

Omnisense o DXA?

Una Comparazione Dettagliata



Introduzione

Questo documento analizza una serie di studi clinici condotti per comparare la tecnologia Omnisense Sunlight e la tecnologia Dual X-ray Absorptiometry (DXA). Questi studi mostrano indiscutibilmente come Omnisense fornisce un accurato ausilio ai medici nella diagnosi di osteoporosi e come può essere considerato come una valida alternativa alle tecnologie radiologiche.

E' importante notare che una comparazione tra un dispositivo a *Ultrasuoni Quantitativi* (QUS) – Omnisense – e un dispositivo *Dual X-ray Absorptiometry* (DXA) è complessa. Omnisense e DXA sono basati su due tecnologie completamente differenti e misurano due parametri diversi; *Velocità degli Ultrasuoni* (SOS) e *Densitometria Minerale Ossea* (BMD). Tuttavia, da quando la diagnosi dell'osteoporosi contempla la **Valutazione del rischio di frattura** – e non la valutazione della massa ossea – c'è una concreta base per la comparazione. Per comparare le due tecnologie, dobbiamo valutare la capacità di ogni dispositivo di rilevare il rischio di frattura, insieme ai relativi vantaggi e svantaggi.

Questo documento presenta dati che mostrano come le misurazioni di Omnisense danno una valida stima del rischio di frattura da osteoporosi. Quindi, le misurazioni SOS di Omnisense hanno un profondo valore clinico che, in molti casi, possono essere considerate superiori a quelle di DXA.

Durante le ultime due decadi, DXA è stata largamente usata ed è stata accettata come uno standard per la valutazione del rischio di frattura. E' generalmente usata misurando la BMD su più siti, un vantaggio che ha anche Omnisense.

Tuttavia, DXA non è una tecnologia perfetta e non è priva di controversie. Le seguenti sono alcune delle sue molteplici limitazioni ed i problemi associati alle sue capacità diagnostiche:

- **Capacità discriminatoria per fratture della BMD non è molto alta:**

Ricerche hanno mostrato che c'è una grande sovrapposizione tra misurazioni di densitometria ossea (BMD) di soggetti non fratturati e misurazioni di soggetti fratturati. Questo implica che fratture di basso trauma possono verificarsi a *bassa, normale* o anche *alta* (BMD). Questa ricerca suggerisce che fattori oltre la BMD possono essere significativi nel verificarsi di fratture.¹
- **Errori di accuratezza, specialmente in caso di BMD alla colonna vertebrale lombare:**

Dopo l'età di 60, si ottengono valori alti falsi di BMD alla colonna vertebrale. Questo può verificarsi come risultato di varie altre malattie, come calcificazione vascolare, osteomalacia e osteoartriti. Queste misurazioni alte false possono portare a una errata diagnosi (falsa negativa) e conseguentemente a un'incorretta decisione riguardo al trattamento.
- **BMD non è una valida misura di resistenza ossea:**

BMD è una cruda espressione della concentrazione minerale ossea per una data area. Non tiene in considerazione proprietà come dimensione ossea o architettura ossea. BMD è anche influenzata dalla massa e crescita ossea, mentre una reale misurazione della densità non dovrebbe essere influenzata da questi fattori.^{2,3}
- **Problemi di riproducibilità (Precisione):**

Per monitorare cambiamenti ossei seguenti al trattamento, o al passare del tempo, è essenziale che uno strumento diagnostico abbia il minore errore di precisione possibile. Sfortunatamente, la tecnologia DXA non è in grado di assicurare un adeguato grado di precisione. Per esempio, se la posizione di un paziente durante la misurazione all'anca con DXA è in un angolo leggermente differente tra un esame ed il successivo, una differente *Regione di Interesse* (ROI) verrà marcata per ogni esame.
- **Discrepanze tra differenti dispositivi dello stesso tipo:**

C'è un significativo grado di variabilità tra un DXA e un'altro. E' così anche quando i dispositivi sono dello stesso tipo e prodotti dallo stesso produttore.⁴ Questo implica che i risultati di una serie di misurazioni di un paziente per il monitoraggio devono essere presi con cautela se non acquisiti sulla stessa apparecchiatura. E' stato inoltre trovato che errori di accuratezza a volte si verificano anche dopo una riparazione. Questi errori possono essere difficilmente rilevati anche utilizzando le procedure operative di routine.⁵ Inoltre, nel caso di un nuovo modello di apparecchiatura, anche dello stesso produttore, di solito non c'è alcuna compatibilità col precedente.

La Soluzione Omnisense

1. Omnisense SOS è più informativa della DXA BMD

“Osteoporosi è una malattia sistematica dello scheletro caratterizzata da Bassa massa ossea e deterioramento micro-architettuale del tessuto osseo. Conseguentemente aumenta la fragilità ossea e suscettibilità a fratture, tipicamente all'anca, colonna vertebrale e polso.”⁶

DXA si limita a misurare una sola proprietà, *Densità Minerale Ossea* (BMD), anche conosciuta come Massa Ossea. Contrariamente, la misurazione con *Velocità Degli Ultrasuoni* (SOS) da una più vasta prospettiva. Le misurazioni SOS riflettono diverse proprietà ossee, come densità, elasticità, spessore corticale e micro-architettura, provvedendo così a una più completa immagine della fragilità ossea.^{7,20}

2. Capacità diagnostica

La capacità di Omnisense per la diagnosi e predizione di fratture è stata provata e valutata con studi in-vivo ed in-vitro.^{8,10,11,14,15,21} Tutti questi studi hanno concluso che le misurazioni di Omnisense del 1/3 Radio distale sono un affidabile ausilio per predire fratture. Inoltre, le misurazioni di Omnisense al radio possono predire qualsiasi tipo di frattura osteoporotica in egual misura o meglio di quanto può fare un DXA. Un sommario di questi studi è presentato di seguito.

- ***Omnisense può predire fratture all'anca***

Uno studio *in vitro* della capacità degli ultrasuoni di misurare al radio, falange e femore per predire il carico di rottura su femore di cadavere di adulto è stato eseguito al Laboratorio Ortopedico Biomedico, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston – USA.⁸ Una alta correlazione è stata osservata tra misurazioni di carico di rottura femorale e BMD al femore ($r=0.83$, $p<0.001$) come per SOS misurata al 1/3 radio distale usando un Omnisense ($r=0.73$, $p=0.008$). Velocità al radio si correla significativamente con BMD trocanterica ($r=0.59$, $p=0.03$). Si è concluso che misurazioni della velocità al radio sono potenzialmente utili per predire carichi di rottura femorali.

- ***Discriminazione delle fratture con Omnisense***

Knapp, *et al.*, al Osteoporosis Unit del Guy's Hospital ed al Twin and Genetic Epidemiology Unit del St. Thomas Hospital di Londra, GB, riporta i risultati di discriminazione di frattura alla colonna vertebrale ed al polso in due differenti studi.^{10,11} La capacità di Omnisense di discriminare fratture vertebrali è stata comparata a quella del tradizionale DXA all'anca e colonna vertebrale. Si è ottenuto che le misurazioni al radio hanno simile potere di differenziazione di quelle ottenute con DXA alla colonna vertebrale. Risultati dal secondo studio suggeriscono che le misurazioni SOS di Omnisense al radio sono uguali o superiori del DXA nel predire fratture al polso (rapporto impari di 2.4; 95% C.I. 1.2-5.0, comparato a rapporto impari <2.0 di DXA di L1-4, collo del femore e anca intera).

3. Omnisense mostra migliore sensibilità del DXA

A causa della natura della malattia, nessun test assoluto è stato sviluppato per determinare la presenza di osteoporosi nel caso di uno specifico paziente. La sola indiscutibile evidenza clinica per diagnosticare osteoporosi è la presenza di una frattura a basso trauma o atraumatica.

Il seguente studio era basato sul concetto sopra menzionato: Un gruppo di individui, diagnosticati con osteoporosi come determinato dalla presenza di un'atraumatica frattura, è stato misurato sia con DXA che con Omnisense. Questo approccio è stato usato come metodo definitivo per valutare la sensibilità di ogni dispositivo. Per determinare questo, i ricercatori hanno guardato alla percentuale di soggetti che erano **attualmente classificati** come osteoporotici, secondo i criteri WHO (T-score < -2.5). Un risultato "normale" (T-score > -1) significherebbe un errore di diagnosi (falso negativo). (Vedi la barra rossa in figura 1)

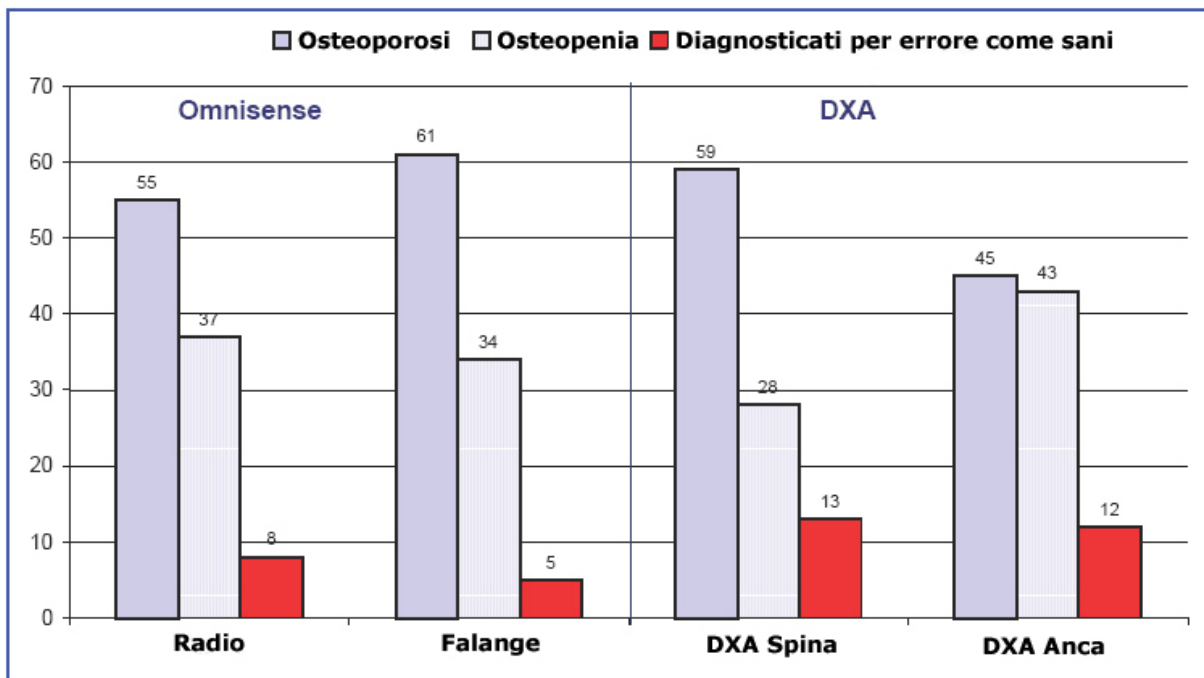


Figura 1: Studio su 150 individui fratturati, classificati secondo i criteri WHO

Omnisense ha classificato una più alta percentuale di individui osteoporotici come osteoporotici o osteopenici di DXA. Per contro, DXA ha avuto un più alto numero di errori di misurazione.

- **Il Database di riferimento di Omnisense dimostra l'applicabilità dei criteri WHO**

Il seguente grafico presenta una comparazione tra le curve di riferimento di Omnisense e altri dispositivi diagnostici, in termini di T-score. Il database di riferimento di Omnisense dimostra che “le curve SOS al RADIO e FALANGE espresse come T-score, attraversano il livello T=2.5 vicino all'età di 75 anni. Questo valore di T-score è la soglia WHO per osteoporosi diagnosticata da BMD misurata a qualsiasi sito.”⁹

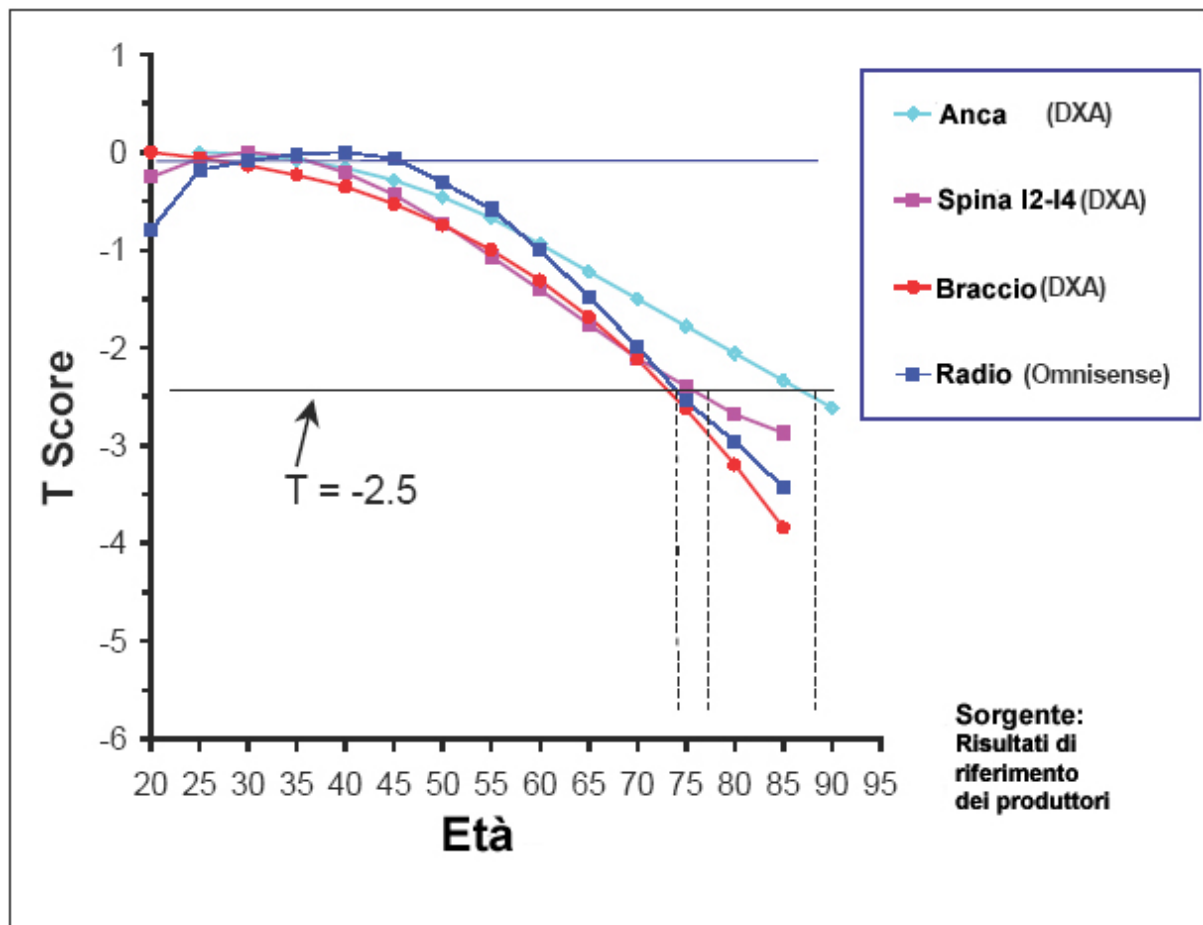


Figura 2: Comparazione tra database di differenti dispositivi (applicabilità dei criteri WHO)

Si dovrebbe notare inoltre che il database DXA per l'anca indica un T-score consistentemente più alto, significativo di un più basso suggerimento di osteoporosi in ogni gruppo di età.

4. Omnisense rileva e monitorizza cambiamenti ossei

“La SOS misurata da Omnisense ha una errore di precisione sufficientemente basso comparato con il cambiamento annuale previsto, in una misurazione di un paziente, da ritenerlo un dispositivo adatto per il monitoraggio dei cambiamenti ossei che avvengono nei primi anni dopo la menopausa (età approssimativamente da 50 a 65 anni).”¹²

Diversi studi sono stati fatti per valutare la capacità di Omnisense di determinare cambiamenti ossei, dovuti all'invecchiamento e come risposta ai trattamenti.^{13,15,16,17,19,22}

- **Precisione**

La precisione delle misurazioni di Omnisense è stata studiata da Barkmann, *et al.* e pubblicata nel Journal of Clinical Densitometry¹⁵. Errori di precisione *in-vivo* Intra e Inter, Coefficienti di Variazione (CV), sono stati rilevati in un campo tra 0.2-0.3% e 0.3-0.7%, rispettivamente, durante la misurazione in differenti siti. Un altro studio di Knapp, *et al.*, presentato nel 1998 al 20° Incontro Annuale ASBMR, riporta *in-vitro* CV di 0.03% e *in-vivo* CV (Root Mean Square CV) di 0.54% per il radio.²²

- **Studi HRT**

La capacità discriminatoria di Omnisense al radio è anche dimostrata comparando una popolazione trattata ad una non trattata. Terapia di Sostituzione Ormonale (HRT) è un trattamento ben riconosciuto per la prevenzione dell'osteoporosi. Knapp, *et al.*, ha eseguito uno studio con lo scopo di investigare la capacità di Omnisense nel misurare al radio ed alla tibia per differenziare tra soggetti che hanno ricevuto trattamento HRT e soggetti non trattati.¹⁶ Lo studio ha confermato che, anche con piccoli gruppi di soggetti, “le misurazioni QUS dimostrano significative differenze (in unità di T-score) tra i due gruppi di soggetti. Le misurazioni di DXA all'anca, collo femorale e colonna vertebrale L1-L4, dall'altra parte, mostrano differenze di meno della metà tra i gruppi, nessuno dei quali raggiunge un significato statistico.” In altre parole, DXA non ha trovato accettabili differenze tra pazienti trattati HRT e non trattati, a differenza di Omnisense che ha trovato differenze.

In uno studio simile,¹⁷ Omnisense ha dimostrato una significativa capacità discriminatoria e determinato che più donne nel gruppo “non-trattati” erano osteoporotiche che nel gruppo “trattati”. Questo dimostra l'alta sensibilità di Omnisense a cambiamenti ossei conseguenti al trattamento.

- **Studi paralleli**

Uno studio¹⁹ eseguito per misurare la risposta ossea al trattamento è stato presentato all'ASBMR 2000 di Toronto. I risultati ad interim hanno dimostrato un significativo aumento della SOS al radio e alla tibia come risultato del trattamento all'Alendronate (Fosamax). Hanno inoltre determinato che i cambiamenti ossei indotti dal trattamento sono percettibili già 6 mesi dopo l'inizio del trattamento sul radio e 9 mesi dopo l'inizio del trattamento sulla tibia.

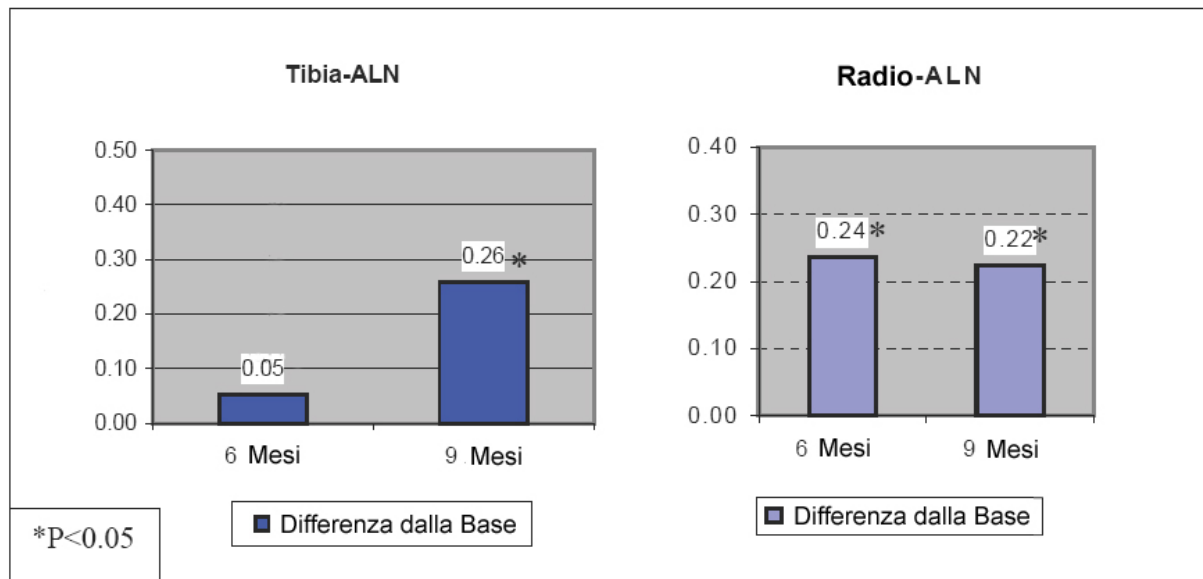


Figura 3: Aumento della SOS alla Tibia ed al Radio

5. Osteoporosi Secondaria

Uno studio¹⁸ è stato eseguito per valutare la capacità discriminativa di Omnisense in pazienti con problemi di metabolismo. Lo studio evidenzia *in-vivo* come l'ipertiroidismo ha effetto più sull'osso corticale che su quello trabecolare. Le misurazioni di DXA ottengono una minore BMD al collo femorale ma non alla colonna vertebrale lombare. In contrasto a DXA, la SOS misurata da Omnisense era sensibile all'ipertiroidismo allo stesso grado e su tutti i siti.

Conclusioni

I dati sopra riportati delle pubblicazioni scientifiche e dei congressi, riassumono le capacità diagnostiche di Omnisense ed il valore clinico del suo sistema di misurazione ad ultrasuoni quantitativi. Questi studi confermano che Omnisense è un accurato ausilio per i medici nel diagnosticare osteoporosi ed è una valida alternativa, anche ambulatoriale, ai sistemi DXA a raggi-x.

I vantaggi di Omnisense includono:

- Accuratezza nel predire fratture da osteoporosi
- Capacità di monitorare e rilevare cambiamenti ossei
- Maggiore sensibilità di DXA
- Capacità di discriminare fratture
- Applicabilità dei criteri WHO
- Sensibilità nel diagnosticare osteoporosi secondaria

Grazie a questi vantaggi, Omnisense di Sunlight, con la sua tecnologia QUS, sta diventando velocemente un metodo accettato e prescelto per la valutazione ed il monitoraggio dei cambiamenti ossei dovuti all'invecchiamento ed ai trattamenti.

Referenze:

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," *Osteoporos Int*'1 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 Int*'1 1997; 7:390-406.
7. Sievanen H., and the Bone Research Group at the UKK Institute in Tampere, Finland, "QUS Derived 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 21st 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," presented at the 22nd ASBMR. Toronto, Canada, September 2000.
20. Njeh C.F. et al., "An In Vitro Investigation of the Dependence on Sample Thickness of the SOS 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. 4 644-651
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 2nd Joint Meeting, California, USA, December 1998.