

# Osteoporotische wervelcompressiefracturen: vertebroplastie of conservatieve behandeling?

**Duiding:** K. de Geeter, Dienst Orthopedie, Sint-Maria Ziekenhuis, Halle

**Referentie:** 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.

## Klinische vraag

Wat is de meerwaarde van vertebroplastie boven optimale pijnmedicatie voor de behandeling van acute osteoporotische wervelcompressiefracturen bij vijftigplussers?

## Achtergrond

In een studie bij postmenopauzale vrouwen (van 55 tot 81 jaar) met een BMD van  $\leq -2,1$  SD stelde men vast dat slechts een derde van het aantal nieuwe fracturen op RX gepaard gaat met klinische symptomen<sup>1</sup>. Dat suggereert dat de meeste fracturen asymptomatisch verlopen. Wervelcompressiefracturen kunnen daarentegen wel gepaard gaan met hevige rugpijn gedurende weken tot maanden. Als alternatief voor een conservatieve behandeling (bedrust, analgesie, korset en kinesitherapie) kan gekozen worden voor vertebroplastie. Hierbij wordt percutaan het gebroken wervellichaam aangeprikt en botcement geïnjecteerd om een stabilisatie van de fractuur te bekomen. Wat de meerwaarde is van deze techniek boven optimale pijnbehandeling, is nog onvoldoende onderzocht.

## Samenvatting van de studie

### Bestudeerde populatie

- 202 patiënten van gemiddeld 75 (SD 9) jaar, 69% vrouwen, door hun huisarts verwezen naar zes hospitalen in Nederland en België voor een radiografie van de rug o.w.v. rugpijn
- inclusiecriteria:  $\geq 50$  jaar, minstens één wervelcompressiefractuur met hoogteverlies van tenminste 15%, vanaf thoracaal 5 of lager, botoedeem t.h.v. de fractuur zichtbaar op MRI, verminderde botdensiteit (T-score  $\leq -1$ ),  $\leq 6$  weken pijn, VAS score  $\geq 5$ , lokale palpatiepijn
- exclusiecriteria: ernstige cardiopulmonaire co-morbiditeit, onbehandelbare coagulopathie, systemische of lokale ruginfectie, verdenking van onderliggende maligniteit, radiculair syndroom, ruggenmergcompressie of contra-indicatie voor MRI.

### Onderzoeksopzet

- open-label, gerandomiseerde, gecontroleerde studie
- interventie (n=101): radioscopiegeleide vertebroplastie van de aangetaste wervel(s) onder lokale verdoving (bij 30% van de mensen met bijkomende i.v. verdoving), met post-operatieve CT-controle
- controle (n=101): geen vertebroplastie
- alle patiënten kregen analgetica volgens het WHO-stappenplan, perorale bifosfonaten, calcium en vitamine D-supplementen
- klinische evaluatie de dag van randomisatie, na één dag, één week, één, drie, zes en twaalf maanden
- controle RX na één, drie en twaalf maanden om nieuwe fracturen op te sporen.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: pijnverlichting na één maand en na één jaar gemeten met de VAS-score van 0-10; klinisch relevante pijnverlichting gedefinieerd als een vermindering van drie of meer punten op de VAS-score
- secundaire uitkomstmaat: verschil in QALY's, kosteneffectiviteit na één maand en na één jaar
- tertiaire uitkomstmaat: levenskwaliteit gemeten met de Quality of Life Questionnaire of the European Foundation of Osteopo-

rosis (QUALEFFO) en lichamelijk functioneren gemeten met de Roland Morris Disability-vragenlijst

- intention-to-treat analyse, Kaplan-Meier overlevingscurve.

### Resultaten

- 81% van de patiënten voltooidde de follow-up na één jaar
- primaire uitkomst: zie tabel
  - ~ de Kaplan-Meier curve toonde aan dat een klinisch relevante pijnreductie ( $>3$  punten op de VAS-score) vroeger en bij meer patiënten werd bereikt in de vertebroplastiegroep dan in de conservatieve behandelingsgroep: 29,7 (95% BI 11,45 tot 47,97) dagen versus 115,6 dagen (95% BI 85,87 tot 145,40)
  - ~ na vertebroplastie was de inname van analgetica vanaf dag één, na één week en na één maand significant minder in vergelijking met de conservatieve groep
- secundaire uitkomsten
  - ~ het verschil in QALY's in het voordeel van de vertebroplastiegroep bedroeg 0,010 na één maand en 0,108 na één jaar
  - ~ kosteneffectiviteit van vertebroplastie: ICER per QALY van € 22 685
  - ~ geen rapportering van ernstige ongewenste effecten.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat in een subgroep van patiënten met een acute osteoporotische wervelcompressiefractuur en aanhoudende pijn, percutane vertebroplastie effectief en veilig is. De pijnreductie na vertebroplastie treedt onmiddellijk op, is blijvend voor minstens één jaar, is significant groter dan na conservatieve behandeling, en draagt een aanvaardbare kostprijs.

**Financiering van de studie:** Cook Medical Company en ZonMw (Nederlandse organisatie voor gezondheidszorg onderzoek en innovatie van behandeling)

**Belangenconflicten van de auteurs:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Tabel. VAS-scores na één maand en na één jaar (95% BI) en het verschil tussen de twee groepen (95% BI en p-waarde).

	Vertebroplastie (n = 101)	Conservatieve behandeling (n = 101)	Verskil tussen de twee groepen
VAS na één maand	-5,2 (-5,88 tot -4,72)	-2,7 (-3,22 tot -1,98)	2,6 (1,74 tot 3,37); p<0,0001
VAS na één jaar	-5,7 (-6,22 tot -4,98)	-3,7 (-4,35 tot -3,05)	2,0 (1,13 tot 2,80); p<0,0001

### Methodologische beschouwingen

De rekrutering van de studiepopulatie verliep via de huisarts. In het totaal werden 934 patiënten gescreend waarvan er uiteindelijk slechts 202 werden geïncludeerd. Bij 229 patiënten was de pijn volgens de VAS-score <5 op het moment van screening bij de internist, 232 patiënten weigerden deel te nemen en 45 vroege spontaan om een vertebroplastie. Bijgevolg includeerden de auteurs een geselecteerde populatie van patiënten met ernstige en aanhoudende pijn. De auteurs spreken in hun abstract terecht van een subgroep. Tussen de twee onderzoeksgroepen zien we duidelijke verschillen in type fractuur, waardoor we ons kunnen afvragen of de randomisatie wel correct is verlopen. Bovendien is niet duidelijk of dit verschil (meer concave fracturen in de vertebroplastiegroep) het resultaat beïnvloed heeft. Gezien de aard van de interventie (chirurgische procedure) was blinding van de patiënten niet mogelijk. Omwille van het placebo-effect kan dit de resultaten enigszins beïnvloed hebben in het voordeel van vertebroplastie. Op pijnstilling na is de precieze aard van de conservatieve behandeling niet gestandaardiseerd en dus mogelijk niet optimaal. Zo is het niet duidelijk of ook kinesitherapie en/of rugbraces werden gebruikt.

### Interpretatie van de resultaten

Deze studie toont de effectiviteit aan van minimaal invasieve vertebroplastie als behandeling van acute osteoporotische wervelcompressiefracturen voor een bepaalde subgroep van patiënten met veel en aanhoudende pijn (VAS-score >5). De vraag is dan ook meteen of bij minder acute fracturen of bij fracturen die minder pijn veroorzaken, hetzelfde effect behaald kan worden. Volgens de voorafbepaalde criteria van de onderzoekers is het verschil in pijnreductie echter klinisch niet relevant. Ook patiënten in de conservatief behandelde groep ondervonden na één maand significante pijnverlichting. De pijnreductie met vertebroplastie was wel sneller dan met conservatieve behandeling en de geringe winst bleef aanhouden tot een jaar na de procedure. Dat laatste is enigszins verwonderlijk aangezien we in de conservatief behandelde groep ook fractuurheling na enkele maanden mogen verwachten. Misschien ontwikkelden sommige patiënten in de controlegroep chronische rugpijn door een mogelijke tragere heling van de wervelbreuk. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke van deze fracturen bij aanvang aanleiding geven tot onvoldoende heling of chronische pijn.

### Andere studies

Het literatuuroverzicht van de NICE-richtlijn van 2003 over vertebroplastie maakt melding van één systematische review uit 2001 met 726 patiënten<sup>2</sup>. De resultaten van deze systematische review zijn echter onbetrouwbaar, vermits ze alleen in abstractvorm zijn verschenen. Twee recente gerandomiseerde studies die vertebroplastie vergeleken met een schijnprocedure (sham intervention) als controle, konden geen verschil aantonen in pijnreductie tussen beide groepen na één en zes maanden<sup>3,4</sup>. In beide studies waren zowel de patiënten als de effectbeoordelaars geblindeerd. De resultaten zijn echter moeilijk te interpreteren omdat de onderzoekers ook patiënten met subacute en chronische fracturen (tot één jaar) includeerden en omdat botoededeem op MRI niet systematisch als inclusiecriteria gebruikt werd.

Kyfoplastie is een analoge percutane procedure als vertebroplastie waarbij men doorheen de naalden een ballon in het wervellichaam dilateert met eventuele reductie van de fractuur en met

creatie van een holte in het wervellichaam. Na verwijdering van deze ballon wordt botcement in de bekomen holte gebracht<sup>5</sup>. In een meta-analyse vergeleken Eck et al. het effect van beide technieken<sup>6</sup>. Ze stelden vast dat vertebroplastie significant beter scoorde dan kyfoplastie op de VAS-score voor pijn, alhoewel de klinische relevantie van het verschil (gemiddeld één punt) onduidelijk is. Met vertebroplastie waren er significant meer nieuwe fracturen en meer cementlekkage. Dit kan een gevolg zijn van het feit dat bij kyfoplastie de hoogte van het wervellichaam hersteld wordt. De gevolgen van een cementlek kunnen ernstig zijn, zoals longembolus door lekkage in het vasculair stelsel of paraplegie door lekkage in het ruggenmerg<sup>7</sup>. Een postoperatieve CT-controle in de hier besproken studie toonde een asymptomatische cementlekkage aan in 72% van de wervellichamen.

### Besluit Minerva

Deze open-label studie bij patiënten met een pijnlijke en duidelijk bewezen acute wervelcompressiefractuur toont aan dat vertebroplastie de pijn zowel na één maand als na één jaar meer verlicht dan alleen een conservatieve behandeling. Deze statistisch significante verbetering was echter klinisch minder relevant, waardoor de plaats van vertebroplastie ten opzichte van een conservatieve behandeling ook met deze studie onduidelijk blijft.

### Voor de praktijk

NICE beveelt aan om percutane vertebroplastie alleen voor te behouden voor patiënten met aanhoudende pijn ondanks een optimale conservatieve behandeling (analgetica, tijdelijke bedrust, korset)<sup>2</sup>. De NHG-Standaard Osteoporose beveelt de huisarts aan om patiënten met een osteoporotische wervelcompressiefractuur door te verwijzen naar de tweede lijn wanneer medicamenteuze behandeling en bedrust onvoldoende pijnverlichting geven<sup>8</sup>. Deze studie brengt geen argumenten naar voor om deze aanbevelingen te wijzigen.

### Referenties

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
2. National Institute for Clinical Excellence. Percutaneous vertebroplasty. Interventional Procedures Consultation Document, September 2003.
3. 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.
4. 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.
5. Fabeck L. Treatment of osteoporotic fractures. A new approach by vertebroplasty and kyphoplasty. *Rev Med Brux* 2008;29:317-22.
6. Eck JC, Nachtigall D, Humphreys C, Hodges SD. Comparison of vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of vertebral compression fractures: a meta-analysis of the literature. *Spine J* 2008;8:488-97.
7. Vigilance. Vertebroplasties : effets indésirables des ciments. *Rev Prescr* 2008;28:110.
8. Elders PJ, Leusink GL, Graafmans WC, et al. NHG-Standaard Osteoporose (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2005;48:559-70.