



Osaamista
ja oivallusta
tulevaisuuden
tekemiseen

Elisa Kortesoja

Kliinisen arvioinnin kirjallisuuskatsaus

Metropolia Ammattikorkeakoulu

Insinööri (AMK)

Tieto- ja viestintätekniikka

Insinöörityö

21.04.2020

Tekijä Otsikko	Elisa Kortesoja Kliinisen arvioinnin kirjallisuuskatsaus
Sivumäärä Aika	26 sivua + 1 liitettä 21.04.2020
Tutkinto	insinööri (AMK)
Tutkinto-ohjelma	Tieto- ja viestintätekniikka
Ammatillinen pääaine	Hyvinvointi- ja terveysteknologia
Ohjaajat	Lehtori, Juha Havukumpu CTO, Sakari Soini Principal Engineer Algorithms and Products, Eero Huotilainen COO, Markku Laitinen Quality Manager, Markku Sillanpään Scientific Advisor, Goncalo Barreto
<p>Tämä insinöörityö on toteutettu hyödynnettäväksi Disior Analytics -yrityksen nilkan tietokonetomografiakuvien analysointityökulun kliinisessä evaluaatiossa. Voimaan astunut, vielä siirtymisajalla oleva Medical Device Regulation sekä siirtymisajan jälkeen täysin voimaan astuva Medical Device Directive vaativat IIb-luokan lääkinnällisen laitteen hyväksymiseksi toteutettavan järjestelmällisen tiedonhaun. Kirjallisuuskatsaus on vaadittujen standardien kriteerit täyttävä laajamittainen selvitys nykYTEknologiasta ja niiden dokumentoinnista.</p> <p>Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tutkia vertailtavissa olevia tuotteita sekä nykYTiedon tasoa. Haun tulosten perusteella arvioitiin muun muassa muiden tuotteiden luotettavuutta. Kirjallisuushaku toteutettiin PubMed-tietokannassa maaliskuussa 2019.</p> <p>Tiedonhaun aikana kaikkiin haluttuihin aiheisiin ei saatu vastausta, sillä relevanttia kirjallisuutta ei löytynyt. Kirjallisuuskatsauksen aikana selvisi verrattavissa olevien tuotteiden olevan luotettavia. Tämän lisäksi automatisaatio ja tietokoneavusteisuus nilkan vamman tutkimuksessa sekä hoidon suunnittelussa ja toteutuksessa todettiin hyödylliseksi.</p>	
Avainsanat	Disior Analytics, kirjallisuuskatsaus, nilkka

Author Title	Elisa Kortesoja Clinical Evaluation Literature Review
Number of Pages Date	26 pages + 1 appendices 21 April 2020
Degree	Bachelor of Engineering
Degree Programme	Information and Communication Technology
Professional Major	Health Technology
Instructors	Juha Havukumpu, Senior Lecturer Sakari Soini, CTO Eero Huotilainen, Principal Engineer Algorithms and Products Markku Laitinen, COO Markku Sillanpään, Quality Manager Goncalo Barreto, Scientific Advisor
<p>The thesis was commissioned by Disior Analytics, to be used for the clinical evaluation of their product for analysing computer tomography data of ankle images. The formerly used Medical Device Regulation and Medical Device Directive, which is currently under transition, both require a systematic literature review from all class IIb medical devices. The literature review in question complies with all the requirements listed in both regulations.</p> <p>The purpose of the literature research was to examine state of the art technology and benchmark data. The review assessed among other things the reliability of the state of the art technologies. The literature research was executed in PubMed -database in March 2019.</p> <p>The research was not conclusive on all parts, because there was not always relevant data available. During the literature review it was found that the state of the art technology was reliable. In addition, automatization and the use of computer aided technology was found to be beneficial for treating ankle injuries.</p>	
Keywords	Disior Analytics, systematic literature review, ankle

Sisällys

Lyhenteet ja termit

1	Johdanto	1
2	Kuvantamismenetelmät	1
2.1	Röntgen	2
2.2	Tietokonetomografia	2
2.2.1	Kartiokeilatietokonetomografia	2
2.2.2	Kuvaus painovarauksella	3
3	Nilkka	3
3.1	Nilkan anatomia	3
3.2	Nilkkavammat ja niiden hoito	7
3.2.1	Nilkan traumat	7
3.2.2	Muut vammat	7
3.2.3	Käypä hoito ja Terveyskirjasto	8
4	Regulaatiovaatimukset	8
4.1	Medical Device Directive	9
4.2	Medical Device Regulation	12
4.3	CE-merkintä	14
4.4	Food and Drug Administration	17
5	Kirjallisuuskatsaus nilkan kuvantamisesta	18
5.1	Kirjallisuushaku	18
5.1.1	Suunnitelma	18
5.1.2	Toteutus	20
5.1.3	Hakutulosten rajaus	22
5.2	Kirjallisuushaun tulokset	22
5.2.1	Tutkinnan päätelmät	22
5.2.2	Tutkinnan puutteet	24
6	Johtopäätökset	25

Lyhenteet ja termit

Mediaali	Mediaalinen viittaa kehonosaa lähimpänä keskikohtaa. Se voi myös tarkoittaa raajojen sisäsyrjään.
Lateraali	Lateraalinen viittaa kehonosaa sivumpana tai kauimpana keskikohtaa.
Varus	Varusasennossa kehon osaa käännetään ulospäin keskustasta.
Valgus	Valgusasennossa kehon osaa käännetään sisäänpäin keskustasta.
Sagittaali	Sivusuuntainen.
Frontaali	Syvyysuuntainen.
Horisontaali	Pystysuuntainen.
MD	Medical Devices. Lääkinnälliseen tarkoitukseen käytetty laite.
AIMD	Active Implantable Medical Devices. Aktiiviseen käyttöön tarkoitettu implantoitava lääkinällinen laite.
IVD	In Vitro Diagnostic. Lääketieteellisiä näytteitä diagnosoiva tai keräävä laite.
Arthroplastia	

Arthroplastia eli nivelmuovaus on yksi käden alueen nivelkulmien hoitomuoto. Hoitoa voidaan käyttää esimerkiksi peukalon tyven, rystysen tai sorminivelten kulumaan.

1 Johdanto

Tämä insinöörityö on tieto- ja viestintätekniikan tutkinto-ohjelman hyvinvointi- ja terveysteknologian pääaineessa toteutettu systemaattinen kirjallisuuskatsaus nilkan traumojen analysointityökaluista ja nykytiedon tasosta. Työn tilaaja on Disior Analytics. Disior Analytics tuottaa terveydenhuollon ammattilaisten käyttöön tietokonetomografiakuvien analysointityökaluja eri kehon osille. Tällä hetkellä heidän tuotteisiinsa kuuluu orbitan eli silmäkuopan, nilkan ja ranteen analysointityökalut, joilla hoitohenkilökunta voi tarkastella potilaan 3D-tietokonetomografiakuvia normaalia otosta tarkempaan. Heidän tuotteidensa algoritmi täyttää kuvista puuttuvan datan, joka johtuu luun epätäydellisestä kuvaamisesta. Datan puutteesta johtuen kuvissa aukkoja, jonka takia tuotetta käytettäessä kuvia on helpompi hyödyntää lääketieteellisten tutkimusten tekemisessä ja hoitosuunnitelmia tehdessä.

Työ on toteutettu yhteistyötä Planmed Oy:n kanssa, sillä Disiorin nilkan analysointityökalu on tulossa osaksi Planmed Verity -tietokonetomografia laitetta. Planmed kuuluu samaan yhtiöön Planmeca Oy:n kanssa, joka on yksi suomen johtavista terveysteknologiayrityksistä. Heidän tuotteisiinsa kuuluu muun muassa erilaisia hammasröntgenlaitteita, tietokonetomografialaite sekä mammografialaite.

Projekti toteutettiin hyödynnettäväksi Disior Analyticsin nilkan analysointityökalun kliinissä validoinnissa, johon tarvitaan kirjallisuuskatsaus lääkinnällisten laitteiden standardien täyttymiseen. Projektin tarkoituksena on tutustua nilkan analysointityökalujen nykyteknologian lueteltavuuteen ja kirjattuihin vaaratilanteisiin sekä arvioida olemassa olevan dokumentoinnin perusteella näiden tutkinnan tehokkuutta ja puutteita. Projektin tuloksena on riskiluokan IIb lääkinnälliseltä laitteelta vaadittujen standardien kriteerit täyttävä laajamittainen selvitys nykyteknologiasta ja niiden dokumentoinnista.

2 Kuvantamismenetelmät

Tässä luvussa esitellään erilaisia kuvantamismenetelmiä, jotka ovat työn tilaajan tarpeen, ja näin ollen kirjallisuuskatsauksen, kannalta merkittäviä.

2.1 Röntgen

Potilasta voidaan kuvata hyödyntäen sähkömagneettista säteilyä. Sähkömagneettista säteilyä, kuten röntgensäteilyä, käytetään kohteen läpivalaisuun. Röntgenputkesta lähtevä homogeeninen säde kulkee potilaan läpi, jolloin ytimet, atomit ja molekyylit lähettävät (emittoivat) ja vastaanottavat (absorboivat) lähetettyä sähkömagneettista säteilyä. Läpi kulkeneesta säteilystä saadaan selville haluttu tieto. Koska röntgensäteilyn energia on niin suuri, kudoksissa se aiheuttaa muun muassa ionisaatiota, virittymistä sekä DNA-ketjujen katkeamista. Tämän vuoksi röntgensäteilyn määrää rajoitetaan ja säteily rajataan vain halutulle alueelle. [1, s. 14-15.]

2.2 Tietokonetomografia

Tietokonetomografiakuva muodostetaan tietokoneen avulla siten, että kuvaus kohteesta saadaan vaakasuoria tasokuvia, ikään kuin viipaleita. Tietokonetomografia (computer tomography; CT) on tehokkainta ja turvallisinta lyhyen alueen kuvaamiseen kuten kallon. Koska tietokonetomografiassa laite kiertää ja kuvaa koko kuvauskohteen ympäri, voidaan sillä havaita huomattavasti useampia tiheysryhmiä kuin röntgentutkimuksessa. Koska CT-kuvilla voidaan havaita niin suuri skaala eri tiheysryhmiä, riippuen mielenkiinnosta, kerättyä dataa voidaan tutkia muun muassa pehmytkudosikkunalla ja luuikkunalla. CT-tutkimuksessa potilas altistuu kuitenkin huomattavasti suuremmalle säteilyannokselle kuin perinteisessä röntgentutkimuksessa. Tämän vuoksi lapsia kuvataan vain tarkan harkinnan jälkeen. [1, s. 37-40.]

2.2.1 Kartiokeilatietokonetomografia

Kartiokeilatietokonetomografia (cone beam computer tomography; CBCT) eroaa perinteisestä tietokonetomografiasta pääasiassa kuvauslaitteen pienemmällä koolla, halvemmalla hinnalla sekä pienemmällä säteilyn annosmäärällä. CBCT-laitteen haittoja ovat kuvien artefaktit eli ylimääräiset heijastukset sekä perinteisiä CT-kuvia huonompi pehmytkudoskontrasti. Kuitenkin edellä mainittujen hyötyjen ansiosta CBCT-tutkimusta käytetään paljon hammaslääketieteen piirissä sekä pään ja kaulan alueen kovakudosten sekä tuki- ja liikuntaelimistön tutkinnassa. [2.]

2.2.2 Kuvaus painovarauksella

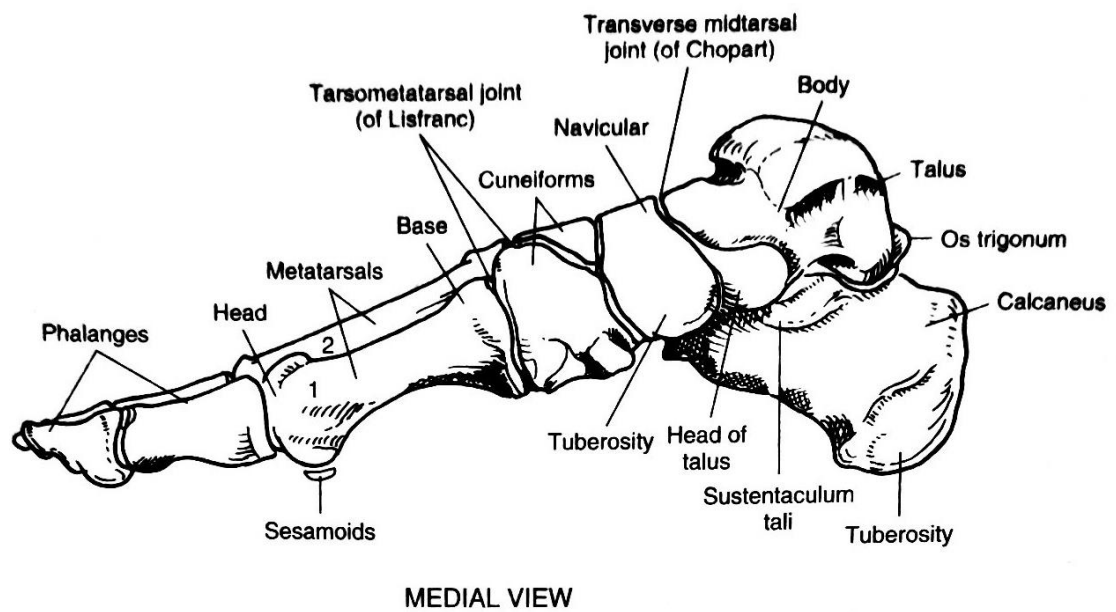
Alaraajojen traumoja tutkiessa painovarauksen (weight bearing; WB) lisääminen tutkimustilanteeseen lisää mittausten tarkkuutta ja eliminoi ylimääräiset kuvauskerrat. Painovarauksen kanssa kuvattaessa potilas laittaa painoa kuvattavalle jalalleen ja näin saadaan parempi kuva siitä, mikä tilanne on, ja miten kaukana se on halutusta. Näin myös hoidon suunnittelusta tulee tehokkaampaa, oikea lopputulos saadaan todennäköisemmin kerralla. [3].

3 Nilkka

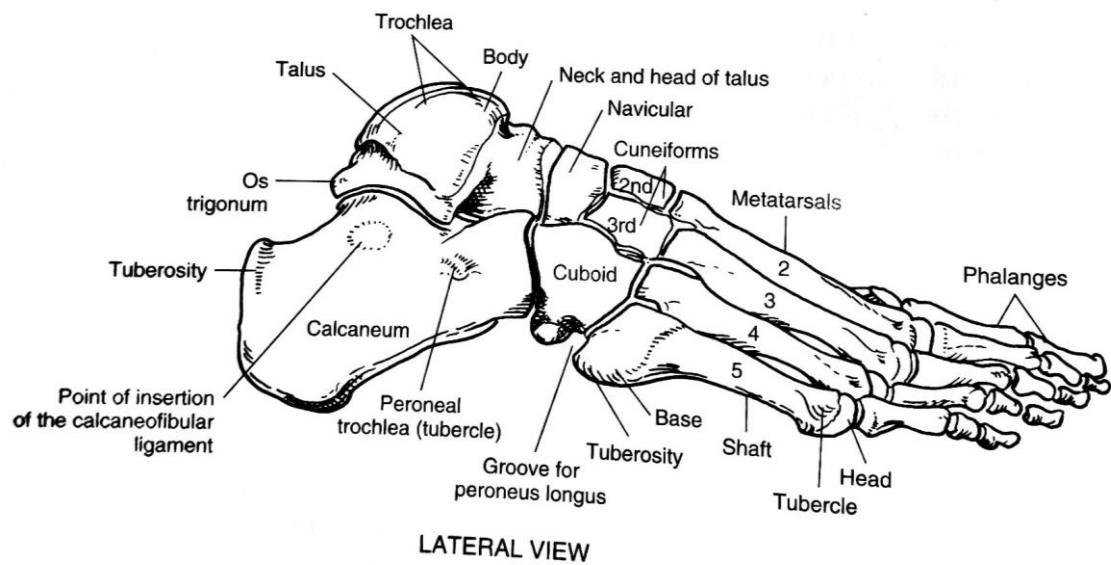
Tässä luvussa käsitellään nilkan anatomiaa sekä nilkan alueen yleisimpiä vammoja. Tämä tieto on tärkeä ymmärtää, jotta kirjallisuuskatsauksen tuloksia voidaan käsitellä.

3.1 Nilkan anatomia

Jalkaterä muodostuu 28 luusta, joiden liikkeet ovat suurilta osin samanaikaisia. Jalkaterän luut ovat nähtävissä kuvissa 1 ja 2. Jalkaterä kykenee liikkumaan kaikenlaisilla alustoilla: olivat ne kiinteitä tai joustavia. Nilkkaan kuuluvia luita ovat talus (telaluu), tibia (sääriluu) ja fibula (pohjeluu), joiden välillä muodostuu nilkan liitteet mahdollistavat nivelet. [4, s. 223.]

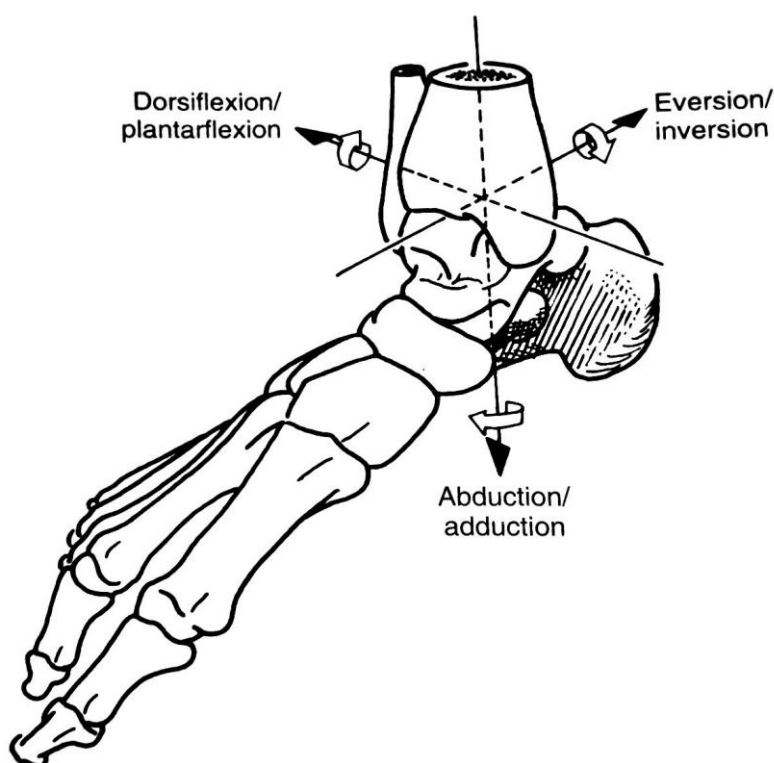


Kuva 1. Jalkaterän luut mediaalipuolella [4, s. 224].



Kuva 2. Jalkaterän luut lateraalipuolella [4, s. 224].

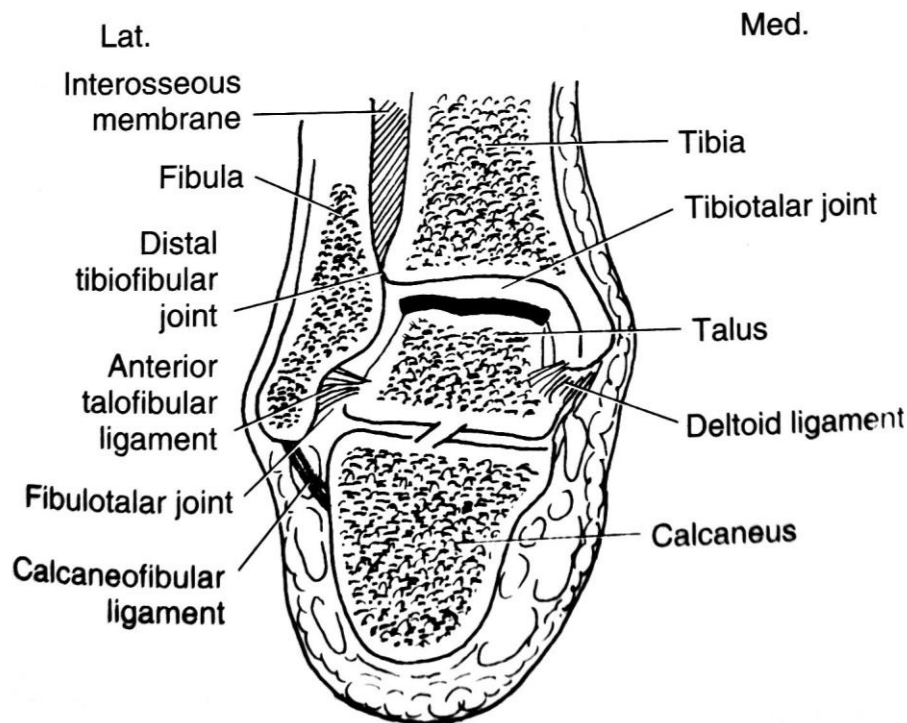
Nivelet tibiotalar, fibulotalar ja tibiofibular saavat nimensä sen mukaan, minkä luiden välissä nivelet sijaitsevat. Tibiotalar on tibian ja taluksen välissä, fibulotalar on fibulan ja taluksen välissä, ja tibiofibular on tibian ja fibulan välissä. Nilkka on sarananivel, jonka liikkeet kulkevat kolmella akselilla; dorsifleksio-plantarfleksio, eversio-inversio ja abduktio-adduktio. Näillä akseleilla tapahtuvat liikkeet tapahtuvat kolmella anatomisella tasolla. Dorsifleksio-plantarfleksio tapahtuu sagittaalitasolla (sivusuunnassa), eversio-inversio tapahtuu frontaalitasolla (syvyysuunnassa) ja abduktio-adduktio horisontaalitasolla (pystysuunnassa). [4, s. 223.] Nilkan liikkeen akselit ovat nähtävissä kuvassa 3.



Kuva 3. Nilkan liikeratojen akselit [4, s. 226].

Nilkkahaarukka muodostuu tibian mediaalimalleolista ja fibulan lateraalimalleolista, joka on nähtävissä kuvasta 4. Fibula istuu tibian lateraalipäässä olevaan kuoppaan, mutta fibulan lyhentyessä esimerkiksi murtuman seurauksena se ei enää nivelly tarkasti tibian kuoppaan. Tämä johtaa taluksen lateraaliseen siirtymään, joka heikentää kontaktia tibian ja taluksen välillä. Fibula voi siirtyä noin 2-3 mm yläalasuunnassa heikentämättä nivelen

toimintaa. Lateraalimalleoli on noin 1 cm alempana ja taaempana kuin mediaalimalleoli. Nilkkahaarukan tilan arvioinnissa otetaan röntgenkuva nilkan ollessa 15-20°: een inversiossa, jolloin mallolit näkyvät samansuuntaisina. Terveessä nilkassa nivelrako on tasainen ja leveydeltään 3-4 mm koko taluksen pinnan alalla. Nilkkahaarukan levenemä on epänormaali sen ollessa vähintään 2 mm. Nilkkahaarukan ollessa ehjä suojaa taluksen nivelpinnan taaksepäin kapeneminen nilkkaa taaksepäin suuntautuvilta dislokaatioilta. Kun nilkan rasitusta halutaan kuvantaa, taivutetaan calcaneusta varus- (ulos kehon keskustasta) ja valgusasentoon (sisään kehon keskustasta) tai vedetään anteriorisesti (etusuunnassa). [1, s. 164-165.]



Kuva 4. Nilkan luut ja nivelet [4, s. 225].

3.2 Nilkkavammat ja niiden hoito

3.2.1 Nilkan traumat

Yleisimmät nilkan traumat ovat murtumia tai pehmytosavammoja. Pehmytosavammoja ovat ligamentti- ja jännevammat.

Nilkan vammaa määrittäessä esimerkiksi tapaturma- tai rasisustilanteessa tutkitaan molemmat malleolit ja tibian takakolmio sekä etsitään mahdollista nilkkahaarukan leviämistä. Murtumatilanteissa röntgenkuvassa näkyy pehmytosaturvotusta, joka voi myös viitata ligamenttivammaan. Yleinen nilkkamurtumien määrittelytapa on Weberin luokitus. Weber-luokkia on kolme: A, B ja C. Murtuma määritellään luokkaan sen sijainnin ja laajuuden mukaan. Weber-luokituksen lisäksi on tibian kompressiomurtuma, maisonneuven murtuma, juveniili tillaux'n murtuma sekä kolmitasomurtuma. [1, s. 164-166.]

Koska vammoja ei yleensä synny pelkästään murtuman tai pelkästään pehmytosan vamman muodossa, näiden vammojen lisäksi yleisiä vammoja syntyy taluksen ja os navicularen alueella sekä kalkaneuksen ja pehmytosien alueelle. Nämä vammat luokitellaan edellä mainittuihin ryhmiin. [1, s.168-169.]

3.2.2 Muut vammat

Muihin luuston vammoihin lukeutuvat erilaiset kasvaimet sidekudoksessa, luuston aineenvaihduntataudit sekä osteoporoosi [1, s. 184-193]. Nivelten tauteja ovat tulehdukset, erilaiset radiologiset muutokset sekä metaboliset artriitit. Näiden lisäksi nivelsairauksiin liittyy ruston kalkkiutuminen, asentovirheet, mineraalikatoa, pehmytosaturvotus, nivelreuma ja raajanivelten nivelrikko eli artroosi. Lisäksi juveniili krooninen artriitti on ryhmä erilaisia yleis- ja niveloireita antavia tauteja. Artriitti aiheuttaa kasvuikäisillä kasvuhäiriöitä. [1, s. 196-169.]

3.2.3 Käypä hoito ja Terveyskirjasto

Käypä hoito -suositukset ovat Suomalaisen Lääkäriseura Duodecimin erikoislääkäriyhdistysten kanssa laatimia kansallisia hoitosuosituksia. Ne ovat riippumattomia ja perustuvat tutkimusnäyttöön. Suositukset on laadittu lääkäreitä, hammaslääkäreitä, terveydenhuollon ammattihenkilöitä ja kansalaisia varten. [5.]

Käypä hoidosta ei löydy suosituksia nilkan murtumiin liittyen, vaan lähinnä alaraajojen verenkiertoon sekä diabetekseen liittyen. Sen sijaan Duodecimin hallinnoimasta Terveyskirjastosta löytyy tietoa alaraajamurtumista.

Terveyskirjaston Alaraajan murtumat -artikkelissa kerrotaan nilkkamurtumien ja jalkapöydän murtumien yleisimpiä syitä. Molempien murtumat syntyvät yleensä joko jalkate-rän voimakkaasta vääntymisestä tai esimerkiksi suorasta iskusta. Suoraan jaloille putoaminen iskukohdasta riippuen voi aiheuttaa muun muassa nilkkanivelen seudun tai kantaluun murtuman. Pääsääntöiset oireet murtumille ovat virheasento ja kova kipu jalalle painoa laskettaessa. [6.]

Hoidon kerrotaan riippuvat murtuman sijainnista ja siitä, onko jalassa virheasentoa. Yksittäisen jalkapöydänluun murtumaan riittää sidos ja jalalle painon laskemisen kevennys kahdesta kolmeen viikkoa. Usean jalkapöydänluun murtuma taas vaatii kipsauksen. Jos virheasento on merkittävä, luiden asento tulee korjata leikkaamalla. Kantaluun murtu-essa leikkauksen tarpeen arviointi vaatii luun kuvantamisen. Artikkelissa kerrotaan vam-mojen syntyvän yleisistä tapaturmista eli liukastumisista, kaatumisista ja törmäyksistä. Näiden välttäminen ehkäisee myös vammojen syntymistä. [6.]

4 Regulaatiovaatimukset

Tässä luvussa käsitellään tuotteita koskevien standardien ja regulaatioiden vaatimukset kliniseen validointiin vaadittavasta dokumentoinnista. Lisäksi luvussa esitellään tulevai-suuden kannalta merkittäviä regulaatioita ja vaatimuksia.

4.1 Medical Device Directive

EU direktiivi -MDD 93/42/EEC on tämänhetkinen lääkinnälliseksi laitteeksi luokitellulta laitteelta vaadittu regulaatio. Kirjallisuustutkimusta koskeva sisältö esitetään MEDDEVin kliinisen evaluaation valmistajan ja ilmoitetun laitoksen (notified body) ohjeessa 2.7/1 korjaus 4 vuodelta 2006 käydään läpi selkeästi, mitä direktiivin täyttäminen vaatii laitteen kliiniseltä evaluaatiolta. Ohjeen luvussa 8.2 sekä liitteissä A4 ja A5 käydään läpi nämä vaatimukset.

Kliinisen evaluaation tulee kuvata kliinistä dataa laitteeseen liittyen joko kyseisestä laitteesta tai verrattavissa olevasta laitteesta. Sen tulee ilmaista nykytilanne, eli nykytietämys ja tuorein teknologia (state of the art). Nämä voidaan ilmaista vaadittavien standardien, opastedokumenttien sekä rajapyykkidatan (benchmark) avulla. Rajapyykkidataa voi olla olemassa olevat laitteet, kriittiset osat, lääkinnälliset vaihtoehdot tai tietty sairaus sekä tarkoitettu potilaskunta. Kliinisen evaluaation tarkoitus on kuvailla kliininen tausta ja ilmaista tämänhetkinen tieto ja tuorein teknologia, tunnistaa mahdolliset kliiniset vaarat sekä todistaa ja perustella pätevyyden demonstrointiin käytetyt kriteerit. Tiedonhankinnan tulee olla tarkkaa ja objektiivista. Tiedonhankinnassa tulee tehdä useita hakuja ja muuttaa esimerkiksi kriteerejä ja fokusta. Tiedonhankinnan protokolla, eli suunnitelma ja toteutus, tulee dokumentoida. Tiedonhankinnan jälkeen tulosten soveltuvuus tulee todistaa (verify) ja tulosraportin tulee käydä läpi haun toteutus, poikkeavuudet suunnitelmasta ja tulokset. Lisäksi tiedonhaku tulee olla toistettavissa raportin tietojen perusteella. [7, s. 18-19].

MEDDEVin ohjeiden liitteessä A4 käsitellään tiedonhakuun ja tietokantoihin liittyviä vaatimuksia. Kliinisen arvioinnin kirjallisuuskatsauksen dokumentoinnissa tulee olla kattava tiedonhaun suunnitelma, joka tulee dokumentoida perusteellisesti. Kattava tiedonhaku tarkoittaa esimerkiksi useamman tietokannan käyttöä tiedonhaussa. Tieteellisen kirjallisuuden tietokantojen esimerkkejä ovat Medline, Pubmed, Embase sekä Excerpta Medica ja The Cochrane Central Trials Register. Sopivan tietokannan valinnan kriteerit tulee määritellä ja uudelleen arvioida säännöllisin väliajoin, sillä tieteellisten tietokantojen tiedon saatavuus ja kattavuus sekä hakuominaisuudet voivat muuttua. [7, s. 36.]

Hauissa tulee ilmetä aiheelle merkittävää dataa, eli esimerkiksi:

- kliininen suorituskky ja turvallisuus
- käyttöturvallisuuden (field safety) korjaamistoimet vertailukelpoisille laitteille, jota voi kerätä esimerkiksi valmistajan sivuilta, EU:n viranomaisten sivuilta ja Yhdysvaltojen FDA:lta
- implanttirekisteriraportit
- systemaattisten arvioiden tietokantojen dokumentit
- lääketieteellisten yhdistysten asiantuntija dokumentit tiedon ja nykitekniologian arvioinnin kannalta, eli lääketieteelliset ohjeistukset ja sopimus lausunnot (consensus statements)
- health technology assessment (HTA) instituuttien ja yhteisöjen meta-analysit ja arviot
- tutkimusten tunnistus the WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) ja ClinicalTrials.gov. [7, s. 37.]

Julkaisemattoman datan käyttö on myös mahdollista kliinisessä arvioinnissa. Näitä ovat vastaavan tuotteen merkintä (label) ja IFU, valmistajalle tuotettu dataimplantti rekistereistä sekä kongresseissa esitetty data. [7, s. 37.]

Liite A5 käsittelee tiedonhaun tuloksia. Kirjallisuuden tulee liittyä kyseiseen tai verrattavissa olevaan laitteeseen. Mahdollinen valmistajan oma kliininen data arvioidaan osana tiedonhaun tuloksia. Haun tulosten tulee kuvata nykytilaa tiedon ja teknologian osalta. Tiedonhaun ja kirjallisuuden arvioinnin tulee vastata taustaa ja tarkoitusta kirjallisuuskatsaukselle. Siinä tulee käydä läpi tiedonhaun kysymykset sekä relevanttien hakutulosten identifiointiin, valikointiin, keräämiseen ja arviointiin käytetyt menetelmät. Tähän tulee myös sisältää tiedonhaussa käytetty protokolla. Arvioinnissa käytetyn kirjallisuuden tulee olla objektiivista ja perusteltua. [7, s. 37-38.]

Objektiivisuuden arviointiin voi käyttää työkaluina esimerkiksi:

- PICO: Potilaan ominaisuudet (patient characteristics), tutkimuksen toteutus-tapa (type of intervention), kontrollitoimet (control) ja lopputulema (outcome queries)
- Cochrane katsauksen tekijöiden käsikirja
- PRISMA: Halutut raportoinnin osat systemaattisen kirjallisuuskatsaukseen ja meta-analyysiin (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)
- MOOSE-ehdotus: Epidemiologian tarkkailututkimuksen meta-analyysi (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology). [7, s. 38.]

Liitteessä A5.1 avataan tarkemmin tiedonhaun taustoja ja kirjallisuuden arviointia. Dokumentoinnissa tulisi ilmaista ainakin:

- laitteen nimi ja malli
- kirjallisuuskatsauksen tärkeys riskin hallinnan prosessissa:
 - antaa dataa kyseessä olevasta vaikutustavasta (interventions) suunnatulle potilaskannalle
 - saada dataa hyväksyttävistä hyödyistä ja haitoista, minkä uskotaan antavan korkean turvan terveydelle ja turvallisuudelle sekä millaisia ovat hyväksyttävät sivuvaikutukset
- aiemmat kirjallisuus katsaukset
- katsauksen tärkeys riskin hallinnan prosessin kannalta
- aiemmat valmistajan teettämät tiedonhaukset
- mahdollisten muiden laitteiden kohdalla, kyseisten laitteiden nimi ja malli. [7, s. 38.]

Liitteessä A5.2 kerrotaan kirjallisuuskatsauksen tarkoituksen vaatimuksista. Kirjallisuuskatsauksessa tulee olla tiedonhaun kysymykset, joiden tulee olla linjassa kliinisen evaaluaation objektiivin kanssa. Kysymykset tulee tuottaa jollain prosessilla, esimerkiksi PICO-työkalulla. Kysymysten vastauksia ovat:

- laitekuvaus ja suunniteltu toiminnallisuus (performance), eli kliininen toiminnallisuus sekä turvallisuus
- riskin hallinnan prosessien tiedot. [7, s. 38-39.]

Liitteessä A5.3 käsitellään metodeja. Metodien osuudessa kirjallisuuskatsauksessa kuvataan tiedonhaun suunnitelma, tutkimusten valikointi, tiedonkeruun ja analysoinnin menet. Tämä osuus määrittää haun strategian ja löydettyjen dokumenttien valintakriteerit. [7, s. 39.]

Protokollan tulee sisältää:

- tiedonhaun menet
- selvityksen tarkoitus
- datan lähdetiedot ja niiden valinnan perustelu
- tiedonhaun strategia ja sen perustelu
- protokollan tulee pyrkiä tunnistamaan kaiken julkaistun kirjallisuuden
- tiedonhaun kohteet ja niiden perustelu (tietokannat)

- tarkat hakutermi ja -rajaukset
- alku ja loppu päivien rajaukset
- tulosten valinnan kriteerit ja niiden perustelu
- mahdollisten toistojen käsittelyn strategiat
- strategiat jo valmistajan hallussa olevan datan välttämiseksi
- datan keräyksen suunnitelma, joka määrittää tiedon hallinnan keinot tiedon laadun (integrity) takaamiseksi sen erottelussa
- arvioinnin suunnitelma, jossa kerrotaan julkaisujen arvioinnin menetelmät, eli relevanssi tarkoitettuun kliiniseen käyttöön nähden ja datan laadun varmistuksen keinot
- analysointi suunnitelma, jossa kerrotaan datan analysoinnin keinot, johon kuuluu datan prosessointi ja muuttaminen (transformation). [7, s. 39.]

4.2 Medical Device Regulation

EU:n Medical Device Regulation (MDR) 2017/745, joka korvasi MDD:n, astui voimaan 25.5.2017. Regulaation siirtymäaika on kolme vuotta, jonka aikana edeltävää regulatiota voidaan käyttää. Tämän takia MDR otetaan huomioon kirjallisuuskatsauksessa haun suunnittelussa ja toteutuksessa. MDR:n vaatimukset eroavat melko paljon MDD:n vaatimuksista ja tässä luvussa käsitellään regulaatioiden eroja kliinisen arvioinnin osalta.

MDR:n artiklassa 55 käsittelee tiettyjen III- ja IIb-riskiluokan laitteiden vaatimustenmukaisuuden evaluaation (conformity assessments) mekanismien vaatimuksia.

Vaatimuksia ovat:

- Ilmoitetun laitoksen tulee ilmoittaa päteville viranomaisille (competent authorities) sertifioinnit, jotka on todennut laitteelle sen vaatimustenmukaisuuden evaluaatioissa. Ilmoitus voi olla sähköisesti toteutettu artiklan 57 ohjeita noudattaen, ja sen tulee sisältää yhteenvedon turvallisuudesta ja kliinisestä toimintakyvystä artiklan 32 ohjeiden mukaisesti. Ilmoituksen tulee sisältää ilmoitetun laitoksen arvioiva raportti (assessment report), käyttöohjeet liitteen I luvun 23.4 mukaisesti ja tarvittaessa asiantuntijapaneelin (expert panels) tieteellinen mielipide liitteen IX luvun 5.1 tai liitteen X luvun 6 mukaisesti. Asiantuntijapaneelin ja ilmoitetun laitoksen eriävien mielipiteiden tilanteessa tulee dokumenttiin lisätä myös täysi perustelu (full justification).
- Pätevä viranomainen ja tarvittaessa komissio voivat perustellun huolen (reasonable concerns) tilanteessa määrätä lisää prosesseja huomioiden

artiklat 44, 45, 46, 47 tai 94. Tämän lisäksi voidaan tarvittaessa käyttää sopivia keinoja huomioiden artikkelit 95 ja 97.

- MDCG ja tarvittaessa komissio voivat perustellun huolen tilanteessa pyytää tieteellistä neuvoa asiantuntijapaneeleista, minkä vain laitteen turvallisuudesta ja toimivuudesta. [8, s. 53.]

Artikla 61 käsittelee kliinistä evaluaatiota. Vaatimuksia ovat:

1. Valmistaja määrittelee ja perustelee kliinisen näytön tason, turvallisuuden ja toimivuuden vaatimustenmukaisuuden todistamiseksi. Kliinisen näytön taso tulee olla laitteen ominaisuuksien ja tarkoitetun käytön mukaisia.
 - a. Valmistaja suunnittelee, toteuttaa ja dokumentoi kliinisen evaluaation artikkelin 61 ja liitteen XIV luvun A mukaisesti.
2. Kaikkien artiklassa 54(1) kohdassa b lueteltujen riskiluokan III ja IIb laitteiden kohdalla, valmistaja, ennen laitteen kliinistä evaluaatiota ja tutkintaa, konsultoi artikkelin 106 mukaisen asiantuntijapaneelin. Tämän tarkoituksena on arvioida valmistajan suunnittelema kliininen kehityksen strategia (clinical development strategy) ja kliinisen tutkimuksen ehdotus. Valmistajan tulee ottaa harkintaan asiantuntijapaneelin esille tuomat näkemykset. Kyseinen harkinta tulee dokumentoida kliinisen evaluaation raportissa artikkelin 61 kohdan 12 mukaisesti.
 - a. Valmistaja ei voi vedota mihinkään oikeuksiin (invoke any rights) asiantuntijapaneelin näkemykseen viitaten tuleviin vaatimustenmukaisuuden arvioinnin prosesseihin.
3. Kliinisen evaluaation tulee täyttää seuraavat kriteerit:
 - a. Kriittinen arvio relevanteista aiheista liittyen turvallisuuteen, suorituskäyttöön, muotoiluun ja laitteen suunniteltuun käyttötarkoitukseen.
 - b. Sen tulee ottaa huomioon kaikki sitä koskevat kliiniset tutkimukset.
 - c. Sen tulee ottaa huomioon myös mahdolliset korvaavat hoitomuodot.
4. Kliinistä evaluaatiota tulee päivittää laitteelle, koko sen käytössä olon ajan. [8, s. 55-57.]

Liite XIV:ssä käsitellään kliinistä evaluaatiota osassa A.

1. Kliinisen evaluaation suunnitteluun ja toteutukseen tuottaja saa:
 - a. Luoda ja päivittää kliinisen evaluaation suunnitelmaa, jonka tulee sisältää vähintään:
 - identifiointi yleisen turvallisuuden ja suorituskäytön vaatimuksista, jotka vaativat tukea relevantilta kliiniseltä datalta
 - laitteen suunniteltu käyttötarkoitus
 - selkeä kuvaus suunnitelluista kohdeyleisöistä
 - yksityiskohtainen kuvaus suunnitelluista kliinisistä hyödyistä potilaalle, relevantein ja tarkoin parametrein ilmaistuna

- menet, joilla aiotaan tarkkailla turvallisuuden toteutumista, huomioiden selkeästi mahdolliset riskit ja sivuvaikutukset
 - selkeä listaus ja kuvaus tuotteen käytön hyötyriski suhteen tarkkailuun
 - indikaatio hyötyriski ongelmien käsittelystä, jotka liittyvät spesifeihin komponentteihin
 - kliininen kehityssuunnitelma suunnitelmallisesta tutkinnasta esimerkiksi ihmiskokeisiin siirtymisestä.
- b. Tunnistaa saatavilla oleva relevantti kliininen data, sekä mahdolliset puutteet kliinisessä tutkinnassa.
 - c. Arvioida kaiken relevantin datan sopivuus turvallisuuden ja suorituskvyn luomiseen.
 - d. Tuottaa mahdollisten kliinisen tutkimuksen puutteet täyttävää kliinistä dataa.
 - e. Analysoida kaikki relevantti kliininen data päästökseen johtopäätökseen turvallisuudesta ja kliinisen suorituskvyn suhteen.
2. Kliinisen evaluaation tulee olla tarkka ja objektiivinen, huomioiden myönteinen ja kielteinen data.
 3. Kliininen evaluaatio voi pohjautua verrattavissa olevan tuotteen kliiniseen dataan.
 4. Kliinisen evaluaation tulokset tulee dokumentoida kliinisen evaluaation raportissa. [8, s. 164-165.]

4.3 CE-merkintä

CE-merkintä on käytännössä välttämätön lääkinnällisten laitteiden markkinoille viennissä. Sen saamisen vaatimukset ovat lähes poikkeuksetta samat maailmanlaajuisesti, joten se on hyödyllinen Food and Drug Administration (FDA) hyväksynnän saamisessa. Jotta CE-merkinnän saa lääkinnälliselle laitteelle, tulee valmistajan tuottaa tietyt dokumentoinnin todentaakseen suunnitelleensa kaikki laitteeseen liittyvät aspektit ja sen koko elinkaaren ylläpidon.

Ensimmäisenä laitteen käyttötarkoitus tulee määritellä. Valmistajan määrittelemä käyttötarkoitus määrittelee samalla tuotteen potilasryhmän ja sen käyttöympäristön. Käyttötarkoituksen laajuus määrää myös työn määrän sekä tuotekehitysprojektin mittavuuden. Laajemmalla käyttötarkoituksella työn määrä on suurempi ja tuotekehitysprojekti kalliimpi ja pitkäaikaisempi, kun taas suppea käyttötarkoitus mahdollistaa nopeamman markkinoille pääsyn, mutta karsii mahdollisesti tuotteen markkinoita. Valmistajan määrittely määrittää, mihin tuoteryhmään laite kuuluu, eli esimerkiksi, onko tuote terveyden-

huollon laite vai ei. Tuotteen käyttötarkoitus määrittyy osittain sen ominaisuuksien perusteella, joten valmistaja ei voi kieltää laitteen todellista käyttötarkoitusta. Tuotteen ominaisuudet perustuvat käyttötarkoitukseen, joka taas kertoo tuotteen luokan. Tuotteen lääketieteellinen hyöty määrittyy myös käyttötarkoituksen perusteella. Tuotteen käyttöön liittyvät riskit eivät voi olla suuremmat kuin tästä saatu hyöty. [9, s. 31.]

Huomioitavat lainsäädännöt ja direktiivit määräytyvät sen perusteella, onko tuote terveydenhuollon laite vai ei. Tämänhetkiset direktiivit ovat AIMD, MD ja IVD, mutta tulevaisuudessa ne korvataan MD- ja IVD-asetuksilla. Käyttötarkoituksen toteutuminen todennetaan laitteen spesifikaatioilla ja ominaisuuksilla, joista osa vaatii muiden direktiivien tai lainsäädäntöjen huomioimisen. [9, s. 31.]

Tuoteluokka määritellään tuotteeseen liittyvien riskien perusteella. Suurempi riski tarkoittaa korkeampaa luokkaa ja sen mukaan myös tuotekehityksen ja tuotteen elinkaaren hallinnan vaatimukset kasvavat. Tämän takia tuoteluokka tulee määritellä välittömästi tuotekehityksen alussa, sillä tuotekehityksen suuntaaminen ja vaatimusten täyttäminen riippuvat siitä. Tuotteen tyyppi, eli onko tuote kemian tuote, laite vai ohjelmisto, ei varsinaisesti vaikuta tuoteluokkaan, vaan sen käyttötarkoitus. Yleiset terveydenhuollon laitteet (MD) luokitellaan luokkiin I, IIa, IIb ja III. I erotellaan luokkiin Im-laitteissa, joissa on mittaustoiminto ja Im-laitteilla, joissa tuote on steriili. III on näistä korkeimman riskin luokka. AIMD-laitteita ei luokitella erikseen. IVD-laitteen luokat ovat: yleiset IVD-laitteet, itse suoritettavaan testaukseen tarkoitettut IVD-laitteet, liitteen II B-luettelon laitteet ja liitteen II A-luettelon laitteet. Liitteen II A-luettelo on korkein riskiluokitus IVD-laitteelle. [9, s. 32.]

Huomioitavat direktiivien vaatimukset määrittyvät pitkälti tuoteluokan ja käyttötarkoituksen perusteella. Vaatimukset liittyvät niin tuotteen kuin laadunhallintajärjestelmän vaatimuksiin. Valmistajan tulee osoittaa, että tuotetta koskevat vaatimukset tunnetaan ja otetaan huomioon kaikissa tuotteen elinkaaren vaiheissa. Olennaisten vaatimusten epärelevanttiuden takia sen poisjättäminen tulee aina perustella. [9, s. 32.]

Vaatimustenmukaisuuden osoittamiseksi kaikkien olennaisten vaatimusten toteutuminen tulee dokumentoida. Täyttymisen osoittavien tulosten on sisällyttävä teknisiin asiakirjoihin ja muihin dokumentteihin. Näihin sisältyvät pääasiassa tuotespesifikaatioiden

määrittely, verifiointi, validointi, kliininen arviointi, suorituskyvyn arviointi IVD-laitteilla ja riskinhallinta. Tuotekehitykseen kuuluu fyysisen tuotteen lisäksi oston, tuotannon, laadunvarmistuksen, pakkaamon, kuljetuksen, varastoinnin, installoinnin ja huollon ohjeistukset. Tuotteen tyyppi määrittää, mitkä näistä ovat tarpeen elinkaaren hallinnassa. EU:n markkinoilla vaatimustenmukaisuus on suotavaa osittaa EU:n standardien perusteella. [9, s. 32.] Tuoteluokan vaatiessa laadunhallintajärjestelmää suositellaan käyttämään terveydenhuollon laitteiden laadunhallintajärjestelmästandardia EN ISO 13485:2016 [10]. Kun tuoteluokka ei vaadi laadunhallintajärjestelmää, valmistajan tulee kyetä tekemään vaaratilanneilmoituksia, niiden menettely on dokumentoitava. Korkeimpien riskiluokkien tuotteiden kohdalla tarvitaan ilmoitetun laitoksen tarkastus ennen CE-merkinnän myöntämistä. [9, s. 32.]

Valmistajan täytettyä kaikki tuotetta koskevat vaatimukset, hän allekirjoittaa EY-vaatimustenmukaisuusvakuutuksen ennen tuotteen saattamista markkinoilla. Näin valmistaja ottaa vastuulleen tuotteen täyttävän kaikki sitä koskevien direktiivien vaatimukset. Pelkkä CE-merkintä riittää tuotteen markkinoille saattamiseen, ellei kyseessä olevaa laitetta käytetään kliinisissä tutkimuksissa tai IVD-laitteiden suorituskyvyn arvioimisessa tai sen ollessa tarkoitettu yksilölliseen käyttöön. [9, s. 32.]

Rekisteröinti tehdään CE-merkinnän vaatimusten täytyttyä ilmoittamalla Fimealle, joka on sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontaviranomainen. EU:ssa varsinaista lupamenettelyä ei ole, vaan valmistajalla on täysi vastuu tuotteesta. Tuote ja valmistaja siirtyvät välittömästi ilmoituksen tekemisen jälkeen Valviran markkinavalvonnan alaiseiksi. [9, s. 32-33.]

Tuotteen käyttöönotto markkinoille saattamisen jälkeen edellyttää varmistusta installoinnin, koulutuksen ja kvalifioinnin avulla. Tästä vastuussa ovat valmistaja ja käyttäjä. Valmistaja huolehtii tämän lisäksi huollosta, joihin kuuluvat ennaltaehkäisevä huolto ja huolto ongelmatilanteissa. Valitusten käsittelyn käyttövalmius vaatii myös tarpeen vaatiessa, sen ollessa kytkettävissä valmistajan CAPA-koneistoon, eli ennaltaehkäisy ja korjaavien toimenpiteiden järjestelmään, riskinhallintaan sekä vaaratilanteiden hoitamiseen ja ilmoittamiseen. Markkinoilla olevaa tuotetta tulee seurata systemaattisesti, ja vastuu poistuu vasta tuotteen poistuessa markkinoilta. [9, s. 33.]

4.4 Food and Drug Administration

Food and Drug Administration on Yhdysvaltojen valtiollinen elintarvike- ja lääkevirasto. FDA säätelee ja valvoo lääkkeitä, biologisia tuotteita, lääkinnällisiä laitteita sekä ruokien lisäaineita [11]. Tulevaisuudessa Disior Oy tulee hankkimaan tuotteilleen FDA:n hyväksynnän, koska se vaaditaan Yhdysvaltojen markkinoilla. Tässä luvussa käydään läpi FDA:n hyväksynnän vaatimukset ja askeleet näiden täyttämiseksi.

Terveystieteiden laitteen FDA:ssa vastaa Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Toinen neuvoa antava osasto on Division of Industry and Consumer Education (DICE). Markkinavalvonnasta, muun muassa tehdastarkastuksien raporttien seurannasta ja takaisinvetojen toimenpiteistä, vastaa Office of Compliance. [9, s. 83.]

FDA:n määritelmiä lääkinnällisille laitteille on 16, jotka jakautuvat kolmeen regulatiiviseen ryhmään. Luokat kuuluvat seuraavasti:

- luokka I – yleinen valvonta (general controls)
 - poikkeuksin (with exemptions)
 - ilman poikkeuksia (without exemptions)
- luokka II – yleinen valvonta ja erityisvalvonta (special controls)
 - poikkeuksin
 - ilman poikkeuksia
- luokka III – yleinen valvonta ja markkinoille saattamista edeltävä hyväksyntä (premarket approval - PMA).

Tuotteen luokka vaikuttaa muun muassa markkinoille saattamista edeltävän anomuksen ja hyväksynnän tyyppin. Luokan I ja II laitteissa ja ilman poikkeuksia luokitelluilta vaaditaan markkinointiin 510k. 510k on markkinoille saattamista edeltävä arvioiva ohjelma. Luokan III laitteet vaativat PMA:n ellei kyseinen laite tai vastaava laite ole ollut markkinoilla ennen vuotta 1976. Tässä tapauksessa laite vaatii 510k:n. Tuoteluokitus riippuu käyttötarkoituksesta sekä käyttötarkoituksen viittauksista. Tämän lisäksi tuotteen aiheuttaman riskin vakavuus käyttäjää tai potilasta kohtaan on osana tuoteluokituksen valintaa. Lyhyesti luokan I laitteen käyttö on pienempiriskistä kuin luokan III laite. Tuoteluokitus päätetään hyödyntämällä luokittelu tietokantaa (classification database). Luokittelu tietokannassa voi etsiä oman laitteen luokan joko käyttämällä osaa tuotteen nimestä, tai

sen ollessa jo tiedossa menemällä suoraan oman laitteen laite paneeliin (device panel). Tietokannasta löytyy jokaisen laitteen kohdalta sitä koskeva regulaatio. [12.]

5 Kirjallisuuskatsaus nilkan kuvantamisesta

Tässä luvussa käsitellään kirjallisuushaun vaiheet sekä tulokset. Kirjallisuushaun vaiheisiin kuuluu suunnitelma haulle, haun prosessi ja tulosten rajaus. Tuloksissa käsitellään rajatut tulokset sekä tulosten mahdolliset puutteet.

5.1 Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaussa etsitään tietoa kilpailevien tuotteiden lisäksi nilkan kuvantamiseen liittyvistä metodeista. Muun muassa nilkan painovarauksella kuvaaminen on nykytiedon mukaan huomattavasti tehokkaampaa kuin ilman painovarausta kuvaaminen.

5.1.1 Suunnitelma

Kirjallisuuskatsaus toteutetaan järjestelmällisellä tiedonhaulla halutuista aiheista. Suunnitelmana on käyttää pääasiassa PubMed-tietokantaa hyödyntäen myös muita tietolähteitä. Tietokantojen sisältöä päästiin hyödyntämään Helsingin Yliopiston lääke- ja terveystieteiden kirjaston lukuoikeuksilla.

Tietokanta valikoitui alustavan tiedonhaun kautta, sillä kyseisessä tietokannassa oli laajin materiaalmäärä, kyseinen materiaali on luotettavaa. Alustavassa tiedonhaussa, joka toteutettiin marraskuussakuussa 2018, PubMed-tietokannassa hakiessa hakusanoilla ”software AND (diagnosis OR treatment) AND ankle” tuloksia tuli 518. Tämän perusteella tiedonhakua tulee tarkentaa ja hakuun tulee lisätä rajoituksia, jotta tuloksiksi tulisi läpi käytävissä oleva määrä. Lisäksi tuloksia tulee pystyä hyödyntämään, joten lopulliset hakukriteerit varmentuvat vasta varsinaista hakua tehdessä.

PubMed-tietokannassa tullaan käyttämään tarkennettua tiedonhakua (advanced search). Sen käytössä hyödynnetään myös tietokannan MeSH-termejä, joiden ansiosta

tiedonhaussa ei tarvitse kirjata kaikkia synonyymejä hakemalleen sanalle manuaalisesti. MeSH-termien käytössä tulee kuitenkin huomioida, että niiden käyttö lisää hakutuloksia. Siksi tarkentavien sanojen kohdalla MeSH-termien käyttöä tulee harkita.

Tiedonhaun tarkentuessa varsinaisen tiedonhaun aikana suunnitelmana on kuitenkin ottaa huomioon ja täyttää kaikki regulatiiviset vaatimukset. Näin ollen tiedonhaku toteutetaan puolueettomasti ja toistettavasti. Käytännössä kaikki haun jälkeiset tulokset käydään läpi eikä kirjallisuuskatsauksen tuloksiin kerätä vain positiivisia asioita vaan siinä otetaan huomioon myös mahdollisesti huonoa valoa tuotteelle tuovat asiat. Tiedonhaun hakukriteerit kirjataan hakua tehdessä tarkasti, jotta haku on tarvittaessa toistettavissa. Myös tällä tavalla haku suoritetaan rehellisesti, koska jos se on toistettavissa, ei voi myöskään toteuttaa tulosten läpikäyntiä puolueellisesti esimerkiksi piilottamalla osan tuloksista.

Haun rajauksina käytetään hakusanojen lisäksi muun muassa aikarajauksia. Koska kliinissä arvioinnissa tärkeää on ilmaista tiedon ja teknologian nykytilanne, haku rajataan lähivuosiin. Aikarajaukseksi tehdään yksi vuosi ja tarvittaessa hakutulosten lisäämiseksi vuosia lisätään. Tarkoituksena on saada korkeintaan 30 hyödynnettävissä olevaa hakutulosta, sillä tämä on projektin puitteissa käsiteltävä määrä. Lisäksi tällä hakutuloksella saadaan riittävä määrä vertailukelpoista dataa kliinistä arviointia varten.

Hakutulosten lisäksi tarkistan Disiorin hallussa olevien dokumenttien hyödyntämiskelpoisuuden. Dokumentit ovat yhteistyökumppani Planmedin kirjallisuuskatsauksessa käytettyjä lähteitä sekä kilpailijoiden julkisia dokumentteja. Hyödyntämiskelpoisuuteen vaikuttaa, vastaavatko dokumenttien sisältö kirjallisuuskatsaukseen määriteltuihin kysymyksiin. Kilpailijoiden julkaistuissa dokumenteissa tähän vaikuttaa pääasiassa niiden tieteellisyys. Soveltuvat dokumentit käsitellään hakutulosten kanssa.

Kirjallisuushaussa on tarkoitus selvittää 2D- ja 3D-mittauksen erot sekä manuaalisen ja automatisoidun mittauksen erot. Tähän kuuluu myös nykytiedon ja -teknologian tutkiminen. Tarkoitus on siis todentaa 3D-mittaamisen kliininen laatu ja tehokkuus.

Haussa käytetään hakusanoina muun muassa:

- cb/ct/cbct + x-ray

- foot/ankle
- 3D/2D
- 2/3 or two/three dimensional
- automated/analysis
- accuracy
- measurement
- weight bearing (+2D/3D)
- automated analysis software.

Mittausten tarkkuuden sekä 2D- ja 3D-kuvantamisen välisen eron lisäksi kirjallisuusha-
kua tehdään kilpailevista yrityksistä ja heidän tuotteistaan. Näin kirjallisuuskatsauksessa
ilmenee nykytekniikan tilanne. Haut kilpailijoista toteutetaan erilaisten vaaratilannera-
porttien osalta eri maiden terveysteknologia-laitteiden vaaratilannerekistereistä. Tämän
lisäksi hakuja tehdään PudMedistä. Kilpailija, josta ollaan erityisen kiinnostuneita, on
CurveBeam. Tuotteessa 2D ja 3D natiivikuvista saadaan luotua selkeä kuva luista, joita
voi tutkia yksittäin ja siirrellä haluttuun kohtaan esimerkiksi leikkauksen suunnittelun tu-
eksi [13]. Vastaavia terveydenhuollon kuvantamis- ja hoidonsuunnitteluohjelmistotuot-
teita löytyy myös Materialise-yhtiöltä. Heillä on muun muassa OrthoView-ohjelmisto
lanne, polvi, olkapää ja pienten nivelten arthroplastiaan sekä trauma- ja murtumakäsit-
telyyn [14]. Myös Materialisea käytetään kirjallisuushaussa markkinakartoituksen teke-
miseen.

5.1.2 Toteutus

Verrattavissa olevien tuotteiden tiedonhaussa aloitettiin CurveBeamin Talas-tuotteelle
PubMedissä 24.1.2019 toteutetussa haussa käytettiin hakutermejä "talas AND cur-
vebeam". Tällä haulla tuloksia oli kaksi:

- 3D Biometrics for Hindfoot Alignment Using Weightbearing CT. Lintz F, Welck M, Bernasconi A, Thornton J, Cullen NP, Singh D, Goldberg A. 02/2017
- Combination of PedCAT Weightbearing CT With Pedography Assessment of the Relationship Between Anatomy-Based Foot Center and Force/Pressure-Based Center of Gravity. Richter M, Lintz F, Zech S, Meissner SA. 12/2017.

Näiden kahden hakutuloksen lisäksi Disiorin aiemmin tekemistä hauista oli löytynyt:

- Reliability and correlation analysis of computed methods to convert conventional 2D radiological hindfoot measurements to a 3D setting using weightbearing CT. Burssens A, Peeters J, Peiffer M, Marien R, Lenaerts T, WBCT ISG, Vandeputte G, Victor J. 03/2018.

Lisäksi useammasta vaaratilanteiden tietokannoista tarkistettiin, löytyykö Talas-tuotteesta ilmoituksia. Haut tehtiin erikseen hakusanoilla "curvebeam" ja "talas" 24.1.2019. Tässä lista tietokantojen hakutuloksista:

- Gov.uk: CurveBeam tai Talas: 0
- HPRA.ie: CurveBeam tai Talas: 0
- Swissmedic.ch: Talas 1, joka ei liittynyt tuotteeseen (dokumentissa luki "talas"). Curvebeam 0
- MDA.gov.my: CurveBeam tai Talas: 0
- Search.tga.gov.au: Talas: 1 epärelevantti, CurveBeam: 0
- Healthycanadians.gc.ca: CurveBeam tai Talas: 0
- Maude: CurveBeam: 0, Talas: 12 epärelevanttia
- Ovid medline: Samat kaksi artikkelia, jotka tulivat PubMedin haussa.

7.3.2019. suoritettiin seuraavat haut (tulos määrä on hausta syntynyt kokonaismäärä, eikä relevanttien tulosten määrä):

- curvebeam AND (ankle OR foot): tuloksia 6
- materialise AND (ankle OR foot): tuloksia 3
- analysis AND (ankle OR foot): tuloksia 347
- (ct OR cb OR cbct) AND x-ray AND (ankle OR foot) AND analysis AND accuracy AND measurement: tuloksia 4
- (3D OR 2D OR 3 dimensional OR 2 dimensional) AND (ct OR cb OR cbct) AND x-ray AND (ankle OR foot) AND (analysis OR measurement) AND accuracy: tuloksia 18
- (ct OR cb) AND weightbearing AND (foot OR ankle) AND accuracy: tuloksia 11
- cone beam AND (foot OR ankle) AND measurement: tuloksia 7.

8.3.2019. toteutettiin seuraavat haut:

- weight bearing 3D AND (ct OR cb OR cbct) AND (foot OR ankle): tuloksia 33
- (ct OR cb OR cbct) AND automatic: tuloksia 15

- (ct OR cb OR cbct) AND measurement AND accuracy AND (foot OR ankle): tuloksia 19.

Suoritettujen hakujen 463 tuloksesta jatkorajaukseen kerättiin 80 dokumenttia. Koska hakujen tuloksiksi tuli käsiteltävissä olevat määrät, ei lisärajauksille ollut tarvetta. Hakuja tehdessä kaikista alun perin suunnitelluista hakusanoista ja hakukriteereistä ei tullut relevanttia sisältöä. Alkuperäisen suunnitelman aikarajan käyttöä ei todettu toimivaksi, eikä sitä siksi käytetty varsinaisissa hauissa. Täysi listaus rajatuista tuloksista ja niiden hakukriteereistä löytyy liitteestä 1.

5.1.3 Hakutulosten rajaus

Kirjallisuushaun aikana tehtyjen rajausten sekä hakusanojen valinnan lisäksi hakujen jälkeen tulee kirjallisuutta rajata. Näin voidaan taata, että kaikki käsitellyt artikkelit ovat relevantteja juuri tähän kirjallisuuskatsaukseen.

Erityistä kiinnostusta on kirjallisuuskatsauksessa analysoinnin ja mittauksen automatisaatioon liittyvässä kirjallisuudessa. Joten jos automatisaatio-hakusana täyttyi väärästä syystä, artikkeli poistetaan käsiteltävistä artikkeleista. Samaan tapaan, jos CT-hakusana täyttyi, mutta artikkeli ei käsitellyt CT:n toimivuutta, voitiin artikkeli poistaa. Näissä molemmissa tapauksissa artikkelin sisältö käydään ennen poistoa muuten läpi relevanttien aspektien osalta. Myös erityisen spesifien lääketieteellisten kokeiden relevanttius arvioidaan erikseen.

5.2 Kirjallisuushaun tulokset

5.2.1 Tutkinnan päätelmät

Tutkimuskysymyksien kannalta olennaisimmat artikkelit käsitelivät kolmea pääkategoriaa: tietokonetomografiaa, automatisaatiota ja tietokoneavusteisuutta. Myös kilpailevan yrityksen tuotteen toimivuudesta löytyi dokumentaatiota. Kyseisten kategorioiden sisältö on poikkeuksetta myönteistä.

Tietokonetomografiaa käsitteleviä artikkeleita oli kaikkein eniten. Tietokonetomografian käyttö havaittiin hyödylliseksi leikkausta edeltävissä tutkimuksissa malleolar-nilkkamurtumissa [15]. CT-BCM (CT-based bone contour registration method) todettiin yhtä päteväksi kantapään liikkeen laajuuden mittaamistavaksi kuin RSA (roentgen stereophotogrammetric analysis). CT-BCM:n käyttö ei aiheuta infektioriskiä eikä menetelmässä ole luunmerkkien (bone markers) päällekkäisyyttä. [16.] Eräässä tutkimuksessa todettiin, että distaali tibiofibulaari nivelvammojen tutkinnassa luotettavuuden takaamiseksi tietyissä tilanteissa, tulokset tulisi varmistaa toisella CT-kuvalla tai magneettikuvalla (MRI). [17.] Toisessa tutkimuksessa todettiin 3D:n hyödyllisyys osana CT-kuvantamista kantaan murtumien tutkinnassa. [18.] CTA (computer tomography arthrography) todettiin MRI:tä paremmaksi menetelmäksi rustovaurioituneessa nilkassa. [19.] CT-kuvantamisen hyödyllisyyttä kyseenalaistettiin tillaux- ja triplane-nilkkamurtumissa [20]. Painovauruksellisen CT:n (weight bearing computer tomography; WBCT) todettiin vääristävän nivelten asentoa [21]. AO 44-B2- tai Weber 2 -tyyppisessä nilkkamurtumassa CBCT toimi yhtä hyvin kuin WBR (WB radiograph), muttei kuitenkaan tuottanut täysin alennettuja (reduced) tuloksia, ja sen käyttöä tulisi tutkia lisää [22]. CT-kuvantamisen rekonstruktio todetaan hyödylliseksi tutkittaessa niin tibiaalmurtuman korjausleikkausta [23] kuin kalkaneaalinalavikulaarin koalitiota [24]. Eräs tutkimus selvitti yleisimmät tibialin triplanemurtumat hyödyntäen multiplanaarista rekonstruktioita. Tutkimuksessa todettiin CT:n ja multiplanaarin rekonstruktion käyttö kyseisten murtumien tutkinnassa toimivaksi. [25]. Toisessa tutkimuksessa selvitettiin, vaikuttiko ”axial CT kuvien” 3D-rekonstruktio sekä tibiofibulaarin niveltilan voluumien laskenta, ”diastases diagnoosiin” havaittavuuteen. Tutkittu menetelmä todettiin toimivaksi muun muassa hoidon suunnittelussa. [26.] Eräässä dokumentissa käsiteltiin kaksivaiheisen mallipohjaisen (model-based) segmentointimenetelmän toimivuutta luiden ja nivelten erottamisessa 3D-magneetti- ja CT-kuvissa. Tämä menetelmä todettiin huomattavasti tehokkaammaksi tavaksi segmentoida kuin tämänhetkinen menetelmä. [27.] Kuvantamisen laajuuden tärkeyttä korostetaan niin subtalaari-posterioripuolen suunnan arvioinnissa [28] kuin hindfoot alignmentin havaitsemisessa [29].

Automatisaation hyödyntäminen todettiin useassa tilanteessa toimivaksi. Näitä olivat kalkaneaalimurtumien hoito [30] sekä kliininen radiologia niin 2D-kuvantamisessa [31] kuin 3D-kuvantamisessa [32]. Eräässä tutkimuksessa todettiin ajallisen ja rahallisen hyödyn

saamiseksi välttämättömäksi käyttää automatisoitua mittausta [33]. Yksi hyödylliseksi todettu automatisaation käyttökohde oli anatomisten rakenteiden tunnistus ja rajaaminen [34]. Todettiin myös, että automatisoidulla ohjelmalla kyetään tunnistamaan taluksen ja kalkaneuksen avulla kuvauskohteen sukupuoli ja pituus [35]. Graph-Cut and Active Shape Model -kuvasegmentointimenetelmän todettiin parantavan objektien tunnistuksen tarkkuutta. Menetelmä todettiin nykyistä menetelmää tehokkaammaksi, sillä sitä käyttäessä tarvitaan vähemmän landmarkeja, sitä on mahdollista käyttää täysin automatisoidusti, mutta sen käytön todettiin myös vievän huomattavan määrän tietokonetehoa. [36.]

Tietokoneavusteinen navigointi todettiin toimivaksi tibiaali murtumien hoidossa [37]. Tietokoneavusteisuus todettiin hyödylliseksi myös high tibial oseotomy -hoidon laadun varmistamisessa [38]. Tietokoneavusteisuuden toimivuutta tutkittiin total knee arthroplastyn hoidon suunnittelussa. Tutkimuksessa todettiin kyseisen menetelmän mahdollisesti tuottavan relatiivista tarkkuutta ja yksinkertaista metodia TKA:n hoidossa. [39.]

Eräässä tutkimuksessa haluttiin selvittää implanttien sijoituksen tarkkuus ja toistettavuus hyödyntäen potilaskohtaista opastusta total ankle arthroplastysta [40]. Prophecy -ohjelmisto kuuluu Total ankle Institutelle [41]. Tutkimuksessa kyseinen ohjelmisto todettiin tarkaksi ja toistettavaksi menetelmäksi TAI:n hoidossa [40].

5.2.2 Tutkinnan puutteet

Kaiken kaikkiaan, vaikka hakujen aikana tuloksia tulikin runsaasti, harva niistä oli relevantteja. Kirjallisuushaussa löytyi runsaasti tutkimusdokumentteja, joissa hyödynnettiin tässä kirjallisuuskatsauksessa käsiteltyjä kuvantamismenetelmiä. Dokumentit eivät kuitenkaan olleet relevantteja hakukysymyksiä ajatellen, sillä tutkimuksissa vain hyödynnetään kuvantamismenetelmää tutkimatta sen toimivuutta. Kirjallisuushaun tuloksista useat dokumentit totesivat CT:n eri muotojen kuten WB:n hyödyllisyyden. Tämä on kuitenkin tunnettua tietoa, joten se ei varsinaisesti kiinnosta kliinistä evaluointia ajatellen. Lisäksi useat tuloksissa olleet dokumentit käsittelivät tietyn tutkimusmenetelmän hyötyjä, jotka eivät kuitenkaan ole relevantteja tähän kirjallisuuskatsaukseen. Käsiteltyjen kuvantamismenetelmien lisäksi hakutuloksissa tuli vastaan paljon muun muassa tietokonetomografian hyötyjä tutkivia artikkeleja. Tämäkään ei ollut relevanttia tietoa tässä kirjallisuuskatsauksessa.

Myös mittaamiseen liittyvät dokumentit olivat lähes poikkeuksetta epärelevantteja, vaikka aluksi vaikuttivatkin olennaisilta. Useat tutkimukset selvittivät tiettyjen mittausmenetelmien luotettavuutta, mutta koska kyseiset mittausmenetelmät eivät itsessään liity kirjallisuuskatsauksen tutkinnan alueeseen, eivät koko tutkimukset olleet tarpeellisia. Mittausta käsittelevät dokumentit, jotka olivat relevantteja, käsittelivät mittauksen automatisointia.

Suurin puute tutkimustuloksissa oli kilpailijoiden tuotteiden kohdalla. Dokumentteja oli melko paljon erityisesti Curvebeam-teknologiasta. Kyseiset dokumentit eivät kuitenkaan paljastaneet juuri mitään merkittävää, sillä niissä lähinnä hyödynnettiin kilpailijoiden teknologioita, eikä niinkään tutkittu niiden toimivuutta.

6 Johtopäätökset

Suurin mielenkiinnon kohde tässä kirjallisuuskatsauksessa oli kilpailijoiden tuotteissa, mittauksen ja analysoinnin automatisoinnissa sekä kuvantamismenetelmien toimivuudessa. Aiheiden tutkinnassa oli puutteita, mutta myös hyödyntämiskelpoista sisältöä löytyi.

Etukäteen tiedossa olleiden kilpailijoiden tuotteista ei löytynyt merkittävää tietoa. Löytyneissä dokumenteissa hyödynnettiin kyseisiä teknologioita muuhun tutkintaan ottamatta kantaa niiden toimivuuteen. Kyseenalaistettavasti voidaan kuitenkin tehdä johtopäätös siitä, että teknologiaa käytetään. Voitaisiin nimittäin olettaa, että niiden käyttö jonkin muun tutkinnassa todistaa niiden luotettavuuden. Kirjallisuushaussa löytyi myös ennestään tuntematon kilpailija: Total Ankle Institute. Heidän verrattavissa oleva tuotteensa nilkan hoitosuunnitelman luonnin apuvälineenä todettiin tutkimuksessa toimivaksi. Näin ollen voimme todeta tällaisen ohjelmiston hyödyntämisen parantavan nilkan hoidon ja sen suunnittelun laatua. Vastaavien tuotteiden luotettavuuden testausta käsitteleviä dokumentteja todennäköisesti on, mutta niitä ei ole julkaistu kaikkien saataville. Yritysten toiminnan läpinäkyvyyden lisäämiseksi tällaisten tutkimusten julkaisu olisi hyödyllistä. Lisäksi vastaavia kirjallisuustutkimuksia ajatellen tutkimusten julkaisu olisi muille yrityksille helpottava tekijä.

Tietokonetomografiaa sen useissa eri muodoissa oli tutkittu erilaisten tarkoitusten käytössä. Näihin lukeutui useita eri nilkan vammoja niin luuston kuin nivelten osalta. Tutkimuksissa todettiin poikkeuksetta kuvantamismenetelmät toimiviksi sekä luuston että nivelten osalta. Vaikka tämänhetkinen kiinnostuksenkohde on luuston vammojen hoidossa, mahdollisesti tulevaisuuden kannalta myös nivelten kohdalla kuvantamisen toimivuus on kiinnostavaa. Tietokonetomografian saralla tutkimuksissa ei ollut puutteita.

Tutkimustulokset automatisaation ja tietokoneavusteisuuden toimivuudesta olivat myös positiivisia. Hoidon suunnittelun, navigoinnin, mittauksen sekä segmentoinnin kohdalla automatisaatio tai tietokoneavusteisuus oli tehokasta ja luotettavaa. Tutkimustietoa tarvitaan mittauksen automatisoinnista lisää, sillä tästä löytyi tietoa vain vähän. Itsessään tietokoneavusteisuuden ja automatisaation tutkinta on hyvällä tasolla ja todennäköisesti jatkossakin aihetta tutkitaan laajasti, kyseisten teknologioiden lisääntyessä.

Lähteet

- 1 Standertskjöld-Nordenstam Carl-Gustaf, Kormanen Martti, Laasonen Erkki M., Soimakallio Seppo, Suramo Ilkka. Kliininen radiologia. 1998.
- 2 Suomalainen Anni, Korttinen Mika, Koskinen Seppo K. Kartiokeila-TT:n käyttö kliinisessä lääketieteessä. Suomen Lääkärilehti, 16/2015.
<https://docplayer.fi/2870434-Kartiokeila-tt-n-kaytto-kliinisessa-laaketie-teessa.html>.
- 3 Weight-bearing CT scans: A new era for foot and ankle surgery. Orthopedics Today Europe, 03/2018.
<https://www.healio.com/orthopedics/imaging/news/print/orthopaedics-today-europe/%7B99cbad77-e9fd-40db-a1d0-80f252c18f03%7D/weight-bearing-ct-scans-a-new-era-for-foot-and-ankle-surgery>.
- 4 Nordin Margareta, Frankel Victor H. Basic Biomechanics of the Musculoskeletal System. 2001.
- 5 Käypä hoito. Päivitetty 6.6.2018. Luettu 23.11.2018.
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/kaypa-hoito>.
- 6 Terveyskirjasto. 29.8.2018. Luettu 23.11.2018.
https://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=dlk00193&p_hakusana=.
- 7 MEDDEV 2.7/1 revision 4. Clinical Evaluation: A Guide for Manufacturers and Notified Bodies Under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC. 6/2016.
<http://ec.europa.eu/DocsRoom/documents/17522/attachments/1/translations/>.
- 8 Medical Device Regulation (EU) 2017/745. 5.4.2017.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745>.
- 9 Tekes: Ståhlberg Tom. Terveystuollon laitteiden lakisäateiset määräykset kansainvälisillä markkinoilla. 2015.
https://www.businessfinland.fi/globalassets/julkaisut/terveydenhuollon_laitteiden_lakisaateiset_maaraykset_opas.pdf.
- 10 ISO 13485:2016 Medical devices – Quality management systems – Requirements for regulatory purposes. Luettu 20.04.2020. <https://www.iso.org/standard/59752.html>.
- 11 Approvals of FDA-Regulated Products. Päivitetty 29.3.2018. Luettu 18.1.2019.
<https://www.fda.gov/NewsEvents/ProductsApprovals/default.htm>.

- 12 Classify Your Medical Device. Päivitetty 31.8.2018. Luettu 18.1.2019.
<https://www.fda.gov/MedicalDevices/DeviceRegulationandGuidance/Overview/ClassifyYourDevice/default.htm>.
- 13 Join The TALAS Revolution in Foot and Ankle Diagnosis. CurveBeam. 17.10.2016.
<https://www.curvebeam.com/blog/tag/talas-software/>.
- 14 Materialise OrthoView. Luettu 22.3.2019.
<https://www.materialise.com/en/medical/materialise-orthoview>.
- 15 Black EM, Antoci V, Lee JT, Weaver MJ, Johnson AH, Su-sarla SM, Kwon JY. Role of preoperative computed tomography scans in operative planning for mal-leolar ankle fractures. 02/2013.
- 16 Tuijthof GJ, Beimers L, Jonges R, Valstar ER, Blankevoort L. Accuracy of a CT-based bone contour registration method to measure relative bone motions in the hindfoot. 04/2009.
- 17 Wong F, Mills R, Mushtaq N, Walker R, Singh SK, Abbasian A. Correlation and comparison of syndesmosis dimension on CT and MRI. 08/2016.
- 18 Roll C, Schirmbeck J, Müller F, Neumann C, Kinner B. Value of 3D Reconstructions of CT Scans for Calcaneal Fracture Assessment. 08/2016.
- 19 Kirschke JS, Braun S, Baum T, Holwein C, Schaeffeler C, Imhoff AB, Rummeny EJ, Woertler K, Jungmann PM. Diagnostic Value of CT Arthrography for Evaluation of Osteochondral Lesions at the Ankle. 10/2016.
- 20 Liporace FA, Yoon RS, Kubiak EN, Parisi DM, Koval KJ, Feldman DS, Egol KA. Does adding computed tomography change the diagnosis and treatment of Til-laux and triplane pediatric ankle fractures? 02/2012.
- 21 Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. Evaluation of First-Ray Mobility in Patients with Hallux Valgus Using Weight-Bearing CT and a 3-D Analysis System: A Comparison with Normal Feet. 02/2017.
- 22 Marzo JM, Kluczynski MA, Clyde C, Anders MJ, Mutty CE, Ritter CA. Weight bearing cone beam CT scan versus gravity stress radiography for ana-lysis of su-pination external rotation injuries of the ankle. 12/2017.
- 23 Hakimian D, Khoury A, Mosheiff R, Liebergall M, Weil YA. Radiographic markers for measuring tibial rotation based on CT-reconstructed radiographs: an accuracy and feasibility study. 11/2017.

- 24 Espinosa N, Dudda M, Andersen J, Bernardi M, Kasser JR. Prediction of spatial orientation and morphology of calcaneonavicular coalitions. 02/2008.
- 25 Brown SD, Kasser JR, Zurakowski D, Jaramillo D. Analysis of 51 tibial triplane fractures using CT with multiplanar reconstruction. 11/2004.
- 26 Taser F, Shafiq Q, Ebraheim NA. Three-dimensional volume rendering of tibio-fibular joint space and quantitative analysis of change in volume due to tibiofibular syndesmosis diastases. 12/2006.
- 27 Liu J, Udupa JK, Saha PK, Odhner D, Hirsch BE, Siegler S, Simon S, Winkelstein BA. Rigid model-based 3D segmentation of the bones of joints in MR and CT images for motion analysis. 07/2008.
- 28 Kleipool RP, Dahmen J, Vuurberg G, Oostra RJ, Blankevoort L, Knupp M, Stufkens SAS. Study on the three-dimensional orientation of the posterior facet of the subtalar joint using simulated weight-bearing CT. 10/2018.
- 29 de Cesar Netto C, Shakoor D, Roberts L, Chinanuvathana A, Mousavian A, Lintz F, Schon LC, Demehri S, Weight Bearing CT International Study Group. Hindfoot alignment of adult acquired flatfoot deformity: A comparison of clinical assessment and weightbearing cone beam CT examinations. 11/2018.
- 30 Stephan D, Panzer S, Göttlinger M, Augat P. Analysis of the intra-individual differences of the joint surfaces of the calcaneus. 02/2013.
- 31 Chen X, Udupa JK, Alavi A, Torigian DA. Automatic anatomy recognition via multiobject oriented active shape models. 11/2010.
- 32 Chen X, Bagci U. 3D automatic anatomy segmentation based on iterative graph-cut-ASM. 07/2011.
- 33 Lintz F, de Cesar Netto C, Barg A, Burssens A, Richter M, Weight Bearing CT International Study Group. Weight-bearing cone beam CT scans in the foot and ankle. 05/2018.
- 34 Bagci U, Chen X, Udupa JK. Hierarchical scale-based multiobject recognition of 3-D anatomical structures. 12/2011.
- 35 Inamori-Kawamoto O, Ishikawa T, Michiue T, Mus-tafa AM, Sogawa N, Kanou T, Oritani S, Maeda H. Possible application of CT morphometry of the calcaneus and talus in forensic anthropological identification. 09/2015.

- 36 Chen X, Udupa JK, Alavi A, Torigian DA. GC-ASM: Synergistic Integration of Graph-Cut and Active Shape Model Strategies for Medical Image Segmentation. 05/2013.
- 37 Adams Jr SB, Spritzer CE, Hofstaetter SG, Jakoi AM, Pietrobon R, Nunley 2nd JA, Easley ME. Computer-assisted tibia preparation for total ankle arthroplasty: a cadaveric study. 01/2008.
- 38 Chernchujit B, Tharakulphan S, Prasertia R, Chantarapanich N, Ji-ravison C, Sitthiseripratip K. Preoperative planning of medial opening wedge high tibial osteotomy using 3D computer-aided design weight-bearing simulated guidance: Technique and preliminary result. 03/2019.
- 39 Zhang YZ, Lu S, Zhang HQ, Jin ZM, Zhao JM, Huang J, Zhang ZF. Alignment of the lower extremity mechanical axis by computer-aided design and application in total knee arthroplasty. 03/2016.
- 40 Daigre J, Berlet G, Van Dyke B, Peterson KS, Santrock R. Accuracy and Reproducibility Using Patient-Specific Instrumentation in Total Ankle Arthroplasty. 12/2016.
- 41 Prophecy. Total Ankle Institute. Luettu 6.3.2020.
<http://www.totalankleinstitute.com/INFINITY-Products/PROPHECY-Preoperative-Navigation-Guides/>.

Hakutulokset

Liitteessä listaus toteutettujen hakujen hakusanoista, ajankohdasta ja tuloksista.

Hakusanat ja haun ajankohta	Dokumentti
analysis AND (ankle OR foot). 07.03.2019.	Role of preoperative computed tomography scans in operative planning for malleolar ankle fractures. Black EM, Antoci V, Lee JT, Weaver MJ, Johnson AH, Susarla SM, Kwon JY. 02/2013.
	Correlation and comparison of syndesmosis dimension on CT and MRI. Wong F, Mills R, Mushtaq N, Walker R, Singh SK, Abbasian A. 08/2016.
	Value of 3D Reconstructions of CT Scans for Calcaneal Fracture Assessment. Roll C, Schirmbeck J, Müller F, Neumann C, Kinner B. 08/2016.
	Diagnostic Value of CT Arthrography for Evaluation of Osteochondral Lesions at the Ankle. Kirschke JS, Braun S, Baum T, Holwein C, Schaeffeler C, Imhoff AB, Rummeny EJ, Woertler K, Jungmann PM. 10/2016.
	Does adding computed tomography change the diagnosis and treatment of Tillaux and triplane pediatric ankle fractures? Liporace FA, Yoon RS, Kubiak EN, Parisi DM, Koval KJ, Feldman DS, Egol KA. 02/2012.
	Evaluation of First-Ray Mobility in Patients with Hallux Valgus Using Weight-Bearing CT and a 3-D Analysis System: A Comparison with Normal Feet. Kimura T, Kubota M, Taguchi T, Suzuki N, Hattori A, Marumo K. 02/2017.
	Weight bearing cone beam CT scan versus gravity stress radiography for analysis of supination external rotation injuries of the ankle. Marzo JM, Kluczynski MA, Clyde C, Anders MJ, Mutty CE, Ritter CA. 12/2017.
	Possible application of CT morphometry of the calcaneus and talus in forensic anthropological identification. Inamori-Kawamoto O, Ishikawa T, Michiue T, Mustafa AM, Sogawa N, Kanou T, Oritani S, Maeda H. 09/2015.
	Computer-assisted tibia preparation for total ankle arthroplasty: a cadaveric study. Adams Jr SB, Spritzer CE, Hofstaetter SG, Jakoi AM, Pietrobon R, Nunley 2nd JA, Easley ME. 01/2008.

	Analysis of 51 tibial triplane fractures using CT with multiplanar reconstruction. Brown SD, Kasser JR, Zurakowski D, Jaramillo D. 11/2004.
	Three-dimensional volume rendering of tibiofibular joint space and quantitative analysis of change in volume due to tibiofibular syndesmosis diastases. Taser F, Shafiq Q, Ebraheim NA. 12/2006.
	Rigid model-based 3D segmentation of the bones of joints in MR and CT images for motion analysis. Liu J, Udupa JK, Saha PK, Odhner D, Hirsch BE, Siegler S, Simon S, Winkelstein BA. 07/2008.
(ct OR cb) AND weightbearing AND (foot OR ankle) AND accuracy. 07.03.2019.	Preoperative planning of medial opening wedge high tibial osteotomy using 3D computer-aided design weight-bearing simulated guidance: Technique and preliminary result. Chernchujit B, Tharakulphan S, Prasertia R, Chantarapanich N, Jirawison C, Sitthiseripratip K. 03/2019.
	Alignment of the lower extremity mechanical axis by computer-aided design and application in total knee arthroplasty. Zhang YZ, Lu S, Zhang HQ, Jin ZM, Zhao JM, Huang J, Zhang ZF. 03/2016.
	Accuracy and Reproducibility Using Patient-Specific Instrumentation in Total Ankle Arthroplasty. Daigre J, Berlet G, Van Dyke B, Peterson KS, Santrock R. 12/2016.
(3D OR 2D OR 3 dimensional OR 2 dimensional) AND (ct OR cb OR cbct) AND x-ray AND (ankle OR foot) AND (analysis OR measurement) AND accuracy. 07.03.2019.	Accuracy of a CT-based bone contour registration method to measure relative bone motions in the hindfoot. Tuijthof GJ, Beimers L, Jonges R, Valstar ER, Blankevoort L. 04/2009.
	Hierarchical scale-based multiobject recognition of 3-D anatomical structures. Bagci U, Chen X, Udupa JK. 12/2011.
(ct OR cb OR cbct) AND x-ray AND (ankle OR foot) AND analysis AND accuracy AND measurement. 07.03.2019.	Radiographic markers for measuring tibial rotation based on CT-reconstructed radiographs: an accuracy and feasibility study. Hakimian D, Khoury A, Mosheiff R, Liebergall M, Weil YA. 11/2017.
	Prediction of spatial orientation and morphology of calcaneonavicular coalitions. Espinosa N, Dudda M, Andersen J, Bernardi M, Kasser JR. 02/2008.
Curvebeam AND (ankle OR foot). 07.03.2019	Weight-bearing cone beam CT scans in the foot and ankle. Lintz F, de Cesar Netto C, Barg A, Burssens A, Richter M, Weight Bearing CT International Study Group. 05/2018.

(ct OR cb OR cbct) AND automatic. 08.03.2019.	Analysis of the intra-individual differences of the joint surfaces of the calcaneus. Stephan D, Panzer S, Göttliger M, Augat P. 02/2013.
	Automatic anatomy recognition via multiobject oriented active shape models. Chen X, Udupa JK, Alavi A, Torigian DA. 11/2010.
	3D automatic anatomy segmentation based on iterative graph-cut-ASM. Chen X, Bagci U. 07/2011.
	GC-ASM: Synergistic Integration of Graph-Cut and Active Shape Model Strategies for Medical Image Segmentation. Chen X, Udupa JK, Alavi A, Torigian DA. 05/2013.
weight bearing 3D AND (ct OR cb OR cbct) AND (foot OR ankle). 08.03.2019.	Study on the three-dimensional orientation of the posterior facet of the subtalar joint using simulated weight-bearing CT. Kleipool RP, Dahmen J, Vuurberg G, Oostra RJ, Blankevoort L, Knupp M, Stufkens SAS. 10/2018.
	Hindfoot alignment of adult acquired flatfoot deformity: A comparison of clinical assessment and weightbearing cone beam CT examinations. de Cesar Netto C, Shakoor D, Roberts L, Chinanuvathana A, Mousavian A, Lintz F, Schon LC, Demehri S, Weight Bearing CT International Study Group. 11/2018.