

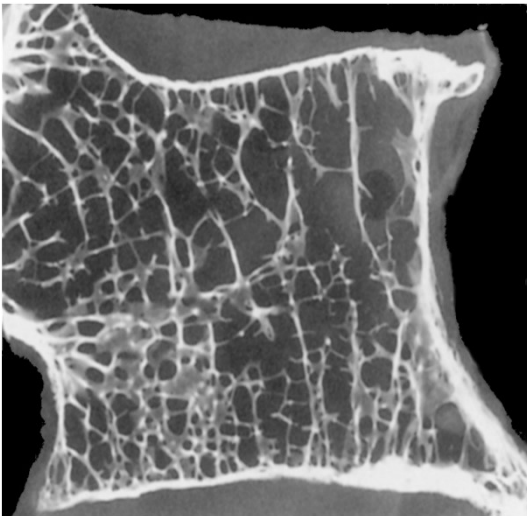
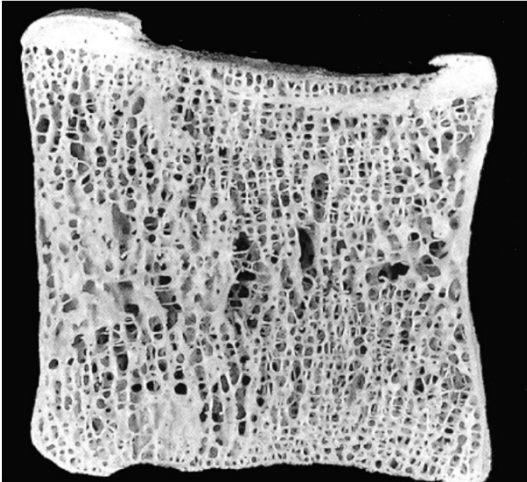
DXA und mehr: Labor- und Bildgebungsdiagnostik in der Osteologie

Rheuma-Symposium, 07.03.2020
Dr. med. Katja Warnecke

Immanuel-Krankenhaus
Berlin-Wannsee

- Diagnostische Möglichkeiten in der Osteologie?
- Prädiktoren für das Frakturrisiko?
- Überprüfung der Therapieverläufe?

Osteoporose



verminderte Knochenmasse

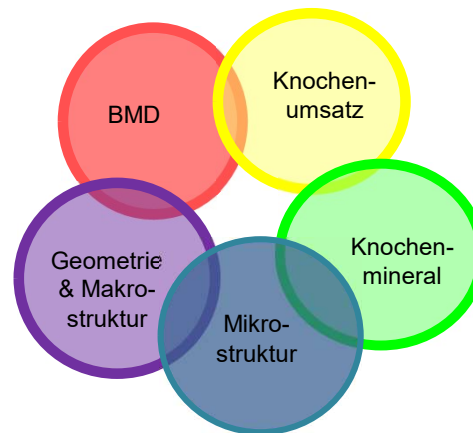
zerstörte Knochenstruktur

**gesteigerte Brüchigkeit
des Knochens**

Erfassung der diagnostischen Möglichkeiten

Osteoporose: Möglichkeiten der Erfassung

Knochenstärke und Qualität hängen nicht nur vom BMD-Wert ab



Anamnese – Risikofaktoren?

Symptomatik:

- Spontanfrakturen
- Akuter und chronischer Rückenschmerz
- Abnahme der Körpergröße
- Folgen der Frakturen
- Sturzneigung

→ „timed-up and go-Test“

→ „chair-rising-Test“

Bildgebende Verfahren:

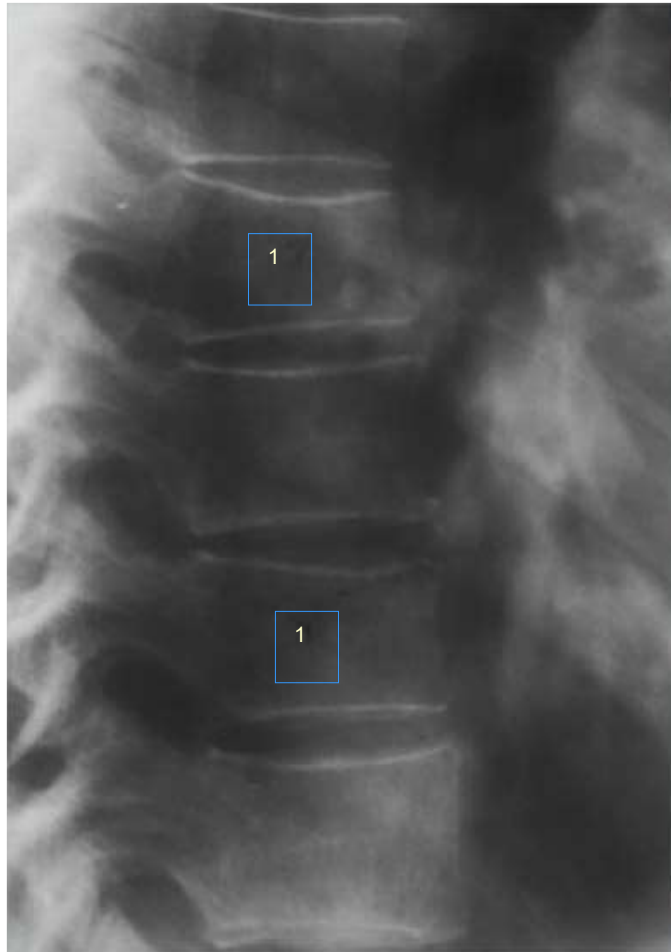
- Röntgen
- DXA
 - TBS
 - Laterale Morphometrie
- QCT
- Hochauflösende QCT
- Quantitative Ultraschall (QUS)
- Knochenhistologie

Laborchemisch:

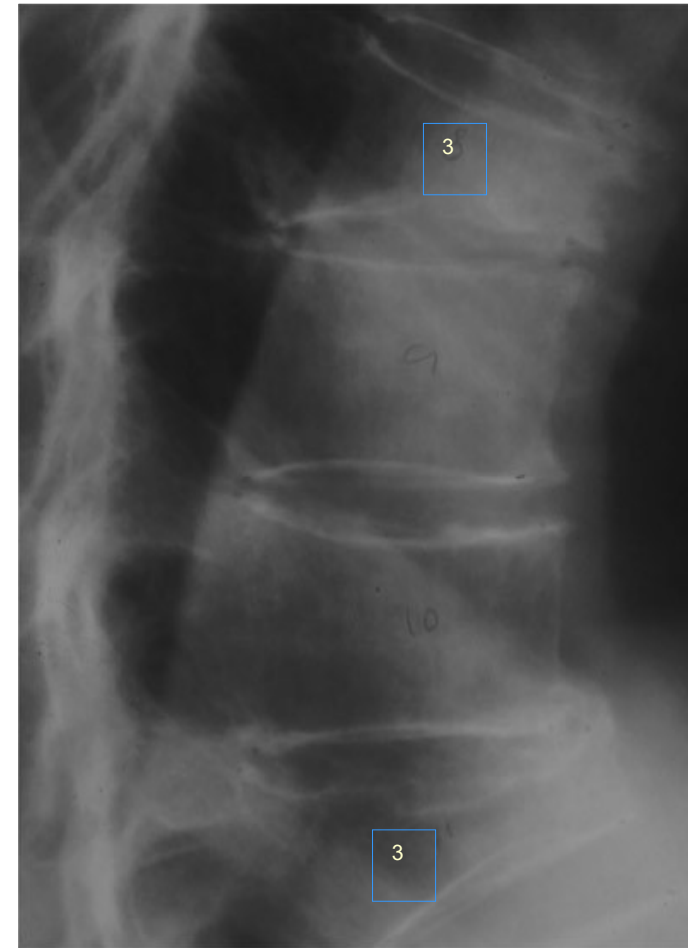
- Spezifische Knochenumbauparameter

Röntgen

Milde Fraktur



Schwere Fraktur



Quelle: Immanuel Krankenhaus

Bildgebende Verfahren:

- Röntgen
- DXA
 - TBS
 - Laterale Morphometrie
- QCT
- Hochauflösende QCT
- Quantitative Ultraschall (QUS)
- Knochenhistologie

Laborchemisch:

- Spezifische Knochenumbauparameter

Bildgebende Verfahren:

- Röntgen
- DXA
 - TBS
 - Laterale Morphometrie
- QCT**
- Hochauflösende QCT
- Quantitative Ultraschall (QUS)
- Knochenhistologie

Laborchemisch:

- Spezifische Knochenumbauparameter

Quantitative Computertomographie

getrennte Darstellung von Kortikalis und Spongiosa

Spongiosa in Ca HA/ccm

Risikogradient variiert abhängig von der Adjustierungsmethode

DVO-Leitlinien 2017

QCT Untersuchung nicht in der Routineanwendung.

Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1++, Konsensstärke Starker Konsens

Bildgebende Verfahren:

- Röntgen
- DXA
 - TBS
 - Laterale Morphometrie
- QCT
- Hochauflösende QCT**
- Quantitative Ultraschall (QUS)
- Knochenhistologie

Laborchemisch:

- Spezifische Knochenumbauparameter

Xtreme-CT

- ermöglicht einen Einblick in die Knochenstruktur.
- virtuelle Knochenbiopsie

DVO-Leitlinien Empfehlung 2017

- hochauflösendes QCT Verfahren nicht in der Routineanwendung.

Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 2++, Konsensstärke Starker Konsens

Glüer et al., J Bone Miner Res. 2013

73 Männer mit glukokortikoidinduzierter Osteoporose

Therapie mit Teriparatid (n=45) im Vergleich zu Risidronat (n= 47) 12. BWK über 18 Monate

HRQCT Verglichen mit DXA und QCT

Ergebnis: HRQCT war überlegen, zeigte sogar den Schweregrad von Frakturen an.

Finite-Elemente-Analyse: Knochenfestigkeitsprüfung: Teriparatid überlegen

EUROFORS-Studie, 2008

Studie zu Teriparatid

Subgruppe bei Patientinnen HRQCT am 12. BWK

Ziel: Beurteilung der Mikroarchitektur während der Teriparatid-T. über ein Jahr

Ergebnis: Volumenanteil, Anzahl und Abstand der Trabekel verbesserten sich.

Finite-Elemente-Analyse: Knochen wird insbesondere an biomechanischen Schwachstellen angebaut.

Fazit:

Interessante Ergebnisse, weitere prospektive Studien,
Standardisierung und Referenzdaten sind für einen
Routineeinsatz erforderlich.

Bildgebende Verfahren:

- Röntgen
- DXA
 - TBS
 - Laterale Morphometrie
- QCT
- Hochauflösende QCT
- Quantitative Ultraschall (QUS)**
- Knochenhistologie

Laborchemisch:

- Spezifische Knochenumbauparameter

Quantitative Ultraschallmessung

DVO-Leitlinien Empfehlung 2017:

- allenfalls als Sceningverfahren

Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad 1++, Konsensstärke Starker Konsens

Bildgebende Verfahren:

- Röntgen
- DXA
 - TBS
 - Laterale Morphometrie
- QCT
- Hochauflösende QCT
- Quantitative Ultraschall (QUS)
- Knochenhistologie**

Laborchemisch:

- Spezifische Knochenumbauparameter

Knochenhistologie







Beurteilung der Trabekelarchitektur

- Vernetzung
- Rarifizierung

Beurteilung der Osteoklasten und Osteoblasten

Beurteilung der Mineralisation

Bildgebende Verfahren:

-  Röntgen
-  DXA
 - TBS
 - Laterale Morphometrie
-  QCT
-  Hochoflösende QCT
-  Quantitative Ultraschall (QUS)
-  Knochenhistologie

Laborchemisch:

-  Spezifische Knochenumbauparameter

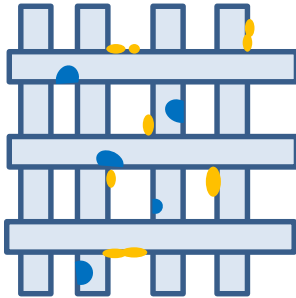
Labor:

Spezifische Knochenstoffwechselfparameter

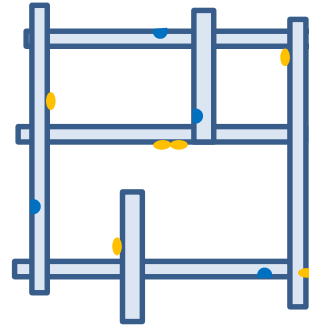
Aufbau: Ostase, P1NP

Abbau: Beta-Crosslaps, TRAP5b

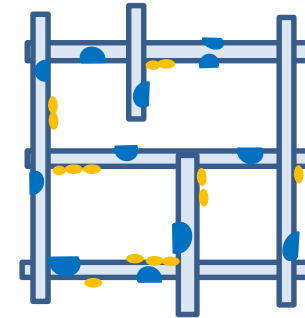
Spongiosa



Normalbefund



Low turnover
Osteoporose



High turnover
Osteoporose

- Osteoklast
- Osteoblast

Osteoklastenaktivität:
Osteoblastenaktivität:

Beta-Crosslaps, TRAP5b
Ostase, P1NP

DVO-Leitlinien 2017

Empfehlung

Liegen jedoch erhöhte Knochenumbauparameter vor, können diese als Einzelfallentscheidung in die Frakturrisikoberechnung einfließen.

Empfehlungsgrad 0, Evidenzgrad 2+, Konsensstärke Starker Konsens

Diagnostische Tools in der Osteologie

Anamnese, Risikofaktoren, Klinik, Frakturen

Röntgen

QCT

Hochauflösende QCT

Quantitativer Ultraschall

Histologie

Labor



Diagnostische
Möglichkeiten

Labor:
Therapieüberwachung

DXA

- TBS

- laterale Morphometrie



Verlaufs- und Therapieüberwachung
Frakturrisiko-Einschätzung

Bildgebende Verfahren:

- Röntgen
- DXA
 - TBS
 - Laterale Morphometrie
- QCT
- Hochauflösende QCT
- Quantitative Ultraschall (QUS)
- Knochenhistologie

Laborchemisch:

- Spezifische Knochenumbauparameter

DXA-Messung (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry):

Goldstandard

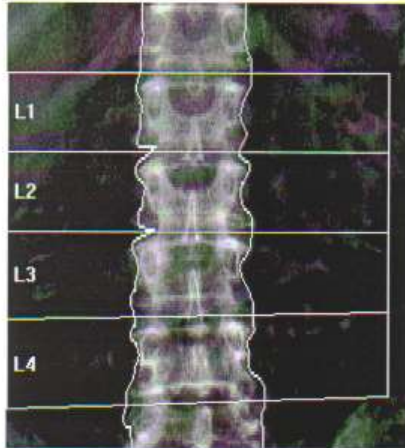
Von WHO und DVO als Referenzmethode anerkanntes Verfahren

Prinzip: Röntgenstrahlen mit zwei unterschiedlichen Energien – quantitative Informationen zur Knochendichte

Strahlenbelastung gering:

LWS bei 3-5 μSv (Vergleich: Flug über den Atlantik 60 μSv)

Osteodensitometrie



Bereich	¹	²		³	
	BMD (g/cm ²)	Junge Erw. (%)	T-Wert	Altersvergl. (%)	Z-Wert
L1	0,790	70	-2,8	86	-1,1
L2	0,830	69	-3,1	84	-1,4
L3	0,893	74	-2,6	90	-0,8
L4	0,867	72	-2,8	87	-1,0
L1-L2	0,811	70	-2,8	86	-1,1
L1-L3	0,841	72	-2,7	87	-1,0
L1-L4	0,849	72	-2,8	87	-1,0
L2-L4	0,865	72	-2,8	87	-1,1



Bereich	¹	²		³	
	BMD (g/cm ²)	Junge Erw. (%)	T-Wert	Altersvergl. (%)	Z-Wert
Hals	0,706	72	-2,3	89	-0,8
Oberer Hals	0,475	58	-2,9	74	-1,4
Wards	0,510	56	-3,1	79	-1,1
Troch	0,594	75	-1,8	87	-0,8
Schaft	0,809	-	-	-	-
Gesamt	0,724	72	-2,3	85	-1,0

Quelle: Immanuel Krankenhaus

Niedrige Knochendichte in Abhängigkeit von Geschlecht, Lebensalter und weiteren Risikofaktoren

Alter (Jahre)		T -2,0 bis -2,5	T -2,5 bis -3,0	T -3,0 bis -3,5	T -3,5 bis -4,0	T < -4,0
Frau	Mann					
50-60	60-70	NEIN				JA
60-65	70-75					
65-70	75-80					
70-75	80-85					
> 75	>85					

DVO LL 2017

Alter (Jahre)		T -2,0 bis -2,5	T -2,5 bis -3,0	T -3,0 bis -3,5	T -3,5 bis -4,0	T < -4,0
Frau	Mann					
50-60	60-70	NEIN				JA
60-65	70-75					
65-70	75-80					
70-75	80-85					
> 75	>85					

Zusatzrisiken:

GK > 7,5mg, T < -1,5
WK-fr. T < -2,0



+1 T-Wert:
Diabetes mell. T.1
Glukok. 2,5- < 7,5mg
3 Frakturen

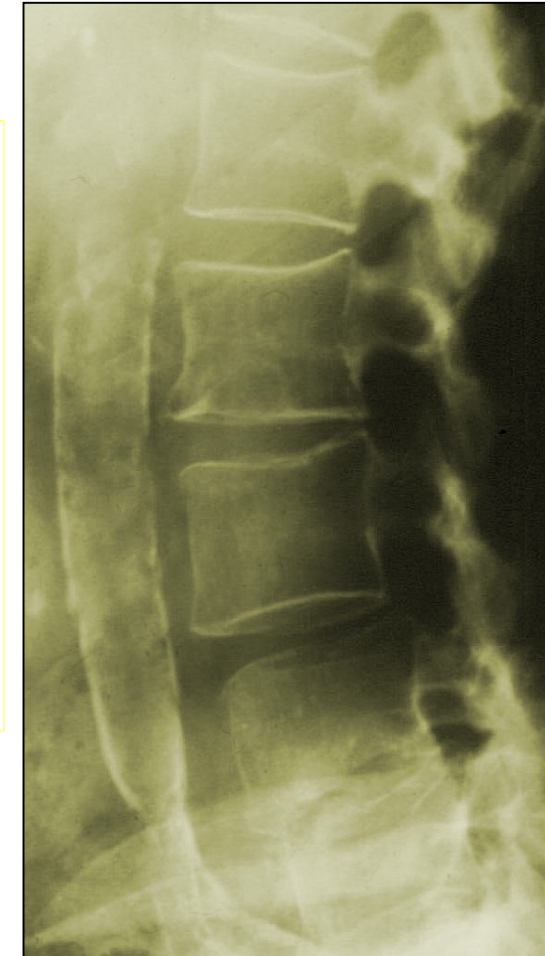
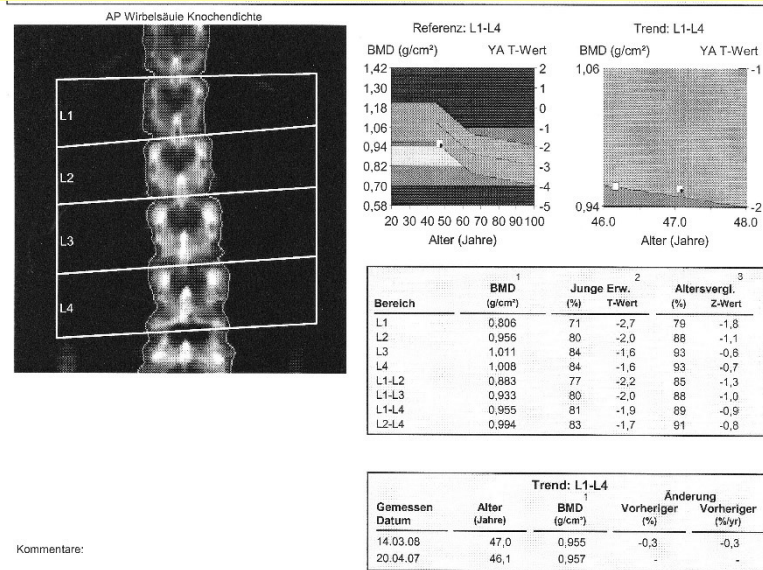
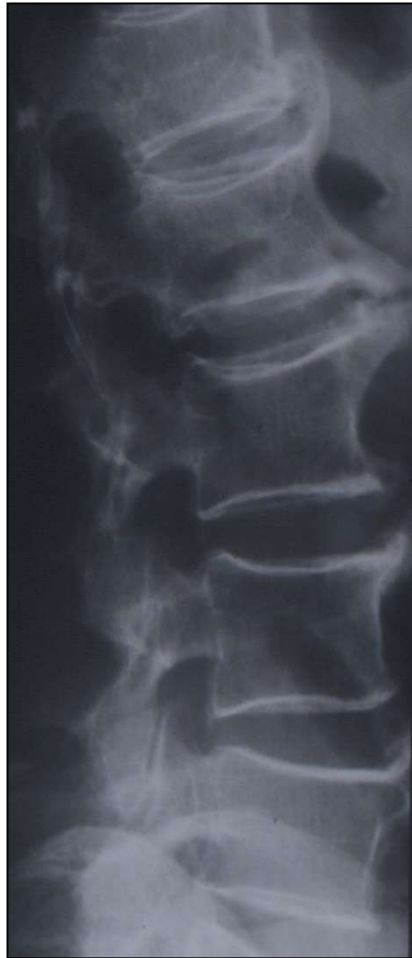
SHF Eltern
1 WK-verf. 1.Grd.
Häufige Stürze
Herzinsuffizienz
Glitazone
Prim. HPT
Aromatasehemmer
Hypogonadismus, antiandr. Therapie
subklin. Hyperkortisolismus
Rauchen, COPD, inhalative Glukokortikoide
hs CrP, Knochenumbauparameter

+0,5

Periphere Fraktur
Immobilität
Epilepsie, Antiepileptika
Wachstumshormonmangel
TSH < 0,3mU/l
Spondylitis ankylosans
RA
Zoeliakie
Antidepressivum
PPI

Knochendichtemessung – Sinn und Limitationen

DEXA



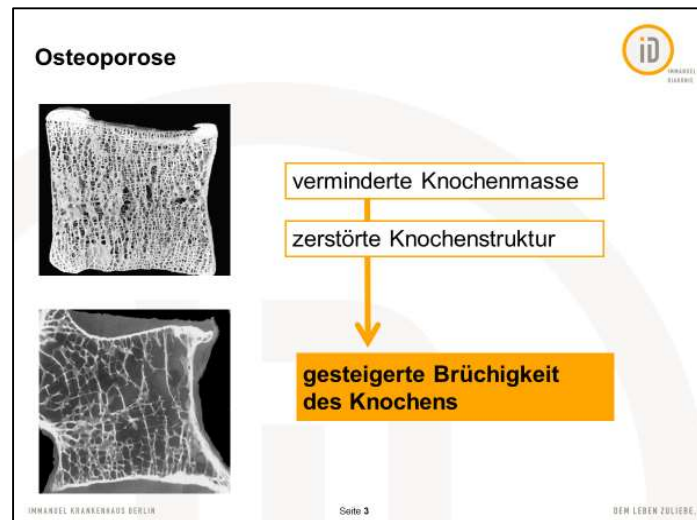
Quelle: Immanuel Krankenhaus

Fehlerquellen:

- verfälschte Werte bei degenerativen Veränderungen
- fehlerhafte Mikroarchitektur bei normaler Knochenmasse
- Diabetes mellitus Typ 2 – zu hohe Werte
- schlanke Patienten – zu niedrige Werte

TBS

Was liefert der Trabecular Bone Score?



⇒ DXA
⇒ TBS?

DVO-Leitlinien 2017

6.2 Trabecular Bone Score

Der Trabecular Bone Score (TBS) ist ein quantitativer Textur-Index, mit dem die räumliche Inhomogenität von DXA-Bildern analysiert und parametrisiert wird. TBS ist keine direkte Messung der Knochenmikroarchitektur, korreliert aber in in-vitro Studien mit Parametern wie Anzahl der Trabekel (Tb.N) und Trabekelabstand (Tb.Sp), die die dreidimensionale Trabekelarchitektur charakterisieren.

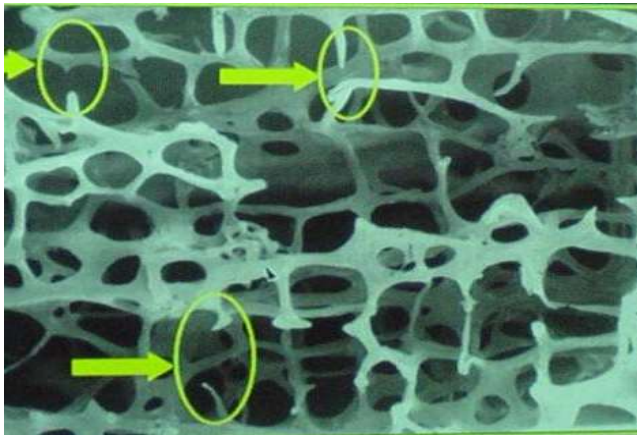
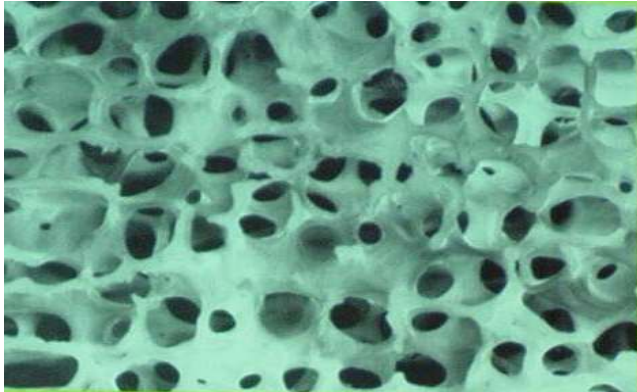
Leitliniengruppe: eine Anhebung der Therapieschwelle um +0,5 pro 1,75 Standardabweichungen Abweichung vom alters- und geschlechtsangepasste Normalwert des TBS (d.h. Anhebung um 0,5 pro Z-Score von -1,75) ist gerechtfertigt.

TBS:

Der Trabecular Bone Score wird nicht aus einer direkten Messung ermittelt, sondern aus einer Texturanalyse, die sich auf die Knochenmikrostruktur bezieht.

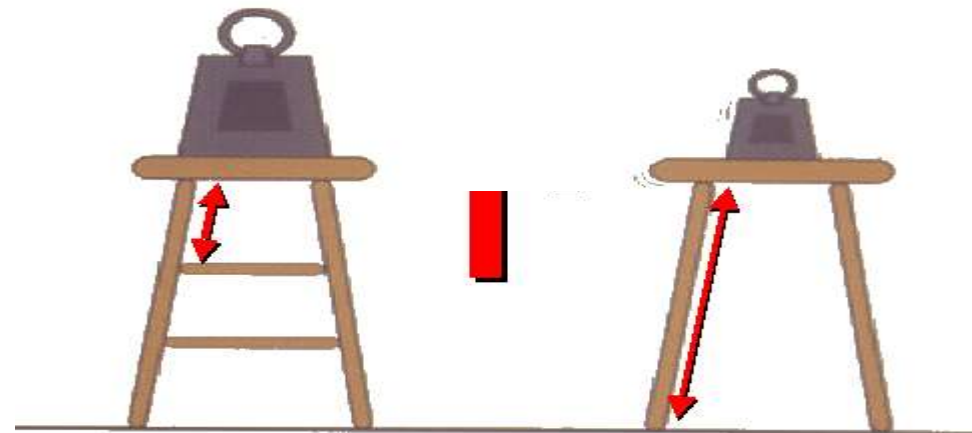
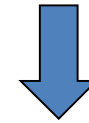
Er wird aus den Daten berechnet, die **ausschließlich** in einem AP-Wirbelsäulen-DXA-Scan enthalten sind.

TBS iNsight nutzt Patientendaten (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe) und Scandaten, um den TBS-Wert zu berechnen.



Quelle: TBS iNsight

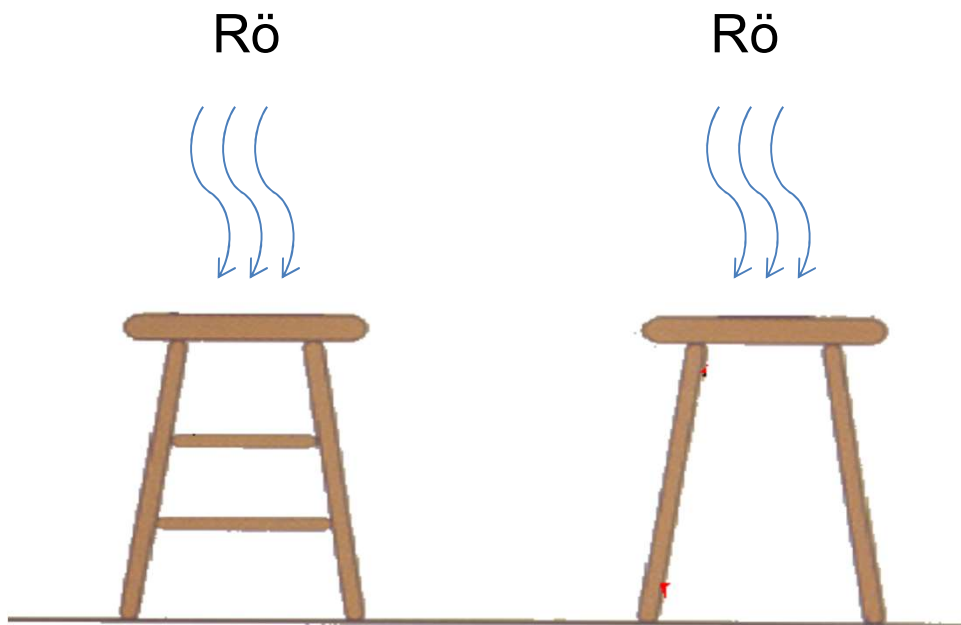
Stabilität



140 kg

35 kg

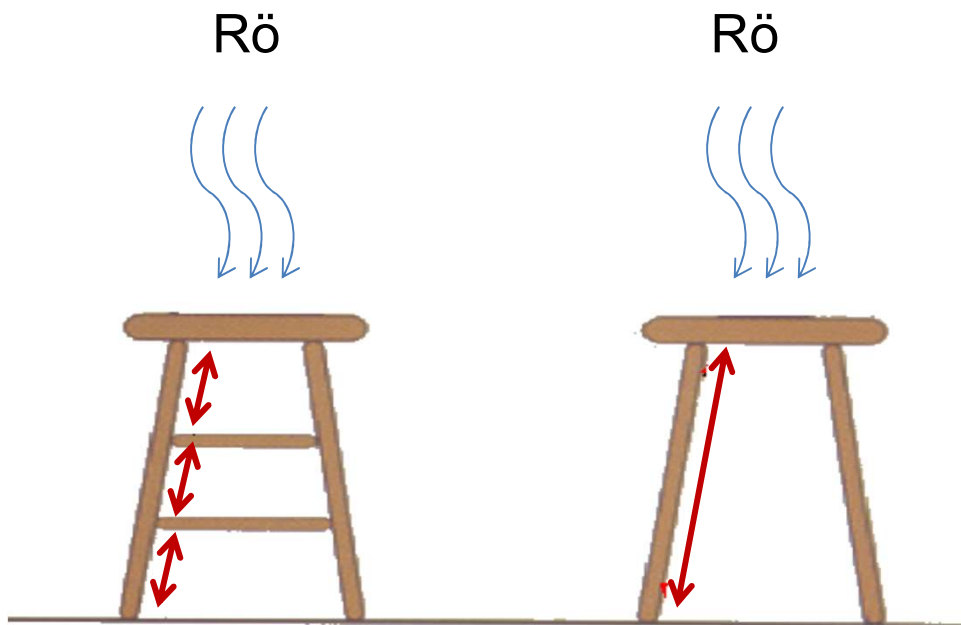
DXA versus TBS: einfach erklärt



⇒ **Dichte
insgesamt wenig
unterschiedlich**

Quelle: TBS iNsight

DXA versus TBS: einfach erklärt

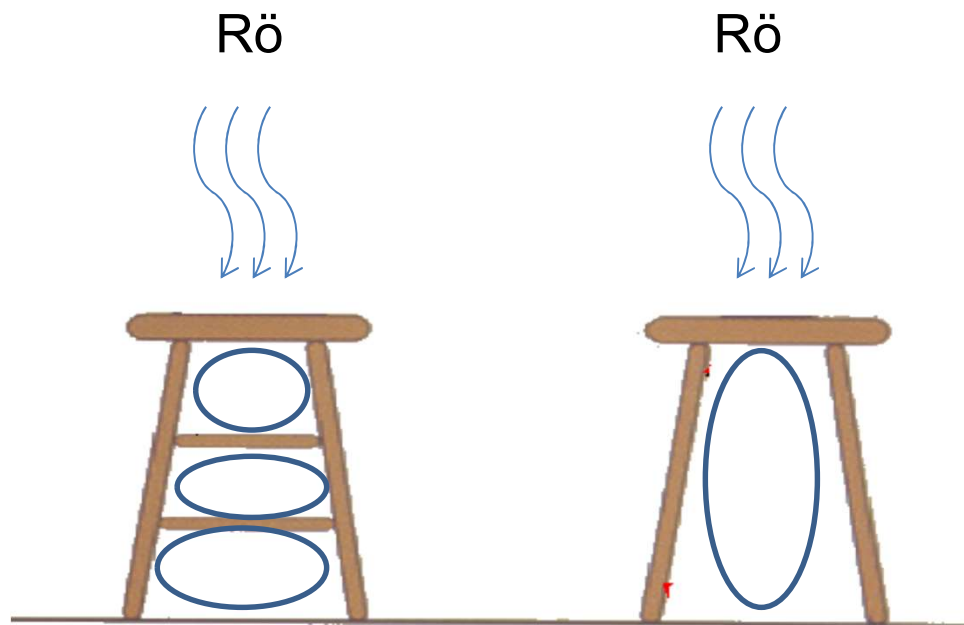


⇒ **Dichte insgesamt
wenig
unterschiedlich**

⇒ **Aber: Anzahl und
Dicke der
„Sprossen“
deutlich
unterschiedlich**

Quelle: TBS iNsight

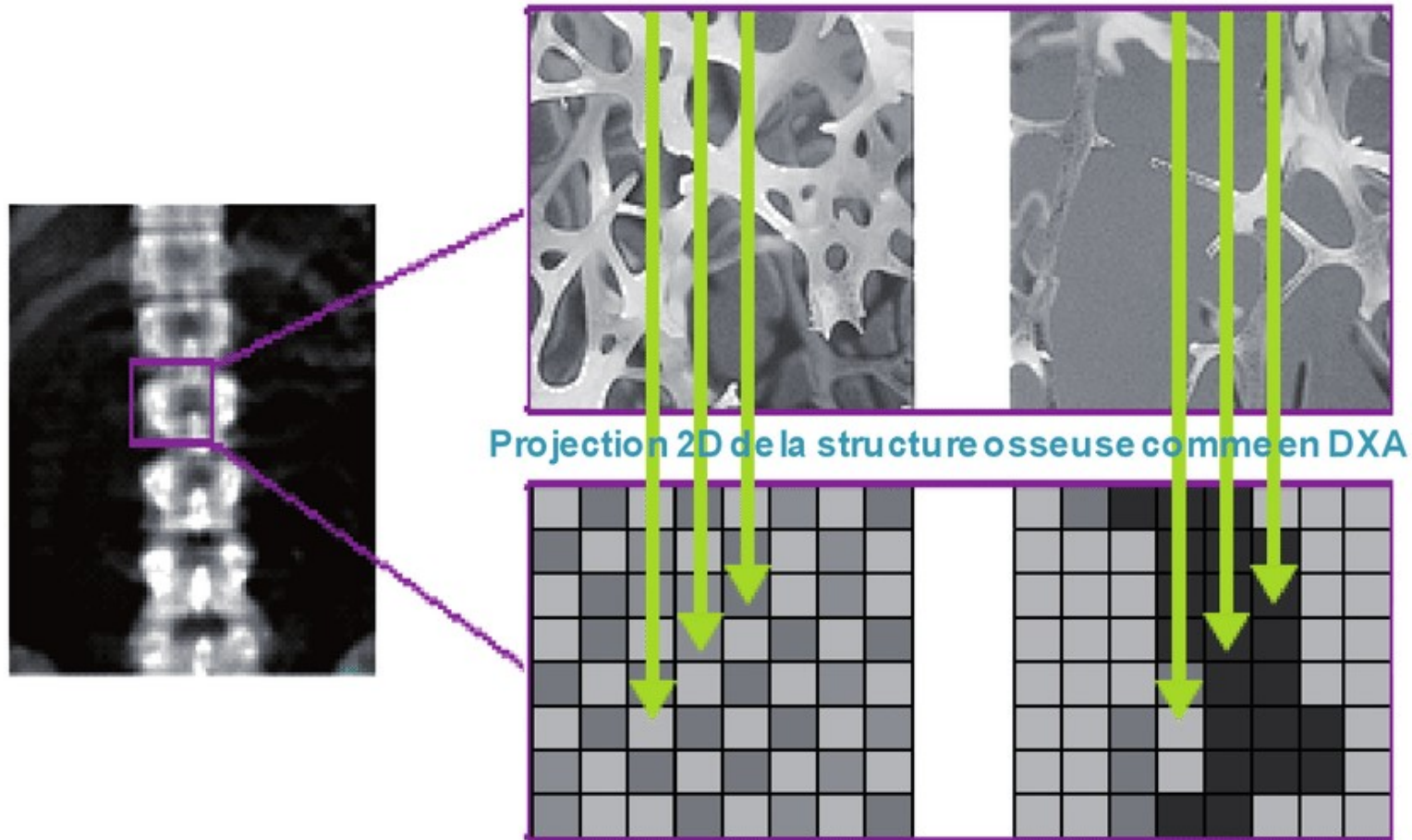
DXA versus TBS: einfach erklärt



⇒ **Dichte insgesamt
wenig
unterschiedlich**

⇒ **Aber: Anzahl und
Größe der
„Löcher“
deutlich
unterschiedlich**

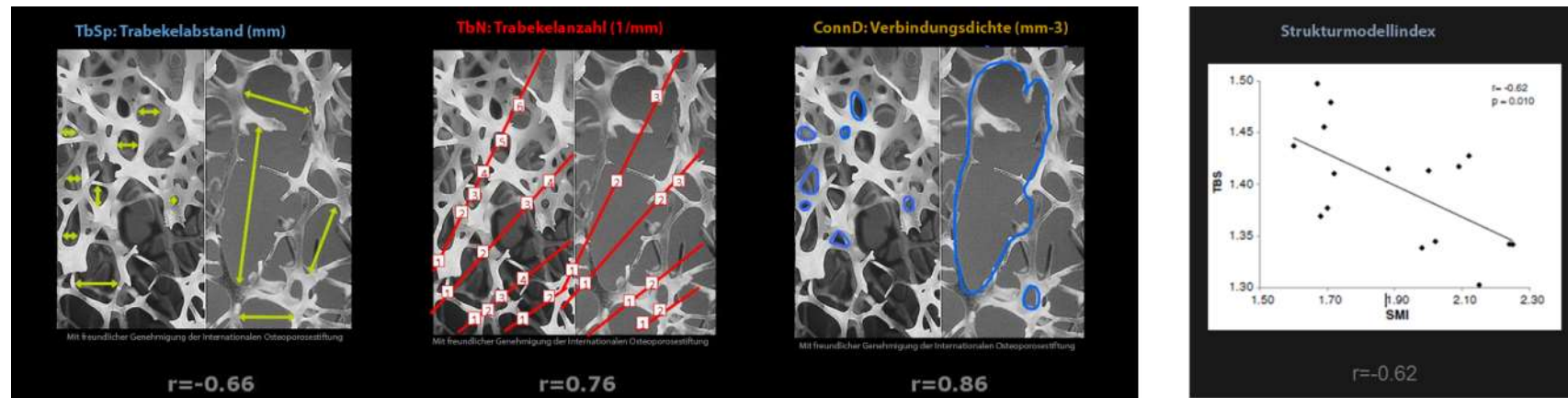
Quelle: TBS iNsight



Der TBS-Algorithmus untersucht die räumliche Variabilität der Pixelhelligkeit in dem Bild. Er subtrahiert die Helligkeit der benachbarten Pixel und quadriert das Ergebnis.

TBS TECHNISCHE BEWERTUNG

- TBS bezieht sich auf die mikrostrukturellen Knochenparameter, wie Anzahl der Trabekelknochen, Abstand der Trabekel, Verbindungsdichte oder Strukturmodellindex* (*Hans et al, JCD 2011, Winzenrieth et al., JCD 2012., Roux et al. OI 2013*)

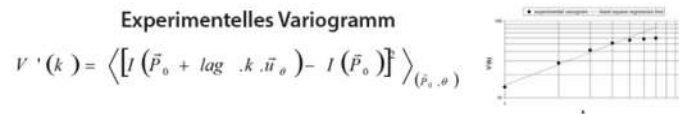
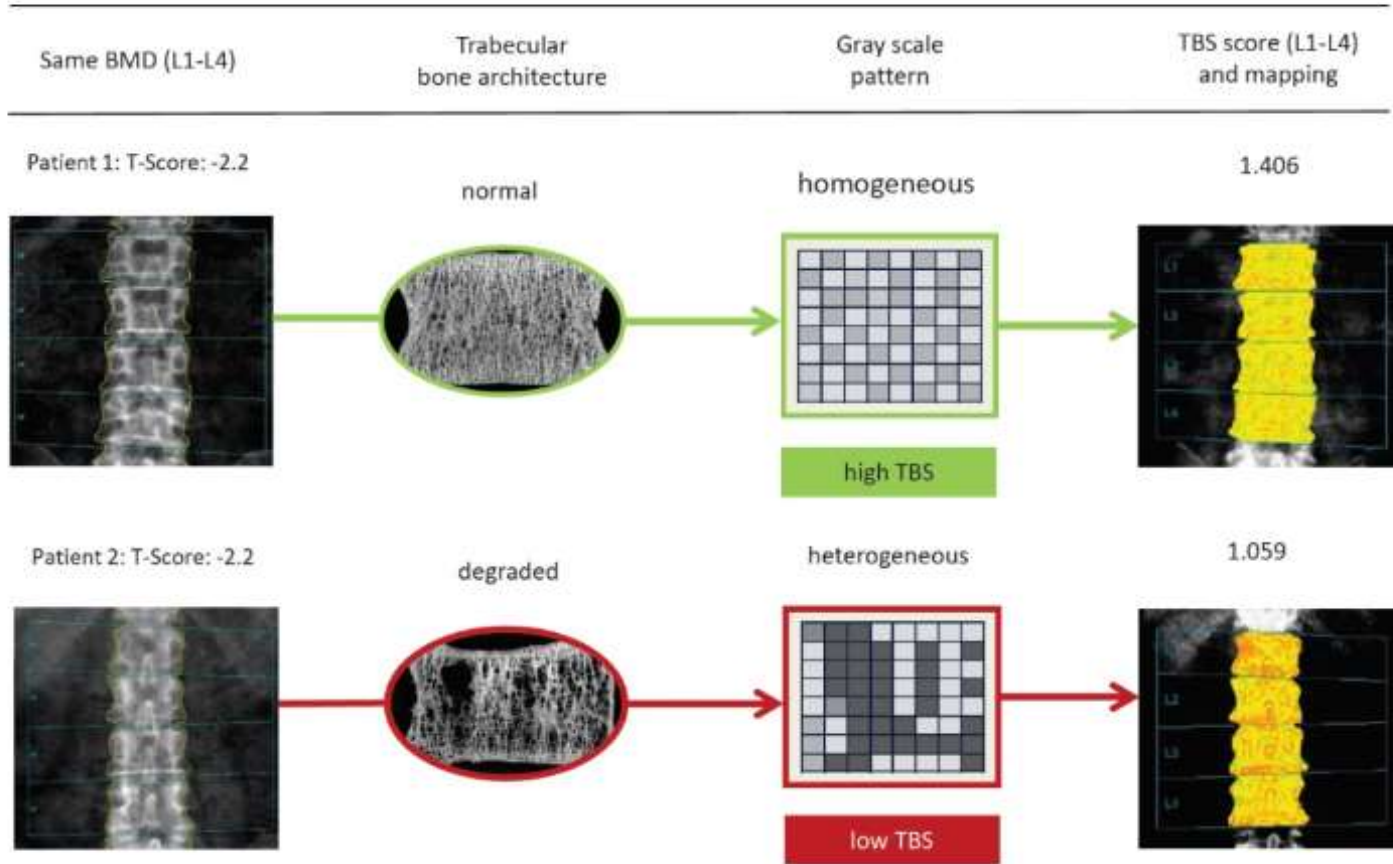


Hoher Trabekelabstand; Niedrige Trabekelanzahl; Hohe Verbindungsdichte in Zusammenhang mit niedrigem TBS-Wert

* Strukturmodellindex: Gibt die relative Häufigkeit von Stäbchen und Plättchen in der 3D-Struktur eines trabekulären Knochens an.

Quelle: TBS iNsght

They will not have the same fracture risk:

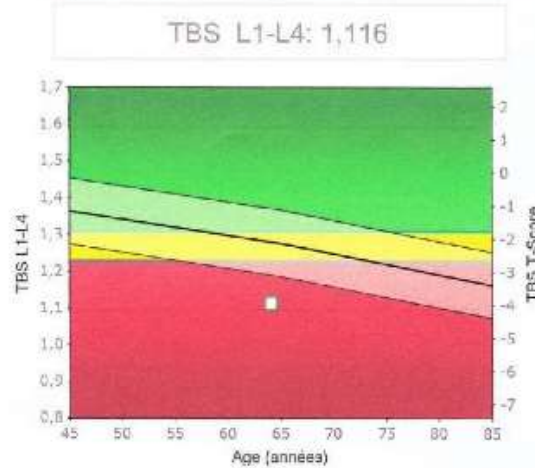


Adapted from clinical cases

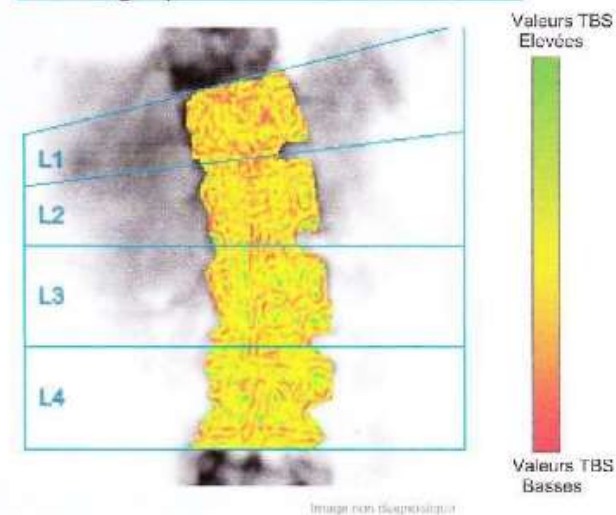
Quelle: TBS iSight

Graphique de référence TBS

Population de référence : Européenne



Cartographie TBS



Résultats complémentaires

Région	TBS	TBS T-Score	TBS Z-Score	DMO	DMO T-Score
L1	0,927	---	---	0,532	-5,0
L2	1,039	---	---	0,554	-5,4
L3	1,221	---	---	0,610	-4,9
L4	1,275	---	---	0,683	-4,3
L1-L4	1,116	-3,9	-1,8	0,603	-4,8
L1-L3	1,083	-4,8	-2,1	0,569	-5,0
L1-L2	0,983	-5,6	-2,6	0,543	-5,2
L2-L3	1,130	-4,2	-1,9	0,585	-5,1
L2-L4	1,178	-3,3	-1,4	0,621	-4,8
L3-L4	1,248	-2,2	-0,9	0,648	-4,6

Commentaires

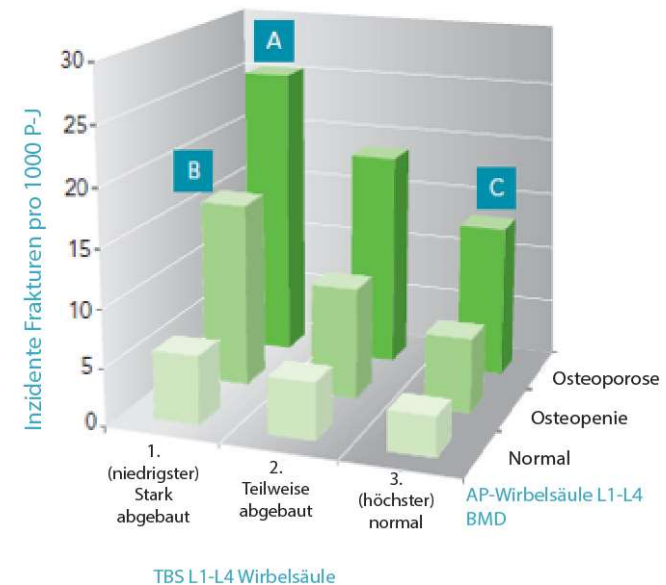
Anhebung um 0,5 pro
Z-Score von -1,75

Quelle: TBS iNsign

TBS prognostiziert osteoporotische Frakturen, besonders bei Osteopenie nützlich

MANITOBA-Studie

- 30.000 Frauen, Alter +50, 5 Jahre Beobachtung
- TBS und BMD bewerten unterschiedliche Knocheneigenschaften
- TBS erfasst mindestens 30% von Patienten mit Frakturen zusätzlich zu BMD
- Osteopenische Patienten mit niedrigem TBS (Säule B) tragen ein genauso hohes Risiko, wie osteoporotische Patienten mit einem hohen TBS (Säule C)



Hans, et. al., 2011, JBMR 26:11 2762-2769

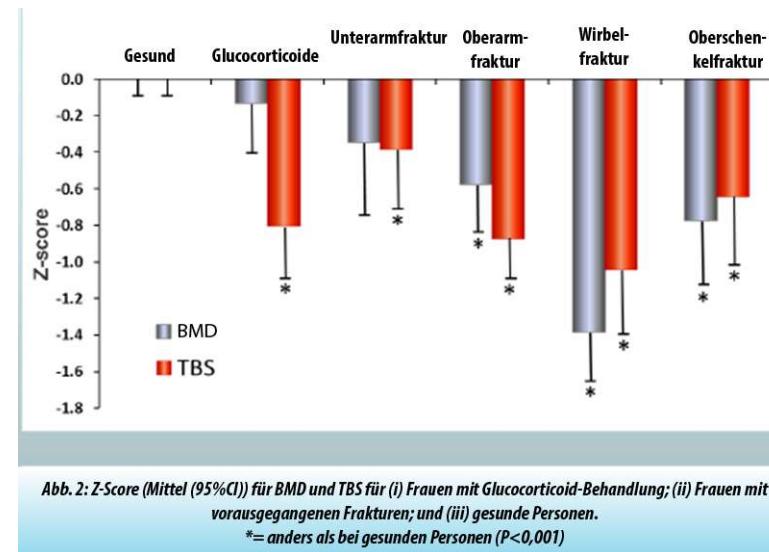
Quelle: TBS iNsight

TBS ist bei Patienten mit GC niedriger

Angepasst von „Die Auswirkungen der Glucocorticoid-Therapie auf den trabekulären Knochenwert bei älteren Frauen“ – Paggiosi et al. ASBMR 2012

Querschnittsstudie, 576 Frauen im Alter von 55-79 Jahren; Auswertung der Nützlichkeit von TBS zur Identifizierung von Frauen mit einem Risiko durch eine GC-Behandlung und Frauen mit einer vorausgegangenen Fraktur

- 3 Gruppen; Einnahme von Prednisolon > 5 mg/Tag über > 3 Mo. (n = 64); kürzliche Fraktur (n = 111); gesund (n = 371)
- BMD und TBS sind bei Frauen mit GC-Behandlung und Frauen **mit vorausgegangenen Frakturen** im Vergleich zu gesunden Frauen erheblich niedriger
- TBS, **aber nicht BMD**, ist bei Frauen mit GC-Behandlung **erheblich niedriger**

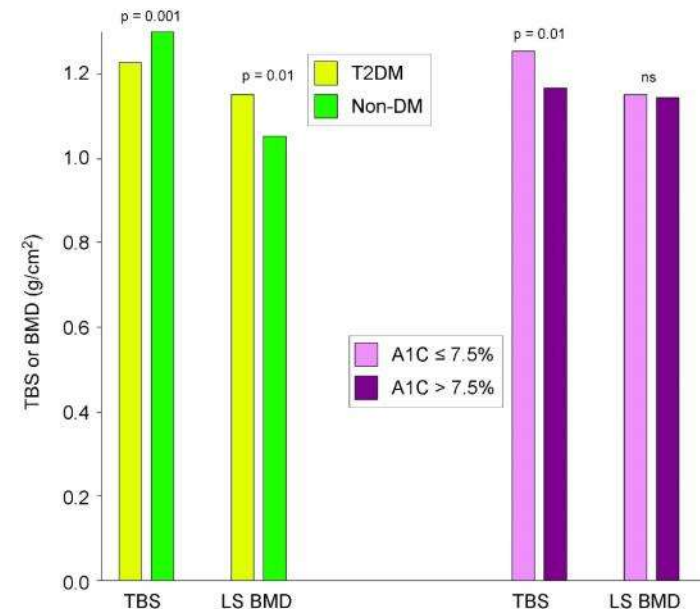


Quelle: TBS iNsight

Sek. Osteoporose: Typ 2 Diabetes

Angepasst von Dhaliwal, et al., Osteoporos Int, 2014

- Querschnittsstudie von TBS bei 57 Frauen mit 43 Frauen ohne Typ 2 Diabetes
- Mittlerer TBS niedriger und BMD niedriger bei Diabetes, als bei Kontrolle
- TBS höher bei Patientinnen mit guter Blutzuckerkontrolle (A1C ≤ 7,5%)



„Bei Typ 2 Diabetes ist TBS niedriger und mit schlechter Blutzuckerkontrolle verbunden. Anormale Mikrostruktur könnte das Paradox der gehäuften Frakturen bei höherem BMD bei T2DM erklären.“

Quelle: TBS iNsight

ACR 2019, Casabelle et al. (Italien)

- SLE-Patienten

mit physischer Inaktivität, Entzündungsaktivität, Vitamin-D-Mangel, GC-Behandlung

60 Patientinnen (45 Jahre) alters-gematchte Kontrollen

- TBS und DXA-Messungen

Ergebnis:

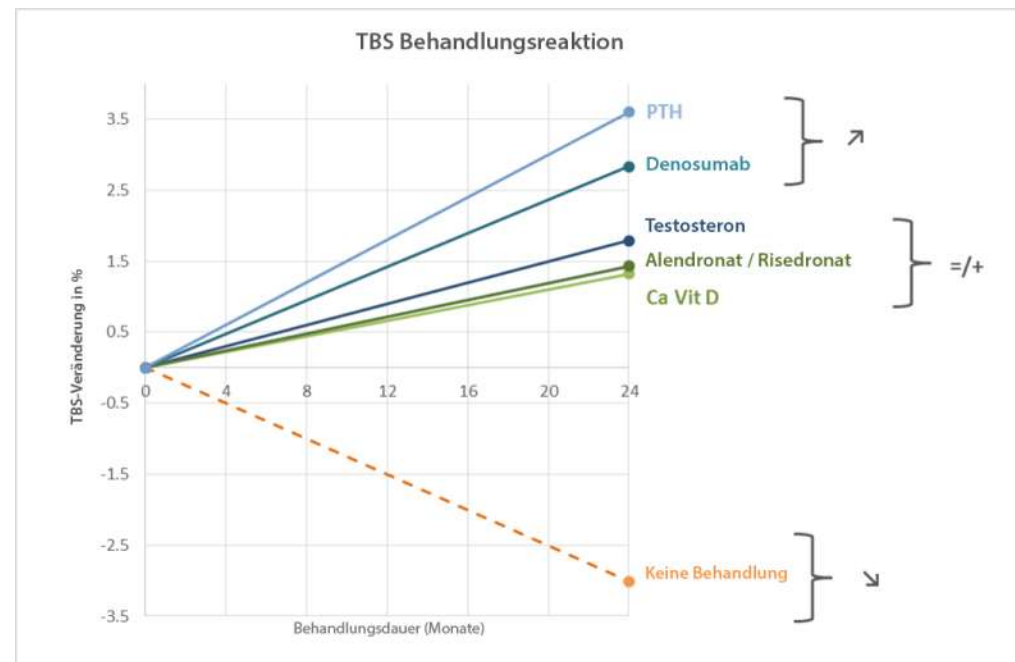
bei 70 % der SLE-Pat. war die Knochendichte signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0,001$)

TBS signifikanter niedriger bei SLE-Patienten: 0.8 vs. 1.4 ($p < 0,001$)

Therapieüberwachung: TBS kann benutzt werden, um in vivo Veränderungen zu verfolgen.

Adapted from *Del Rio et al. Bone 2015*

- Die TBS-Reaktion auf Behandlungen ist entweder eine **Steigerung**, eine **Verringerung** oder eine **gleichbleibende Kurve**
- TBS ist wie auch BMD reproduzierbar
- Der mittlere TBS Kurzzeit-Genauigkeitswert(CV%) bei L1-L4 ist 1,8% (unter ISCD*-Grenzwert)



* ISCD: International Society for Clinical Densitometry

Quelle: TBS iSight

Zusammenfassung: TBS

- Softwareprogramm für DXA-Geräte
 - Zusätzliche Informationen zur qualitativen Aussage der Mikroarchitektur des Knochens
 - Zusätzliches Hilfsmittel zur besseren Beurteilung des Frakturrisikos in der DXA-Messung
-
- Vorteile von TBS:
 - **Primäre Osteoporose:** TBS ist ein unabhängiger Prädiktor für das Frakturrisiko, der den BMD-Wert und die klinischen Risikofaktoren ergänzt.^(1,2,3)
 - **Sekundäre Osteoporose:** TBS zeigt zum Teil Frakturrisiko besser als BMD.⁽⁴⁾
 - Behandlungsüberwachung.⁽⁵⁾
 - TBS wird im Gegensatz zu BMD geringer von **Arthrose** beeinflusst.⁽⁶⁾

(1) Bilezikian et al., J Bone Miner Res. 2014

(2) N. Harvey et al., Bone 2015

(3) McCloskey et al., JBMR 2015

(4) Ulivieri et al. Endocrine. 2014

(5) Del Rio et al. Bone 2015

(6) R. Dufour et al., Osteoporos Int. 2013

Zusammenfassung

■ Anamnese, Klinik, Risikoprofil, Frakturen

Bildgebende Verfahren:

Röntgen

DXA

- TBS

- Laterale Morphometrie

QCT

Hochauflösende QCT

Quantitative Ultraschall (QUS)

Knochenhistologie

Laborchemisch:

Spezifische Knochenumbauparameter

Aufbau: Ostase, P1NP

Abbau: Beta-Crosslaps, TRAP5b

Verlaufsbeurteilung und unabhängige Prädiktoren für das Frakturrisiko:

DXA und TBS

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit