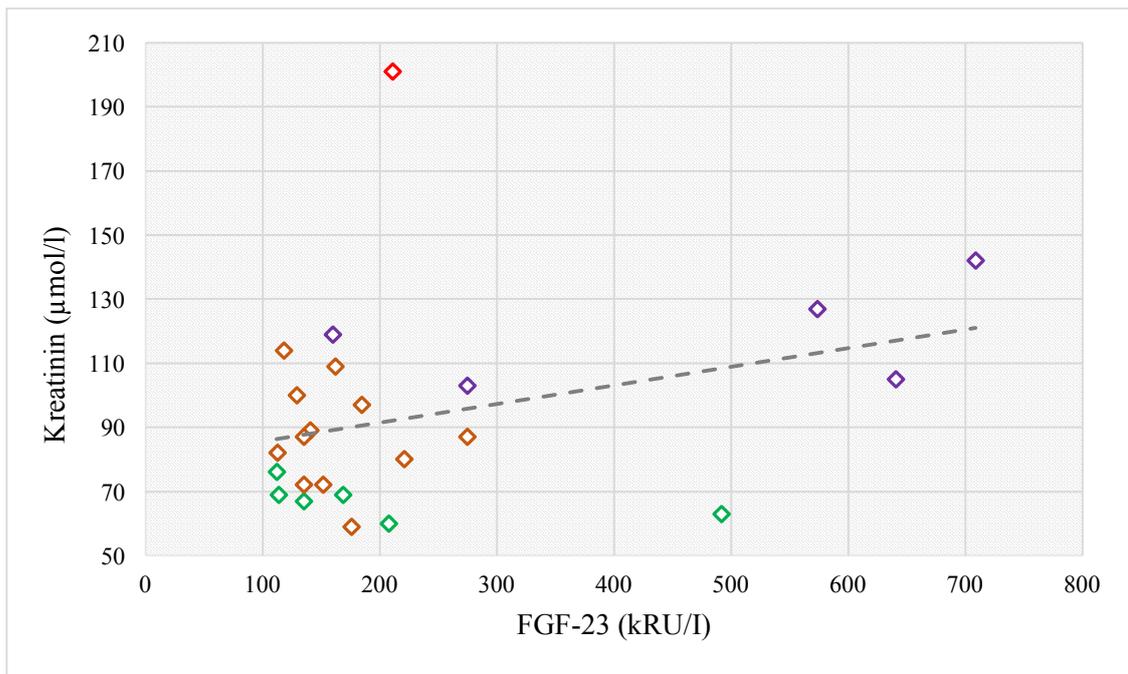
Alter/Geschlecht	FGF-23	eGFR	CKD	TRAP	BAP	PTH	Therapie
80/w	492	107,1	G1	6,3	44,6	4,01	Denosumab
82/w	275	71,2	G2	6,7	21,9	3,26	Denosumab
72/w	221	63	G2	4,0	5,6	0,97	Colecalciferol
64/m	185	71	G2	2,4	12	1,25	Bromocriptin
72/w	176	88,2	G2	2,2	15	3,14	Denosumab
80/w	135	72	G2	1,2	9,5	11,4	Denosumab
68/w	135	108,2	G1	5,1	14,6	2,6	Colecalciferol
78/w	135	92,1	G2	2,4	5,6	5,1	Denosumab
65/w	129	72	G2	5,4	17,3	1,62	Calcium
34/w	118	71,4	G2	3,5	12,2	13,6	Colecalciferol
73/w	114	100	G1	3,3	7,3	5,6	Denosumab
61/w	112	96,8	G1	4,0	10,6	2,34	Cabergolin

Betrachtet man weiter die endokrinologisch führenden Grunderkrankungen der Patienten, finden sich neun Patienten mit primärer oder sekundärer Osteoporose, eine Patientin mit einer Hyperprolaktinämie, ein Patient mit einem Makroprolaktinom und eine Patientin mit einem pHPT. Von den sechs Patienten mit Denosumab zeigen lediglich zwei leicht erhöhte Knochenstoffwechselfparameter als Ausdruck eines gesteigerten Knochenumsatzes.

Im Vergleich zur Tabelle 23 zeigt sich in der Tabelle 24 der Trend dazu, dass, wie zu erwarten, bei einer zunehmenden Einschränkung der Nierenfunktion auch der FGF-23 Spiegel ansteigt. Dies lässt sich auch in Abbildung 19 darstellen.

Tab. 24: CKD G3a bis G4 bei Patienten mit erhöhten FGF-23 Werten.

Alter/Geschlecht	FGF-23	eGFR	CKD	TRAP	BAP	PTH	Therapie
73/w	211	27,5	G4	4,5	14,7	17,1	Alendronsäure
72/w	709	42	G3b	16	25,3	22,2	Denosumab
65/w	574	50,5	G3a	3,3	14,1	1,99	Colecalciferol
89/w	641	54,1	G3a	∅	8	4,8	Denosumab
82/w	275	57,8	G3a	3,8	8,4	4,18	Denosumab
73/w	162	57,5	G3a	∅	∅	1,83	Denosumab
88/w	160	46,5	G3a	4,4	13	6,15	Colecalciferol



4.2.7 Erhöhte FGF-23 Werte und Calcium beziehungsweise Phosphat

In der nachfolgenden Subgruppe wurden die Serum-Calcium und Serum-Phosphatspiegel bei Patienten mit erhöhten FGF-23 Spiegeln betrachtet, zunächst tabellarisch dargestellt und nachfolgend graphisch in Bezug gesetzt auf die begleitenden CKD Stadien.

Es findet sich keine positive Korrelation zwischen FGF-23 und Phosphat, so dass sich vermuten lässt, dass bei dem gewählten Patientenkollektiv die phosphaturische Wirkung von FGF-23 ausreicht, um den Phosphatspiegel im Normbereich zu halten. Eine negative Korrelation zwischen FGF-23 und Phosphat lässt sich anhand der geringen Fallzahl nicht darstellen. Betrachtet man FGF-23 und die Calciumspiegel, zeigen sich diese bis auf zwei Ausnahmen im Normbereich, unabhängig von der Höhe des FGF-23. Tabelle 25 listet nachfolgend alle Patienten mit erhöhtem FGF-23 Werten inkl. ihrer jeweiligen Calcium- und Phosphatserumwerte auf. Graphisch untergliedert in Abbildung 20, die Korrelation zwischen erhöhten FGF-23 Werten und Calciumwerten beziehungsweise in Abbildung 21, die Korrelation zwischen erhöhten FGF-23 Werten und Phosphatwerten.

Tab. 25: Patientenkollektiv mit erhöhten FGF-23 Werten inkl. Calcium und Phosphatwerten.

Alter/Geschlecht	FGF-23	PO4	Ca
72/w	709	1,12	2,47
89/w	641	1,16	2,35
65/w	574	0,85	2,4
80/w	492	1,35	2,18
82/w	275	0,43	2,76
82/w	275	1,29	2,4
72/w	221	1,3	2,14
73/m	211	0,9	2,36
64/m	185	1,07	2,24
72/w	176	1,05	2,32
65/w	169	1,05	2,29
73/w	162	0,53	2,97
88/w	160	0,81	2,33
63/w	152	∅	2,36
76/w	141	1,12	2,28
80/w	135	0,67	2,66
68/w	135	1,11	2,48
78/w	135	1,11	2,33
65/w	129	0,89	2,34
34/w	118	0,76	2,23
73/w	114	0,95	2,42
75/w	113	1,22	2,27
61/w	112	∅	2,34

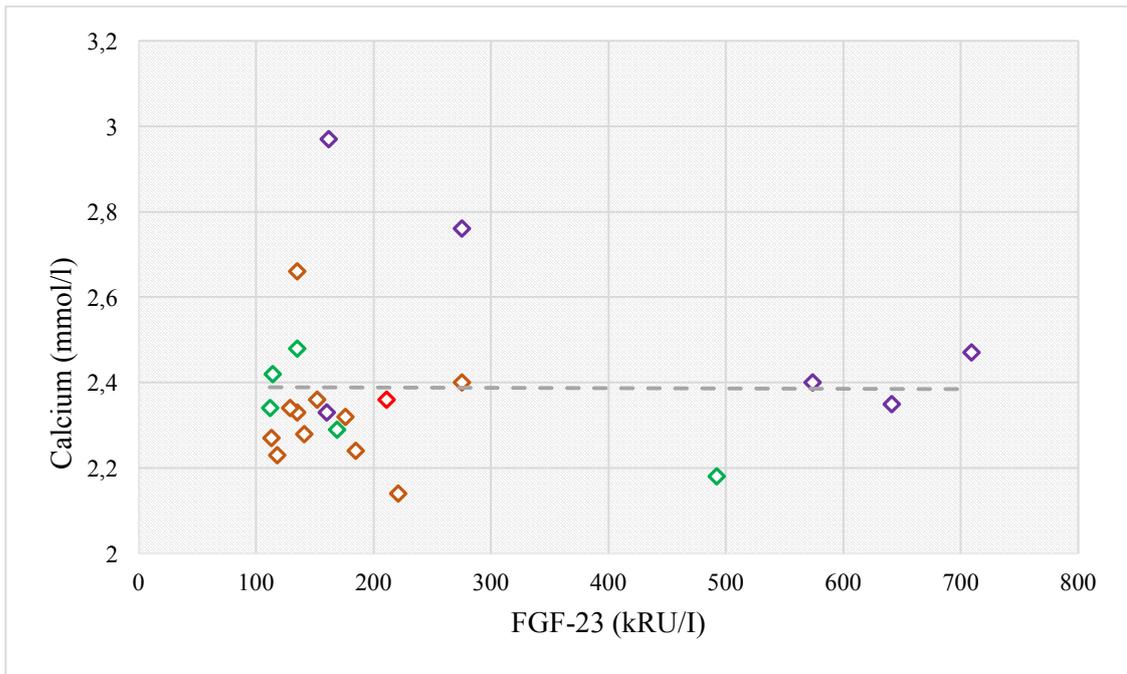


Abb.20: Patienten mit erhöhten FGF-23 Werten inkl. Calcium (Normwerte: 2,0-2,75 mmol/l). Farbliche Hervorhebung der Markierung anhand des nachfolgenden Schemas: CKD Stadium G1= grün, G2 = braun, G3a/G3b = lila, G4 = rot.

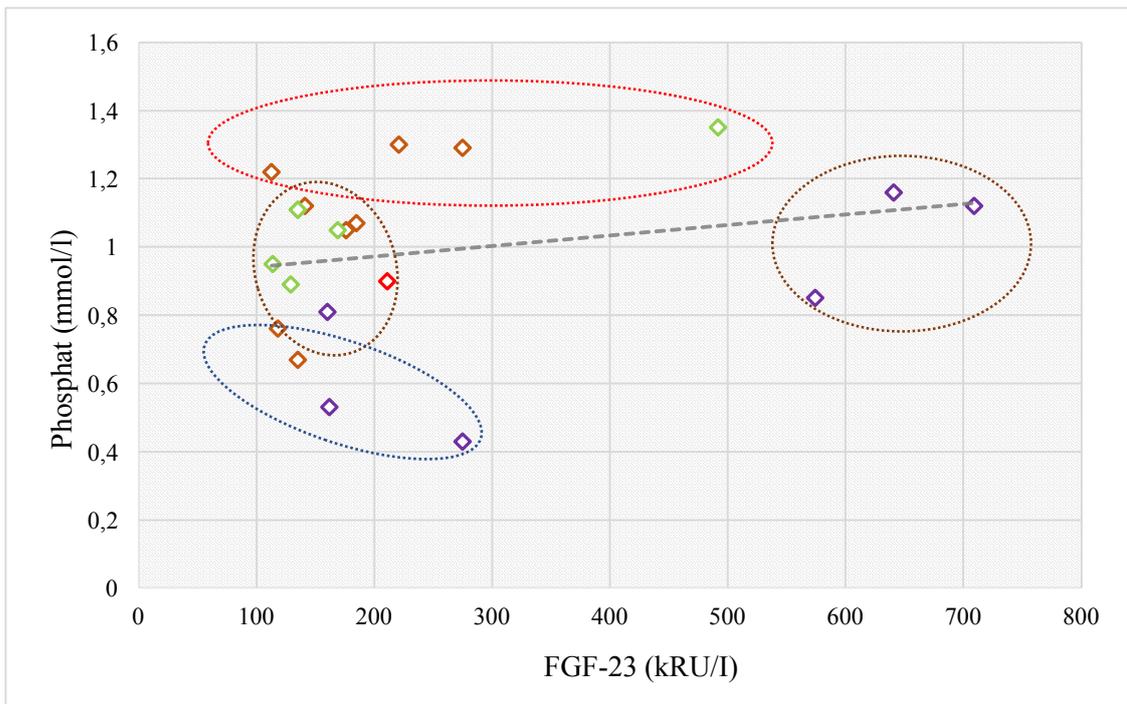


Abb.21: Patienten mit erhöhten FGF-23 Werten inkl. Phosphat (Normwerte: 0,8-1,14 mmol/l). Farbliche Hervorhebung der Markierung anhand des nachfolgenden Schemas: CKD Stadium G1= grün, G2 = braun, G3a/G3b = lila, G4 = rot. Wolkenformen: braun: noch normale Phosphatwerte; rot: erhöhte Phosphatwerte; blau: erniedrigte Phosphatwerte.

In den beiden Untergruppen, Patienten mit erhöhtem FGF-23 Spiegel inklusive Serumphosphatwerten beziehungsweise Patienten mit erhöhtem FGF-23 Spiegel inklusive

Serumcalciumwerten, finden wir in der graphischen Aufarbeitung der Daten keine Korrelation zwischen Calcium und FGF-23. So scheint zumindest in dem vorliegenden Patientenkollektiv Calcium kein Regulator der FGF-23 Homöostase zu sein. Hochnormale und erhöhte Phosphatspiegel finden sich hingegen, wie zu erwarten, häufiger assoziiert mit erhöhten FGF-23 Spiegel. Bei den vier Patienten mit einer Hyperphosphatämie zeigte sich hingegen eine weite Spannbreite der FGF-23 Spiegel zwischen minimal 113 bis maximal 492 kRU/l. Die drei Patienten mit den höchsten FGF-23 Spiegel zeigten alle ein CKD Stadium 3 und Phosphatspiegel im Normbereich, wenn auch im oberen.

4.2.8 Erhöhte FGF-23 Spiegel, Osteoporosetherapie und Knochenumsatzparameter

Abschließend wurden drei Gruppen gegenübergestellt: in Gruppe 1 Patienten unter Denosumab Therapie, in der Gruppe 2 Patienten mit einem Bisphosphonat als osteoporosespezifischer Therapie und in Gruppe 3 jene Patienten ohne osteoporosespezifischer Therapie, also mit einer reinen Basistherapie, jeweils inklusive der Knochenumsatzparameter.

In Tabelle 26 finden sich Patienten mit einer Denosumab Therapie und ihren jeweiligen Knochenumsatzparametern, graphisch aufgearbeitet in der anschließenden Abbildung 22.

Tab. 26: TRAP, BAP und PTH bei Patienten mit Osteoporose und einer Denosumab Therapie.

Alter/Geschlecht	TRAP	PTH	BAP
72/w	16	22,2	25,3
89/w	4,8	3,392	8
80/w	6,3	4,01	44,6
82/w	6,7	3,26	21,9
82/w	3,8	4,18	8,4
72/w	2,2	3,14	15
73/w	∅	1,83	∅
63/w	∅	1,89	∅
76/w	3,4	∅	10,7
80/w	1,2	11,4	9,5
78/w	2,4	5,1	5,6
73/w	3,3	5,6	7,3
75/w	∅	3,09	∅
74/w	3	2,39	7
57/w	6,6	1,34	7,1
65/m	1,9	0,62	4
69/w	11	0,63	28,9
67/m	1,6	3,3	4,4
60/w	3,2	2,2	9,7
77/w	2,6	2,61	4,1
61/m	2,2	1,8	4
61/w	1,5	12,1	14
58/w	2,3	4,22	5,1
65/w	1,4	2,31	5,3
58/m	2,9	3,7	7,4
81/w	2,3	2,3	4,9
57/w	3	5,2	6
63/w	1,8	1,61	6,2
74/w	1,9	3,51	6
74/w	3,2	1,39	9,7
62/m	4,7	1,29	23,8
74/w	3,9	1,58	10,9

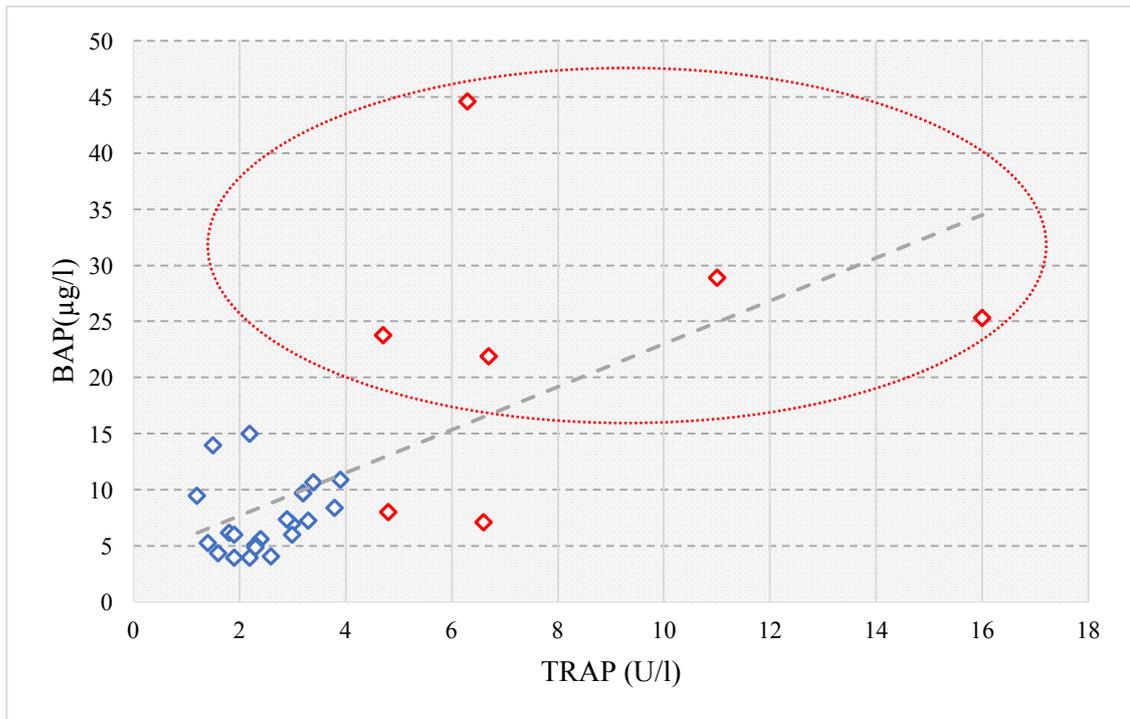


Abb.22: Patienten unter Behandlung mit Denosumab und ihren jeweiligen TRAP und BAP Werten. Alkalische Knochenphosphatase (BAP) $\mu\text{g/l}$; NB: prämenopausal 4,9-26,6, postmenopausal 5,5-24,4, m 5,5-22,6. Knochen saure Phosphatase (TRAP) in U/l; NB 1,2-4. Farbliche Markierung: Rot: TRAP Werte oberhalb der Norm. Rote Wolke = erhöhte BAP Werte.

Zwei Patienten erhielten eine Therapie mit Bisphosphonaten, die dazugehörigen Knochenumsatzparameter finden sich in Tabelle 27 und in Tabelle 28 jene der drei Patienten mit einer reinen Basistherapie bei vorbeschriebener Osteoporose als führend endokrinologische Grunderkrankung.

Tab. 27: TRAP, BAP und PTH bei Patienten mit Osteoporose und einer Bisphosphonat Therapie.

Geschlecht/Alter	TRAP	PTH	BAP
79/w	6,2	3,62	9,8
71/m	3,2	1,39	8,1

In dem Studienkollektiv erhalten zwei Patienten bei diagnostizierter Osteoporose eine laufende Bisphosphonattherapie. Bei der 79-jährigen Patientin ist die TRAP mit 6,2 U/l erhöht.

Tab. 28: TRAP, BAP und PTH bei Patienten mit Osteoporose und einer reinen Basistherapie.

Alter/ Geschlecht	TRAP	PTH	BAP
77/w	3,6	1,53	9,8
68/w	5,1	2,6	14,6
34/w	3,5	13,6	12,2

Bei den drei Patientinnen mit bekannter Osteoporose und einer reinen Basistherapie mit Vitamin D liegen alle Knochenmarker – bis auf eine leichte Erhöhung der TRAP in einem Fall - im Normbereich.

4.3 Kasuistiken

4.3.1 Kasuistik 1

Es handelte sich um eine 80 Jahre alte Patientin mit der Diagnose einer manifesten Osteoporose mit Zustand nach multiplen Wirbelkörperfrakturen als führend endokrinologische Grunderkrankung. Der FGF-23 Spiegel liegt mit 492 kRU/l deutlich oberhalb des Normbereiches von < 110 kRU/l. Die errechnete eGFR liegt bei 107,1 ml/min/KOF nach MDRD, womit eine unauffällige renale Funktion vorliegt. TRAP und BAP sind mit 6,3 U/l beziehungsweise 44,6 µg/l erhöht. Erwähnenswert vor allem die BAP, welche alters- und geschlechtsadjustiert nahezu verdoppelt ist. Als weitere Diagnosen finden sich ein Morbus Waldenström mit nachgewiesenen Kälteantikörpern. Ende 2016 manifestierte sich dann erstmalig eine Herzinsuffizienz, klinisch im Sinne einer NYHA III, interpretiert als Folge einer vorliegenden Anämie bei Morbus Waldenström. In den folgenden Monaten ist die Patientin wiederholt in stationärer beziehungsweise ambulanter Vorstellung bei transfusionspflichtiger autohämolytischer Anämie. Im Oktober 2017 finden sich erstmalig erhöhte Kreatininwerte im Sinne einer CKD 2. Die Therapie der Osteoporose erfolgt symptomatisch, als Basistherapie erhält die Patientin Colecalciferol und als spezifische Therapie zunächst eine Bisphosphattherapie und im weiteren Verlauf Denosumab halbjährlich. Ab Ende 2017 dominieren dann primär die kardiovaskulären Entgleisungen, präsentiert als wiederkehrende global kardiale Dekompensationen und einem erstmalig dokumentierten Vorhofflimmern. In der transthorakalen Echokardiographie findet sich u.a. eine schwere Aortenklappenstenose mit hochgradiger Stenose (PPG/MPG 98/63 mmHg, Vmax. 5 m/s). Die Retentionswerte sind Ende 2017 dann fortschreitend verschlechternd im Sinne einer CKD 3-4. Zusammenfassend findet sich somit bereits lange vor einer messbaren Einschränkung der renalen Funktion ein deutlich erhöhter FGF-23 Spiegel; es ist davon auszugehen, dass die schwere AKS bereits längere Zeit vorbestehend war.

4.3.2 Kasuistik 2

In der zweiten Kasuistik handelt es sich um eine 72 Jahre alte Patientin mit endokrinologisch führendem Hyperaldosteronismus bei Nebennierenrindenadenom rechts (29x18 mm) unter laufender Mineralrezeptorantagonisten-Therapie mittels Spironolacton. Daneben besteht eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit einer errechneten eGFR von 42 ml/min/KOF nach MDRD. Als weitere internistische Erkrankungen finden sich unter anderem eine 1-Gefäß KHK mit Zustand nach NSTEMI, ein persistierendes Vorhofflimmern, eine leichtgradige Aortenklappenstenose, eine arterielle Hypertonie, eine Hyperlipidämie sowie ein Diabetes mellitus Typ 2b (OAD und insulingeführt). Paraklinisch auffällig neben den erwähnt erhöhten Retentionswerten ist ein FGF-23 von 709 kRU/l, ein erniedrigtes 25-OH Vitamin D3 von 14 µg/l (Normbereich 30-70); die TRAP ist mit 16,1 U/l fast vierfach oberhalb des oberen Normwertes erhöht und auch das Parathormon (intakt) ist mit 22,2 pmol/l deutlich erhöht (Normbereich: 0,71-4,11). Als medikamentöse Therapie der Osteoporose erhielt die Patientin Colecalciferol und Denosumab. Die BAP, Calcium und Phosphat liegen im Normbereich.

5 Diskussion

Die Calcium-Phosphat-1,25 Vitamin D-PTH-FGF-23 Achse ist ein Regelkreis mit positiven und negativen Feedback Mechanismen. Der Phosphatstoffwechsel spielt sich vornehmlich zwischen den beiden Hormonen FGF-23 und PTH ab, wobei die Niere als das entscheidende Organ zur Phosphatelimination fungiert. Die Beurteilung der Fähigkeit der Nieren, dieser Aufgabe gerecht zu werden, erfolgt über die Betrachtung der eGFR. Wir wissen, dass FGF-23 in seiner Ausschüttung durch hohe Phosphatspiegel stimuliert wird und durch niedrige Phosphatspiegel gehemmt wird (*Shirley et al., 2010; Bacchetta et al., 2019; Valentin et al., 2013*).

Die Frage war, ob es Hinweise darauf gibt, dass FGF-23 als systemischer Knochenmarker im klinischen Alltag bei einem heterogenen Patientenkollektiv mit unterschiedlichen metabolischen Knochenkrankungen und weitestgehend normaler bis leicht eingeschränkter Nierenfunktion einen Zusatznutzen zu den bereits etablierten Knochenumsatzparametern liefern kann. Insgesamt fand sich keine ausgeprägte Korrelation zum Phosphat. Hier ist zu berücksichtigen, dass die untersuchten Patienten primär wegen einer Osteoporose in der Ambulanz vorstellig wurden und es sich eben nicht um ein primär nephrologisches Kollektiv handelte.

Aus der bisherigen Studienlage ist bekannt, dass die FGF-23 Spiegel in frühen Stadien der CKD ansteigen und über eine vermehrte renale Ausscheidung von Phosphat den Serumphosphatspiegel im Normbereich halten. Die vorliegenden Daten bzw. Korrelationen zwischen FGF-23 und Serumphosphat sind mit dieser Sichtweise gut vereinbar. Die Daten unterstützen zudem die Theorie, dass es erst bei einer deutlichen Verschlechterung der Nierenfunktion (in der Regel ab CKD Stadium IV) zu einem Serumphosphatanstieg trotz stark erhöhter FGF-23 Spiegel kommt (*Pande et al., 2006, Seiler et al., 2013*). Aufgrund der geringen Fallzahl und der primär nierengesunden Population kann die vorliegende Studie keine eindeutigen Aussagen dazu machen, ab welchem Grad der Niereninsuffizienz die Phosphatspiegel regelhaft ansteigen. Interessante Beziehungen ergeben sich aber aus den Beobachtungen einzelner Fälle. Ein 53 jähriger männlicher Patient mit einer eGFR von 24.8 ml/min/KOF (Tabelle 8) aufgrund einer herdförmig vernarbenden mesangioproliferativen Glomerulonephritis (Nierenbiopsie Prof. Dr. Wiech, Uniklinik Hamburg) wies einen erhöhten Serumphosphatspiegel von 1.72 mmol/l auf und zeigte, entgegen unserer Erwartungen, mit 25 kRU/l einen auffällig erniedrigten FGF-23 Spiegel. Außer Pravastatin und Metoprololsuccinat nahm der Patient keine weiteren Medikamente ein. Es ist durchaus denkbar, dass sich die Niereninsuffizienz so akut einwickelt hatte, dass sich die Produktion von FGF-23 noch am Anfang der Stimulation befand (*Ito et al., 2007*).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag auch ein Vitamin D Mangel vor. Dieser Patient befindet sich heute als Dialysepatient im KfH-Nierenzentrum Lutherstadt Wittenberg.

Interessant sind in diesem Zusammenhang drei weitere Patienten des Studienkollektivs: Fall 1 weiblich, 72 Jahre, FGF-23 Spiegel von 709 kRU/l und einem Phosphatspiegel von 1,12 mmol/l (CKD 3b), Fall 2 männlich, FGF-23 Spiegel von 641 kRU/l und einem Phosphatspiegel von 1,16 mmol/l (CKD 3a) und Fall 3 weiblich, FGF-23 Spiegel von 574 kRU/l und einem Phosphatspiegel von 0,85 mmol/l (CKD 3a). In allen drei Fällen liegt bereits eine fortgeschrittene Einschränkung der Nierenfunktion vor, mit mindestens 5-facher Erhöhung der FGF-23 Spiegel. Als Folge der FGF-23 Aktivierung finden sich normale beziehungsweise niedrig normale Phosphatspiegel. Hier lässt sich der phosphaturische Effekt von FGF-23 aufzeigen. Erst ab einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion ist dann ab einem bestimmten Punkt der Nierenfunktionseinschränkung von einem frustranen Anstieg der FGF-23 Spiegel auszugehen. Die Hyperphosphatämie ist dann nicht mehr aufzuhalten und die FGF-23 Spiegel zeigen einen massiven Anstieg, wie wir es von Dialysepatienten kennen (*Pande et al., 2006*).

Ob erniedrigte Phosphatspiegel mit einer Hemmung der FGF-23 Sekretion, also parallel erniedrigten FGF-23 Spiegeln assoziiert sind, lässt sich aufgrund der geringen Fallzahl (Tabelle 12 und 13) nicht sagen. Im Kollektiv mit erniedrigten Serumphosphatwerten (0,46 bis 0,79 mmol/l) zeigt sich ein negativer Trend zwischen Phosphat und FGF-23 Werten. Dies könnte bedeuten, dass FGF-23 bei noch genügender Anzahl funktionierender und wahrscheinlich hyperfiltrierender Nephronen am Anfang eine überschießende Phosphatausscheidung bewirken kann. Eine 82 jährige Osteoporosepatientin mit einer eGFR von 57,8 ml/min/KOF, einem leicht erhöhten intakten PTH von 4,18 pg/ml und einem normalen Vitamin D Spiegel (33 µg/l) zeigte ein leicht erhöhtes FGF-23 von 275 kRU/l (Tabelle 25). Wie erwartet war das Serumphosphat mit 0,43 mmol/l erniedrigt, der Calciumspiegel jedoch mit 2,76 mmol/l erhöht. Bei einer weiteren Patientin mit postmenopausaler Osteoporose fand sich eine ähnliche Konstellation (Tabelle 25): 73 Jahre, FGF-23: 162 kRU/l, Phosphat: 0,53 mmol/l, Calcium: 2,97 mmol/l. Bei dieser Patientin war der Vitamin D Spiegel und das PTH normwertig. In beiden Fällen war es nur durch die Bestimmung von FGF-23 möglich, den niedrigen Phosphatspiegel einzuordnen.

In der Zusammenschau der Daten zeigt sich die aus anderen Untersuchungen bereits bekannte negative Korrelation zwischen FGF-23 und der Nierenfunktion. Die oben genannten Einzelfälle demonstrieren die starke individuelle Variabilität. Bei nicht erklärter Hypophosphatämie kann die Bestimmung von FGF-23 einen diagnostischen Zusatzwert aufweisen. Weitere prospektive Untersuchungen an größeren Kollektiven bei Patienten mit rasch progredienter

Niereninsuffizienz sind notwendig, um die Kinetik der FGF-23 Veränderungen und die Auswirkungen auf den Knochen besser zu verstehen.

Die Bestimmung von Knochenmarkern wie BAP und TRAP-5b wird seit Jahren in der klinischen Routine eingesetzt. Die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie weisen auf eine positive Korrelation zwischen dem osteoklastenspezifischen Knochenmarker TRAP-5b und FGF-23 hin. Ähnliche Assoziationen zeigen sich zwischen PTH und FGF-23 sowie zwischen der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP) und FGF-23. Die Zahl der untersuchten Patienten ist zu gering, um hier ein Signifikanzniveau zu erreichen. Die bisherigen Daten zu FGF-23 und Knochenstoffwechselfparametern weisen aber darauf hin, dass bei erhöhtem Knochenabbau, bei dem unter anderem auch erhebliche Mengen von Phosphat freigesetzt werden, die Synthese von FGF-23 induziert wird. Die Betrachtung einzelner Patienten unserer Studie zeigt unterschiedliche Ursachen des Knochenabbaus. Neben der Osteoporose kann ein Hyperparathyreoidismus sowie auch ein Vitamin D Mangel zum Knochenabbau führen. Die Behandlung dieser Patienten beinhaltete neben Vitamin D entweder Bisphosphonate oder Denosumab. Insbesondere bei Patienten mit „high turnover“ Osteoporose und Niereninsuffizienz kann die Bestimmung von FGF-23 zusätzliche Informationen liefern. Aus klinischen Studien ist bekannt, dass die Therapie mit Vitamin D Metaboliten die FGF-23 Spiegel erhöht (z.B. Calcitriol) während die Gabe des Calcimimetikums Cinacalcet (bei renalem HPT beziehungsweise primärem HPT) den Spiegel erniedrigt (*Kamelian et al., 2017; Sprague et al., 2015*). Dies zeigt, dass neben der klinischen Diagnose und den Knochenmarkern auch die Art der medikamentösen Therapie in die Betrachtung des FGF-23 Spiegels mit einfließen sollte. Da erhöhte FGF-23 auch mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert sind, stellt sich die Frage, ob insbesondere beim Monitoring einer Vitamin D Therapie (z.B. natives und aktives Vitamin D₃), die eine vermehrte Phosphatrückresorption im Darm stimuliert, die Bestimmung von FGF-23 Spiegel zum Therapiemonitoring sinnvoll sein könnte. Bis heute ist nicht zweifelsfrei geklärt, ob Vitamin D FGF-23 auch direkt stimuliert. Entsprechend den aktuell gültigen Empfehlungen erfolgte bei allen Patienten ein Ausgleich der Vitamin D Spiegel in einen Zielbereich zwischen 30 und 40 µg/l. Die Korrelationen zwischen 25-OH Vitamin D₃ Spiegeln und FGF-23 sind komplex und im Einzelfall auch von der Dauer und Dosierung der Vitamin D Therapeutika abhängig. Auch die Gabe von Cinacalcet oder Denosumab kann die FGF-23 Spiegel beeinflussen.

In einzelnen Kasuistiken konnte der diagnostische Stellenwert der FGF-23 Bestimmung exemplarisch herausgearbeitet werden. In der 1. Kasuistik zeigt sich bereits deutlich vor einer messbaren Einschränkung der renalen Funktion ein deutlich erhöhter FGF-23 Spiegel. Die

nachfolgenden kardiovaskulären Komplikationen sind eindrucksvoll. In dem vorliegenden Fall kann zumindest eine Assoziation zwischen erhöhten FGF-23 Werten und einem fortgeschrittenen kardiovaskulären Grundleiden vermutet werden. Der Phosphatspiegel lag zum Zeitpunkt der FGF-23 Bestimmung im Normbereich. In der 2. Kasuistik fallen neben den erhöhten FGF-23 Spiegeln die stark erhöhten TRAP Werte sowie das erhöhte PTH auf. Im Kapitel 1.1 wurde auf die Zusammenhänge zwischen erhöhten FGF-23 Spiegeln, einer bestehenden CKD und einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bereits eingegangen (*Isakova et al., 2011; Kendrick et al., 2011; Fliser et al., 2007*).

Der Stellenwert der etablierten Knochenmarker TRAP und BAP für das Therapiemonitoring von Patienten mit unterschiedlichen metabolischen Osteopathien wird heute allgemein anerkannt (*Moe et al., 2009; Jehle, 2017*). An einem Beispiel eines Patienten aus der Ambulanz soll dies noch vertiefend erläutert werden. Anhand der Bestimmung spezifischer Knochenparameter lässt sich, vor allem bei anders nicht zu erklärendem Therapieversagen, eine Therapieadhärenz überprüfen. In dem vorliegenden Fall handelt es sich um eine 61 Jahre alte Patientin der endokrinologischen Ambulanz mit einer Osteoporose und einem Hyperaldosteronismus (Therapie mit Spironolacton). Die Osteoporosetherapie wurde nach jahrelanger Gabe von Bisphosphonaten auf das osteoanabole Teriparatid (PTH-1-34) umgestellt. Unter der Therapie mit Teriparatid stellt sich eine deutliche Erhöhung des Knochenumsatzes ein, der durch ansteigende Werte für TRAP und BAP nachweisbar ist. In einer elektiven Kontrolle fanden sich nun, wider Erwarten, abfallende TRAP 5b und BAP Werte. In diesem Fall ist somit zunächst von einer fehlenden Adhärenz auszugehen. Erst nachdem eine sichere und konsequente Einnahme gewährleistet scheint, sollte eine weitere Kontrolle der relevanten Parameter erfolgen und gegebenenfalls die Umstellung der laufenden osteoporosespezifischen Therapie in Erwägung gezogen werden. Für die Bestimmung von FGF-23 liegen derzeit keine Daten im Hinblick auf die Nutzung dieses Parameters im Therapiemonitoring vor.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Daten der Pilotstudie zeigen, dass FGF-23 für einzelne Patienten durchaus von diagnostischer Relevanz sein kann. In der klinischen Routine ist die Bestimmung von etablierten Biomarkern des Knochenstoffwechsels bis heute nicht durch das Budget abgebildet, so dass der Einsatz von FGF-23 in der Praxis zurückhaltend erfolgen sollte.

6 Zusammenfassung

Die Osteoporose ist die führende metabolische Knochenerkrankung des höheren Lebensalters. In den aktuellen Leitlinien des DVO spielen klinische Risikofaktoren eine zunehmend größere Rolle, sowohl im Hinblick auf die Diagnostik als auch die Therapie der verschiedenen Formen der Osteoporose. Neben verschiedenen Ko-Morbiditäten weisen diese Patienten häufig eine Einschränkung der Nierenfunktion auf.

Die Entdeckung des phosphatsenkenden Hormons FGF-23 und das zunehmende Verständnis von dessen Rolle im Calcium-Phosphat Stoffwechsel eröffnet ganz neue Einblicke in das Verständnis der komplexen pathophysiologischen Vorgänge metabolischer Osteopathien. FGF-23 gehört zur Klasse der Wachstumsfaktoren und wird im Knochen bei ansteigenden Phosphatspiegeln vermehrt gebildet. An der Niere wirkt FGF-23 phosphaturisch. Durch ansteigende FGF-23 Spiegel gelingt es auch bei nachlassender Nierenfunktion möglichst lange ein Ansteigen des Serumphosphats zu vermeiden. In einer Vielzahl von Studien konnten signifikante Korrelationen zwischen FGF-23 Spiegeln, Phosphatwerten und der kardiovaskulären Mortalität von Patienten mit und ohne Niereninsuffizienz aufgezeigt werden. Studien zur Rolle von FGF-23 im Knochenstoffwechsel liegen nur vereinzelt vor.

Ziel der durchgeführten Untersuchung war es, bei Patienten mit Osteoporose und noch weitestgehend erhaltener Nierenfunktion die mögliche diagnostische Bedeutung von FGF-23 im Vergleich zu etablierten Knochenmarkern wie Knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und der Tartrat-resistenten alkalischen Phosphatase Isoform 5b (TRAP-5b) zu betrachten.

In einer prospektiven Pilotstudie wurden 55 Patienten mit metabolischen Osteopathien (überwiegend Osteoporose) aus der endokrinologischen Ermächtigungssprechstunde von Prof. Dr. Jehle untersucht. Neben den klinischen Daten und den routinemäßig bestimmten Laborparametern (Calcium, Phosphat, Kreatinin, eGFR, PTH, 25-OH-Vitamin D3, BAP, TRAP-5b) wurde FGF-23 einmalig mit einem spezifischen ELISA gemessen. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Daten der Pilotstudie zeigen, dass FGF-23 für einzelne Patienten von diagnostischer Relevanz sein kann. Insbesondere erniedrigte Phosphatspiegel können durch die Messung von FGF-23 besser eingeordnet werden. Die weitere Erforschung von FGF-23 und dessen Rolle für den Knochenstoffwechsel erscheint vielversprechend.

7 Literaturverzeichnis

Allard L, Demoncheaux N, Machuca-Gayet I, Georgess D, Coury-Lucas F, Jurdic P, Bacchetta J (2015) Biphasic Effects of Vitamin D and FGF23 on Human Osteoclast Biology. *Calcif Tissue Int.* 97(1):69-79. doi: 10.1007/s00223-015-0013-6

Andrukhova O, Smorodchenko A, Egerbacher M, Streicher C, Zeitz U, Goetz R, Shalhoub V, Mohammadi M, Pohl EE, Lanske B, Erben RG (2014) FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J.* 33:229-246. doi: 10.1002/embj.201284188

Bacchetta J, Bardet C, Prie D (2019) Physiology of FGF23 and overview of genetic diseases associated with renal phosphate wasting. *Metab: Clin Exp (Article in Press)* doi: 10.1016/j.metabol.2019.01.006

Bergwitz C, Jüppner H (2010) Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D and FGF 23. *Annu Rev Med.* 61:91-104. doi: 10.1146/annurev.med.051308.111339

Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK (1998) Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis.* 31:607-617. doi: 10.1053/ajkd.1998.v31.pm9531176

Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423(6937):337-342. doi: 10.1038/nature01658

Clinkenbeard EL, Cass TA, Ni P, Hum JM, Bellido T, Allen MR, White KE (2016) Conditional deletion of murine FGF23: Interruption of the normal skeletal responses to phosphate challenge and rescue of genetic hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 31:1247-1257. doi: 10.1002/jbmr.2792

David V, Martin A, Isakova T, Spaulding C, Qi L, Ramirez V, Zumbrennen-Bullough KB, Sun CC, Lin HY, Babitt JL, Wolf M (2016) Inflammation and functional iron deficiency regulate fibroblast growth factor 23 production. *Kidney Int.* 89:135-146. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2015.290>

Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM, Aguilon-Prada R, Lincoln J, Hare JM, Mundel P, Morales A, Scialla J, Fischer M, Soliman EZ, Chen J, Go AS, Rosas SE, Nessel L, Townsend RR, Feldman HI, St John Sutton M, Ojo A, Gadegbeku C, Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Tiemann K, Brand M, Hill JA, Moe OW, Kuro-O M, Kusek JW, Keane MG, Wolf M (2011) FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 121:4393-4408. doi: 10.1172/JCI46122

Fliser D, Kollerits B, Neyer U, Ankerst DP, Lhotta K, Lingenhel A, Ritz E, Kronenberg F (2007) Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 18(9):2600-2608. doi: 10.1681/ASN.2006080936

Fournier A, Oprisiu R, Hottelart C, Yverneau PH, Ghazali A, Atik A, Hedri H, Said S, Sechet A, Rasolombololona M, Abighanem O, Sarraj A, El Esper N, Moriniere P, Boudailliez B, Westeel P-F, Achard J-M, Pruna A (1998) Renal osteodystrophy in dialysis patients: diagnosis and treatment. *Artif Organs.* 22:530-557. doi: 10.1046/j.1525-1594.1998.06198.x

Freake HC, Spanos E, Eisman JA, Galasko CS, Martin TJ, MacIntyre I (1980) Specific binding of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ in the VX2 carcinoma. *Biochem Biophys Res Com.* 97(4):1505-1511. doi: 10.1016/S0006-291X(80)80036-2

- Gattineni J, Alphonse P, Zhang Q, Mathews N, Bates CM, Baum M (2014) Regulation of renal phosphate transport by FGF23 is mediated by FGFR1 and FGFR4. *Am J Physiol Renal Physiol.* 306:F351–F358. doi: 10.1152/ajprenal.00232.2013
- Goldring SR (2003) Inflammatory mediators as essential elements in bone remodeling. *Calcif Tissue Int.* 73(2):97-100. doi: 10.1007/s00223-002-1049-y
- Goodman WG (2003) Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 18(3 Supplement):1112-1118. doi: 10.1093/ndt/gfg1002
- Goodman WG (2005) Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients Who Have Chronic Kidney Disease. *Med Clin North Am.* 89(3):631-647. doi: 10.1016/j.mcna.2004.12.005
- Hadjidakis DJ, Androulakis II (2006) Bone remodeling. *An N Y Acad Sci.* 1092: 385-96. doi: 10.1196/annals.1365.035
- Holecki M, Chudek J, Owczarek A, Olszanecka-Glinianowicz M, Bozentowicz-Wikarek M, Dulawa J, Mossakowska M, Zdrojewski T, Skalska A, Wiecek A (2015) Inflammation but not obesity or insulin resistance is associated with increased plasma fibroblast growth factor 23 concentration in the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 82:900–909. doi: 10.1111/cen.12759
- Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *New Engl J Med.* 357(3):266–281. doi: 10.1056/NEJMra070553
- HOM sweet HOME: Heterogeneity of monocytes in subjects who undergo elective coronary angiography – The Homburg evaluation. Klinikum für Innere Medizin III, Universitätsklinikum des Saarlande Prof. Dr. med. Gunnar Heine. http://www.uks.eu/de/einrichtungen/kliniken_institute/medizinische_kliniken/innere_medizin_iv/forschung/ag_1/studien/hom_sweet_home/
- Hrusaka KA, Teitelbaum SL (1995) Renal osteodystrophy. *New Engl J Med.* 333:166-174. doi: 10.1056/NEJM199507203330307
- Isakova T, Xie H, Yang W et al. (2011) Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *J Am Med Assoc.* 305:2432-2439. doi: 10.1001/jama.2011.826
- Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, Takeda S, Suzuki H, Yamashita T, Fujita T (2007) Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans. *J Bone Miner Metab.* 25(6):419-422. doi: 10.1007/s00774-007-0779-3
- Jehle PM (2017) Update Knochenstoffwechsel bei Niereninsuffizienz: „High-“, und „Low-turnover“- Osteodystrophie. *Nephrologe* 12:162-167. doi: 10.1007/s11560-017-0142-1
- Kamelian T, Saki F, Jeddi M, Dabbaghmanesh MH, Omrani GHR (2018) Effekt of Cholecalciferol therapy on serum FGF23 in vitamin D deficient patients: a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest.* 41(3):299-306. doi: 10.1007/s40618-017-0739-2
- Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS, Greene T, Roberts WL, Smits G, Chonchol M (2011) FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 22:1913-1922. doi: 10.1681/ASN.2010121224
- Khosravi A, Cutler CM, Kelly MH, Chang R, Royal RE, Sherry RM, Wodajo FM, Fedarko NS, Collins MT (2007) Determination of the elimination half-life of fibroblast growth factor-23. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:2374-2377. doi: 10.1210/jc.2006-2865

- Krieger NS, Culbertson CD, Kyker-Snowman K, Bushinsky DA (2012) Metabolic acidosis increases fibroblast growth factor 23 in neonatal mouse bone. *Am J Physiol Renal Physiol.* 303:F431–F436. doi: 10.1152/ajprenal.00199.2012
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI (1997) Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390:45-51. doi: 10.1038/36285
- Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M (2006) Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *klotho*. *J Biol Chem.* 281:6120-6123. doi: 10.1074/jbc.C500457200
- Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Many T (2010) PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am J Physiol Renal Physiol.* 299: F882–F889. doi:10.1152/ajprenal.00360.2010
- Liu S, Tang W, Zhou J, Stubbs JR, Luo Q, Pi M, Quarles LD (2006) Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D. *J Am Soc Nephrol.* 17:1305–1315. doi: 10.1681/ASN.2005111185
- Liu SY, Zhang DD, Wu YF, Luo HH, Jiang GM, Xu Y, Wu Y, Xia X, Wei W, Hu B, Hu P (2018) Fibroblast growth factor-23 may serve as a novel biomarker for renal osteodystrophy progression. *Int J Mol Med.* 43(1):535-546. doi: 10.3892/ijmm.2018.3934
- Llach F, Velasquez Forero F (2001) Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis.* 38(5 Supplement 5):S20-S33. doi: 10.1053/ajkd.2001.28113
- Lopez I, Rodriguez-Ortiz ME, Almaden Y, Guerrero F, Montes de Oca A, Pineda C, Shalhoub V, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E (2011) Direct and indirect effects of parathyroid hormone on circulating levels of fibroblast growth factor 23 in vivo. *Kidney Int.* 80:475–482. doi: 10.1038/ki.2011.107
- Manelli F, Giustina A (2000) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Trends Endocrinol Metab.* 11(3):79-85. doi: 10.1016/S1043-2760(00)00234-4
- Marsell R, Grundberg E, Krajsnik T, Mallmin H, Karlsson M, Mellström D, Orwoll E, Ohlsson C, Jonsson KB, Ljunggren Ö, Larsson TE (2008) Fibroblast growth factor-23 is associated with parathyroid hormone and renal function in a population-based cohort of elderly men. *Eur J Endocrinol.* 158(1):125-129. doi: 10.1530/EJE-07-0534
- Martin A, David V, Quarles LD (2012) Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways. *Physiol Rev.* 92:131–155. doi: 10.1152/physrev.00002.2011
- Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G (2006) Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 69(11):1945-1953. doi: https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000414
- Moe SM et al. (2009) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) *Kidney Int.* 76(113 Supplement): S1-S130

- Nabeshima Y (2008) The discovery of alpha-Klotho and FGF23 unveiled new insight into calcium and phosphate homeostasis. *Cell Mol Life Sci.* 65:3218–3230. doi: 10.1007/s00018-008-8177-0
- Nasrallah MM, El-Shehaby AR, Salem MM, Osman NA, El Sheikh E, Sharaf El Din UAA (2010) Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is independently correlated to aortic calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 25:2679-2685. doi: 10.1093/ndt/gfq089
- Noordzij M, Korevaar JC, Boeschoten EW, Dekker FW, Bos WJ, Krediet RT (2005) The kidney disease outcomes quality initiative (K/DOQI) guideline for bone metabolism and disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 46:925-932. doi: 10.1053/j.ajkd.2005.08.013
- Obermayer-Pietsch B, Schwetz V (2016) Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung. *Z Rheumatol.* 75(5):451-458. doi: 10.1007/s00393-016-0083-5
- Pande S, Ritter CS, Rothstein M, Wiesen K, Vassiliadis J, Kumar R, Schiavi SC, Slatapolsky E, Brown AJ (2006) FGF-23 and sFRP-4 in chronic kidney disease and post-renal transplantation. *Nephron Physiol.* 104(1):23-32. doi: 10.1159/000093277
- Potthoff MJ, Kliewer SA, Mangelsdorf DJ (2012) Endocrine Fibroblast Growth Factors 15/19 and 21: from feast to famine. *Genes Dev.* 26:312–324. doi: 10.1101/gad.184788.111
- Seiler S, Lucisano G, Ege P, Fell LH, Rogacev KS, Lerner-Gräber A, Klingele M, Ziegler M, Fliser D, Heine GH (2013) Single FGF-23 Measurement and Time-Averaged Plasma Phosphate Levels in Hemodialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 8(10):1764-1772. doi: 10.2215/CJN.13021212
- Shidara K, Inaba M, Okuno S, Yamada S, Imanishi Y, Yamakawa T, Ishimura E, Nishizawa Y (2008) Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients. *Calcif Tissue Int.* 82(4):278-287. doi: 10.1007/s00223-008-9127-4
- Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T (2004) Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest.* 113(4):561–568. doi: 10.1172/JCI19081
- Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T (2001) Cloning and characterisation of FGF 23 as a causative factor of tumor induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 98:6500-6505. doi: 10.1073/pnas.101545198
- Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T (2002) Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 143(8):3179-3182. doi: 10.1210/endo.143.8.8795
- Shirley DG, Faria NJR, Unwin RJ, Dobbie H (2010) Direct micropuncture evidence that matrix extracellular phosphoglycoprotein inhibits proximal tubular phosphate reabsorption. *Nephrol Dial Transplant.* 25(10):3191-3195. doi: 10.1093/ndt/gfq263
- Sprague SM, Wetmore JB, Gurevich K, Da Roza G, Buerkert J, Reiner M, Goodman W, Cooper K (2015) Effekt of Cinacalcet and Vitamin D Analogs on Fibroblast Growth Factor-23 during the Treatment of Secondary Hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 10(6):1021-1030. doi: 10.2215/CJN.03270314

- Stubbs J, Liu S, Quarles LD (2007) Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dialysis*. 20:302–308. doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00308.x
- Tang KT, Capparelli C, Stein JL, Stein GS, Lian JB, Huber AC, Braverman LE, DeVito WJ (1996) Acidic fibroblast growth factor inhibits osteoblast differentiation in vitro: altered expression of collagenase, cell growth-related, and mineralization-associated genes. *J Cell Biochem*. 61(1):152-166. doi: 10.1002/(SICI)1097-4644(19960401)61:1<152::AID-JCB16>3.0.CO;2-Q
- Teerapornpantakit J, Wongdee K, Krishnamra N, Charoenphandhu N (2016) Expression of osteoclastogenic factor transcripts in osteoblast-like UMR-106 cells after exposure to FGF-23 or FGF-23 combined with parathyroid hormone. *Cell Biol Int*. 40(3):329-340. doi: 10.1002/cbin.10573
- Udell JA, Morrow DA, Jarolim P, Sloan S, Hoffman EB, O'Donnell TF, Vora AN, Omland T, Solomon SD, Pfeffer MA, Braunwald E, Sabatine MS (2014) Fibroblast growth factor-23, cardiovascular prognosis, and benefit of angiotensin-converting enzyme inhibition in stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 63(22):2421-2428. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.026
- Udell JA, O'Donnell T, Morrow D, Jarolim P, Omland T, Sloan S, Pfeffer M, Braunwald E, Sabatine M (2012) Association of Fibroblast growth factor (FGF)-23 Levels with risk of cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 59 (13 Supplement):E1480. doi: 10.1016/S0735-1097(12)61481-8
- Valentin D, Dai B, Martin A, Huang J, Han X, Quarles LD (2013) Calcium Regulates FGF-23 Expression in Bone. *Endocrinology* 154(12): 4469-4482. doi: 10.1210/en.2013-1627
- Wetmore JB, Quarles LD (2009) Calcimimetics or Vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nat Clin Pract Nephrol*. 5:24-33. doi: 10.1038/ncpneph0977
- Wetmore JB, Santos PW, Mahnken JD, Krebill R, Menard R, Gutta H, Quarles LD (2011) Elevated FGF23 levels are associated with impaired calcium-mediated suppression of PTH in ESRD. *J Clin Endocrinol Metab*. 96(1):E57-64. doi: 10.1210/jc.2010-1277
- White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, Speer MC, Econs MJ, Lorenz-Depiereux B, Grabowski M, Meitinger T, Strom TM (2000) Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Gen*. 26:345–348. doi: 10.1038/81664
- Yamashita T, Yoshioka M, Itoh N (2000) Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 277(2):494-498. doi: 10.1006/bbrc.2000.3696
- Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Yaman H, Kilic S, Demirkaya E, Eyiletten T, Caglar K, Oguz Y, Vural A, Yenicesu M, Zoccali C (2010) FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int*. 78: 679-685. doi: 10.1038/ki.2010.194

8 Thesen

1. FGF-23 steigt bei abnehmender Nierenfunktion an.
2. Niedrige Phosphatspiegel sind durch erhöhte FGF-23 Spiegel erklärbar.
3. Bei erhöhten Phosphatspiegeln wird eine Erhöhung der FGF-23 Spiegel erwartet.
4. Die Korrelationen zwischen Calcium, Vitamin D3 und FGF-23 sind komplex und können beim vorliegenden Studiendesign nur beschreibend gewürdigt werden.
5. FGF-23 ist als Knochenmarker im Vergleich zur Aussagekraft den etablierten Markern unterlegen.
6. Der Einfluss von osteotropen Medikamenten wie Bisphosphonaten, Vitamin D und Denosumab auf die FGF-23 Spiegel kann durch das Studiendesign nicht beurteilt werden.
7. Bei einzelnen Patienten kann die Bestimmung von FGF-23 zusätzlich diagnostische Informationen liefern.

9 Selbständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel: „FGF-23 als Knochenmarker bei metabolischen Osteopathien“ selbstständig und ohne Hilfe Dritter verfasst und bei der Erstellung keine anderen als die genannten Hilfsmittel verwendet habe.

Göttingen, den 10 September 2019

Oliver Dietrich

10 Erklärung über frühere Promotionsversuche

Hiermit versichere ich, dass ich keine anderweitige Promotionsarbeit angefertigt habe. Eine frühere Promotionsarbeit an der FU Berlin bei Prof. Dr. Lammers wurde durch den Weggang des Betreuers im Jahr 2006 abgebrochen.

Göttingen, den 10 September 2019

Oliver Dietrich

11 Lebenslauf

Persönliche Daten	
Name	Oliver Dietrich
Geburtsdatum	22.05.1977
Geburtsort	Göttingen
Familienstand	Verheiratet, 3 Kinder
Nationalität	Deutsch

Schulbildung	
1984 bis 1986	Leineberg Grundschule, Göttingen
1986 bis 1988	Indien, Auroville (Tamil Nadu), International Transition Highschool
1988 bis 1997	Georg-Christoph-Lichtenberg-Gesamtschule, Göttingen

Hochschulbildung	
1999 bis 2011	FU Berlin Humanmedizin
2006 bis 2009	Philosophie, FU Berlin und Universität Göttingen
2011	Approbation als Arzt

Ärztliche Ausbildung	
2018	Fachkunde Radiologie
2018	Facharzt für Innere Medizin
2019	Zusatzweiterbildung Suchtmedizinische Grundversorgung
2020	Zusatzweiterbildung Geriatrie

Ärztliche Tätigkeit	
2012 bis 2018	Assistenzarzt in der Klinik für Innere Medizin I mit den Schwerpunkten Angiologie, Endokrinologie, Diabetologie, Geriatrie, Nephrologie und Pneumologie (Chefarzt Prof. Dr. P. Jehle), Ev. Krankenhaus Paul Gerhardt Stift, Lutherstadt Wittenberg, Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin im November 2018
2018 bis heute	Oberarzt für Geriatrie, St. Martini Krankenhaus, Duderstadt
März 2019	Vorstellung erster Ergebnisse auf dem DVO Kongress in Frankfurt (Main)
2020	Publikation im © Georg Thieme Verlag Osteologie 2020; 29(01): 21-30 DOI: 10.1055/a-1069-3998

13 Danksagung

Besonders möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Jehle für die Möglichkeit bedanken, eine Dissertation in seiner Abteilung anfertigen zu können. Seine Unterstützung bei der Patientenrekrutierung, der Datenerhebung und Datenauswertung, seine stets motivierende Art haben mir sehr geholfen die Arbeit neben meiner Facharztausbildung zum Internisten fertigzustellen. Durch die Arbeit konnte ich profunde Einblicke in die Diagnostik und Behandlung der Osteoporose gewinnen, die mir heute in meiner Tätigkeit als Oberarzt in einer geriatrischen Klinik sehr nützlich sind.

Mein ausdrücklicher Dank gilt allen untersuchten Patienten sowie dem Personal der Ambulanz ohne die diese Arbeit gar nicht hätte realisiert werden können.

Frau Dr. med. Juliane Böttcher Lorenz und Herrn Dr. med. Rainer Dannenberg vom MVZ-Labor Dessau danke ich sehr herzlich für die Bereitstellung des FGF-23 Assay und die Messung der Proben. Herr Maik Keil vom Labor Wittenberg hat mir durch seine logistische Unterstützung sehr geholfen. Auch ihm gilt mein ausdrücklicher Dank.

Zu guter Letzt bedanke ich mich bei meiner Ehefrau und bei meinen beiden Kindern für ihre Geduld und ihr Verständnis. Meiner Mutter danke ich für die Durchsicht des Textes.