

Bejtyle Kacabashi

Dr. med.

## **Wertigkeit neuer Knochendichtemessverfahren: Vergleichende Studie bei Patienten mittels unterschiedlicher DXA-Technik**

Geboren am 02.01.1969 in Janjeve/Kosovo

Staatsexamen am 21.04.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktormutter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. G. Leidig-Bruckner

In den letzten Jahren wurden große Fortschritte bei der Entwicklung von Messverfahren zur Bestimmung der Knochendichte und Messung der Wirbelkörperhöhen gemacht. Die Knochendichtemessung mittels DXA-Technik ist für die Diagnosestellung der Osteoporose, die Patientenbetreuung und die Therapieforschung wichtig. Daher wurden die Techniken zur Knochendichtemessung weiterentwickelt und deutlich verbessert. Die alte Technik pencil beam arbeitet durch einen gebündelten Röntgenstrahl (pencil beam) (Hologic 1000 und Lunar DPX-L) und die neue Technik fan beam durch einen fächerförmigen Röntgenstrahl (fan beam) (Hologic 4500 und Lunar-Expert).

In der vorliegenden Arbeit soll die etablierte DXA Technologie pencil beam mit der weiterentwickelten fan beam Technologie verglichen werden. Es wurden beide Techniken (pencil beam / fan beam) auf ihre Übereinstimmung bei der Knochendichtemessung untersucht. Hierzu wurden sowohl Phantommessungen als auch Messungen der Knochendichte an der LWS und am Schenkelhals beim gleichen Patienten mit den zwei Gerätetypen des gleichen Herstellers durchgeführt.

Durch Messungen an Phantom ESP 151 erfolgte die Kreuzkalibrierung der verschiedenen Geräte. Durch Bestimmung der Messabweichung von den Phantommessungen erfolgte die Berechnung der kalibrierten Patienten-Messdaten, die in unserer Arbeit dann die Grundlage für den Vergleich der zweier Messtechnologien bildeten. Die Ergebnisse der Phantommessungen zeigten beim Vergleich der Hologic-Geräte im Mittel höhere Messwerte mit der fan beam Technik als mit pencil beam, dagegen fanden sich beim Vergleich der Lunar-Geräte im Mittel etwas höhere Werte mit der pencil beam Technik als mit der fan beam Technik. Wesentlich stärkere Abweichungen fanden sich beim Vergleich der Phantommesswerte zwischen den zwei Herstellern. Sowohl bei der pencil- als auch bei der fan beam Technik lagen die Messwerte bei Lunar höher als bei Hologic.

Insgesamt wurden 698 Patienten untersucht, die von September 1997 bis April 1998 an die Medizinische Klinik Heidelberg/ Abteilung Innere Medizin I zur Knochendichtemessung bei Verdacht auf Osteoporose oder zur Verlaufskontrolle bei bekannter Knochenstoffwechselerkrankung überwiesen wurden. In die endgültige statistische Auswertung wurden 667 Patienten eingeschlossen, die zufällig annähernd gleich auf die Geräte der Firma Hologic (n= 340) und Lunar (n= 327) verteilt wurden. Der Anteil von Frauen war bei Hologic etwas höher (Frauen n=213 bzw. 62,64% und Männer n=127 bzw. 37,36%) während bei Lunar-Geräten Frauen und Männer nahezu gleich häufig untersucht wurden (Frauen n=168 bzw. 51,38%, Männer n=159 bzw. 48,62%).

Bei allen Patienten wurden im Rahmen der Routinediagnostik Knochendichtemessungen der Lendenwirbelsäule (p.a.) und des Schenkelhalses mittels eines DXA-Gerätes (Hologic 1000/Lunar DPX-L) nach pencil beam-Technik durchgeführt. Nach Einwilligung des Patienten wurde mit dem jeweiligen DXA-Gerät (Hologic 4500/Lunar Expert) nach fan beam-Technik zusätzlich eine Messung der Lendenwirbelsäule und des Femurs durchgeführt. Die Übereinstimmung zwischen den beiden Messtechniken (pencil beam und fan beam) wurde nach der statistischen Methoden von Bland und Altman für unterschiedliche Messregionen (LWK 2-4 und Femur) überprüft. Hierbei zeigte sich, dass die Messabweichung an der LWS nicht eindeutig durch die Höhe der gemessenen Knochendichte beeinflusst wurde. Lediglich im Bereich einer sehr hohen Knochendichte lagen bei den Hologic-Geräten einzelne Messwerte deutlich außerhalb des 95% CI. Bei den Femurmessungen zeigte sich für die einzelnen Messregionen ebenfalls eine sehr gute Übereinstimmung beider Techniken, ohne dass ein Einfluss der Höhe der gemessenen Knochendichte auf die Abweichung erkennbar ist.

Die Messunterschiede waren bei den Hologic-Geräten an der Wirbelsäule größer als am Femurhals, bei den Lunar-Geräten waren die Messunterschiede an beiden Stellen annähernd gleich groß. Die mittlere Messdifferenz zwischen pencil und fan beam Technik war zwar gering und wie die Bland Altmann Plots zeigten fand sich zwischen beiden Methoden i.a. eine sehr gute Übereinstimmung, jedoch konnte die Messabweichung bei einzelnen Patienten beträchtlich sein (z.B. Hologic LWS 2-4: Mittelwert 0,047 g/cm<sup>2</sup>, Min -0,21 g/cm<sup>2</sup>, Max 0,44 g/cm<sup>2</sup> oder Hologic Femur Neck: Mittelwert 0,028 g/cm<sup>2</sup>, Min -0,53 g/cm<sup>2</sup>, Max 0,17 g/cm<sup>2</sup>; Lunar LWS 2-4: Mittelwert -0,033 g/cm<sup>2</sup>, Min -0,199 g/cm<sup>2</sup>, max 0,116 g/cm<sup>2</sup> oder Lunar Femur Neck: Mittelwert -0,025 g/cm<sup>2</sup>, Min -0,157 g/cm<sup>2</sup>, max 0,159 g/cm<sup>2</sup>). Beim Vergleich zwischen den Geräten beider Hersteller war auffallend, dass sich die Richtung der Messdifferenz zwischen den beiden Techniken unterschied. Bei den Hologic-Geräten wird mit der fan beam Technik im Mittel niedriger gemessen, bei den Lunar-Geräten höher. In der klinischen Routine ist diese Tatsache schwierig zu werten, da die „wahre“ Knochendichte eines Patienten nicht ermittelt werden kann. In klinischen Studien zur

Osteoporose, in denen die Knochendichte meist das Einschlusskriterium darstellt, kann es bei Benutzung sowohl von pencil beam als auch fan beam Knochendichte-Geräten unterschiedlicher Hersteller an verschiedenen Studienzentren zu Verzerrungen kommen und die Patientenkollektive können sich unterscheiden. Bei Verlaufsmessungen in klinischen Studien, in denen bei großen Patientenzahlen häufig schon geringe Unterschiede in der Knochendichtemessungen einen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse haben können, sollte möglichst kein Wechsel der DXA Technik erfolgen. Wird ein Gerätewechsel unumgänglich, müssen Veränderung der Knochendichte äußerst vorsichtig beurteilt werden. Der Einfluss biometrischer Daten zeigte bei den Hologic-Geräten nur geringe, tlw. unterschiedliche Effekte von Alter, Geschlecht oder Body Mass Index auf die Messdifferenz zwischen pencil und fan beam Technik, dagegen fand sich bei Lunar kein signifikanter Einfluss dieser Variablen.

Um die klinische Relevanz der Messunterschiede besser einordnen zu können, wurde mit beiden Techniken die Osteoporosedefinition nach WHO-Kriterien (T-Score  $< -2,5$  SD) angewandt und dann die Übereinstimmung der Klassifikation als "osteoporotisch" und "nicht osteoporotisch" überprüft. Die Übereinstimmung war zwischen beiden Techniken an der Lendenwirbelsäule und am Femurhals gut mit Kappa Werten zwischen 0,774 und 0,866. Es fanden sich Unterschiede zwischen den zweier Herstellern und zwischen dem Messort LWS oder Femur. Die fan beam Technik erreichte im Vergleich zur pencil beam Technik eine hohe Sensitivität bei guter Spezifität. Bei den Hologic-Geräten lag der Anteil durch fan beam DXA als „falsch positiv“ erkannten Osteoporotiker an der Wirbelsäule im Vergleich zur pencil beam Technik bei ca. 7%; der nicht erkannten Osteoporotiker 2%, am Femurhals jedoch bei 13%. Bei Lunar erreichte die fan beam Technik im Vergleich zu pencil beam an LWS und Femur nahezu vergleichbare Übereinstimmung mit einer Sensitivität von ca. 84% und Spezifität von 97%, wobei der Anteil von falsch positiv erkannten Osteoporotikern bei 3% und falsch negativ bei 16% an der Wirbelsäule lag; am Femur lag der Anteil von falsch positiv erkannten Osteoporotikern bei 3% und falsch negativ bei 18%.

Zusammenfassend fanden sich zwar keine großen Messdifferenzen zwischen den zwei Messtechniken, jedoch zeigten unsere Daten, dass die Messabweichung bei den Gerätetypen der zwei untersuchten Hersteller in die entgegengesetzte Richtung ging. Dieser Befund ist besonders von Bedeutung, wenn feste Grenzen, wie z.B. die WHO-Kriterien angewendet werden und in Multicenterstudien Geräte unterschiedlicher Hersteller eingesetzt werden. In Verlaufsbeobachtungen sollten Gerätewechsel möglichst vermieden werden.