

# Vertebroplastik, ny behandling af osteoporotiske columnafrakturer?

Overlæge Mikkel Østerheden Andersen & overlæge Karsten Thomsen

Odense Universitetshospital, Ortopædkirurgisk Afdeling O

## Resumé

Osteoporotiske frakturer i columna, der er opstået spontant eller ved små traumer, er hyppige. Behandlingen består traditionelt af analgetika, fysioterapi og eventuelt støttekorset med henblik på mobilisering. Gennem den sidste dekade er der publiceret flere arbejder, hvor man beskriver perkutan injektion af knoglecement – vertebroplastik – til behandling af læsioner i columna. Formålet med dette arbejde er at gennemgå litteraturen med henblik på vurdering af metodens anvendelighed til behandling af osteoporotiske columnafrakturer. De fundne patientserier omfatter 15 arbejder med anvendelse af perkutan vertebroplastik. Den smertestillende effekt af proceduren angives at være 62-100%. De almindeligste komplikationer er ikkeklinisk betydende ekstravertebral cementlækage. Vertebroplastik er en potentiel meget lovende smertebehandling til en stor gruppe patienter, hvor der hidtil ikke har været et effektivt behandlingstilbud.

Osteoporotiske frakturer i columna, der er opstået spontant eller ved små traumer er hyppige, især hos ældre kvinder eller hos patienter, der har været i langvarig steroidbehandling. I en undersøgelse fra Glostrup af 70-årige kvinder fandt man således osteoporotiske columnafrakturer med højdereduktion af corpusforkanten hos 18% og reduktion af både for- og bagkant hos 5% [1]. Behandlingen består traditionelt af analgetika, fysioterapi og eventuelt støttekorset med henblik på mobilisering. I en undersøgelse fra Bispebjerg Hospital [2] fandt man en median indlæggelsestid på 22 dage efter osteoporotisk columnafraktur, og man fandt desuden, at ingen af patienterne var smertefrie – 75% brugte således analgetika – ni måneder efter frakturens opståen.

Gennem den seneste dekade er der publiceret flere arbejder, hvor man beskriver perkutan injektion af knoglecement – vertebroplastik – til behandling af læsioner i columna [3-18]. En videreudvikling af behandlingsmetoden er kyfoplastik, hvor man forud for cementinjektion reponerer corpusfrakturen med en perkutant indført ballon. Formålet med begge metoder er at stabilisere frakturen for at reducere smerten og forebygge yderligere sammenfald. For kyfoplastiks vedkommende er målet ydermere at reponere frakturen, for at reetablere den normale sagitale kurve.

Første publikation, hvor en gruppe franske radiologer beskrev metoden til behandling af vertebrale hæmangiomer, kom i 1987 [3]. Siden er metoden beskrevet til behandling af osteolytiske metastaser og osteoporotiske columnafrakturer.

Formålet med dette arbejde er at gennemgå litteraturen med henblik på vurdering af metodens anvendelighed til behandling af osteoporotiske columnafrakturer.

## Metode

Artiklen er baseret på litteratursøgning henholdsvis i »PubMed« og MEDLINE juni 2002 på termerne *vertebroplasty* og *fracture*, samt en supplerende søgning på *kyphoplasty*.

## Resultater

På MEDLINE fandtes 124 referencer, hvoraf de 17 blev fra valgt, da de omhandlede behandling af maligne vertebrale læsioner. PubMed-søgningen gav 77 referencer, hvoraf de 73 var gengangere fra søgningen på MEDLINE. På søgeordet *kyphoplasty* fandtes 13 referencer, hvoraf de 12 var gengangere, og den sidste omhandlede behandling af vertebral fraktur på baggrund af myelom.

De 111 referencer fordelte sig på 45 originale arbejder, 15 kasuistiske meddelelser, 28 oversigtsartikler, seks ikke-engelsksprogede arbejder samt 17 breve eller redaktionelle kommentarer.

Ved gennemgang af de 45 originale arbejder fandtes 18 patientserier, 15 kadaverstudier, to dyreeksperimentelle arbejder samt ti metodearbejder/tekniske arbejder.

Patientserierne omfattede 15 arbejder med anvendelse af perkutan vertebroplastik [4-18], to arbejder om kyfoplastik [19, 20] samt en åben, peroperativ vertebroplastikserie [21]. Undersøgelsernes design og opgørelse af behandlingsresultater samt komplikationer varierer, hvorfor direkte sammenligning af de 15 arbejder er vanskelig (Table 1).

## Teknik

Den operative teknik ved vertebroplastik beskrives i 13 af de 15 artikler [4-18]. I alle disse lejres patienten i bugleje på et ikkekrøntgenfast operationsleje. Gennemlysning- eller CT-vejledt instrumenteres den frakturerede hvirvel med en eller to knoglebiopsikanyler til indsprøjtning af knoglecement.

Lieberman [19] og Theodorou [20] beskriver kyfoplastik. Teknikken adskiller sig fra vertebroplastik ved, at der forud for instillation af knoglecement skabes et hulrum i den frakturerede hvirvel med et »ballonkateter«. Ballonens ekspansion reponerer frakturen og efterlader en kavitet, der fyldes med knoglecement under lavt tryk. Det fremhæves i begge artikler, at man herved teoretisk reducerer risikoen for cementlækage fra hvirvellegemet.

Begge procedurer kan foretages i lokalanæstesi, alternativet er en kort generel anæstesi. Biopsikanylerne, der anvendes til vertebroplastik, varierer dels i diameter og længde dels i

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Antal patienter hvor indikationen for vertebroplastik var osteoporotisk fraktur.

Reference	Design	Antal patienter	Antal hvirvler behandlet	Antal patienter ved opfølgning	Opfølgningstid Mean (spændvidde) måneder	Smertelindrende patienter		Antal patienter med betydende komplikationer	Ubetydelig knoglecement-lækage
						antal	(%)		
<i>Cyteval C et al</i> [4]	Prospektivt	20	23	20	6	15	(75)	1	7 patienter
<i>Zoarski GH et al</i> [5]	Prospektivt	30	54	23	(15-18)	22	(96)	0	1 patient
<i>Cortet B et al</i> [6]	Prospektivt	16	20	16	6	14	(87)	0	11 patienter
<i>Heini PF et al</i> [7]	Prospektivt	17	45	17	12	17	(100)	0	8 hvirvler
<i>Tsou IY et al</i> [8]	Retrospektivt	16	17	16	<18	16	(100)	0	2 patienter
<i>Amar AP et al</i> [9]	Retrospektivt	97?	258?	81	14,7 (2-35)	51	(62)	2	
<i>Ryu KS et al</i> [10]	Retrospektivt	159	347	102	3	89	(87)	0	92 hvirvler
<i>Maynard AS et al</i> [11]	Retrospektivt	34	35+?	27	5,7 (0,4-32)	26	(96)	?	?
<i>Kaufmann TJ et al</i> [12]	Retrospektivt	75	122	75	0,2 (0-0,7)	Signifikant fald (p<0,001)		?	?
<i>Kim AK et al</i> [13]	Retrospektivt	65	97	49	1,5 (0-17)	44	(89)	?	?
<i>Peh WC et al</i> [14]	Retrospektivt	37	48	30	11(3-24)	29	(97)	0	21 hvirvler
<i>Barr JD et al</i> [15]	Retrospektivt	38	70	38	18 (2-42)	36	(95)	?	?
<i>Grados F et al</i> [16]	Retrospektivt	40	?	25	48 (12-84)	24	(96)	1	7 patienter
<i>Martin JB et al</i> [17]	Retrospektivt	9	?	9	14 (0,5-48)	7	(78)	?	?
<i>Jensen ME et al</i> [18]	?	29	47	29	0	26	(89)	2	11 patienter

spidsens udformning. *Heini* [7] anvender en 2 mm K-tråd hvorover han indfører en 7 G kanyle, de øvrige forfattere anvender en tyndere kanyle, hyppigst en 11 G. Spidserne er enten lige med en diamantformet trokar eller skråt afskårne. Ved den skråt afskårne kanyle kan man styre en smule sideværts, og i et kadaverstudie har *Heini* vist, at man herved bedre kan styre cementflowet i hvirvelen [22].

Hyppigst anvendes en transpedikulær adgang. Enkelte [6, 13] angiver, at det er hurtigere at benytte en paravertebral adgang til instrumentering af de lumbale hvirvler. Det anbefales, at spidsen af kanylen placeres på overgangen mellem forreste og midterste tredjedel af hvirvellegemet i saggittalplanet, og så centralt som muligt i frontalplanet. Nogle forfattere [2, 11, 14, 15, 17, 18] anbefaler, at biopsikanylens placering sikres ved at foretage en intraossøs venografi. Denne har ligeledes en prædiktiv værdi, idet man kan få en fornemmelse af fyldningsmønstret af hvirvelen og især forudse og dermed undgå cementlækage [23].

I alle undersøgelser, der er refereret i artiklerne er der benyttet polymethylmethacrylat (PMMA) af forskelligt fabrikat (Simpex P, Palacos R, Codman Cranioplastic) som knoglecement. Alle tilsætter yderligere kontrast (bariumsulfat, tungsten eller talium), da standardblandingen af PMMA ikke er røntgenfast i den flydende fase. Flere forfattere tilsætter desuden antibiotika til cementen. Alle blander med åben teknik, der er ikke beskrevet lukkede blandesystemer. Når cementen under hærdningsprocessen får en konsistens som nyblandet kageglasur indsprøjtes typisk et volumen på 5-7 ml under kontinuerlig røntgengennemlysning, indtil hvirvellegemet er fyldt op, eller indtil der opstår ekstravertebral cementlækage. Der er et tidsvindue på 2-4 min inden cementen er så hårdet, at det ikke længere er muligt at sprøjte. Det er kun nødvendigt at sprøjte knoglecement unilateralt, hvis der ses overflow af midtlinjen på et anterior-posterior-røntgen. Der er beskrevet behandling af op til seks frakturerede vertebrae i samme session.

De postoperative regimer varierer fra mobilisering og ud-

skrivelse efter to timer [9] til mobilisering efter 24 timer og udskrivelse efter tre døgn [6].

### Indikation

Indikationen for vertebroplastik på osteoporotiske frakturer varierer meget i de publicerede serier. *Cyteval et al* [4] inkluderer patienter med morfikakrævende smerter og mindre end 4 ugers anamnese. Andre forfattere [5-7] kræver, at smerterne skal være resistente for konservativ behandling, og at der skal være en symptomvarighed på 4-12 uger. Der er i tre publikationer [12, 14, 15] inkluderet patienter med smerter gennem 12-24 måneder. Ved ældre eller ved flere frakturer, hvor der er usikkerhed om, hvilke hvirvler der er smertevoldende, anbefaler *Maynard et al* [11], at der foretages en knoglescintigrafi, og de angiver, at øget aktivitet ved denne undersøgelse er en god indikator for et godt klinisk resultat ved vertebroplastik. Tilsvarende benytter *Tsou* [8] MR-skanning, hvor knogleødem på STIR-sekvensen indikerer aktivitet i frakturen.

### Kontraindikationer

Relative kontraindikationer er fraktur af bagkanten af hvirvelen eller fragmenter i spinalkanalen, AK-behandling, manglende evne til at ligge i bugleje og manglende evne til at kooperere under indgreb i lokalanæstesi.

### Behandlingsresultat

Den smertelindrende effekt opgøres på forskellig vis i de 15 kliniske artikler. De fire prospektive arbejder [4-7] benytter alle en visuel analogskala (VAS) til at evaluere patienterne med. *Cyteval* [4] angiver den præoperative VAS-score til at ligge mellem 7,5 og 9,5 faldende til mellem 1,5 og 3,5 hos 15 patienter. Hos de resterende fem patienter falder VAS til mellem 4 og 5. *Zoarski et al* [5] beskriver et fald i VAS-score fra 9,73 til 1,70. Tilsvarende signifikante fald i VAS beskrives af *Cortet et al* [6] og *Heini et al* [7]. Alle patienter fik smertelindring i de tre studier af *Cyteval et al* [4], *Cortet et al* [6] og *Heini*

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

et al [7]. Zoaraski et al [5] rapporterer, at 29 ud af deres 30 patienter fik smertelindring i timerne efter indgrebet.

I de retrospektive arbejder [8-18] har flere ligeledes benyttet VAS. Maynard et al [11] og Kim et al [13] angiver begge et gennemsnitligt fald på over 7, og Kaufmann et al [12] angiver et fald fra 9,4 til 1,9.

Fald i patienternes forbrug af analgetika er af flere [8, 9, 12, 13, 17] benyttet som indikator for smertelindring. Martin [17] angiver, at otte ud af ni patienter er ophørt med at benytte analgetika.

Zoaraski [5] og Cortet [6] har ligeledes benyttet globale health questionnaires, hvor de har registreret signifikant bedring af patienterne efter proceduren.

Alderen af frakturen har angiveligt ingen større indflydelse på behandlingsresultatet [12].

### Komplikationer

Hypigheden af komplikationer fremgår af Tabel 1. De almindeligste er ikkeklinisk betydende ekstravertebral cementlækage til enten tilstødende diskusrum, paravertebralmuskulatur eller spinalkanal. Der er i litteraturen, som omhandler osteoporotiske frakturer, kun beskrevet enkelte tilfælde, hvor der postoperativt er observeret forbigående smerter med radikulært præg, som er relateret til epidural cementlækage [4, 10]. Ved få patienter behandlet for maligne læsioner er beskrevet behov for akut dekompression efter vertebroplastik [24].

Ved den perkutane teknik er der beskrevet syv tilfælde af pulmonal cementemboli, hvor de seks tilfælde var uden klinisk betydning [9, 16, 18]. Padovani et al [25] beskriver en ikke-fatal forløbende lungeemboli hos en patient med en malign vertebrallæsion, hvor der var behov for efterfølgende antikoagulationsbehandling.

I en australsk kasuistik omhandlende frakturrevision med meget omfattende åben forstærkning af pedikkelskruefiksa-tion ved hjælp af knoglecement, er der beskrevet cementemboli til cerebrum via atriaseptumdefekt med irreversibel hemiparese [26]. Jensen et al [18] beskriver to patienter, der fik costafaktur i forbindelse instrumentering torakalt.

Grados et al har fundet, at risikoen for nye osteoporotiske frakturer i nabohvirvlerne til cementerede vertebrae var højere end risikoen for frakturer i fjernere hvirvler [16]. Der er ikke beskrevet tilfælde af infektion.

- Smertefulde osteoporotiske frakturer i columna er hyppige.
- Vertebroplastik er en ny minimalt invasiv metode til erstatning af resursekrævende konservativ behandling.
- I den begrænsede tilgængelige litteratur rapporteres om høj grad af smertelindring og få betydende komplikationer.

### Konklusion

Vertebroplastik er en potentiel meget lovende smertebehandling til en stor gruppe patienter, hvor der hidtil ikke har været et effektivt behandlingstilbud. Der foreligger endnu kun få og små undersøgelser, hvor grundlidelsen er osteoporose. Der foreligger endnu ingen randomiserede studier.

Alvorlige procedurekomplikationer er sjældne, men forekommer. Indgrebene bør derfor foretages, hvor der er mulighed for akut dekompression af spinalkanal.

Der er fortsat mange uafklarede aspekter. Vi kan nævne: Skal vi behandle frakturer akut, så vi reducerer den gennemsnitlige indlæggelsestid fra 22 døgn til få timer, eller skal vi afvente resultatet af et konservativt behandlingsforløb? Hvilke patienter med ældre frakturer skal scintigrafieres eller MR-skannes og tilbydes vertebroplastik ved fokal aktivitet? Har det betydning at korrigere kyfosedeformiteten med kyfoplastik?

For at afklare det første spørgsmål, har vi gennem de seneste ca. 24 måneder tilbudt alle ikkedemente patienter med akut osteoporotisk columnafraktur deltagelse i et projekt, hvor patienterne er blevet randomiseret til vertebroplastik eller konservativ behandling. Hovedparten af de ca. 30 patienter, vi hidtil har behandlet, har haft frakturer af ældre dato. Hos denne gruppe har vi valgt at tilbyde behandlingen til de patienter, der opfylder følgende kriterier: daglige analgetikkrævende rygsmerter opstået efter osteoporotisk sammenfald, foreliggende MR-skanning eller scintigrafi, der viser aktivitet i den frakturerede hvirvel samt ingen mistanke om demens.

Ved akut fraktur, hvor vores aktuelle behandling er påvirket af en igangværende randomiseret undersøgelse, vil vores behandlingsstrategi p.t. være at tilbyde vertebroplastik ved: lokaliserede og mobilisationsforhindrende rygsmerter, hvor der hverken anamnestic eller ved konventionel radiologisk undersøgelse er mistanke om, at det drejer sig om et patologisk brud.

Korrespondance: Mikkel Andersen, Ortopædkirurgisk Afdeling O, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense.

Antaget: 3. september 2003  
Interessekonflikt: Ingen angivet

### Litteratur

1. Jensen GF, Christiansen C, Boesen J et al. Epidemiology of postmenopausal spinal and long bone fractures. Clin Orthop 1982;166:75-81.
2. Hansen SE, Christensen TH, Kryger P. Osteoporotisk fraktur i columna hos ældre kvinder. Ugeskr Læger 1992;154: 563-7.
3. Galibert P, Deramond H, Rosat P et al. Note préliminaire sur le traitement des angiomes vertébraux par vertébroplastie acrylique percutanée. Neurochirurgie 1987;33:166-8.
4. Cyteval C, Sarrabere MP, Roux JO et al. Acute osteoporotic vertebral collapse: open study on percutaneous injection of acrylic surgical cement in 20 patients. AJR Am J Roentgenol 1999;173:1685-90.
5. Zoarski GH, Snow P, Olan WJ et al. Percutaneous vertebroplasty for osteoporotic vertebral compression fractures: quantitative prospective evaluation of long-term outcomes. J Vasc Interv Radiol 2002;13:139-48.
6. Cortet B, Cotten A, Boutry N et al. Percutaneous vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures: an open prospective study. J Rheumatol 1999;26:2222-8.
7. Heini PF, Walchli B, Berlemann U. Percutaneous transpedicular vertebro-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

- plasty with PMMA: operative technique and early results. *Eur Spine J* 2000;9:445-50.
8. Tsou IY, Goh PY, Peh LA et al. Percutaneous vertebroplasty in the management of osteoporotic vertebral compression fractures: initial experience. *Ann Acad Med Singapore* 2002;31:15-20.
  9. Amar AP, Larsen DW, Esnaashari N et al. Percutaneous transpedicular polymethylmethacrylate vertebroplasty for the treatment of spinal compression fractures. *Neurosurgery* 2001;49:1105-14.
  10. Ryu KS, Park CK, Kim MC et al. Dose-dependent epidural leakage of polymethylmethacrylate after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. *J Neurosurg* 2002;96:56-61.
  11. Maynard AS, Jensen ME, Schweickert PA et al. Value of bone scan imaging in predicting pain relief from percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1807-12.
  12. Kaufmann TJ, Jensen ME, Schweickert PA et al. Age of fracture and clinical outcomes of percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:1860-3.
  13. Kim AK, Jensen ME, Dion JE et al. Unilateral transpedicular percutaneous vertebroplasty: initial experience. *Radiology* 2002;222:737-41.
  14. Peh WC, Gilula LA, Peck DD. Percutaneous vertebroplasty for severe osteoporotic vertebral body compression fractures. *Radiology* 2002;223:121-6.
  15. Barr JD, Barr MS, Lemley TJ et al. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine* 2000;25:923-8.
  16. Grados F, Depriester C, Cayrolle G et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1410-4.
  17. Martin JB, Jean B, Sugiu K et al. Vertebroplasty: clinical experience and follow-up results. *Bone* 1999;25:11S-15S.
  18. Jensen ME, Evans AJ, Mathis JM et al. Percutaneous polymethylmethacrylate vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral body compression fractures: technical aspects. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:1897-904.
  19. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK et al. Initial outcome and efficacy of "kyphoplasty" in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2001;26:1631-7.
  20. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Duncan TD et al. Percutaneous balloon kyphoplasty for the correction of spinal deformity in painful vertebral body compression fractures. *Clin Imaging* 2002;26:1-5.
  21. Wenger M, Markwalder TM. Surgically controlled, transpedicular methyl methacrylate vertebroplasty with fluoroscopic guidance. *Acta Neurochir (Wien)* 1999;141:625-31.
  22. Heini PF, Dain AC. The use of a side-opening injection cannula in vertebroplasty: a technical note. *Spine* 2002;27:105-9.
  23. McGraw JK, Heatwole EV, Strnad BT et al. Predictive value of intraosseous venography before percutaneous vertebroplasty. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:149-53.
  24. Ratliff J, Nguyen T, Heiss J. Root and spinal cord compression from methylmethacrylate vertebroplasty. *Spine* 2001;26:300-2.
  25. Padovani B, Kasriel O, Brunner P et al. Pulmonary embolism caused by acrylic cement: a rare complication of percutaneous vertebroplasty. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;3:375-7.
  26. Scroop R, Eskridge J, Britz GW. Paradoxical cerebral arterial embolization of cement during intraoperative vertebroplasty: case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:868-70.

## Rituximab

### Et monoklonalt CD20-antistof – hæmatologiske indikationsområder og mulige behandlingsperspektiver inden for immuninflammatoriske sygdomme

Overlæge Per Boye Hansen & overlæge Hans Carl Hasselbalch

Hillerød Sygehus, Medicinsk Afdeling F, og  
Amtssygehuset Roskilde, Medicinsk Afdeling,  
Hæmatologisk-onkologisk Afsnit

#### Resumé

Rituximab er et monoklonalt antistof rettet mod CD20-antigenet, som findes på overfladen af modne B-lymfocytter og på over 90% af de maligne B-celler. Den vigtigste indikation for anvendelse af rituximab har hidtil været lavmaligne non-Hodgkin-lymfomer. Ved disse sygdomme ses en responsrate på 50-70% ved enkeltstofsbehandling med fire rituximab-infusioner givet over tre uger. Ved højmalignt, storcellet B-celle-lymfom hos ældre er der opnået en signifikant længere overlevelse, hvis standardkemoterapi kombineres med rituximab. Der er endvidere registreret god effekt af rituximab ved hårcelleleukæmi og mb. Waldenström, hvor sygdommene har været refraktære for kemoterapi. Ved benigne autoimmune hæmatologiske sygdomme er rituximab et nyt, lovende behandlingsprincip, hvor den traditionelle behandling svigter. Fremtidige undersøgelser må afgrænse de kliniske indikationer for

anvendelse af rituximab, hvor den »kemoterapibesparende« effekt formentlig på længere sigt vil reducere udviklingen af sekundære maligne sygdomme.

Rituximab er et kimert, murint/humant monoklonalt antistof, som specifikt bindes til CD20-antigenet på overfladen af B-lymfocytterne [1]. Antistoffet er et IgG1 kappa-immunglobulin, der indeholder murine sekvenser med variable regioner af lette og tunge kæder og humane sekvenser med konstante regioner. CD20-antigenet er udtrykt på næsten alle modne B-lymfocytter og findes på over 90% af de maligne B-celle-lymfomer, men ikke på hæmatopoietiske stamceller eller andre cellelinjer. Mulige virkningsmekanismer af rituximab er antistofafhængig cellulær toksicitet, hæmmet celleproliferation og induktion af apoptose. Den vigtigste indikation for anvendelse af rituximab har hidtil været lavmaligne non-Hodgkin-lymfomer [1-4], men i løbet af de seneste år er der publiceret lovende resultater ved andre maligne [5-11] og benigne hæmatologiske sygdomme [12-16] samt ved visse immun-