

## OMNISENSE mi DXA mı?



### Giriş

Bu döküman Sunlight Omnisense ® ve Dual X-ışını Absorbsiyometri (DXA) teknolojilerini karşılaştırmak için yapılmış bir seri klinik çalışmayı özetlemektedir. Bu testlerin hepsi Omnisense'in osteoporoz tanısında hekimlere daha doğru bir bilgi verdiğini ve radyasyon tabanlı teknolojilere alternatif olabileceğini gösterir.

Bir kantitatif ultrason (QUS) cihazı-Omnisense- ve bir Dual X-ışını Absorbsiyometri (DXA) cihazının arasında bir karşılaştırmanın karmaşık olduğunu hatırlanmalıdır. Omnisense ve DXA cihazları kesinlikle birbirinden farklı teknolojiler üzerine kuruludur ve farklı iki parametre ölçerler; SOS (*Speed of Sound= ses hızı*) ve BMD (*Bone Mineral Density=kemik mineral yoğunluğu*) Yine de; osteoporoz teşhisi, kemik kütlesi değil, kırık riski tayinini konu edindiği için bir karşılaştırma tabanı vardır. İki farklı teknolojiyi karşılaştırmak için her bir cihazın kırık riski tayini yeteneğinin avantaj ve dezavantajlarıyla ortaya konması gerekir.

Bu doküman Omnisense ölçümlerinin osteoporotik kırık riski tahmini için geçerli bir metot olduğunu; daha da ötesi Omnisense SOS ölçümlerinin bir çok vakada DXA'dan daha üstün klinik değeri olduğunu gösterir bilgileri sunmaktadır.

Son yirmi yıldır DXA yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve kırık riski tayini için standart kabul edilmiştir. Genellikle, şimdi Omnisense'te bulunan multi-site ölçüm avantajı ile kemik mineral yoğunluğu tayin etmek için kullanılır. Ancak, DXA ne mükemmel bir teknolojidir ne de hatasızdır. Aşağıdakiler DXA'nın birçok sınırlama ve teşhis yeteneği ile ilgili problemlerinden bazılarıdır:

#### **\*Kemik mineral yoğunluğu kırıklar için çok ayırt edici değildir:**

Araştırmalar göstermiştir ki kırık geçirmemiş ve kırık kemiklerdeki mineral yoğunlukları arasında büyük bir fark vardır. Bu da hafif trauma kırıklarının düşük, normal ve hatta yüksek kemik mineral yoğunluğunda gerçekleşebileceğini gösterir. Daha da ötesi, bu araştırma kemik mineral yoğunluğu dışındaki faktörlerin de kırık şekillenmesinde etkili olabileceğini göstermiştir.<sup>1</sup>

**\*Doğruluk hataları, özellikle lumbal omurga KMY'unda:**

60 yaşından sonra, omurgada yanlış yüksek KMY sonuçları görülür. Bu durum vasküler kalsifikasyon, osteomalazi ve osteoartrit gibi çeşitli hastalıklar sonucunda görülebilir. Yanlış yüksek (yanlış negative) sonuçlar yanlış teşhise ve tedaviyle ilgili yanlış kararlara neden olur.

**\*KMY kemik sağlamlığının geçerli ölçüsü değildir:**

KMY, belirli bir bölgedeki kemik mineral yoğunluğunun yetersiz bir tanımıdır. Kemik boyutu ya da mimarisi gibi özellikleri dikkate almaz. Doğru bir yoğunluk ölçümünün etkilenmemesi gerekirken, KMY vücut kütlesi ve büyümesi gibi faktörlerden etkilenir.<sup>2,3</sup>

**\*Tekrarlanabilirlik problemleri (presizyon):**

Tedavi sonrası veya zaman içindeki kemik değişikliklerini takip etmek için diagnostik cihazın mümkün olan en düşük presizyon hatasına sahip olması gerekir. Ne yazıkki, DXA teknolojisi yeterli derecede presizyon sağlayamaz. Örneğin; hastanın DXA kalça ölçümü sırasındaki pozisyonu diğer ölçümlerinden biraz değişik bir açıdaysa, her ölçümde farklı bir ROI (*Region of Interest=ölçüm bölgesi*) işaretlenmiş olacaktır.

**\*Aynı marka iki cihaz arasında uyumsuzluk:**

Bir DXA cihazı ile diğeri arasında belirgin derecede değişiklik vardır. Bu aynı üreticinin aynı tip cihazları arasında da görülür.<sup>4</sup> Bu durum, bir hastanın monitoring amaçlı takip testi sonuçları, eğer aynı cihazdan alınmamışsa dikkatle incelenmesi gerektiğini gösterir. Doğruluk hatalarının bazen de bir tamir sonrası olduğu saptanmıştır. Önerilen rutin kullanım prosedürlerini uygularken bu hataların saptanması zor olabilir.<sup>5</sup> Daha da ötesi , aynı markanın yeni bir modelinde bile eskisiyle uyumluluk yoktur.

## **Omnisense Çözümü**

### **1. Omnisense SOS'i DXA BMD'sinden daha açıklayıcıdır**

'Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikro-mimari bozulmasıyla karakterize, sistemik bir hastalıktır. Bu nedenle hastalık kemik kırılabilirliğini ve kırığa karşı hassasiyetini özellikle Kalça, Omurga ve Bilekte artırır.'<sup>6</sup>

Alışıldık Dual X-ışını Absorpsiyometri, Kemik Kütlesi olarak da bilinen Kemik Mineral Yoğunluğunu'nu (KMY), sadece bir özelliği ölçmekle sınırlıdır. Terinse, SOS (*Speed of Sound= Ses Hızı*) ölçümleri daha geniş bir perspektif sağlar. SOS ölçümleri; *yoğunluk, elastikiyet, kortikal kalınlık* ve *mikro-mimari* gibi çok çeşitli kemik özelliklerini yansıtır. Böylece daha gerçekçi bir kemik kırılabilirliği tablosu sağlar.<sup>7,20</sup>

### **2. Diagnostik yetenek**

Omnisense'in teşhis ve kırık tahmin yeteneği *in-vivo* and *in vitro* testlerle ortaya konmuştur.<sup>8, 10, 11, 14, 15, 21</sup> Bütün bu çalışmalar, radius'un distal 1/3'ünde yapılan Omnisense ölçümlerinin kırık tahmininde güvenilir olduğunu kanıtlamıştır. Ek olarak,

Omnisense ile radius'ta yapılan ölçümler herhangi bir osteoporotik kırık tahmininde DXA'ye eşit ya da ondan daha iyidir. Bu çalışmaların özetleri aşağıda sunulmuştur.

**\*Omnisense kalça kırıklarını öngörebilir**

Radius, phalanx ve femurda ultrason hızı ölçümleri yeteneğinin *in vitro* çalışmaları yaşlı kadavra bir femurun yetersizlik yükü saptanmasına dayalı olarak Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston MA'da Ortopedik Biyometri Laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.<sup>8</sup> Femoral yetersizlik yükü ve femur KMY arasında yüksek bir korelasyon saptanmıştır. ( $r=0.83$ ,  $p<0.001$ ) Aynı şekilde Omnisense ile distal 1/3 radius'ta ölçülen SOS ile de korelasyon vardır ( $r=0.73$ ,  $p=0.008$ ). Radius'taki hız belirgin bir şekilde trakanterik KMY ile korelasyon gösterir ( $r=0.59$ ,  $p=0.03$ ). Radius'taki hız ölçümlerinin femoral yetersizlik yükünün potansiyel göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.

**\* Omnisense ile kırık diskriminasyonu**

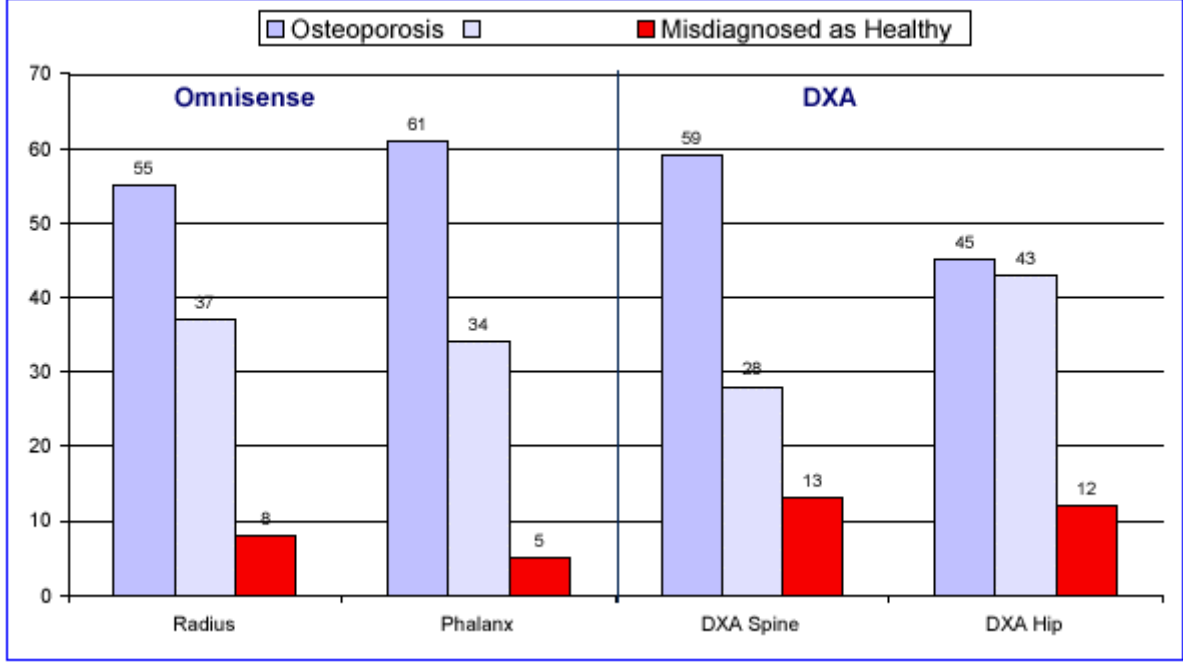
Knapp (Guy's Hospital Osteoporoz Ünitisi, St. Thomas Hospital İkiz ve Genetik Epidemiyoloji Ünitisi/Londra) vertebral ve bilek kırıkları diskriminasyon sonuçlarını iki farklı çalışmayla bildirmiştir.<sup>10, 11</sup> Omnisense'in vertebral kırık diskriminasyon yeteneği kalça ve omurgada konvensiyonel DXA'inkiyle karşılaştırılmıştır. Radius'taki ölçümlerin omurgada DXA ile yapılan ölçümlere benzer ayırt etme (diskriminasyon) gücü olduğu saptanmıştır. İkinci çalışma sonuçları; Omnisense'in radius'taki SOS ölçümlerinin bilek kırığı geçirmiş hastaları kontrol grubundan ayırt etmede DXA'ye eşit veya ondan daha üstün olduğunu göstermiştir. (odds ratio 2.4; 95% C.I. 1.2-5.0, odds ratio ile kıyaslandığında  $<2.0$  of DXA of L1-4, femur boynu ve kalça)

**3. Omnisense DXA'den daha hassas ölçümler yapar**

Hastalığın doğasına bağlı olarak, osteoporozun varlığını saptamak için henüz tam bir yöntem geliştirilmemiştir. Osteoporoz tanısı için tek kesin klinik belirti hafif traumatik ya da atraumatik kırıkların şekillenmesidir.

Aşağıdaki klasifikasyon çalışması bu gerçeğe dayandırılarak yapılmıştır:

Atraumatik kırık geçirmiş osteoporotik denekler DXA ve Omnisense ile ölçülmüştür. Bu yaklaşım her iki cihazın da hassasiyetini ortaya koymak için uygulanmış bir metottur. Bu belirlemeyi yapmak için araştırmacılar WHO kriterlerine göre ( $T\text{-score} < -2.5$ ) gerçekten Osteoporotik olarak sınıflandırılan deneklerin oranına bakmışlardır. Bu osteoporotik hastalar içinden "Normal" bir sonuç ( $T\text{-score} > -1$ ) tabiki yanlış teşhis anlamına gelecektir. (Şekil 1'deki kırmızı sütunlar)



Şekil 1: Kırık geçirmiş 150 deneklik çalışma sonuçları, WHO kriterlerine göre sınıflandırılmıştır.

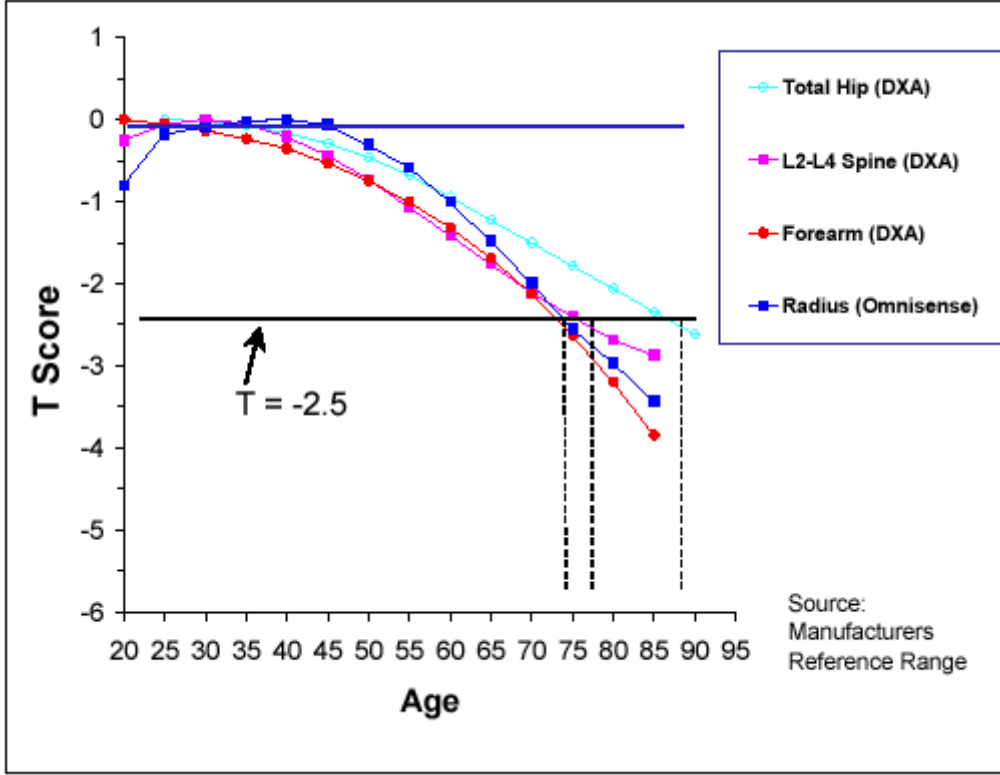
**Omnisense DXA'den daha fazla osteoporotik ve osteopenik hasta sınıflandırmıştır. Yani DXA'nın yanlış teşhis oranı daha fazladır.**

**\*Omnisense'in referans veritabanı WHO kriterlerine uyumluluğunu kanıtlamıştır**

Aşağıdaki grafik Omnisense ve diğer diagnostik cihazların karşılaştırmasını gösterir. Reference Veri Eğrileri T-score olarak gösterilmiştir.

Omnisense'in referans veritabanı gösterirki:

“Radius (RAD) ve Phalanx (PLX)’in SOS eğrileri T-score olarak tanımlanmıştır. Eğri 75’li yaşlarda T= -2.5 seviyesinden geçmektedir. Bu T-score değeri bütün bölgelerde kemik mineral yoğunluğu ile osteoporoz teşhisinde WHO kriterlerine göre osteoporoz sınırı kabul edilmiştir.”<sup>9</sup>



Şekil 2 Farklı cihazların referans veritabanlarının karşılaştırılması

DXA kalça veritabanının her yaş grubunda, her zaman daha yüksek bir T-score, belirgin bir şekilde daha düşük bir osteoporoz prevalansı gösterdiğine de dikkat edilmelidir.

#### 4. Omnisense kemik değişikliklerini teşhis ve takip eder

“Omnisense ile ölçülen SOS; hastanın ölçümlerinde beklenen yıllık değişim ile karşılaştırmada, erken menapoz dönemindeki kemik değişikliklerinin takibini mümkün kılan, yeteri kadar düşük presizyon hatasına sahiptir. (ortalama yaş aralığı 50-65).”<sup>12</sup>

Omnisense cihazlarının yaşa veya tedaviye bağlı kemik değişimlerini saptama yeteneğini ortaya koymak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır.<sup>13, 15, 16, 17, 19, 22</sup>

##### \*Presizyon

Omnisense'in presizyon ölçüm çalışmaları Barkmann tarafından yapılmış ve Journal of Clinical Densitometry'de yayınlanan bir makalede bildirilmiştir.<sup>15</sup>

Bir başka çalışma da Knapp tarafından yapılmış ve 1998'de ASBMR yıllık toplantısında bildirilmiştir.<sup>22</sup>

Omnisense, %0.4'lük presizyon hatası ile en güvenilir diagnostik cihaz olduğunu ispatlamıştır.

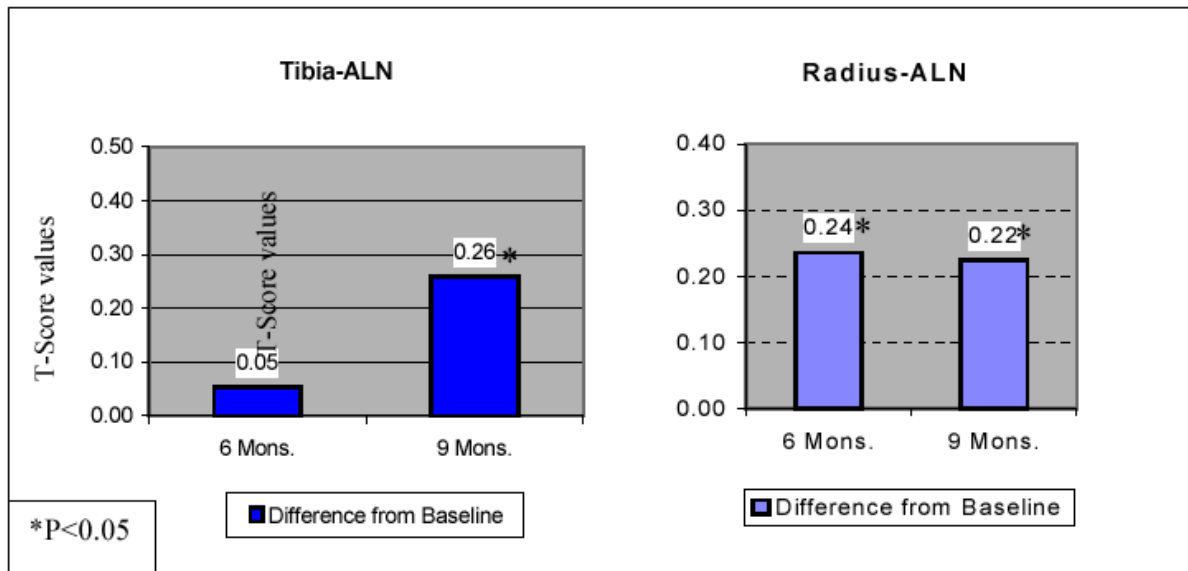
### **\*HRT Çalışmaları**

Omnisense'in radius'ta diskriminasyon yeteneği tedavi görmüş ve tedavi görmemiş popülasyonlarda çalışma yapılarak da kanıtlanmıştır. Hormon Replasman Terapisi (HRT) osteoporozdan korunmak için yaygın onay görmüş bir tedavidir. Knapp, Omnisense'in QUS ölçümlerinin, radius ve tibia'da, HRT alan ve almayan deneklerde ayırt etme yeteneğini saptamak için çalışmalar yapmıştır.<sup>16</sup> Çalışma sonuçları, küçük çalışma gruplarıyla bile, QUS ölçümlerinin iki grup arasında belirgin ve büyük farklar olduğunu ortaya koymuştur. Diğer taraftan, DXA 'in kalça, femur boynu ve L1-L4 ölçümleri, iki grup arasındaki farkın yarısından daha azını gösterebilmiştir. Yani istatistiksel bir değişiklik gözlemlenememiştir. Bir başka deyişle, DXA HRT alan ve almayan iki grup arasında kayda değer bir değişiklik bulamazken Omnisense QUS ölçümleri bunu yapmıştır.

Benzer bir çalışmada, Omnisense belirgin bir diskriminasyon yeteneği göstermiş ve tedavi edilmemiş grup içinde tedavi edilen gruba oranla daha fazla osteoporotik hasta teşhis etmiştir.<sup>17</sup> Bu da Omnisense'in tedaviyi takiben kemikte oluşan değişimlere hassasiyetini kanıtlar.

### **\*Follow-up studies**

Kemiklerin tedaviye yanıtını ölçmek için tasarlanan dikey bir çalışma ASBMR 2000, Toronto'da sunulmuştur.<sup>19</sup> Alendronate (Fosamax) tedavisi sonucunda, radius ve tibia'da belirgin bir SOS artışı gözlenmiştir. Tedavi sonucu oluşan kemik değişiklikleri radius'ta en erken 6, tibia'da ise en erken tedavinin 9. ayında saptanabilmiştir.



Şekil 3 – Tibia ve Radius'ta SOS değerlerindeki artış.

## 5. Sekonder Osteoporoz

Omnisense'in diskriminasyon yeteneğini kanıtlamak için metabolik hastalıkları olan deneklerde bir çalışma yapılmıştır.<sup>18</sup> Çalışma, hyperthyroidism'in kortikal kemiği trabekuler kemikten daha çok etkilediğinin *in-vivo* kanıtıdır. DXA ölçümleri, omurga da değil ama femur boynunda daha düşük KMY saptar. DXA'in tersine, Omnisense ile ölçülen SOS, hyperthyroidism'e bütün ölçüm bölgelerinde aynı derecede hassasiyet gösterir.

## Sonuçlar

Son bilimsel yayın ve toplantılardan alınmış yukarıdaki bilgiler, Omnisense'in diagnostik yeteneklerini ve kantitatif ultrason ölçümlerinin klinik değerini kanıtlar. Bu çalışmalar, Omnisense'in osteoporoz teşhisinde hekimlere güvenilir bir yardımcı ve radyasyon tabanlı DXA teknolojilerine karşı ofis tabanlı bir alternatif olduğunu kanıtlar.

### Omnisense avantajları:

- Ø Osteoporotik kırıkların tahmininde kesinlik
- Ø Kemik değişikliklerini teşhis ve takip kapasitesi
- Ø Yüksek hassasiyet (DXA'den daha yüksek hassasiyet)
- Ø Kırık diskriminasyon yeteneği
- Ø WHO kriterlerine uyumluluk
- Ø Sekonder osteoporozu duyarlılık

Tüm bu avantajlar için Sunlight Omnisense® 'e teşekkürler! QUS (Quantitative Ultrasound) teknolojisi ile çok hızlı bir şekilde, yaş ve tedaviye bağlı kemik değişikliklerinin saptanması ve takip edilmesinde kabul edilen bir metot haline gelmiştir.

## References:

1. S. Pors Nielsen, "The Fallacy of BMD: A Critical Review of the Diagnostic Use of Dual X-Ray Absorptiometry," *Clinical Rheumatology* 2000 19:174-183
2. Ott S. M. et al., "Evaluation of Vertebral Volumetric vs. Areal Bone Mineral Density During Growth," *Bone* 1997 June 20(6):553-6
3. Pors Nielsen et al., "Bone Densitometry – Two or Three Dimensions?" In: *Current Research in Osteoporosis and Bone Mineral Measurement V*, Ring E. F. J., Elvins D. M. and Bhalla A.K. (eds) pp. 34-35. London: British Institute of Radiology.
4. Formica C. A., "Standardization of BMD Measurements," Editorial, *Osteoporos International* 1998; 8:1-3.
5. Blake G. M. et al., "An Unexpected Change in DXA Calibration Not Detected by Routine Quality Control Checks," *Osteoporos International* 1999; 9:115-120.
6. Kanis et al., "Guidelines for Diagnosis and Management of Osteoporosis," *Osteoporos International* 1997; 7:390-406.
7. Sievanen H., and the Bone Research Group at the UKK Institute in Tampere, Finland, "QUSDerived Speed of Sound and Cortical Bone Structure," (abstract) presented at the ASBMR 21st Annual Meeting in St. Louis, MI, USA, September 1999.

8. Bouxsein, M.L. et al., "Prediction of Femoral Failure Load from Femoral BMD and Ultrasonic Velocity at the Femur, Radius and Phalanx," (abstract), presented at the ASBMR 21 st Annual Meeting in St. Louis, MI, USA, September 1999.
9. Weiss M., Ben Shlomo A., Hagag P., Rapoport M., "Reference Database for Bone Speed of Sound Measurement by a Novel Quantitative Multi-site Ultrasound Device," *Osteoporosis International* 2000 11:688-696.
10. Knapp et al., "Multiple Site Ultrasound Measurements Predict Vertebral Fractures in Postmenopausal Women," (abstract), presented at the ASBMR 21st Annual Meeting in St.Louis, MI, USA, September 1999.
11. Knapp et. al., "Ultrasound Measurements at the Radius Predict Wrist Fractures in Postmenopausal Women," (abstract), presented at the Annual Meeting of the Bone and Tooth Society in Bristol, UK, June 1999.
12. Sunlight Omnisense™ FDA PMA (Pre-Market Application) Approval, January 20, 2000.
13. Weiss M. et al., "The Importance of Precision – New Hopes for Monitoring Osteoporosis Treatment by QUS," (abstract), presented at the ISCD meeting, Brazil 2000.
14. Weiss M., Ben Shlomo A., Hagag P., Ish-Shalom S., "Discrimination of Proximal Hip Fracture Measurement at the Radius," *Osteoporosis International* 2000 11:411-416.
15. Barkmann R. et al., "A New Method for Quantitative Ultrasound Measurements at Multiple Skeletal Sites – First Results of Precision and Fracture Discrimination," *Journal of Clinical Densitometry* 2000 spring (1) 1-7.
16. Knapp, K. et al., "Quantitative Ultrasound Measurements Detect Skeletal Changes in Cortical Bone Following HRT Use," (abstract), presented at the 11th International Workshop on Calcified Tissues, Eilat, Israel, February 1999.
17. Weiss M. et al., "Effect of Estrogen Replacement Therapy on Speed of Sound at Multiple Skeletal Sites," *Maturitas* 2000 (35) 237-243.
18. Ben Shlomo A., Weiss, M. et al., "Thyroid Dysfunctional State Detected by QUS Measurement at Multiple Skeletal Sites," (abstract), presented at the ASBMR 2nd Joint Meeting, California, USA, December, 1998. Also In Press.
19. M. Weiss et al., "Early Affect of Alendronate or Raloxifene Treatment in Osteoporotic Women Monitored by Multi-Site QUS," (Abstract) presented at the ASBMR 22 nd Annual Meeting in Toronto, Canada, September 2000.
20. Njeh C.F. et al., "An In Vitro Investigation of the Dependence on Sample Thickness of the Speed of Sound along the Specimen," *Medical Engineering & Physics*, 1999 September, 21: 651-659.
21. Hans, D. et al., "Does Combining the Results from Multiple Bone Sites Measured by a New Quantitative Ultrasound Device Improve Discrimination of Hip Fracture?" *Journal of Bone Mineral Research*, 1999, Vol. 14, No. 4 644-6511
22. Knapp, K. et al., "Preliminary Results Of The Sunlight Omnisense™ Bone Sonometer: In-Vivo and In-Vitro Precision and Correlation With DXA," (abstract), The ASBMR-IBMS 2 nd Joint Meeting, California, USA, December 1998.