

Fortschritt in der Frakturrisikovorhersage durch die Kombination von DXA und TBS iNsight™



Frakturrisiko besser erkennbar durch neue Technik für Knochenstrukturuntersuchung

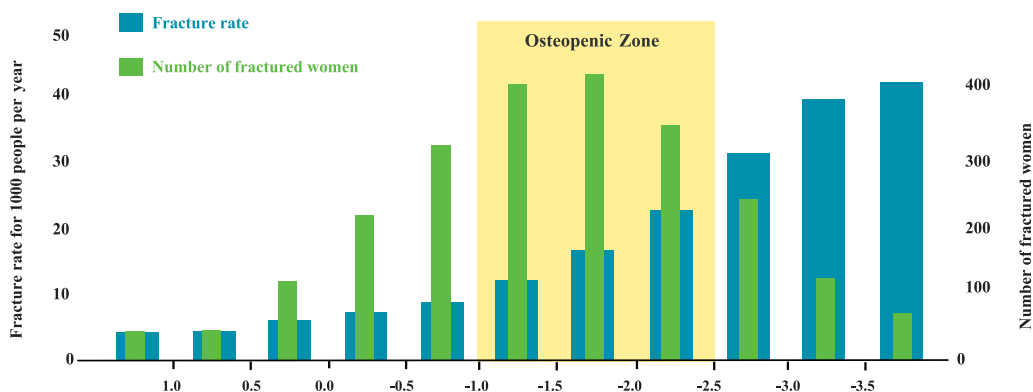
Einführung

Die Weltgesundheitsorganisation definiert Osteoporose als stumme Krankheit, gekennzeichnet durch verminderte Knochenmasse (Knochendichte) und geschädigte Mikroarchitektur des Knochengewebes, mit der Folge eines erhöhten Frakturrisikos¹. Weltweit betrifft Osteoporose rund 200 Millionen Frauen und führt jährlich zu fast 9 Millionen Frakturen^{2,3}. Global erleiden eine von drei Frauen und einer von fünf Männern über 50 Jahre eine Fraktur durch Osteoporose^{4,5} mit anschließender Verschlechterung der Lebensqualität und einer überdurchschnittlichen Sterblichkeitsrate (bei Hüftfrakturen >20% im ersten Jahr)^{6,7}.

DXA-Knochendichtemessung ist präzise, schmerzfrei und weithin ohne weiteres verfügbar. Aus diesen Gründen hat sich die DXA zum allgemein akzeptierten Standardverfahren für Osteoporosediagnose entwickelt. Die mit dieser Methode durchgeführte Knochendichtemessung liefert mit Hilfe von Röntgenstrahlen mit zwei verschiedenen

Energieniveaus quantitative Information zur Knochendichte. Nachweislich korrelieren diese Daten mit dem Frakturrisiko.

Obwohl die mit DXA gemessene Knochenmineraldichte (BMD) eine bedeutende Bestimmungsgröße für die Knochenstärke und das Frakturrisiko darstellt, ist ebenso bekannt, dass über 50 % der Frakturvorkommnisse bei Patienten durch DXA-Werte als nicht „osteoporös“ klassifiziert werden (Abb. 1)⁸. Dies bedeutet, dass außer der Knochenmineraldichte noch weitere Faktoren sowohl die Knochenstärke als auch das Bruchrisiko bestimmen, darunter die zur Grunddefinition der Osteoporose enthaltene Schädigung der Mikrostruktur des Knochengewebes. Weiterhin wird das Bruchrisiko durch skeletteigene und andere Faktoren wie Knochengeometrie, Mikroschädigungen, Mineralgehalt, Knochenerneuerung, Alter, Familiengeschichte und Sturzgefahr bestimmt⁹.



Source: Siris et al. Arch Intern Med. 2004; 164:1108-1112 – The NORA cohort

Abb.1 : Über 50 % der osteoporotischen Frakturen treten bei Patienten auf, welche nicht in der Osteoporose-Kategorie eingeordnet sind.

TBS iNsight™ ein neues Hilfsmittel zur Identifizierung von Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko

TBS iNsight™ ist ein Softwareprogramm, welches auf vorhandene DXA-Scanner installiert werden kann. Es ist eine einfache, rasche und reproduzierbare Methode, um das Frakturrisiko basierend auf einer Bestimmung der Knochenstruktur (ein Index korrelierend zur Knochenmikroarchitektur) zusätzlich zur Risikobestimmung durch DXA-Knochenmineraldichte und klinische Risikofaktoren einzuschätzen^{10,11}. Das Ergebnis wird als Trabecular Bone Score (TBS) ausgedrückt.

Funktionsweise

TBS ist eine strukturelle Kennzahl, welche die Abweichungen der Graustufen der einzelnen Pixel im DXA-Bild der Lendenwirbelsäule auswertet und einen indirekten Index für trabekuläre Mikroarchitektur bietet. Vereinfacht könnte das TBS-iNsight-Prinzip mit einer Luftbildaufnahme eines Waldes verglichen werden. Zwar löst keine dieser Ansichten stark genug auf, um einzelne Trabekel (DXA-Scan) oder Bäume (Luftaufnahme des Waldes) zu erkennen, Bereiche geringer Spongiosasubstanz, vergleichbar mit Lichtungen im Wald sind jedoch klar erkennbar (Abb. 2)¹².

Für die Trabekulärwertbestimmung bedeutet das, dass es bei einer in eine Ebene projizierten Spongiosaaufnahme bei den Pixeln eine hohe Graustufenvariation mit geringer Amplitude gibt. Im Gegensatz zeigt die 2D-Projektion einer porösen Spongiosa eine geringere Anzahl von Graustufenwechseln, jedoch mit größeren Stufensprüngen (Abb. 3). Aus dem Variogramm des jeweiligen

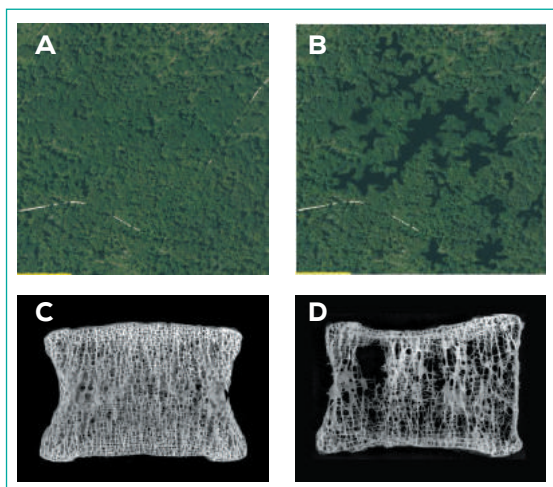


Abb. 2: Waldaufnahmen ohne (A) und mit (B) Lichtungen, analog zu dichter (C) und poröser (D) Knochenstruktur

Bildes, d. h. aus jeweils der Summe der Graustufenunterschiede zwischen Bildpunkten in einem bestimmten Abstand zum Quadrat, lässt sich in

den 2D-Bildern die 3D-Struktur abschätzen. Die Bestimmung des Trabekulärwerts wurde aus experimentellen Variogrammen von 2D-Projektionen abgeleitet. Der Wert wird als die Steigung der bilogarithmischen Darstellung des 2D-Variogramms berechnet, wobei die Steigung die Rate der Amplitudenveränderungen der Graustufen angibt. Steiler Anstieg des Variogramms mit hohem TBS-Wert deutet auf gute Knochenstruktur hin, während geringere TBS-Werte auf schlechte Knochenstruktur hinweisen.

TBS iNsight™ fügt sich nahtlos in vorhandene GE Lunar- und Hologic-Scanner ein (Tab. 1). Die gleichzeitig mit der DXA durchgeführte Untersuchung verlängert die Scanzeit nicht und bedeutet keine zusätzliche Strahlungsbelastung. Nach Abschluss des normalen DXA-Wirbelsäulenscan liegen die TBS Ergebnisse automatisch binnen Sekunden vor.

Mit dem TBS iNsight™ ist auch die Analyse älterer DXA-Scans möglich, wobei diese jedoch mit dem selben Gerät gemacht worden sein müssen. Dadurch ist zur Leistungsbewertung von TBS an Patienten mit vorangegangenen DXA-Untersuchungen ein großer Datenbestand erfassbar.

Tab. 1: TBS-taugliche DXA-Geräte

Hologic:

- Horizon™ (A,C,W,Ci,Wi)
- Discovery™(A,C,W,Ci,Wi)
- Delphi™ (A,C,W,SL)
- QDR 4500™ (A,C,W,SL)

GE Lunar:

- Prodigy™(alle Modelle)
- iDXA™(alle Modelle)
- Nicht geeignet für DPX™
- Nicht geeignet für Explorer™

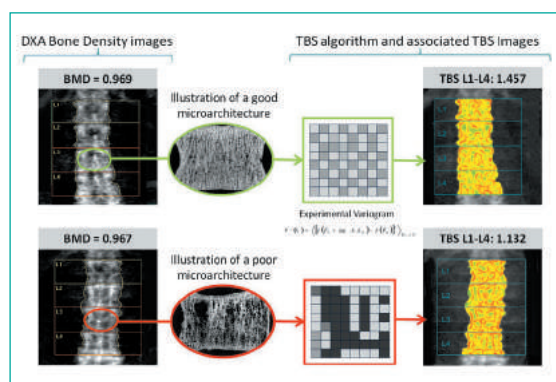


Abb. 3: Algorithmus der TBS-Wert-Berechnung durch Analyse der räumlichen Anordnung der Bildpunktintensität entsprechend den Unterschieden zwischen der Röntgenabsorptionsleistung eines osteoporotischen Knochens und derjenigen einer gesunden Spongiosa⁷.

Klinische Bewertung von TBS iNsight™

TBS iNsight™ wurde in mehr als 100 peergeprüften Publikationen weltweit an mehr als 75.000 Patienten untersucht. Einige der wichtigsten Ergebnisse wurden praktischerweise erst vor kurzem als Übersicht zusammengestellt und von mehreren international anerkannte Knochenspezialisten veröffentlicht^{1,2,13,Table2}:

- in mehreren Studien wurde über die kurzfristige Reproduzierbarkeit von TBS-Bestimmungen berichtet, wobei die Werte von 1,1 bis 1,9 % C.V. reichten¹²
- TBS ergibt bei Frauen nach der Menopause und bei Männern mit vorangegangenen Fragilitätsbrüchen geringere Werte als bei Personen ohne Frakturen
- TBS-Ergebnisse erwiesen sich als unbeeinflusst durch vorhandene Osteophyten, einem üblichen Artefakt in Patienten in der späten Postmenopause und mit Osteoarthritis¹⁴
- TBS ergänzt sich mit Daten, die aus DXA-Messungen an der Lendenwirbelsäule zur Verfügung stehen
- bei Frauen mit Fragilitätsbrüchen, jedoch ohne Hinweis auf Osteoporose oder sogar Osteopenie durch DXA, waren die TBS-Werte geringer
- TBS sagt Frakturrisiken bei Frauen nach der Menopause genauso gut wie LWS-BMD-Messung voraus
- TBS kann Ärzten bei der Überwachung von Reaktionen auf Therapien hilfreich sein
- TBS ist mit Knochenbruchgefahr in Personen mit Bedingungen, die mit reduzierter Knochenmasse oder Knochenqualität in Verbindung stehen, assoziiert¹³

Eine Übersicht über die wesentlichen Studien, auf denen die Übersicht basiert, zeigt Tab. 2.

Journal	Article Title	Authors	Cohort	Key Findings
Journal of Bone Mineral Research 2011	Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: The Manitoba Study	Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD	29.407 Frauen über 4,7 Jahre, rückschauende Analyse der TBS-Werte	<ol style="list-style-type: none"> 1. TBS sagt Frakturen genauso gut voraus wie Lendenwirbel- BMD , in Kombination besser als die jeweiligen Einzelmessungen ($p < 0,001$) 2. Inkrementelle Verbesserung in der kombinierten Leistung von BMD und TBS blieb auch nach Anpassung an Mehrzahl klinischer Risikofaktoren signifikant
Journal of Bone Mineral Research 2014	Trabecular bone score (TBS) predicts vertebral fracture over 10 years independently of bone density in Japanese women: The Japanese Population-based Osteoporosis (JPOS) Cohort Study	Iki M, Tamaki J, Kadowaki E, Sato Y, Dongmei N, Winzenrieth R, Kagamimori S, Kagawa Y, Yoneshima H	665 Frauen, Beobachtungszeitraum: 10 Jahre Alle Patienten: VFA+ DXA+TBS	<ol style="list-style-type: none"> 1. Niedriger TBS wird unabhängig von BMD und klinischen Risikofaktoren mit einem höheren 10-Jahres-Risiko für vertebrale Frakturen assoziiert. 2. TBS könnte die Frakturrisikobewertung im klinischen Bereich effektiv verbessern
Bone 2013	Added value of trabecular bone score to bone mineral density for prediction of osteoporotic fractures in post menopausal women: The OPUS Study	Briot K, Paternotte S, Kolta S, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Glüer C, Roux C	Untergruppe von 1.077 Frauen über 55 Jahre, ursprünglich erfasst in 5 Zentren über 6 Jahre mit nachfolgenden inzidenten Brüchen	<ol style="list-style-type: none"> 1. TBS war bei der Vorhersage von inzident klinischen osteoporotischen Brüchen deutlich leistungsfähiger als BMD 2. Bei radiographischen vertebrale Frakturen waren TBS und LS-BMD in der Vorhersage ähnlich leistungsfähig, aber Kombination von TBS und LS-BMD ergab Verbesserungen gegenüber LS-BMD alleine.
Osteoporosis International 2014	TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis	Kolta S, Briot K, Fechtenbaum J, Paternotte S, Armbrecht G, Felsenberg D, Glüer C, Eastell R, Roux C	1.254 Frauen in der Menopause ($66,7 \pm 7,1$ Jahre) einschl. 727 mit nachfolgender 6-jähriger Beobachtung	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bei Frauen nach der Menopause führt Osteoarthritis der LWS zu erhöhtem LS-BMD. Im Gegensatz dazu wird TBS von Osteoarthritis der LWS nicht beeinflusst.
Journal of Bone Mineral Research 2015	A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its interaction with FRAX	McCloskey E, Odén A, Harvey N, Leslie W, Hans D, Johansson H, Barkmann R, Boutroy S, Brown J, Chapurlat R, Elders P, Fujita Y, Glüer C, Goltzman D, Iki M, Karlsson M, Kindmark A, Kotowicz M, Kurumatani N, Kwok T, Lamy O, Leung J, Lippuner K, Ljunggren Ö, Lorentzon M, Mellström D, Merlijn T, Oei L, Ohlsson C, Pasco J, Rivadeneira F, Rosengren B, Sornay-Rendu E, Szulc P, Tamaki J, Kanis J	14 prospektiven Kohorten; 17.809 Männer und Frauen von 50 Jahre alt mit 6,7-jähriger Beobachtung	<ol style="list-style-type: none"> 1. TBS kann osteoporotische Brüche unabhängig von FRAX™ und BMD (jede Typ von Frakturen, jede Geschlecht) vorhersagen. 2. TBS verbessert die Vorhersage des FRAX-Frakturrisikos. 3. TBS kann als FRAX-Modifikator benutzt werden. 4. TBS Grenzwerte sind identisch für Männer und Frauen: tiefer TBS Grenzwert 1.230 und hoher TBS Grenzwert 1.310.
Bone 2015	Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice	Harvey NC, Glüer CC, Binkley N, McCloskey EV, Brandi M-L, Cooper C, Kendler D, Lamy O, Laslop A, Camargos BM, Reginster J-Y, Rizzoli R, Kanis JA	Review of TBS literature - several cohorts	A consensus report of a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) Working Group
Journal of Clinical Densitometry 2015	Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score	Barbara C. Silva, Susan B. Broy, Stephanie Boutroy, John T. Schousboe, John A. Shepherd, and William D. Leslie	Review of TBS literature - several cohorts	2015 ISCD Official Positions

Tab. 2: Übersicht über die klinischen Studien zur Bewertung von TBS iNsight™

Mögliche Interpretationen der Ergebnisse von TBS iNsiGht™ und Patientenbeurteilung

Die TBS-Werte werden gleichzeitig mit dem normalen DXA-Ausdruck für die Lendenwirbelsäule generiert. Der Bericht (Abb. 4) beinhaltet einen Trabecular Bone Score (Gesamt), ein Strukturbild der LWS und altersspezifische Referenzwerte.

TBS lässt sich beispielsweise mit Hilfe der in Abb. 5 dargestellten Interpretationstabelle einfach mit dem T-Wert aus BMD kombinieren. Diese Interpretationstabelle ist aus der Manitobastudie^{Table2, 13} abgeleitet und liefert eine Frakturrisikoklasse für osteoporotische Frakturen*, welche von der WHO T-Score Scala (normal, osteopenisch, osteoporotisch) und vom TBS Schwellenwert abhängen. Beispielsweise fällt eine osteopenische Frau mit einem T-Score der Lendenwirbelsäule von -2,2 in eine Risikoklasse für osteoporotische Fraktur von etwa 5 bis 7 auf 1000 Frauen Jahr. Unter zusätzlicher Berücksichtigung des Patienten TBS (1.180) würde eine Zuordnung in die nächsthöhere Risikogruppe von etwa 10 bis 14 auf 1000 Jahr erfolgen. Das bedeutet, dass das kombinierte Knochenfrakturrisiko (DXA und TBS) dieser Frau dem Bruchrisiko einer osteoporotischen Frau ähnelt. Das Beispiel veranschaulicht wie TBS verwendet werden kann, um das Frakturrisiko besser zu beurteilen und das gesamte Versorgungsmanagement zu verbessern.

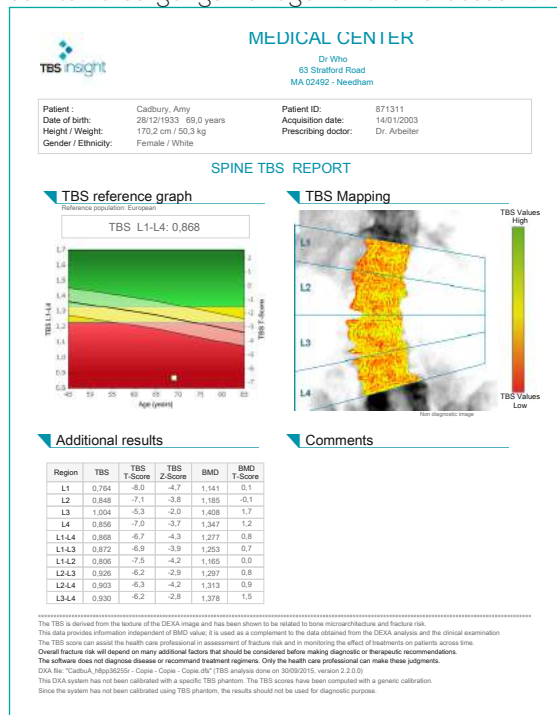


Abb. 4: Ausdruck von TBS iNsiGht™

Anwendung von TBS iNsiGht™ zur Behandlungsüberwachung: Beurteilung durch ausgewählte Studien

TBS iNsiGht™ wurde in verschiedenen pharmazeutischen Studien verwendet, um den Effekt von antiresorptiven (Verlangsamung des Knochenverfalls) und anabolischen (Knochenaufbau) Osteoporosetherapien zu bewerten. Bisphosphonate (Alendronat, Zoledronat etc.) und Denosumab gehören zu den Antiresorptiva, während Teriparatid als Anabolikum einzuordnen ist.

Diese in Tab. 3 zusammengestellten Studien dienen dem Vergleich der Wirkung der Medikamente entweder gegenüber Placebos oder gegenüber Referenzmedikamenten in einem Zeitraum von 24 Monaten.

Abb. 6 zeigt die zusammengefassten Ergebnisse

Diese anfänglichen Ergebnisse zeigen, dass unterschiedliche Medikamente ähnliche Auswirkungen auf die BMD, aber sehr unterschiedliche Auswirkungen auf den TBS-Wert haben.

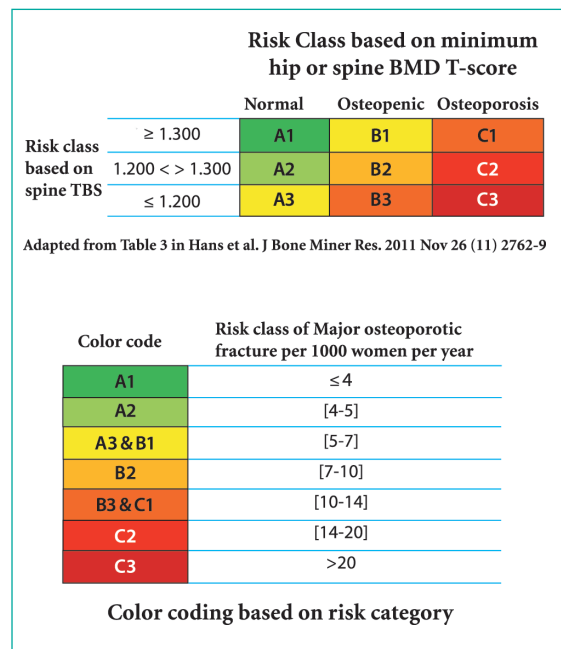


Abb. 5: Interpretationstabelle für TBS iNsiGht™

*Bruch von Hüfte, Wirbelsäule, Ober- oder Unterarm

Behandlung	Auswirkung auf LWS-BMD (nach 24 Monaten)	Auswirkung auf LWS-TBS (nach 24 Monaten)	Literatur
Alendronat ggü. unbehandelt	+ 3.8 % - 0.8 %	+ 0.4 % - 0.6 %	Krieg et al.: Effects of anti-resorptive agents on trabecular bone score (TBS) in older women. Osteoporosis International March 2013; 24(3):1073-8.
Zoledronat ggü. Placebo	+ 7.9 % + 1.7 %	+ 1.1 % - 0.5 %	Popp et al.: Beneficial effect of zoledronate compared to placebo on spine BMD and microarchitecture (TBS) parameters in postmenopausal women with osteoporosis. A 3-Year Study. Journal of bone and mineral research March 2013; 28(3):449-54.
Teriparatid ggü. Ibandronate	+ 7.6 % + 2.9 %	+ 4.3 % + 0.3 %	Günther et al.: Comparative effects of teriparatide and ibandronate on spine bone mineral density (BMD) and microarchitecture (TBS) in postmenopausal women with osteoporosis: A 2-year, open-label study. Osteoporosis International. July 2014; 25(7):1945-51.
Denosumab ggü. Placebo	+ 7.8 % + 0.1 %	+ 1.9 % + 0.2 %	McClung M. et al.: Denosumab significantly improved TBS, an index of trabecular microarchitecture in postmenopausal women with osteoporosis. Oral presentation at the ASBMR 2012.

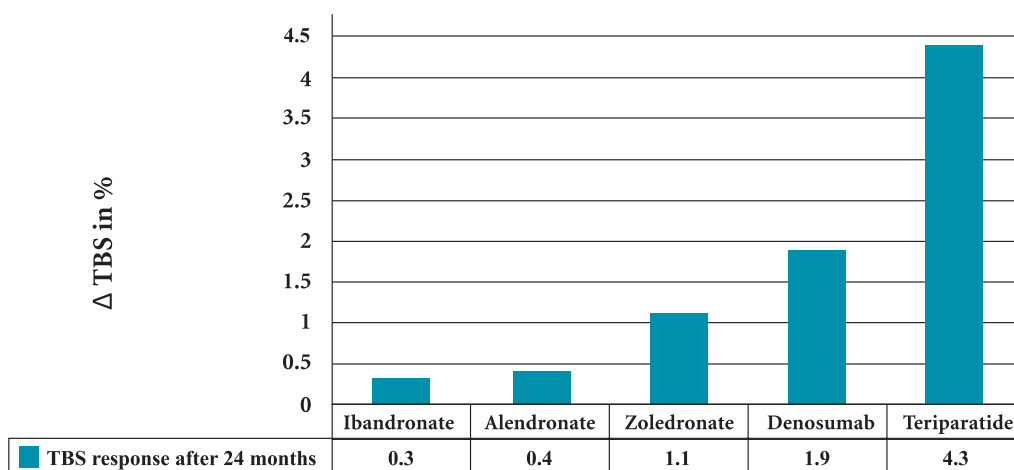


Abb. 6: Grafische Darstellung der Veränderung des TBS-Werts in einem standardisierten Zeitraum von 24 Monaten, die Daten entstammen den o.g. Studien

Zusammenfassung

Dieses Dokument soll einen kurzen Überblick geben, wie ein neues Softwareprogramm, TBS iNsight™, in die aktuelle Knochendichtebewertung integriert werden kann. Der Trabecular Bone Score (TBS) beruht auf der Graustufentextur von Bildern aus der DXA-Messung. Er korreliert zur Mikrostruktur des Knochens und liefert skelettäre Informationen ergänzend zur Standard-Knochenmineraldichtemessung (BMD).

Die Technik zeigt sich als reproduzierbares und als einfach durchführbares Verfahren.

Publizierte Daten haben konsequent bewiesen, dass TBS iNsight™, in Ergänzung zur Knochendichte und weiteren klinischen Risikofaktoren verwendet, die Zuverlässigkeit von Frakturrisikovorhersagen erhöht. TBS iNsight™ hat auch gezeigt, dass es ein effektives Werkzeug zur Reaktionsüberwachung von Therapien ist. Die meisten bis heute veröffentlichten Daten beschreiben die Anwendung von TBS iNsight™ bei Frauen, aber ähnlich positive Anwendungen konnten vor Kurzem auch bei Männern berichtet werden¹⁵. Als Durchbruch haben jüngst Daten eine mögliche schrittweise Verbesserung in den Frakturprognosen gezeigt, wenn LWS-TBS in Verbindung mit FRAX™-Variablen verwendet wurden. Die Verwendung von TBS als FRAX-Modifikator erleichtert die Einschätzung von vielfältigen Frakturrisiken.

Mit FRAX angepasst an TBS kann die Prävention von Frakturen verbessert sein und erlaubt:

- Eine einfache Integration von TBS in der klinischen Praxis.
- Eine Verbesserung der Vorhersage von FRAX-Frakturrisiko.
- Eine präzisere Risikoabschätzung auf individueller Ebene.
- Eine rigorose Selektion von Patienten, die eine therapeutische Behandlung brauchen.

Mehr über TBS iNsight:

Bitte lesen Sie unsere White Papers (englische Version):

- «TBS iNsight™: a useful tool to potentially reconsider patient fracture risk»
- «FRAX adjusted for TBS»

Literatur

- ¹ Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993 ; 94: 646-50.
- ² Kanis JA, WHO Technical Report (2007). University of Sheffield, UK: 66
- ³ Johnell O, et al, An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. Osteoporos Int 2006;17: 1726.
- ⁴ Melton LJ, 3rd, et al, Bone Density and fracture risk in men. J Bone Min Res 1998; 13:1915.
- ⁵ Melton LJ, 3rd, et al, Perspective: How many women have osteoporosis? J Bone Min Res 1992; 7:1005.
- ⁶ Center, JR et al, Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. Lancet 1999; 353: 878
- ⁷ Gullberg B, et al, Worldwide projections for hip fracture. Osteoporosis Int. 1997; 7: 407-13.
- ⁸ Siris ES, et al, Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med. 2004 May 24 ; 164 (10): 1108-12.
- ⁹ Burr DB. Bone material properties and mineral matrix contributions to fracture risk or age in women and men. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2002 Mar ; 2 (3): 201-4.
- ¹⁰ Winzenrieth R, et al, Three-Dimensional (3D) Microarchitecture Correlations with 2D Projection Image Gray-Level Variations Assessed by Trabecular Bone Score Using High-Resolution Computed Tomographic Acquisitions: Effects of Resolution and Noise. J Clin Densitom. 2013 Jul-Sep ; 16 (3): 287-96.
- ¹¹ Hans D, et al, Correlations Between Trabecular Bone Score, Measured Using Anteroposterior Dual-Energy X-Ray Absorptiometry Acquisition, and 3-Dimensional Parameters of Bone Microarchitecture: An Experimental Study on Human Cadaver Vertebrae. J Clin Densitom, 2011 Jul-Sep ; 14(3): 302-12.
- ¹² Silva BC, et al, Trabecular Bone Score: A non-invasive, analytical method based on the DXA image. J Bone Miner Res 2014 ; 29(3): 518-530.
- ¹³ Ulivieri FM, et al, Utility of the trabecular bone score (TBS) in secondary osteoporosis. Endocrine 2014 Nov ; 47(2): 435-48.
- ¹⁴ Kolta S, et al, TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. Osteoporos Int. 2014 Jun ; 25(6): 1759-64.
- ¹⁵ Leib E, et al, Vertebral microarchitecture and fragility fracture in men: A TBS study. Bone 2014; 62(5): 51-5.

Medimaps Group Headquarters:
18 chemin des Aulx,
CH-1228 Plan-les-Ouates
(Geneva) - Switzerland
Tel. +41 22 884 86 44

Medimaps Group USA:
63 Stratford Road
Needham, MA 02492
Tel. +1.800.321.4472

contact@medimapsgroup.com
www.medimapsgroup.com

Medimaps Group ist nach ISO 13 485
und ISO 9001 zertifiziert.
TBS iNsight™ ist eine eingetragene
Marke der Medimaps Group.
Alle andere Marken, eingetragene
Marken und Produktnamen
sind Eigentume ihrer jeweiligen
Besitzer.

Diese Information dient nur zu
wissenschaftliche- und
Bildungszwecke und ist keine
Produktwerbung.
Für weitere Informationen über
welche Produkte in welche
Länder verfügbar sind, bitte uns
kontaktieren unter:

contact@medimapsgroup.com

MM-WP-046-01

