

Projektbeskrivelse

Anterior cervical decompression and fusion (ACDF)  
vs.  
Total disc replacement (TDR)  
A multicenter randomised controlled trial  
Clinical and radiological outcome  
Measurements of changes in bone mineral and body composition

Martin Gehrchen, MD, PhD<sup>1</sup>

Thomas Kiær, MD, dr.med.sci<sup>1</sup>

Svend Erik Børgesen, MD, dr.med.sci<sup>3</sup>

Christian Møller, MD<sup>2</sup>

Dept. of Orthopaedic Surgery, National University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark<sup>1</sup>

Dept. of Neurosurgery, National University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark<sup>2</sup>

SpineCenter, Hans Bekkevolds Allé 2, 2900 Hellerup Copenhagen, Denmark<sup>3</sup>

Revideret 06-06-2005

1.	BAGGRUND.....	3
2.	FORMÅL .....	4
3.	DESIGN.....	4
4.	MATERIALE.....	5
4.1	PATIENTER .....	5
4.1.1	<i>Inklusionskriterier</i> .....	5
4.1.2	<i>Eksklusionskriterier</i> .....	5
4.2	OPERATIONS TEKNIKKER.....	5
4.2.1	<i>ACDF teknik</i> .....	5
4.2.2	<i>TDR teknik</i> .....	6
5	METODER.....	6
5.1	PEROPERATIV REGISTRERING .....	6
5.2	BILLEDDIAGNOSTIK .....	6
5.2.1	<i>Røntgenoptagelser</i> .....	6
5.2.2	<i>Knoglemineral målinger a.m. DEXA</i> .....	6
5.4	PATIENTANTAL.....	7
	<i>NDI Disability Index (ODI):</i> .....	7
	<i>SF-36</i> .....	7
	<i>Knoglemineralmåling</i> .....	7
	<i>Degenerative forandringer</i> .....	8
	<i>Samlet vurdering</i> .....	8
5.5	RANDOMISERING .....	8
6	TIDSRAMME .....	8
7	ARBEJDSPLAN.....	8
8	RESOURCEFORBRUG:.....	9
9	RISICI ELLER UBEHAG VED FORSØGET:.....	9
9.1	STRÅLEDOSER: .....	9
10.	ETISKE OVERVEJELSER:.....	9
12.	ANSVARLIG .....	9
13	FORSIKRINGSFORHOLD .....	10
14	FORFATTERE .....	10
15	DELTAGENDE AFDELINGER .....	10
	PATIENTINFORMATION .....	12
	SKRIFTLIG TILSAGN OM DELTAGELSE .....	14
	DANSK RESUMÉ.....	15

## 1. Baggrund

Operation med cervikal diskusprotese er et hurtigt ekspanderende behandlingstilbud i rygkirurgien. Rationalet for brugen af diskusproteser er først og fremmest at bevare bevægeligheden i det adresserede segment i forsøget på at undgå degeneration af de tilstødende bevægesegmenter. Der er tiltagende evidens for, at stivgøring af et bevægeselement bidrager til udvikling af degenerative forandringer på de tilstødende segmenter, hvilket eventuelt medfører fornyet operation. Hyppigheden af degeneration af tilstødende bevægeselementer efter stivgøring på et niveau i halsrygsøjlen ses i 25% 10 år efter ACDF (Anterior Cervical Discectomy and Fusion) (Hilibrand et al., 1996). Samtidig vil et mere fysiologisk bevægemønster i det opererede område være at foretrække.

Simpel anterior discectomi har været anvendt og ved denne procedure er spontan fusion af bevægeselementet set i op til 90% af tilfældene. For at undgå kyfoser af det opererede niveau, begyndte man at anvende stabiliserende operationer med indsættelse af enten implantat eller knoglegraft svarende til den rømmede diskus. Et større antal af teknikker er tilgængelige og benyttes i dag. Den traditionelle metode er anvendelse af autolog, tricortical knoglespange fra crista iliaca anterior superior, som indsættes i diskusrummet med en skinnefikseration. Andre materiale valg kan være allograft, syntetiske spacere fyldt op med allo-/autograft eller bone morphogenetic proteiner-2, stand alone cages eller kombinationer af nogle af de nævnte.

Det kliniske resultat (outcome) efter anterior cervikal dekompression med efterfølgende fusion er tilfredsstillende, og behandlingen betragtes som "golden standard" ved cervikal diskusprolaps eller cervikal spondylose.

Vi har fundet det af klinisk relevans at foretage en sammenligning af ny teknologi, og den hidtil anvendte metode i et prospektivt randomiseret design, idet vi som hypotese antager at den nye metode medfører ligeværdigt eller bedre outcome uden øget komplikationsfrekvens samt signifikant færre tilfælde med degeneration af tilstødende bevægeselementer.

Knoglemineraldelen nævnt her bliver kun undersøgt på Rigshospitalet.

Stivgøring ændrer stress og strain i vertebrae i forhold til den naturlige situation. Stress shielding er formentlig en af de vigtigste årsager til knogletab. Ifølge Wolff's lov (1882) dikteres knogle arkitekturen af mekanisk stress, således at knoglen modellerer og remodelerer som konsekvens af ændret mekanisk belastning. Denne form for tilpasning af tæthed og struktur kaldes adaptiv knogleremodelering i ortopædkirurgisk sammenhæng. Device related osteoporosis eller implant related osteopenia er en speciel form for adaptiv knogleremodelering som ses i relation til ortopædkirurgiske implantater. Denne type adaptiv knogleremodelering er beskrevet efter spinale implantater (McAfee, 1989; Smith, 1991; Dalenberg, 1993). Posttraumatisk osteopeni er en anden type adaptiv knogle remodelering og er blevet kvantiteret i flere studier (Nilsson, 1966; Andersson, 1979; Finsen, 1989; Ulivieri, 1990; Petersen, 1997).

Knoglemineral ændringer efter stivgøringsoperationer i lænderyggen med pedikelskrue teknik har vist et fald på 3% i BMD de første 6 måneder efter operationen over fusionen (L1) (Gehrchen, 1995) efterfulgt af en stigning på 2% (unpublished results; Gehrchen et al. 1995). Dette fald i knoglemineral kan tilskrives såvel nedsat mobilisering, traume induceret (operationen i sig selv) såvel som stress shielding eller device related osteoporosis. I potentielt stress shieldede områder i samme undersøgelse fandt man et fald på 10% 6 måneder efter fusionen (Gehrchen, 1995) efterfulgt af en stigning på 5% (unpublished results; Gehrchen et al., 1995). Ved TDR sammenlignet med ACDF er den teoretiske grad af stress shielding negligabel eller måske nul og det kirurgiske traume måske mindre. Det betyder at det postoperative fald efter operation TDR overvejende kan forventes at reflektere mobiliseringsgraden af såvel patient som knogle og man vil derfor forvente at faldet i knoglemineral er mindre end ved traditionel teknik. Eksperimentelle studier har vist at der er en sammenhæng mellem knoglemineral og knogle styrke (Petersen, 1996). Dette forhold sammenholdt med det alders inducerede knogletab og det implantat inducerede knogletab gør det ønskværdigt at kunne reducere knogletab efter operation. Endelig er der ved lumbale diskusproteseoperationer fundet et fald i total BMC på omkring 3.3% et år efter operation (unpublished results; Gehrchen et al., 2005).

## 2. Formål

Formålet er at sammenligne de kliniske og radiologiske resultater efter fusion i halsrygsøjlen udført med anterior cervikal dekompression og fusion (ACDF) og TDR (Prestige LP).

## 3. Design

Prospektivt randomiseret multicenterstudie, hvor patienterne allokeres til en af to behandlinger: A. TDR; B. ACDF.

## **4. Materiale**

### **4.1 Patienter**

#### *4.1.1 Inklusionskriterier*

Et til to niveaus degenerative disc disease (DDD) eller diskus herniering fra C<sub>4-5</sub> til C<sub>7</sub>-Th<sub>1</sub> med intraktabel radikulopati eller myelopati forårsaget af MR dokumenteret diskus herniering eller osteofytdannelse.

Alder:  $\geq$  18 år.

Ingen effekt af konservativ behandling i 3 mdr. eller tilstedeværelse af progredierende symptomer på nerverodskompression, der ikke responderer på konservativ behandling.

NDI score > 30 og VAS > 4.

#### *4.1.2 Eksklusionskriterier*

Sygdom eller medicin som vides at påvirke knogleremodellerings medførende ringe knoglekvalitet (e.g. lever sygdom, short bowel syndrome, IDDM, svær osteoporosis, rheumatoid arthrit, alkohol misbrug, steroider)

Patienten kan ikke kooperere til undersøgelsen.

En eventuel opstået graviditet efter inklusion, medfører at patienten udgår af de radiografiske dele af studiet så længe graviditeten pågår.

Mere end 2 niveaus patologi.

Tidligere cervikale operationer.

Spondylolisthese med mere end 3 mm's retro- eller anterolisthese.

Psykiatrisk sygdom, stofmisbrug eller kendt cancersygdom.

### **4.2 Operations teknikker**

Prestige LP protesen leveres i titanium legering.

Peak™ leveres med plads til autolog knogle

#### *4.2.1 ACDF teknik*

Traditionel anterior adgang med rømning af diskusrummet og/eller osteofytter og dermed dekompression af nervevæv med efterfølgende indsættelse af Peak™ cage fyldt med knogle fra endeplader eller fra crista.

#### 4.2.2 TDR teknik

Samme adgang som 4.2.1 men med indsættelse af diskusprotese uden anvendelse af knoglegraft.

### 5 Metoder

Patienterne vurderes og følges efter afdelingernes vanlige principper og efter protokol hvilket bl.a. indeholder: NDI score, Pain drawing, SF36, Euroquol, røntgenoptagelser, MR skanning, ambulante kliniske kontroller og spørgeskemaer (efter 6 uger, 3, 6, 12, 24 og 36 måneder) med registrering af postoperative komplikationer såsom infektion, DVT, pseudarthrose, proteseløsning. Ud over den for afdelingens vanlige opfølgning vil der blive foretaget følgende:

#### 5.1 Peroperativ registrering

Følgende parametre registreres efter særligt skema i forbindelse med selve det operative indgreb:

- Blødning i ml..
- Operationsvarighed (knivtid) i min..
- Evt. peroperativ ændring af planlagt indgreb samt årsag.
- Accidentiel kontaminering.
- Svigt af udstyr/implantat.
- Andet.

#### 5.2 Billeddiagnostik

##### 5.2.1 Røntgenoptagelser

Standard AP og LAT foretages efter: 6 uger, og 6 måneder.

Funktionsoptagelser foretages efter: 12 og 36 måneder.

##### 5.2.2 Knoglemineral målinger a.m. DEXA

Patienterne vil på én af klinikkerne (Rigshospitalet) få foretaget måling af knoglemineralindholdet i cervikal/thorakal columna og bilateralt i proximale femora samt få foretaget en helkropsskanning. Disse målinger vil blive foretaget postoperativt under indlæggelsen (mellem 5. og 10. dagen) samt ambulant efter, 3, 6, 12 og 24 måneder.

Undersøgelsen (Dual Energy X-ray Absorptiometry) anvender røntgenstråler og den stråledosis patienten udsættes for ved disse skanninger andrager ca. 40  $\mu$ Sv hvis alle skanninger gennemføres (Huda , 1996).

#### **5.4 Patientantal**

*NDI Disability Index (ODI):*

Nulhypotese: der ingen forskel i NDI ved de to operationstyper.

Arbejdshypotese: Operation med TDR medfører en forbedring i NDI på mindst 10 sammenlignet med ACDF.

NDI består af 10 delspørgsmål (0-5 point for hvert besvaret spørgsmål) og totalscoren beregnes som:  $\sum$ udfyldte spørgsmål/5 x antallet af besvarede spørgsmål x 100%. Hvis MIREDIF (minimal relevant difference) for NDI vælges til 10, type 1 fejl = 5% og type 2 fejl = 10%, betyder det at der skal allokeres 30 patienter til hver gruppe med en SD på 12.

*SF-36*

Nulhypotese: der ingen forskel i SF-36 score ved de to operationstyper.

Arbejdshypotese: Operation med TDR medfører en forbedring i SF-36 delscorer på mindst 10 sammenlignet med ACDF.

MIREDIF for livskvalitetsindikatoren SF-36 kan sædvanligvis sættes til 15. Det betyder med en type 1 fejl = 5% og en type 2 fejl = 20% at det skal allokeres mindst 27 patienter til hver gruppe.

*Knoglemineralmåling*

Nulhypotese: der ingen forskel i ændringer i total BMC efter operation med enten TDR eller ACDF.

Arbejdshypotese : Det postoperative fald i total BMC er mindre ved TDR end ved ACDF og dermed mere gunstigt for patienten. Tidligere studier udført på Ortopædkirurgisk afdeling, Rigshospitalet har vist en standard deviationen (SD) mellem 3% og 5% ved knoglemineralmålinger af hele vertebrae (L<sub>2</sub>-L<sub>4</sub>). Ved whole body measurements ligger præcisionen omkring 1%. Med en type 1 fejl på 5% og type 2 fejl på 10%, betyder dette at der skal allokeres 21 patienter til hver gruppe for at kunne se en forskel på 5% i

knoglemineralændringerne. Med et forventet "tab" på 10% – 15% skal der således inkluderes mindst 48 patienter (mindst 24 i hver gruppe).

#### *Degenerative forandringer*

Hvis det forudsættes at hyppigheden af nytilkomne degenerative forandringer på tilstødende niveau er 25% og at dette skyldes det øgede mekaniske load forårsaget af stivgøringen så vil en 50% reduktion i dette uden problemer kunne "ses" statistisk med samlet patientantal angivet nedenfor.

#### *Samlet vurdering*

For at kompensere for evt. indflydelse af regionale forskelle (multicenter) og "tab" (udgåede patienter ~ 10-15%) skal der i alt allokeres minimum 35 patienter til hver behandlingsgruppe. Dette patientantal ligger med god marginal over det mindst acceptable antal patienter, som styrkeberegningen resulterede i.

### **5.5 Randomisering**

Randomiseringsnumre genereres blokvis (blokstørrelse 12) med statistikprogrammet MEDSTAT og randomiseringsnummer og behandling forsegles i kuvert. Kuverterne brydes først på operationsdagen efter at patienten er indgået i undersøgelsen. Patienterne informeres ved den ambulante forundersøgelse/undersøgelse, hvor indikationen for kirurgi stilles subsidært på indlæggelsesdagen.

### **6 Tidsramme**

Projekt start forventes at være februar 2006 og alle patienter er i bedste fald inkluderet i løbet af 1-2 år således at 1 års resultaterne i bedste fald vil blive klar i løbet af år 2007 og hermed 2 års resultater i løbet af 2008.

### **7 Arbejdsplan**

Patientinformation såvel mundtlig som skriftlig gives primært i ambulant regi. DEXA scanningerne varetages af Martin Gehrchen. Der udarbejdes flowchart for de enkelte deltagende afdelinger.

## 8 Resourceforbrug:

Patienterne indgår i den almindelige patientbehandling på de respektive afdelinger. Herudover forventes et samlet forbrug på ca. Dkr.: 75.000 kr.

Beløbet fordeler sig således:

- Sekretariatsudgifter kr. 25.000,00
- Anden teknisk bistand etc. kr. 25.000,00
- Statistisk bistand kr. 25.000,00

## 9 Risici eller ubehag ved forsøget:

Der forventes ingen risici, ubehag eller bivirkninger ved forsøget ud over de almindeligt kendte ved de 2 etablerede metoder.

### 9.1 Stråledoser:

Den samlede stråledosis der kan tilskrives nærværende studie holder sig under 2 mSv jævnfør punkt 5.2 og 5.3.

## 10. Ethiske overvejelser:

Studiet gennemføres efter Helsinki II deklARATIONEN for biomedicinsk forskning involverende mennesker. Projektet anmeldes til etisk komité for København og Frederiksberg kommune. Der er ikke tale om et registerprojekt og derfor anmeldes det ikke til datatilsynet. Begge operationsmetoder er anerkendte etablerede metoder, som benyttes internationalt.

Da det er et multicenterstudie, vil der blive foretaget anmeldelse til de respektive lokale etiske komitéer.

## 12. Ansvarlig

Hovedansvarlig for projektet på rygsektionen, ortopædkirurgisk afdeling U-2162, Rigshospitalet er:

Overlæge, dr. med. Thomas Kiær og afdelingslæge, ph.d. P. Martin Gehrchen.

Hovedansvarlig for projektet på Neurokirurgisk afdeling NK-2091, Rigshospitalet er:

Overlæge Christian Møller Rigshospitalet.

Hovedansvarlig for projektet på Center for Rygkirurgi er:

Overlæge dr. med. Svend Erik Børgesen.

Ansvarlig for DEXA scanningerne er:

P. Martin Gehrchen, rygsektionen, Ortopædkirurgisk afdeling, Rigshospitalet

Projektleder (koordinating investigator):

P. Martin Gehrchen og Thomas Kiær, rygsektionen, Ortopædkirurgisk afdeling, Rigshospitalet

Klinisk ansvarlige:

1. Thomas Kiær er klinisk ansvarlig for Ortopædkirurgisk afdeling , Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.
2. Christian Møller er klinisk ansvarlig for Neurokirurgisk afdeling , Rigshospitalet, Copenhagen,
3. Svend Erik Børgesen er klinisk ansvarlig på Center for Rygkirurgi.

**Anmeldelser:**

Martin Gehrchen anmelder til den lokale videnskabetiske komité i København.

**13 Forsikringsforhold**

Patienterne indgår i den almindelige patientforsikring, idet projektet indgår i den almindelige patientbehandling på afdelingerne.

**14 Forfattere**

Der forventes præsentation af resultater i internationalt regi (e.g. NASS, Eurospine, AAOS, ORS, ISSLS) såvel som nationalt (e.g. DRKS, DNKS og DOS). Skriftlig præsentation i ryg relateret tidsskrift (e.g. Spine, Eurospine, JOSD).

**Forfatterrækkefølger:**

P. Martin Gehrchen, , Christian Møller og Svend Erik Børgesen, Thomas Kiær  
Ved spin-offs bevares ovennævnte forfatterrækkefølger med mindre andet skriftligt aftales.

**15 Deltagende afdelinger**

- Dept. of Orthopaedic Surgery, National University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
- Dept. of Neurosurgery, National University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark
- Center for Rygkirurgi, Hellerup, Denmark

Der foreligger mulighed for at eventuelt andre afdelinger ud over de anførte deltager i projektet. Hvis dette bliver tilfældet så vil der selvfølgelig blive foretaget anmeldelser til lokale videnskabetiske komitéer.