

Vertebroplastik til maligne og nonmaligne læsioner i det aksiale skelet

Emma Stephanie Ramstad¹, Rikke Rousing² & Mikkel Østerheden Andersen³

STATUSARTIKEL

1) Lægehuset
Nørregade
2) Ortopædkirurgisk
Afdeling, Vejle Sygehus
3) Rygkirurgisk Afdeling,
Rygcenter Syddanmark,
Sygehus Lillebælt

Ugeskr Læger
2019;181:V04180272

Kompressionsfrakturer forårsaget af osteoporose eller maligne læsioner kan medføre invaliderende rygsmerter. Smerterne kan påvirke patienternes gangfunktion, evne til at udføre personlig hygiejne og påklædning samt i sidste ende udmønte sig i, at patienterne ikke længere kan klare sig i eget hjem. Det kan være en udfordring at smertelindre patienterne sufficient, så de kan opretholde deres aktivitetsniveau og livskvalitet. En behandlingsmetode til palliering af smerter fra rygsammenfald er perkutan vertebroplastik (PVP). Her injiceres der knoglecement perkutant og transpedikulært i en vertebra, som har mistet sin strukturelle stabilitet (**Figur 1**). Metoden blev udviklet sidst i 1980'erne i Frankrig til behandling af vertebrale hæmangiomer og osteolytiske vertebrale tumorer [1]. Indikationerne blev siden udvidet til også at omfatte kompressionsfrakturer forårsaget af osteoporose.

OSTEOPOROSE

Osteoporose er en generaliseret sygdom i skelettet og defineret ved reduceret knoglemasse og -styrke, hvilket medfører øget risiko for lavenergifrakturer. Ifølge WHO [2] har man per definition osteoporose, hvis knoglemassen ligger 2,5 standarddeviationer under *peak bone mass*. Det skønnes, at ca. 280.000 danskere over 50 år har osteoporose [3].

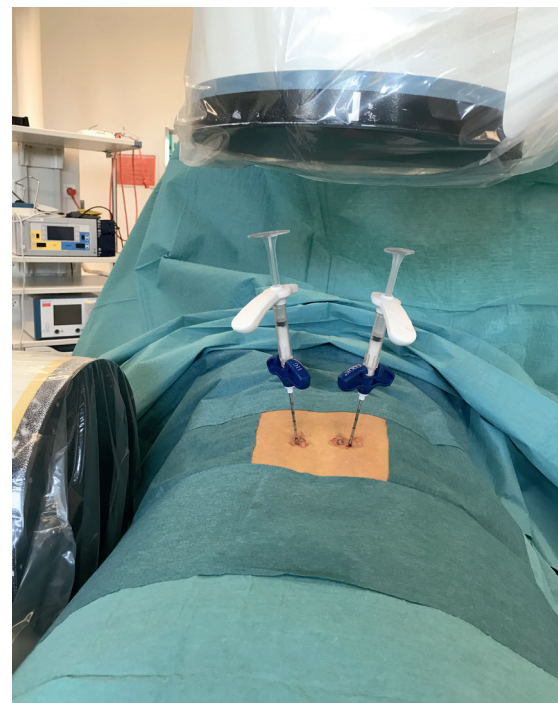
Ifølge Osteoporoseforeningen er incidensen af osteoporotiske kompressionsfrakturer, der registreres i se-

kundærsektoren, ca. 2.300 om året [4]. Mange patienter med sammenfald i ryggen behandles imidlertid i primærsektoren, hvorfor det reelle antal patienter med sammenfald må forventes at være højere. Der er stor individuel variation i smerter og behandlingsbehov; nogle patienter er asymptomatiske, mens andre har invaliderende smerter. De fleste osteoporotiske frakturer heler inden for nogle måneder, men nogle patienter oplever persisterende og behandlingsresistente smerter [5]. En undersøgelse har vist, at ca. 75% af patienterne med osteoporotiske kompressionsfrakturer har kroniske smerter (> 3-6 mdr.) [6]. En bidragende faktor hertil kan være, at ca. 19% får endnu et sammenfald inden for det første år [6], og at patienterne mister deres sagittale balance pga. øget kyfosing ved flere sammenfald.

Behandling af osteoporotiske kompressionsfrakturer består af smertestillende medicin inkl. morfika, hyp-

FIGUR 1

Knoglecementen injiceres.



HOVEDBUDSKABER

- ▶ Vertebroplastik har været anvendt siden 1987 indledningsvist til behandling af hæmangiomer og efterfølgende til behandling af vertebrale frakturer, der er opstået pga. både malignitet og osteoporose.
- ▶ Tidligere har vertebroplastik været forbeholdt osteoporotiske patienter med persisterende behandlingsresistente rygsmerter. Et nyt randomiseret dobbeltblindet studie fra *Clark et al* tyder imidlertid på, at behandlingseffekten er størst ved indgrebet inden for de første seks uger.
- ▶ Evidensen for vertebroplastik hos patienter med osteoporose er sparsom med divergerende resultater. Der er derfor behov for yderligere forskning på området, men vertebroplastik har et stort potentiale. Proceduren bør måske i højere grad tilbydes tidligt i forløbet til patienter med osteoporose, frem for at man afventer et kronisk smerteforløb. Der er et stort potentiale for at smertelindre og øge livskvaliteten og funktionsevnen hos patienter med maligne læsioner i columna i deres restlevetid.

pige hvil på fladt leje og eventuelt et blødt støttebælte [7]. Analgetika tåles ofte dårligt af de ældre og kan bl.a. bevirke øget faldtendens og immobilisering med risiko for komplikationer [8] i form af dyb venetrombose, svækkelse og forværring af osteoporosen. Foruden behandling af selve sammenfaldet skal det sikres, at patienterne får medicinsk behandling for osteoporose efter den bedste specialiststandard.

MALIGN LÆSIONER

I Danmark diagnosticeres der årligt ca. 40.000 nye tilfælde af cancer [9]. Ca. 8,5% af disse patienter vil inden for ti år efter diagnosen få knoglemetastaser [10], hvoraf en tredjedel er metastaser til columna [11]. Hyppigheden af metastaser til columna afhænger af den primære cancerform og ses hyppigst ved cancer prostata, cancer pulmonale og cancer mammae [10]. En særlig gruppe er de ca. 400 danskere, der årligt diagnosticeres med myelomatose [12]. Det estimeres, at 60% af patienterne med myelomatose har osteolytiske processer på diagnosetidspunktet [13]. Sammenfald hos patienter med cancer kan opstå enten pga. metastase/myelom eller pga. osteoporose sekundært til behandling af primærdiagnosen.

Behandlingen af rygsmerter hos patienter med cancer består traditionelt i smertestillende medicin og sengehvile, men denne behandling er ofte ineffektiv [14]. Som primærbehandling eller som smertelindring kan der tilbydes strålebehandling mod en metastase [14].

DIAGNOSTIK

Man bør være opmærksom på kompressionsfrakturer ved spontant opståede rygsmerter eller ved rygsmerter, der er opstået ved beskedne traumer. Diagnosen bekræftes med konventionel røntgenoptagelse af columna i to plan. Hvis man påtænker at tilbyde patienten PVP, er der behov for en MR-skanning (Figur 2). Hos patienter med osteoporose indikerer aktivitet på en MR-skanning med STIR-frekvens et friskt sammenfald/manglende heling af frakturen [15]. Dette har betydning for, om man kan tilbyde PVP, da behandlingen ikke har vist effekt på sammenfald uden aktivitet [15]. Ved mistanke om maligne læsioner kan man ofte bekræfte diagnosen og visualisere en læsion af hvirvlens bagkant ved skanning. En sådan læsion er en relativ kontraindikation for PVP pga. risiko for cementlækage ind i spinalkanalen [16]. Ved sammenfald, der er opstået pga. myelomatose, ses der ikke altid aktivitet på en MR-skanning [17]. Tilbud om PVP til patienter med myelomatose afhænger af den kliniske vurdering [18].

KIRURGISK BEHANDLING

Traditionelle rygkirurgiske indgreb med fusionskirurgi kan være en udfordring hos patienter med osteoporose eller hos patienter med fremskreden kræftsygdom pga.

 FIGUR 2



Præoperativ MR-skanningsbillede af columna.

den ringe knoglekvalitet og dårlige almentilstand. PVP kan hos disse patienter være en smertelindrende behandlingsmulighed. Den smertelindrende effekt kan sandsynligvis tilskrives den mekaniske stabilisering af hvirvlen og den cementforårsagede kemiske og termiske beskadigelse af nerveenderne [5] (Figur 3). Proceduren foregår oftest i lokalanæstesi suppleret med en let rus. Symptomatiske komplikationer ved proceduren er sjældne (1-2%) og ofte forbigående [15]. Asymptomatisk cementlækage sker dog hyppigt og er beskrevet ved 65% af indgrebene [15]. Alvorligere risici i form af parese, osteomyelitis, cementlungeemboli og dødsfald er beskrevet kasuistisk [15].

EVIDENS

I litteraturen er der konsensus om, at konservativ behandling af rygsmerter hos patienter med maligne og nonmaligne læsioner i det aksiale skelet ikke altid er sufficient, men behandlingseffekten af PVP er fortsat omdiskuteret.

Der er publiceret mere end 100 kohortestudier om behandling af osteoporotiske frakturer, hvor man i konklusionerne stort set samstemmende anbefaler PVP til

 **FIGUR 3**

Røntgenbillede af columna efter vertebroplastik.



behandling af osteoporotiske sammenfald. I flere randomiserede studier [19-21], hvor PVP sammenlignes med ikkekirurgisk behandling, genfinder man også signifikant umiddelbar smertelindrende effekt af PVP, der dog udlignes efter seks måneder. I det danske studie af *Rousing et al* [22], hvor patienterne blev randomiseret til PVP eller konservativ behandling, rapporterede de ligeledes om umiddelbar smertelindrende effekt i PVP-gruppen, hvilket dog ikke kunne genfindes efter tre og 12 måneder. En forklaring på, at forskellen udlignes, kan være, at de konservativt behandlede patienter bedres over tid. Fra den daglige kliniske hverdag foreligger der data fra den nationale ryggkirurgiske database, DaneSpine. I perioden 2009-2016 er der registreret lidt mere end 300 PVP-operationer med et års opfølgning, hvor patienternes livskvalitet målt på EQ-5D blev løftet fra 0,19 præoperativt til 0,55 et år postoperativt. Denne bedring var både klinisk relevant og statistisk signifikant [23].

I 2009 blev resultaterne af to dobbeltblindede, randomiserede, placebokontrollerede multicenterstudier af kompressionsfrakturer med under et års anamnese publiceret af *Buchbinder et al* (n = 78) [24] og *Kallmes et al* (n = 131) [25]. Disse studier viste, at der ved sammenligning med en *sham*-procedure (operationslignende procedure), ikke var smertelindrende fordele ved PVP sammenlignet med *sham*-proceduren. I *Kallmes et al's* studie beskrives dog »a higher rate of clinically meaningful improvement in pain« i PVP-gruppen. Studierne skabte stor debat og indeholder begge visse problemstillinger. I studiet af *Kallmes et al* er det ikke alle patienter, der har fået foretaget MR-skanning til verificering af ikkehelet fraktur, og fælles for begge studier er et meget varierende *baseline*-smer-

teniveau. Desuden kan man diskutere, om populationerne er repræsentative, da hhv. 93% [24] og 83% [25] af patienterne blev ekskluderet af forskellige årsager, herunder manglende ønske om at deltage i studiet.

I et Cochranereview fra 2015 konkluderede *Buchbinder et al* [5], at PVP pga. den moderate kvalitet af evidens ikke kan anbefales at blive brugt rutinemæssigt. Efterfølgende er der publiceret et firmasponsoreret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret studie i *Lancet* af *Clark et al* (n = 120) [8]. Her har man begrænset inklusionen til patienter med kort anamnese (rygsmerter < 6 uger) og et smerteniveau på minimum syv ud af ti, hvor ti indikerer det værste smerteniveau. I dette studie har man i modsætning til i de føromtalt studier fundet en signifikant større og blivende smertereduktion, bedre funktionsniveau og bedre livskvalitet i PVP-gruppen [8]. I dette studie blev risikoen for selektionsbias reduceret ved kun at tilbyde PVP til patienter, der indvilligede i at deltage i studiet, hvilket medførte, at 78% af de patienter, der opfyldte inklusionskriterierne, blev inkluderet.

I 2018 publicerede *Firanesu et al* ligeledes et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret studie (n = 180) [26], hvori man ikke fandt signifikant reduktion af smerter eller øget livskvalitet i PVP-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Selvom PVP i *Firanesu et al*-studiet ikke gav bedre udfald end placebo, oplevede patienterne i både PVP-gruppen og placebogruppen signifikant reduktion af smerter og øget livskvalitet efter hhv. PVP- og *sham*-procedure. Dette kan forklares ved effekten af intrapedikulær lokal-analgesi, placeboeffekt og naturlig helingsproces. I *Firanesu et al*-studiet [26] afslog 46% af de egnede patienter at indgå i studiet. Dette kan – ligesom i *Buchbinder et al*- og *Kallmes et al*-studierne [24, 25] – repræsentere en selektionsbias. Fælles for de fire randomiserede, placebokontrollerede studier er, at de mangler sammenligning med konservativ behandling, som er alternativet til PVP.

Der er publiceret betydeligt færre studier om behandling af maligne læsioner i columna med PVP. I en canadisk systematisk gennemgang af litteraturen publiceret i 2016 [14] blev der identificeret 111 artikler med ca. 4.200 patienter, der blev behandlet med PVP eller kyfoplastik (en variant af PVP) pga. spinale metastaser. Man fandt generelt signifikant reduktion af patienternes smerter og reduktion i brug af især opiater. Alvorlige komplikationer i forbindelse med behandlingen var sjældne.

HVEM SKAL TILBYDES VERTEBROPLASTIK?

Osteoporose

Indikationen for PVP hos patienter med smertegenerende osteoporotiske frakturer er svær at definere. Hurtig intervention giver de bedste resultater, men

medfører imidlertid risiko for overbehandling, da mange patienter vil få spontan bedring inden for et par måneder pga. heling af frakturen. I en medicinsk teknologivurderingsrapport fra Sundhedsstyrelsen fra 2010 [15] foreslås behandling til: 1) Patienter, der har rygsmerter og ikke kan smertelindres i løbet af 2-3 dages indlæggelse, 2) svage patienter, som ikke kan tåle immobilisering, 3) patienter, der ikke kan tåle stærk smertestillende medicin, og 4) patienter, som fortsat har invaliderende smerter efter en periode på op til seks uger med konservativ behandling.

Man bør desuden overveje at tilbyde PVP til patienter, hvor der skønnes at være høj risiko for, at de får svær kyfose med sekundær smertevoldende kollision af costae/cristae og rygsmerter betinget af sagittal imbalance.

Maligne læsioner

De fleste patienter med maligne læsioner i columna har ikke udsigt til kurativ behandling eller spontan heling af frakturen, hvilket gør smertelindring vigtig for at øge kvaliteten af deres restlevetid. Derfor bør man muligvis være mere liberal med at tilbyde PVP til patienter med cancer. Society of Interventional Radiology, Standards of Practice Committee [27] har anbefalet PVP til patienter med vertebrale frakturer pga. malign genese i tilfælde, hvor smerteniveauet forhindrer mobilisering/træning trods 24 timers analgetisk behandling, eller hvor den nødvendige dosering af analgetika medfører uacceptable bivirkninger såsom omfattende sedation, konfusion eller konstipation.

SUMMARY

Emma Stephanie Ramstad, Rikke Rousing & Mikkel Østerheden Andersen:

Percutaneous vertebroplasty for malignant and non-malignant vertebral spinal fractures
Ugeskr Læger 2019;181:Vo4180272

This is a review of percutaneous vertebroplasty (PVP), which has been performed since the 1980s. Initially, PVP was for palliative treatment of malignant lesions in columna, and later it was for osteoporotic fractures. According to hundreds of studies, PVP has had great pain reductive effect compared to conservative treatment i.e. analgesics. Traditionally, the procedure has been offered to patients with persistent pain despite a period of conservative treatment. New research suggests, that PVP has the best effect if completed within six weeks of pain debut.

KORRESPONDANCE: Emma Stephanie Ramstad.
E-mail: emma_ramstad@hotmail.com

ANTAGET: 19. februar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. april 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Galibert P, Deramond H, Rosat P et al. Preliminary note on the treatment of vertebral angioma by percutaneous acrylic vertebroplasty. *Neurochirurgie* 1987;33:166-8.
- Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994;4:368-81.
- Facts and statistics: International Osteoporosis Foundation, 2010. <https://www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-14> (11. apr 2018).
- Osteoporoseforeningen. Hvor mange knoglebrud? 2014. <https://www.osteoporose-f.dk/til-fagpersonale/tal-og-statistik> (11. apr 2018).
- Buchbinder R, Golmohammadi K, Johnston RV et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fracture. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD006349.
- Rosen HN, David Richard. Osteoporotic thoracolumbar vertebral compression fractures: clinical manifestations and treatment. 2017. https://www.uptodate.com/contents/osteoporotic-thoracolumbar-vertebral-compression-fractures-clinical-manifestations-and-treatment?source=bookmarks_widget (11. apr 2018).
- Madsen O, Andersen MØ, Sørensen LH et al. Smertebehandling ved osteoporotiske columnafrakturer Ugeskr Læger 2005;167:891-4.
- Clark W, Bird P, Gonski P et al. Safety and efficacy of vertebroplasty for acute painful osteoporotic fractures (VAPOUR): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;388:1408-16.
- Tabel over nye kræfttilfælde: Sundhedsdatastyrelsen. 2016 www.esundhed.dk/sundhedsregistre/CAR/CAR01/Sider/Tabel.aspx (11. apr 2018).
- Hernandez RK, Wade SW, Reich A et al. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* 2018;18:44.
- Mansoorinasab M, Abdolhoseinpour H. A review and update of vertebral fractures due to metastatic tumors of various sites to the spine: percutaneous vertebroplasty. *Interv Med Appl Sci* 2018;10:1-6.
- Bekæmpelse K. Statistik om myelomatose 2015. <https://www.cancer.dk/myelomatose-knoglemarvskraeft/statistik-myelomatose/> (11. apr 2018).
- Yu HM, Hoffe SE. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of adult patients with bone metastasis. *UpToDate* 2017 https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-clinical-presentation-and-diagnosis-of-adult-patients-with-bone-metastasis?search=vertebroplasty&source=search_result&selectedTitle=7~13&usage_type=default&display_rank=7 (11. apr 2018).
- Health Quality Ontario. Vertebral augmentation involving vertebroplasty or kyphoplasty for cancer-related vertebral compression fractures: a systematic review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2016;16:1-202.
- Rousing RL, Thomsen K, Andersen M et al. Perkutan vertebroplastik som behandling af smertefulde osteoporotiske rygfrakturer - en medicinsk teknologivurdering. Sundhedsstyrelsen, 2010.
- Sun H, Yang Z, Xu Y et al. Safety of percutaneous vertebroplasty for the treatment of metastatic spinal tumors in patients with posterior wall defects. *Eur Spine J* 2015;24:1768-77.
- Baur-Melnyk A, Buhmann S, Durr HR et al. Role of MRI for the diagnosis and prognosis of multiple myeloma. *Eur J Radiol* 2005;55:56-63.
- Guglielmi G, Andreula C, Muto M et al. Percutaneous vertebroplasty: indications, contraindications, technique, and complications. *Acta Radiol* 2005;46:256-68.
- Klazen CA, Lohle PN, de Vries J et al. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;376:1085-92.
- Farrokhi MR, Alibai E, Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg Spine* 2011;14:561-9.
- Blasco J, Martinez-Ferrer A, Macho J et al. Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life, and the incidence of new vertebral fractures: a 12-month randomized follow-up, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012;27:1159-66.
- Rousing R, Hansen KL, Andersen MØ et al. Twelve-months follow-up in forty-nine patients with acute/semiacute osteoporotic vertebral fractures treated conservatively or with percutaneous vertebroplasty: a clinical randomized study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:478-82.
- Andersen M, Nielsen M, Bech-Azeddine R et al. Danespine årsrapport 2016. <http://drksdanespine.dk/wm420129> (11. apr 2018).
- Buchbinder R, Osborne RH, Ebeling PR et al. A randomized trial of vertebroplasty for painful osteoporotic vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009;361:557-68.
- Kallmes DF, Comstock BA, Heagerty PJ et al. A randomized trial of vertebroplasty for osteoporotic spinal fractures. *N Engl J Med* 2009;361:569-79.
- Firanesco CE, de Vries J, Lodder P et al. Vertebroplasty versus sham procedure for painful acute osteoporotic vertebral compression fractures (VERTOS IV): randomised sham controlled clinical trial. *BMJ* 2018;361:k1551.
- Baerlocher MO, Saad WE, Dariushnia S et al. Quality improvement guidelines for percutaneous vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:165-70.