

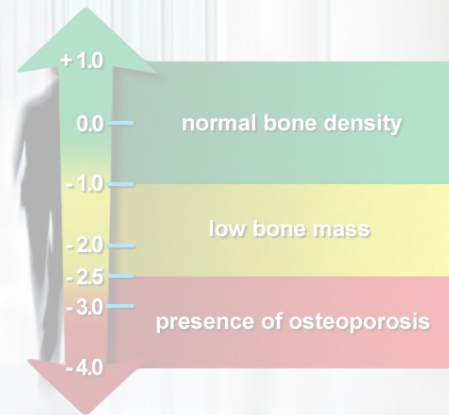


Comparazione Tecnologica

Densitometria Ossea

L'Osteoporosi viene diagnosticata attraverso la misurazione della resistenza ossea. Studi clinici hanno confermato come la resistenza ossea sia strettamente dipendente dalla densità ossea (BMD) quindi la diagnosi dell'Osteoporosi si basa sulla valutazione quantitativa della densità minerale ossea attraverso la tecnica radiologica a doppio raggio fotonico (DXA) considerata il gold standard. Il test viene eseguito in uno od entrambi i siti di riferimento per la diagnosi dell'Osteoporosi: le vertebre (L1-L4) e il collo del femore dove le fratture osteoporotiche sono più comuni. L'esame fornisce due indici di riferimento T-score e Z-score. Il T-score indica lo scostamento rispetto al picco di massa ossea, cioè al valore massimo di densità ossea che un soggetto ha nel corso della propria vita. In base a quanto definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità con un T-score superiore a -1 si è in presenza di un soggetto sano, un T-score compreso tra -1 e -2,5 si è in presenza di un soggetto in Osteopenia mentre un valore inferiore a -2,5 identifica un soggetto osteoporotico.

Dal valore di T-score si ricava anche il valore di rischio di frattura che aumenta esponenzialmente man mano la densità ossea si riduce. Tuttavia attraverso un esame BMD non si misura tutta la robustezza dell'osso che dipende oltre che dalla densità anche dalla qualità della microstruttura dell'osso; inoltre la densità ossea è differente da sito a sito ed è per questo che la soglia diagnostica differisce dalla soglia terapeutica e quindi il test di densitometria ossea è solo una componente della valutazione complessiva per stabilire l'inizio e la tipologia di un trattamento.



La tecnica gold standard è chiamata DXA (dual-energy x-ray absorptiometry). Questa tecnologia è stata introdotta nel 1987 e durante un test DXA, un tubo a raggi x esposto a 80-100 kV di energia è passato sopra la colonna vertebrale e il collo del femore; l'informazione viene valutata da un software che determina quanta massa ossea espressa in g / cm² è presente. Gli scanner DXA utilizzano un fascio di raggi-X composto da due differenti energie. Al fine di compensare i differenti coefficienti di attenuazione di osso mineralizzato e dei tessuti molli incontrati lungo il percorso di destinazione all'interno del corpo umano: le intensità dei fotoni ad alta energia e bassa energia sono analizzate separatamente da un algoritmo dedicato, che sottrae i valori di attenuazione dei tessuti molli e fornisce solo quelli delle ossa. Questi valori vengono poi confrontati con misurazioni di riferimento in fantocci di composizione nota per ottenere il contenuto minerale osseo (BMC, in grammi), che viene infine divisa per l'area proiettata dell'osso considerato (in cm²) per ottenere il valore di BMD – Bone Mineral density - (in g / cm²).

Questi principi sono utilizzati per ottenere misurazioni della BMD principalmente sui siti assiali di riferimento, vale a dire l'anca e la colonna vertebrale lombare, anche se potrebbero essere misurati anche altri siti periferici. La tecnologia DXA è concentrata solo sulla quantità media di minerale e non sulla qualità della microarchitettura dell'osso. La diffusione della tecnologia DXA è limitata anche per la limitata disponibilità di densitometri ossei a causa del costo elevato dei dispositivi, dell'esposizione a radiazioni ionizzanti e dalla necessità di un operatore certificato necessario per l'esecuzione del test. La misurazione della densità minerale ossea (BMD) attraverso la tecnologia DXA è stata riconosciuta come il gold standard per la diagnosi, la valutazione del trattamento, e la prognosi dell'Osteoporosi a causa della possibilità di eseguire la scansione ai siti assiali di riferimento quali: vertebre lombari e collo del femore. A causa di questi motivi, le linee guida internazionali raccomandano tipicamente esami DXA per la diagnosi dell'Osteoporosi solo nelle persone di età superiore ai 65 anni se non sono presenti altri fattori di rischio specifici.

La reale efficacia dei sistemi DXA è stato valutato criticamente, tenendo conto dei fattori che possono limitare il suo impiego e / o influenzare i suoi livelli di accuratezza e precisione. Questi fattori sono stati scientificamente studiati e i risultati della letteratura sono brevemente esaminati e riassunti nei paragrafi seguenti. **Prima di tutto**, poiché gli scanner DXA utilizzano due energie a raggi X in presenza di tre tipi di tessuto (osso mineralizzato, massa magra e tessuto adiposo), errori di misura dovuta alla distribuzione non uniforme del tessuto adiposo sono stati riportati in letteratura (Tothill . P, et al *J Clin Densitom* 2014; 17.: 91-96; Tothill P, et al *Br J Radiol* 1994; 67.: 71-75; Svendsen OL, et al *J Bone Miner Res* 1995; 10.: 868-873; Lee DC, et al *ASBMR* 2007; W514, Kuiper JW, et al *Osteoporos Int* 1996; 6.: 25-30; Griffith JF, et al *Radiologia* 2006; 241.: 831-838). Il livello tipico di incertezza associato a entrambe le misurazioni della BMD dell'anca e della colonna vertebrale è di circa 0,060 g / cm², che corrisponde grosso modo ad un errore relativo nel range del 5-10% e questo dovrebbe essere considerato nel valutare l'accuratezza della scansione DXA.

In secondo luogo, il risultato DXA è fortemente influenzato dalla posizione del paziente, che deve essere attentamente valutata dal tecnico radiologo e ricontrollato da parte del medico che interpreta il test. Per esempio, per un corretto posizionamento dell'anca, il paziente deve mantenere il femore dritto e parallelo al bordo dell'immagine e una rotazione interna di 25°, ottenuta mediante l'impiego di appositi dispositivi di posizionamento. Un recente documento (Messina C, et al. *Eur Radiol.* 2015) in modo retrospettivo ha recensito 793 referti DXA, sia della colonna vertebrale che del femore, e ha documentato la presenza di errori di posizionamento del paziente in circa il 9% delle acquisizioni femorali e in circa l'8% di quelle spinali. **Un'ulteriore fonte di imprecisione** nelle scansioni DXA è rappresentato da possibili errori di analisi post-acquisizione. Infatti, il software DXA fornisce sì una identificazione automatica delle regioni di interesse (ROI) all'interno del distretto di destinazione delle ossa, ma in realtà il tecnico deve effettuare delle regolazioni manuali al fine di ottenere un risultato affidabile.

Nel caso della colonna vertebrale, la ROI consiste nelle vertebre L1-L4 ed il corretto posizionamento della "spine box" e delle "linee intervertebrali" è fondamentale per evitare errori nella misurazione della BMD, specialmente in pazienti con scoliosi (*El Maghraoui A, et al . QJ Med 2008; 101.: 605-617*). Analoghe regolazioni manuali sono necessarie per le indagini femorali. Il documento di riferimento citato prima (*. Messina C, et al Eur Radiol 2015*) ha riportato un tasso molto elevato di errori di analisi dei dati che interessano il valore di BMD finale: 64% per gli esami lombari e il 48% per quelli femorali. Pertanto, la corretta esecuzione di un esame DXA richiede personale ben addestrato, dal momento che il posizionamento non corretto del paziente, gli errori di analisi dei dati e gli errori di interpretazione possono facilmente influenzare la diagnosi e le decisioni terapeutiche successive (*Watt NB Osteoporos Int 2004; 15.: 847-854*). La letteratura recente ha anche messo in dubbio l'idoneità intrinseca del DXA per la valutazione del rischio di frattura osteoporotica, dal momento che, anche se la BMD è uno dei principali fattori che determinano la resistenza ossea, sono stati riportati notevoli sovrapposizioni nei valori di BMD tra gli individui che sviluppano fratture e quelli che non lo fanno (*Hordon LD ., et al Bone 2000; 27: 271-276*).

Per cercare di superare questa importante questione, è stato recentemente introdotto il software TBS (Trabecular Bone Score) basato sulle immagini DXA. Si tratta di un nuovo parametro, ancora in fase di validazione, che esegue un'analisi strutturale della colonna vertebrale su immagini DXA sulla base di una scala di grigi, utilizzando vario-grammi di immagini in proiezione 2D, per fornire una stima quantitativa dello stato trabecolare della microarchitettura ossea. Tuttavia, i punteggi TBS sono forniti tramite un ulteriore modulo software da installare nei sistemi DXA con il conseguente aumento del costo dei dispositivi e degli esami finali.



L'ecografia quantitativa (QUS) è un metodo alternativo introdotto per valutare l'integrità scheletrica in siti periferici facilmente accessibili e attualmente viene eseguita sul calcagno (tallone), polso, falange e tibia. Negli ultimi dieci anni molti studi hanno esaminato l'uso degli ultrasuoni nell'osso per indagini relative all'Osteoporosi. Vi è ora un consenso diffuso che gli ultrasuoni come dimostrato hanno un ruolo nella valutazione del rischio di frattura da Osteoporosi. La tecnologia QUS ha una serie di vantaggi rispetto al DXA, cioè il basso costo, la mancanza di radiazioni ionizzanti, i requisiti normativi minimi, la portabilità e la possibilità di valutare proprietà della micro-architettura dell'osso oltre alla densità ossea. Da un punto di vista tecnologico, i QUS si basano sulla generazione di impulsi ultrasonici con una frequenza compresa tra 200 kHz e 1,5 MHz, trasmessi attraverso l'osso durante l'esame. Alcuni dispositivi trasmettono onde parallele all'asse dell'osso target (trasmissione assiale): in questo caso la sonda contiene sia l'emettitore di impulsi che il ricevitore, e questo approccio è adottato per indagare avambraccio e tibia. Tuttavia, i dispositivi QUS più comuni inviano impulsi perpendicolarmente rispetto all'asse del target osseo (trasmissione trasversale):

ci sono due sonde distinte per inviare e ricevere impulsi ultrasonici, con l'osso indagato (solitamente il calcagno) posto tra loro. La maggior parte della letteratura disponibile sulla valutazione dell'efficacia diagnostica dei QUS è incentrata su questo tipo di dispositivi. Infatti, il calcagno è composto quasi interamente da osso trabecolare, è un osso portante e ha il vantaggio di avere due superfici laterali piane e parallele adatte per realizzare una trasmissione di impulsi ad ultrasuoni attraverso l'osso. Per questo il calcagno è il solo sito scheletrico validato per l'uso clinico della tecnologia QUS nella gestione dell'Osteoporosi. **Tuttavia**, nonostante l'enorme quantità di dati pubblicati, l'ISCD ha limitato l'utilizzo diagnostico e clinico reale dei dispositivi QUS al fine di identificare solamente i pazienti con rischio molto basso di frattura, che non richiedono ulteriori indagini. La tecnica ad ultrasuoni QUS è stata recentemente aggiunta alla casella degli strumenti diagnostici per la diagnosi dell'Osteoporosi, ma il **grande vantaggio** e la più alta barriera alla diffusione clinica della tecnologia ad ultrasuoni QUS è l'impossibilità di eseguire scansioni a livello della colonna e dell'anca, i siti di riferimento per diagnosi dell'Osteoporosi.

La tecnologia EchoS supera tutti i principali limiti menzionati del DXA legati alla approssimativa modellazione dei tessuti, il posizionamento del paziente e la segmentazione manuale dell'immagine, fornendo misurazioni estremamente accurate. Infatti, il posizionamento del paziente non influenza le misurazioni della BMD, poiché inclinazione fra il fascio di ultrasuoni e l'osso target dipende solo dal posizionamento della sonda. In EchoS questa operazione è supportata, da un lato, da marcatori sullo schermo per facilitare il corretto allineamento tra fascio US e superficie ossea e, dall'altro, dalla selezione completamente automatica dei fotogrammi con un opportuno rapporto segnale-rumore (SNR). Inoltre, il numero di frame necessari per una diagnosi corretta è 1/25 dei dati effettivamente acquisiti: l'eccesso di dati acquisiti migliora l'affidabilità diagnostica. Questo assicura che i calcoli diagnostici siano eseguiti solo su dati acquisiti correttamente mentre i frames "rumorosi"

vengono eliminati: in alcuni casi, il sistema potrebbe chiedere all'operatore di ripetere l'acquisizione, ma i frames "rumorosi" non saranno mai utilizzati per evitare di fornire un referto diagnostico non affidabile. Infine, una volta che l'acquisizione dei dati è completa, l'intero processo è completamente automatico e non ci sono ulteriori fonti di errore che possono influenzare la ripetibilità della misura. La tecnologia EchoS è stata sviluppata per prendere in considerazione solo la regione di interesse appartenente al sito scheletrico analizzato e poi i tessuti e i modelli di elaborazione non influenzano le prestazioni diagnostiche. Nella tabella che segue è riportato un confronto diretto con la tecnologia DXA dei principali parametri di riferimento riportati in letteratura rispetto a EchoS: da vedere come EchoS presenti sempre e di gran lunga (in alcuni casi con un ordine superiore di grandezza) e per tutti i parametri di riferimento una riproducibilità e precisione superiore.

VALUTAZIONE QUANTITATIVA	COLONNA	FEMORE
MINIMA DIFFERENZA RILEVABILE (SDD) [g/cm ²]	0.010	0.005
RIPETIBILITÀ INTRA-OPERATORE (RMS-CV) [%]	0.35%	0.25%
RIPETIBILITÀ INTER-OPERATORE (RMS-CV) [%]	0.54%	0.41%
CONCORDANZA DIAGNOSTICA CON DXA	93.1%	94.2%

Certificazioni

Echolight si è assicurata la certificazione ISO 13485 del Sistema di Gestione Qualità e ha ottenuto il marchio CE per Echos, EchoStation e EchoStudio dall'ente certificato KIWA CERMET. Si tratta di tappe importanti per Echolight, che sostengono la nostra missione di fornire creazione di valore e soluzioni innovative nel settore sanitario per semplificare, facilitare e proteggere la vita e il benessere dei pazienti e degli stessi operatori sanitari. Esso ci dà anche la possibilità di estendere la validazione dei risultati della nostra tecnologia attraverso studi clinici internazionali. Inoltre è stato avviato il processo per ottenere la certificazione FDA 510 (k) entro la fine del 2016.

Echolight è conforme alle norme:

UNI CEI EN ISO 13485:2012
ISO 13485:2003
Medical Device Class IIa
CE Mark

In collaborazione con il CNR - National Research Council - Echolight ha completato uno studio multicentrico per la validazione clinica della tecnologia innovativa rispetto alla tecnica attualmente gold standard DXA. Questa validazione ha coinvolto i centri e le personalità più importanti per la diagnosi dell'Osteoporosi in Italia e in Europa. Migliaia di pazienti sono stati acquisiti per creare le curve di riferimento e il database è stato già completato. Numerose pubblicazioni scientifiche sono state pubblicate nelle più importanti riviste scientifiche.

Codici identificativi del Ministero della Salute:

ECHOS: 1212181
ECHOSTUDIO: 1213450
ECHOSTATION: 1213320



BREVETTO ITALIANO

“Apparato ad ultrasuoni per valutare lo stato della struttura ossea di un paziente”

Patent N. 0001405771,

Presentato in data 16/05/2011

Ottenuto in data 24/01/2014

BREVETTO INTERNAZIONALE (PCT)

“Ultrasound apparatus for assessing the quality of a patient's bone tissue” (WO2012156937)

- Europe (EP2709533)

- South Korea (KR20140035932)

- Cina (CN103648401)

- USA (US2014155748)



Echolight è una azienda italiana ad alto contenuto tecnologico basata sui risultati di ricerche condotte nell'ultimo decennio in collaborazione con i maggiori enti nazionali per lo sviluppo di tecnologie innovative in ambito medicale. La nostra missione è quella di fornire alla comunità medica mondiale la prima soluzione per la diagnosi precoce dell'Osteoporosi in assenza di radiazioni.

Sede Legale

Echolight S.r.l.
Via Raffaello Sanzio, 18
73100 Lecce - Italia

Headquarters

Echolight S.r.l.
Campus Ecotekne
CNR-IFC Building A7
Via Provinciale Monteroni
73100 Lecce – Italia

info@echolight.it
www.echolight.it

We see different things.



ECHOLIGHT