

Udbredelse af nye behandlingsmetoder illustreret med perkutan vertebroplastik

Jane Andreasen¹, Bo Abrahamsen^{2,3}, Hans Lund⁴ & Carsten Juhl^{4,5}

STATUSARTIKEL

1) Ergoterapi- og Fysioterapiafdelingen, Aalborg Universitets-hospital
 2) Medicinsk Afdeling F, Gentofte Hospital
 3) Klinisk Institut, Syddansk Universitet
 4) Forskningsenheden for Muskuloskeletal Funktion og Fysioterapi, Syddansk Universitet
 5) Fysioterapien og Ergoterapien, Medicinsk Afdeling C, Gentofte Hospital

Institutionalisering af sundhedsfaglige innovationer sker ofte på et begrænset evidensgrundlag, og det kan efterfølgende være vanskeligt at stoppe en sundhedsfaglig innovation, der er blevet en del af gængs praksis, på trods af evidens om manglende effekt [1]. Dette gælder i særlig grad for operative invasive procedurer, som lovmæssigt er mindre regulerede end farmakologiske procedurer, og hvor effekten ofte ikke bliver evalueret ved kontrollerede forsøg [1-4]. I denne artikel vil vi med udgangspunkt i et innovationsforløb eksemplificeret med perkutan vertebroplastik (PVP) illustrere nogle mønstre og dynamikker, der ofte pågår, når en innovation institutionaliseres. Efterfølgende vil vi diskutere de udfordringer, som myndigheder og sundhedsprofessionelle har i forbindelse med dette. PVP er en invasiv procedure, som kan bruges hos patienter med smertefulde osteoporotiske frakturer. Mortalitetsraten er lav, men proceduren indebærer dog risiko for komplikationer.

EN MEDICINSK INNOVATIONSKARRIERE – EKSEMPLIFICERET MED PERKUTAN VERTEBROPLASTIK

I 1981 publicerede *McKinlay* en artikel om syv stadier i en sundhedsfaglig innovationskarriere. Med baggrund i et stort analysearbejde af innovationers »liv« formulerede han det typiske forløb for sundhedsfaglige innovationer [1] (**Figur 1**). Andre har ligeledes udviklet modeller og stadier for innovationers udvikling og implementering [2, 5], men ingen har haft samme fokus på evidensniveauer og samme grundige analyse og belæg af talrige innovationer bag ved modellen som *McKinlay*. Hans model har været anvendt af flere forfattere som analysemodel i forhold til sundhedsfaglige innovationer [6, 7].

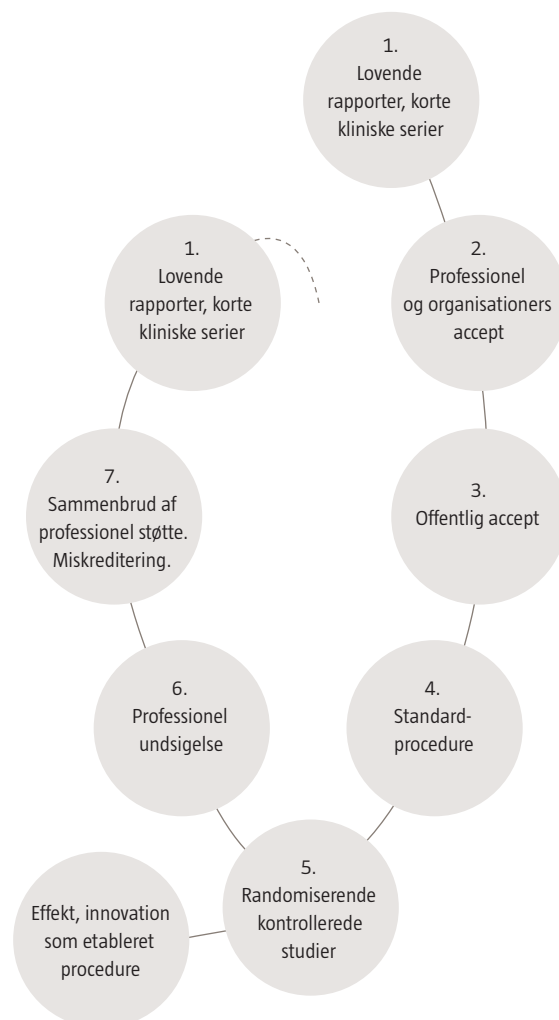
En innovations vej mod at blive en etableret gængs praksis er ofte kompleks, usystematisk og usammenhængende. *McKinlays* syv trin kan belyse og forklare dynamikker i innovationsforløb, så man ikke indfører metoder med et lavt evidensgrundlag, om end forløbet dermed kan komme til at fremstå mere sammenhængende, end det reelt er (**Tabel 1**).

Det første stadie er lovende rapporter såsom caserapporter eller caseserier. Typisk er resultaterne i disse studier meget positive, og medierne vil hurtigt præsentere disse lovende resultater, da de har stor

nyhedsværdi [1]. *Deramond & Galibert* behandlede i 1984 en patient med et aggressivt hæmangiom i en halshvirvel med PVP, og patienten fik en stor og uventet smertelindring. Herefter introducerede de behandlingen PVP i en artikel i 1987 [8]. I perioden indtil 2000 publiceredes enkelte små prospektive studier om behandling med PVP hos patienter med os-

FIGUR 1

En grafisk illustration af en medicinsk innovation inspireret af *McKinlays* syv stadier.



teoporose. I studierne påviste man stor og umiddelbart smertereduktion [9, 10].

Det andet stadie er accept af innovationen fra stærke interessegrupper, der indbefatter både fagprofessionelle og interesseorganisationer. Årsagerne til accepten kan i henhold til *McKinlay* være mangfoldige: pres fra patienter og kollegaer, ønsket om at forbedre behandlingen af patienter, ønsket om at vise, at man er opdateret og videnskabelig orienteret, økonomisk incitament etc. Med hensyn til PVP har der med god grund været stor interesse for behandlingen både fra patienter og behandlende læger, da de tidlige publicerede studier viser meget stor smertereduktion hos en patientgruppe med ofte svært behandlelige smerter [11]. Behandlingen PVP accepteredes og udførtes både internationalt og nationalt, f.eks. på Odense Universitetshospital første gang i december 2000 [12].

I tredje stadie accepteres innovationen som sundhedsfaglig praksis på baggrund af støtte fra sundhedsmyndighederne. I mange lande har man i perioden 2002-2006 udarbejdet medicinske teknologivurderinger (MTV), hvori man har konkluderet, at der er et ufuldstændigt evidensgrundlag ift. effekt og bivirkninger af PVP. Sundhedsstyrelsen publicerede i 2004 en MTV om PVP, og i flere lande udgav man teknologivurderinger i årene 2002-2006. I Danmark og England var sundhedsmyndighederne primært positive og anbefalede PVP, hvorimod man i Canada, USA og Australien var skeptiske på baggrund af fravær af evidens [13, 14]. I Australien anbefalede man således ikke proceduren i 2002, men først i 2005, fordi man i 2002 konkluderede, at der var utilstrækkelig evidens til at vurdere, om PVP var effektiv [15]. Der har været publiceret indlæg og kommentarer i flere udenlandske tidsskrifter om den manglende evidens for PVP [14, 16]. Når sundhedsmyndighederne alligevel valgte at give accept af PVP, selv om man var bevidst om, at der manglede høj kvalitetsstudier, var de anførte grunde: 1) at det tyder på, at en stor gruppe patienter kan få gavn af proceduren, og 2) at der er ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger [13-15].

I fjerde stadie er innovationen blevet en standardprocedure. Innovationens position bliver løbende bekræftet ved flere sammenlignende og observationelle studier, som på trods af, at de ligger lavt i evidenshierarkiet, anvendes til støtte for anvendelsen af behandlingen. Efter 2000 blev der publiceret talrige observationelle og followupstudier om effekten af PVP hos patienter med osteoporose. Studierne viste generelt god effekt på kort sigt, mens effekten var mere usikker efter 3-6 måneder [17]. I 1999 var der ca. 20 referencer om vertebroplastik i MEDLINE,



TABEL 1

Syv stadier i en sundhedsfaglig innovationskarriere [1].

1.	Lovende rapporter, kliniske observationer, kasuistikker og korte kliniske serier
2.	Professionel og organiseret accept af innovationen
3.	Offentlig accept af innovationen – staten eller en tredjepart betaler det
4.	Standardprocedure – bliver beskrevet i lærebøger
5.	Randomiserede klinisk kontrollerede effektstudier
6.	Professionel undsigelse
7.	Sammenbrud af professionel støtte. Miskreditering

mens der i 2005 var flere hundrede. Frem til 2007 var der fortsat ikke blevet publiceret randomiserede, klinisk kontrollerede effektstudier (RCT), stadig kun caserapporter og caseserier med meget lovende resultater. Resultater, der ikke kunne anvendes til vurdering af effekt, idet der ved fravær af en kontrolgruppe ikke kan konkluderes i forhold til eksempelvis det naturlige forløb over tid.

Det femte stadie, som oftest ligger mange år efter innovationens tilblivelse, er RCT. Resultaterne af RCT kan vise, at en innovation er effektiv, men ofte viser de, at innovationen er uden sikker effekt eller har en effekt af samme størrelse som eksisterende og billigere behandlingsmetoder. Det kan dog være vanskeligt at gennemføre et RCT, hvor innovationen sammenlignes med ingen behandling, når innovationen allerede ses som en standardprocedure, og der er professionelle, organisatoriske og industrielle interesser involveret i innovationen [1].

Selvom PVP første gang blev beskrevet i 1987, blev det første RCT om PVP først publiceret i 2007, og siden er der publiceret yderligere fire RCT, som omhandler effekten af PVP hos patienter med osteoporose [18-22]. Det første RCT [19] viste en ikkesignifikant forskel mellem interventionsgruppe og kontrolgruppe efter to uger. Followupdata kunne ikke anvendes, da kontrolpatienterne fik tilbud om behandling efter to uger. Det første danske RCT i 2009 [18] viste en signifikant smertereduktion for patienterne i interventionsgruppen fra gennemsnitligt 7,7 på en visuel analog skala (VAS) til 2,0 inden for 12-24 timer efter operationen, men efter tre måneder var der ingen forskel mellem PVP-gruppen og dem, der havde fået konservativ behandling. I to RCT fra august 2009 [20, 21], sammenlignede man PVP med en *sham*-operation (dvs. en »placebooperation«). Ingen af de to studier viste nogen forskel i smerte mellem intervention i form af PVP og en *sham*-operation efter henholdsvis en uge, en, tre og

seks måneder i [20] og efter tre dage, 14 dage og en måned i [21]. Begge studier er publiceret i *New England Journal of Medicine* og udmærker sig ved en avanceret blindingsprocedure og brugen af *sham*-procedurer som placebo. Med disse to studier blev der dermed sået betydelig tvivl om PVP-innovationens effekt, på trods af at PVP efterhånden er en relativt etableret procedure hos udvalgte patienter i såvel Danmark som udlandet. I 2010 publicerede *Klazen et al* et RCT, som viste både statistisk og klinisk signifikante forbedringer i smerte målt på en VAS på såvel kort som længere sigt og på akutte og subakutte frakturer [22]. Dette studie har ingen blinding og ingen *sham*-procedure i kontrolgruppen. I henhold til *McKinlay* er det væsentligt at være opmærksom på, at nogle af de mest positive studier om PVP er støttet af medicinalindustrien [1, 22, 23].

Det sjette stadie er stadiet for professionel forkastelse, som indtræder, hvis et eller flere RCT viser, at innovationen er ineffektiv. Dele af professionen vil fortsat forsvare innovationen.

Derudover ses en legitim metodologisk kritik af RCT, hvilket er med til at sikre, at en sundhedsfaglig innovation ikke kasseres på utilstrækkeligt videnskabeligt grundlag. Blandt andet har der været fremført metodologisk kritik af de to RCT med *sham*-procedu-

rer [23, 24]. Forfatterne til studierne har efterfølgende tilbagevist kritikken [23] og publiceret studier, der understøtter resultaterne af de to studier [25, 26].

I januar 2010 udsendte Sundhedsstyrelsen MTV-rapporten »Perkutan vertebroplastik som behandling af smertefulde osteoporotiske rygfrakturer – en medicinsk teknologivurdering« hvori der konkluderes, »at PVP er en effektiv smertelindrende operation med prompte effekt hos patienter med både akutte og kroniske osteoporotiske vertebrale frakturer« [17]. Denne konklusion fremkom på baggrund af en litteraturgennemgang af 26 prospektive og ti retrospektive studier, hvoraf som nævnt kun fire er RCT [18-21]. Da de to RCT fra 2009 er publiceret umiddelbart efter deadline for litteratursøgningen i MTV-rapporten, er resultaterne fra disse to kun inddraget i konklusionen i meget begrænset omfang.

Det syvende stadie er undergravning og miskreditering af innovationen eller fuld accept af innovationen, om end det er forholdsvist sjældent. Efter en vis tid, ofte mere end ti år efter første trin, begynder accepten og støtten til innovationen at mindskes og modificeres og synes nu kun at være anvendelig for særlige subgrupper af patienter. Oftest sker miskrediteringen imidlertid først, når en ny innovation bliver tilgængelig [1]. I de senere år er innovationen *balloon kyphoplasty* blevet et alternativ til PVP. *Balloon kyphoplasty* er væsentlig dyrere og fortsat kun i sin vorden, men kunne være den tilgængelige nye innovation.

Internationalt bliver effekten af PVP hos patienter med osteoporose og subgrupper af patienter diskuteret, og støtten til PVP som en effektiv metode synes at være mindsket, om end der ikke er konsensus om dette [14, 16, 27-30].

På nuværende tidspunkt er det usikkert, hvilken status PVP vil få fremover, selvom PVP blev innoveret og introduceret for 24 år siden. Selvom der fortsat er diskussioner om den umiddelbare effekt, synes der for nuværende at være rimelig god evidens for, at der ikke er større effekt af PVP end konservativ behandling på længere sigt, hvilket ifølge *McKinlay* kan føre til en endelig og fuld miskreditering af en innovation [1] (Tabel 2).

DISKUSSION

Indførelse af nye sundhedsfaglige innovationer er essentiel i bestræbelserne på at opnå den bedste og mest omkostningseffektive behandling af patienterne, men institutionaliseringen skal ske på et solidt videnskabeligt stærkt fundament. I ovenstående eksempel synes accepten af PVP at være sket på basis af et svagt evidensgrundlag. Nye medicinske innovationer viser oftest meget positive effekter i de første sta-



TABEL 2

Syv trin i historien om vertebroplastik.

1. Case i 1987, som viste stor smertereduktion hos en enkelt patient med hængangiom. I 1999 publiceredes enkelte små prospektive studier, som viste stor og umiddelbar smertereduktion
2. Oversigtsartikel i Ugeskrift for læger i 2004 med konklusionen: »Vertebroplastik er en potentielt meget lovende smertebehandling til en stor gruppe patienter«. Endnu kun få og små undersøgelser og ingen randomiserede studier
3. I Danmark gives behandlingen kun på forsøgsbasis fra 2000. Generel accept af PVP i 2004 som behandling til osteoporotiske frakturer i Danmark. Godkendelse fra sundhedsmyndigheder i Australien (2005), Canada (2002) og England (2003)
4. PVP er en etableret procedure til behandling af osteoporose nationalt og internationalt
5. I 2007 og 2009 publiceredes fire randomiserede studier. Resultater: ingen umiddelbar effekt på smerte i de to studier af bedst kvalitet. I de to andre påvises umiddelbar effekt efter behandlingen, men ingen studier viste effekt efter 14 dage eller tre måneder I 2010 publiceredes Vertos II-studiet, som viste statistisk signifikante bedringer i smerte målt på en visuel analog skala på såvel kort som længere sigt. Studiet var ublindet og støttet af medicinalindustrien
6. Kritik af de to randomiserede kliniske studier med *sham*-procedurer (»placeboprocedurer«) for, at studiepopulationen er fra akut til et år efter debut af fraktur, og ligeledes for, at andre inklusionskriterier ikke var stærke nok. Forfatterne til studierne har tilbagevist kritikken og publiceret studier, der understøtter resultaterne af de to studier fra 2009. Medicinsk teknologivurderings-rapport fra Sundhedsstyrelsen i 2010, hvor det konkluderes, at PVP er en »effektiv smertelindrende operation med prompte effekt hos patienter med både akutte og kroniske osteoporotiske vertebrale frakturer«
7. Internationalt bliver effekten af PVP hos patienter med osteoporose diskuteret, og støtten til PVP synes mindsket, om end der fortsat ikke er konsensus om effekten af PVP

PVP = perkutan vertebroplastik

FAKTABOKS

Sundhedsfaglige innovationer gennemløber ifølge *McKinlay* typisk syv stadier, og implementering sker ofte på et relativt tyndt videnskabeligt grundlag.

Perkutan vertebroplastik, en invasiv procedure til patienter med smertefulde osteoporotiske frakturer i columna, er et aktuelt eksempel på dette.

dier, men på trods af dette synes sundhedsmyndighederne ikke at have været tilstrækkeligt kritiske i forhold til nye innovationer som PVP. En anden faktor, der kan have haft betydning, er, at sundhedsmyndighederne er afhængige af information fra kliniske eksperter for at træffe kvalificerede beslutninger, og disse klinikere har formentlig, jf. stadie to, haft en stærk interesse i PVP.

Efter godt to årtier med fokus på evidensbaseret medicin er det tankevækkende, at de af *McKinlay* identificerede dynamikker og problemer ift. innovationer fortsat er aktuelle, hvilket der kontinuerligt kan findes eksempler på, og årsagerne til dette diskuteres fortløbende i litteraturen [2-7]. En af de væsentlige årsager, der angives, er, at mange sundhedsprofessionelle innovationer ikke er underlagt samme lovmæssige regulativer som ny farmakologi, og at nogle innovationer er væsentlig mere komplekse med flere mulige variable, der må undersøges, inden man kan dokumentere sikker klinisk effekt. Sammen med de faktorer, som fremhæves af *McKinlay*, kan dette være medvirkende til, at den evidensbaserede tilgang (med RCT som guldstandard for at evaluere effekt) ofte tilsidesættes.

Sundhedsmyndigheder og sundhedsprofessionelle bør rette større opmærksomhed mod disse forhold, inden der gives accept og opbakning til nye medicinske og kirurgiske indgreb.

KORRESPONDANCE: Jane Andreassen, Ergoterapi- og Fysioterapiafdelingen, Aalborg Universitetshospital, Hobrovej 18-22, 9000 Aalborg.
E-mail: jaan@rn.dk, jeja26@vip.cybercity.dk

ANTAGET: 26. oktober 2012

FØRST PÅ NETTET: 4. februar 2013

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

LITTERATUR

- McKinlay JB. From "promising report" to "standard procedure": seven stages in the career of a medical innovation. *Milbank Mem Fund Q Health Soc* 1981;59:374-411.
- Wilson CB. Adoption of new surgical technology. *BMJ* 2006;332:112-4.
- Barkun JS, Aronson JK, Feldman LS et al. Evaluation and stages of surgical innovations. *Lancet* 2009;374:1089-96.
- Ergina PL, Cook JA, Blazeby JM et al. Challenges in evaluating surgical innovation. *Lancet* 2009;374:1097-104.
- McCulloch P, Altman DG, Campbell WB et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet* 2009;374:1105-12.
- Wright J. Hormone replacement therapy: an example of McKinlay's theory on the seven stages of medical innovation. *J Clin Nurs* 2005;14:1090-7.
- Wall LL. Innovation in surgery: caveat emptor. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:353-4.
- 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.
- 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.
- Cyteval C, Sarrabere MPB, 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.
- Andersen MØ, Thomsen K. Vertebroplastik, ny behandling af osteoporotiske columnafakturer? *Ugeskr Læger* 2004;166:463-6.
- Rousing R, Andersen MØ, Jespersen SM et al. Perkutan vertebroplastik med kun få komplikationer – et retrospektivt studie. *Ugeskr Læger* 2009;171:2808-11.
- Sundhedsstyrelsen. Perkutan vertebroplastik. *Medicinsk Teknologivurdering* 2004;6.
- Hollingworth W, Jarvik JG. Evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of vertebroplasty. *Acad Radiol* 2006;13:550-5.
- Medical Services Advisory Committee. Minutes – 31st meeting, Brisbane. Australia, 2005. [www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A2554B1F91BB28COCA2575AD0082FD92/\\$File/Minutes%2031st%20Meeting%2024Aug05.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/A2554B1F91BB28COCA2575AD0082FD92/$File/Minutes%2031st%20Meeting%2024Aug05.pdf) (30. nov 2012).
- Buchbinder R, Osborne RH. Vertebroplasty: a promising but as yet unproven intervention for painful osteoporotic spinal fractures. *J Med Aust* 2006;185:351-2.
- Rousing R, Lauritsen J, Thomsen K et al. Perkutan vertebroplastik som behandling af smertefulde osteoporotiske rygfrakturer – en medicinsk teknologivurdering. *Medicinsk Teknologivurdering – puljeprojekter* 2010;10.
- Rousing R, Andersen MO, Jespersen SM et al. Percutaneous vertebroplasty compared to conservative treatment in patients with painful acute or subacute osteoporotic vertebral fractures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34:1349-54.
- Voormolen MHJ, Mali WPTM, Lohle PNM et al. Percutaneous vertebroplasty compared with optimal pain medication treatment: short-term clinical outcome of patients with subacute or chronic painful osteoporotic vertebral compression fractures. The VERTOS study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:555-60.
- 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.
- Klazen CAH, Lohle PNM, 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.
- Clark W, Lyon S, Burnes J et al. Trials of vertebroplasty for vertebral fractures. *N Engl J Med* 2009;361:2097-100.
- Muijs SPJ, van Erkel AR, Dijkstra PDS. Treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93-B:1149-53.
- Staples MP, Kallmes DF, Comstock BA et al. Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d3952.
- Rad AE, Kallmes DF. Correlation between preoperative pain duration and percutaneous vertebroplasty outcome. *Am J Neuroradiol* 2011;32:1842-5.
- Rousing R, Hansen KL, Andersen MO et al. Twelve-months follow-up in forty-nine patients with acute/semiacute osteoporotic vertebral fractures treated conservatively or with percutaneous vertebroplasty. *Spine (Phila Pa 1976)* 2010;35:478-82.
- Buchbinder R, Glasziou P. Current evidence does not support a role for vertebroplasty. *BMJ* 2011;343:d5043.
- Munk PL. Vertebroplasty: where do we go from here? *Skeletal Radiol* 2011;40:371-3.
- Miller FG, Kallmes DF, Buchbinder R. Vertebroplasty and the placebo response. *Radiology* 2011;259:621-5.