

TNF α monoklonaalinen vasta-aine, infliksimabi, vaikean iskiaksen hoidossa

Treatment of sciatica with infliximab, a monoclonal humanised chimaeric antibody against TNF- α

Jaro Karppinen, Timo Korhonen, Antti Malmivaara, Leena Paimela, Seppo Seitsalo, Heikki Hurri

Oulun Yliopistollinen sairaala, Työterveyslaitos, Orton, Invalidisäätiö

Recent animal studies suggest that tumour necrosis factor alfa (TNF α) has an important role in the pathogenesis of sciatica. The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of infliximab, a monoclonal antibody against TNF α , in the treatment of sciatic patients. Ten patients with severe sciatica (duration of symptoms from 2 to 12 weeks) were included. A disc herniation was confirmed by MRI in each case. A dose of 3 mg/kg body weight of infliximab in saline was infused intravenously over 2 hours. One hour after the infusion, there was a decrease of 49% in leg pain. Changes in various outcomes were compared statistically with 62 historical controls (saline group in a study of periradicular infiltration). The difference was in favour of infliximab for leg pain (19 mm; 95% CI, 6 to 32, P=0.005) and for back-related disability on Oswestry (12%; 95%CI, 4 to 20, P=0.003) over the 6 month follow-up period. None of the patients treated with infliximab underwent surgery during the follow-up compared to 14 (23%) in the control group (P=0.19). No immediate or delayed adverse drug reactions were observed. According to this study, a single infusion of infliximab seems to provide immediate, highly effective and safe treatment of sciatica through 6 months.

Iskiasoireyhtymä on erittäin yleinen tuki- ja liikuntelinten vaiva - Mini-Suomi terveystutkimuksen perusteella jopa 40% suomalaisista kokee vähintään kertaalleen iskiaskipua elämänsä aikana (1). Sekä kliininen kokemus että tutkimustieto puolustaa leikkaushoidon asemaa välilevypullistumasta johtuvan iskiaksen hoidossa. Norjalainen neurologi Weber osoitti 1980-luvulla, että leikkaus on ei-leikkauksellista hoitoa parempi vielä yhden vuoden kohdalla (2). Neljän vuoden kohdalla hoitojen välillä ei ollut kuitenkaan enää eroa. Nykykäsityksen mukaan iskiaskivun mekanismina ei ole pelkästään pullistuman aiheuttama mekaaninen puristus vaan kyseessä on merkittävältä osin välilevykudoksen aiheuttama tulehdusreaktio (3,4). Keskeinen tulehdusvälittäjäaine välilevyn ytimen (nukleus pulposus) aiheuttamassa hermojuurivauriossa näyttää olevan välilevyn nukleus pulposuksen TNF α (tumour necrosis factor) (5). Aktivoituneet makrofagit ja T-solut erittävät TNF α :aa vasteena tulehdukseen, ja

syöttösolut ja Schwannin solut vasteena perifeerisen hermon vaurioon (6). Tulehduksen merkitystä radikulopatiassa tukee myös havainto, että koe-eläimillä tulehdussolujen poistaminen sinappihapolla suojaa hermovauriolta (7). Lopputuloksena on hermojuuren ja/tai takajuurisolmukkeeseen (DRG) turvotus, hermonsisäisten suonten tukkeutuminen ja hermon sisäisen paineen nousu. Kyseessä on siis eräänlainen hermojuuren "penikkatauti" (8).

Koe-eläimillä on todettu, että TNF α saa aikaan hermon sähköisen aktiviteetin nousun ja toisaalta hermojuuren johtumisnopeuden laskun. Lisäksi TNF α -inhibiittorit suojaavat välilevykudoksen aiheuttamalta hermovauriolta sekä estivät spesifisesti tulehdukseen liittyvää hermojuuren turvotusta ja verisuonten tukkeutumista (9).

Infliksimabi (Remicade®) on kimeerinen TNF α :n monoklonaalinen vasta-aine, joka on osoittautunut turvalliseksi ja tehokkaaksi nivelreuman, Crohnin taudin, psoriaksiksen ja selkärankareu-

man hoidossa (10-13). Tämän työn tarkoituksena oli selvittää infliksimabin laskimonsisäisen kerta-

infuusion teho vaikeassa iskiaskivussa.

Taulukko 1. Infliksimabi-infuusion saaneiden potilaiden sukupuoli, ikä (v), ammatti, välilevypullistuman taso, pullistuman tyyppi, SLR (straight leg raising test, °), lihasheikkous (lh) ja tuntopuutos (tp) oireisessa jalassa sekä oireiden kesto (vk).

Sukup.	Ikä	Ammatti	Taso	Tyyppi	SLR	Lh	Tp	Kesto
1. M	24	Opiskelija	L5-S1	S	40	Ei	Kyllä	4
2. M	41	Opettaja	L4-L5	C	45	Kyllä	Kyllä	5
3. M	42	Hoitaja	L5-S1	C	50	Kyllä	Kyllä	6
4. M	43	Metsuri	L5-S1	N	45	Kyllä	Kyllä	8
5. M	37	Opettaja	L5-S1	N	60	Kyllä	Kyllä	7
6. M	26	Opiskelija	L5-S1	C	40	Kyllä	Kyllä	4
7. N	42	Sihteeri	L5-S1	C	45	Kyllä	Kyllä	12
8. M	33	Toimitusjoht.	L5-S1	C	35	Ei	Kyllä	12
9. M	43	Lääkäri	L5-S1	C	45	Ei	Kyllä	12
10. N	54	Sihteeri	L5-S1	S	60	Kyllä	Ei	2

Aineisto ja menetelmät

Sisäänottokriteereinä oli vaikea iskiaskipu polven alapuolelle, oireiden kesto 2-12 viikkoa ja hermo-pinne Laseguen testissä (SLR ≤ 60°). Infliksimabi on vasta-aiheinen potilailla, joilla on tuberkuloosi (myös latentti) tai jokin muu vaikea infektio kuten sepsis tai abskessi. Infliksimabin vasta-aiheet sekä aiempi selkäleikkaus ja raskaus olivat poissulkukriteereitä. Kliininen tutkimus sisälsi Laseguen testin, lannerangan fleksion, sekä alaraajojen sensorisen ja motorisen arvion sekä jänneheijasteet (14) Potilailta tiedusteltiin sairauslomapäivät, selkävun ja jalkakivun voimakkuus (10 cm kipujana) sekä iskiaksen aiheuttama haitta (Oswestryn kysely)(15). Lannerangan magneettitutkimus (MRI) tehtiin 1.5-T laitteistolla (Signa, General Electric, Milwaukee, WI). Jokaisella potilaalla tuli olla oireita vastaava välilevypullistuma MRI-tutkimuksessa. Tutkimus suoritettiin Oulun Yliopistollisessa sariaalassa ja Sairaala Ortonissa. Tutkimussuunnitelma hyväksyttiin Oulun Yliopistollisen sairaalan eettisessä toimikunnassa.

Potilaita informoitiin infliksimabin haittavaikutuksista. Suostumuskirjoituksen jälkeen he saivat laskimonsisäisesti kerta-infuusion infliksimabia (Remicade®; 3mg/kg 0.9% keittosuolassa) kahden tunnin aikana. Taulukossa 1 on kymmenen mukaan otetun potilaan lähtötilanteen tiedot. Potilaat rekisteröivät selkä- ja jalkakivun tunnin kuluttua infuusion loppumisesta. Tulosuuttajat (selkä- ja jalkakipu, haitta, sairauslomapäivät ja kliininen tilanne) mitattiin 1 viikon, 2 viikon, 1 kuukauden, 3 kuukauden ja 6 kuukauden kuluttua infuusiosta. Tulosuuttajia vertailtiin 62 historialliseen kontrolliin. He olivat iskiapotilaita, joilla kaikilla oli välilevypullistuma MRI-tutkimuksessa ja jotka saivat keittosuola juuriuudutuksen satunnaistetussa kontrolloi-

dussa hermojuuriuudutuksen tehokkuutta selvittäneessä tutkimuksessa (16). Molempien potilasryhmien lähtötilanteissa ei ollut eroa (taulukko 2). Infliksimabin tehokkuutta suhteessa keittosuolalla tehtyyn juuriuudutukseen verrattiin toistomittausten varianssianalyysillä. Leikattujen ja sairauslomalla olevien potilaiden määriä vertailtiin Fisherin testillä.

Tulokset

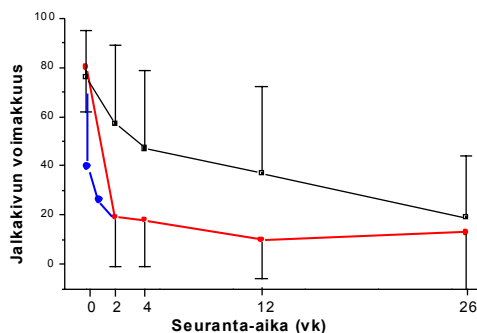
Tunnin kuluttua toimenpiteestä jalka- ja selkävun voimakkuus oli laskenut keskimäärin noin puoleen molemmissa ryhmissä.

Taulukko 2. Jalka- ja selkävun (mm), Oswestryn haitta-aste (%), SLR (straight leg raising test, °) ja lannerangan fleksio (Schober, cm) lähtötilanteessa infliksimabi-ryhmässä ja historiallisilla kontrolleilla (keskiarvo ± keskihajonta).

	Infliksimabi (n=10)	Kontrollit (n=62)
Jalkakipu	80 ± 18	76 ± 19
Selkävun	76 ± 18	60 ± 25
Oswestry	43 ± 21	44 ± 15
SLR	46 ± 8	54 ± 17
Schober	3.9 ± 1.4	4.6 ± 1.4

Kahden viikon kuluttua 60% infliksimabia saaneista potilaista oli kivuttomia (>75% jalkakivun voimakkuuden lasku lähtötilanteesta) kun taas historiallisista kontrolleista vain 16% oli kivuttomia (P = 0.006). Vastaavat prosenttiluvut 1 kuukauden, 3 kuukauden ja 6 kuukauden kohdalla olivat 70%, 90% ja 80% infliksimabi-ryhmässä vs. 27%, 46% ja 48% historiallisilla kontrolleilla (vastaavat P-arvot 0.013, 0.014 ja 0.06). Toistomittausanalyysissä ero koko 6 kuukauden seuranta-aikana oli merkittävä infliksimabin hyväksi sekä jalkakivussa (19 mm; 95% luottamusväli, 6 - 32, P=0.005) että haitta-asteessa (12%; 95% luottamusväli, 4 - 20, P=0.003). Jalkakipu seurannan aikana on esitetty kuvassa 1. Sel-

käkivussa, lannerangan fleksiassa ja Laseguen testissä ero ryhmien välillä ei ollut merkittävä. Lähtötilanteessa 40% infliksimabi-ryhmän potilaista ja 55% historiallisista kontrolleista oli sairauslomalla. Kuukauden kuluttua toimenpiteestä kukaan infliksimabia saaneista potilaista ei ollut sairauslomalla eikä ketään ollut leikattu 6 kuukauteen mennessä. Kontrolleista 38% oli vielä pois töistä kuukauden kohdalla ($P=0.02$) ja 14 (23%) oli leikattu 6 kuukauden kohdalla ($P=0.34$). Infliksimabi-ryhmässä ei todettu mitään välittämiä tai viivästyneitä yliherkkyysoireita eikä minkäänlaisia lääkkeitä johtuvia haittavaikutuksia.



Kuva 1. Jalkakivun voimakkuus (10-cm VAS-jana) seuranta-aikana infliksimabin kerta-infuusion saaneilla iskiaspotilailla ja historiallisilla kontrolleilla 26 viikon seuranta-aikana. Toistomittausanalyysissä on mukana lähtötilanteen, 2 viikon, 4 viikon, 12 viikon ja 6 kuukauden arvot. Tulos oli merkittävä infliksimabin eduksi ($P=0.005$). Lisäksi kuvaan on otettu mukaan jalkakivun voimakkuus 1 tunti ja 1 viikko infliksimabi-infuusion lopettamisen jälkeen kuvaamaan nopeaa vastetta iskias kivun lievittymisessä. (Ylin käyrä: kontrollit, alin käyrä: infliksimabiryhmä)

Johtopäätökset ja pohdinta

Tutkimuksemme perusteella laskimonsisäinen infliksimabi-infuusio vaikuttaa tehokkaalta hoidolta vaikeassa iskiaksessa. Jalkakipu väheni keskimäärin puoleen jo tunnin kuluttua infuusion loppumisesta ja valtaosa potilaista oli kivuttomia 6 kuukauden kohdalla. Kaikilla potilailla oli oireita vastaava välilevypullistuma lannerangan MRI-tutkimuksessa (taulukko 1).

Leikkaushoito on ainoa iskiaksen hoitomuodoista, jolla on osoitettu olevan vaikuttavuutta satunnaistetussa kontrolloidussa asetelmassa (2). Tuore systemaattinen katsaus arvioi, että epiduraalipuudutuksista voi olla lyhytaikaista hyötyä akuutissa vaiheessa (17). Muista konservatiivi-

sista hoitomuodoista ei ollut hyötyä. Selvitimme hiljattain hermojuuriapuudutuksen tehokkuutta satunnaistetussa kontrolloidussa asetelmassa. Intention-to-treat analyysissä metyyliiprednisolonin ja bupivakaiinin yhdistelmä oli parempi 2 viikkoa toimenpiteestä, mutta ei myöhemmin (16). Alaryhmä-analyysissä, steroidin ja puudutteen yhdistelmä oli merkittävästi keittosuolaa parempi subligamentöösien pullistumien aiheuttamassa iskiaksessa. Samoin steroidi oli parempi, jos pullistuma sijaitsi L4–5 tasolla (18) Uskomme, että välitön hyvä hoitovaste osalla kontrollipotilaista johtui pääosin puudutuksessa ruiskutetun keittosuolan aiheuttamasta huuhteluvaikutuksesta eikä lumevaikutuksesta. Tätä tukee myös kokeellisessa eläinmallissa saatu indusoituvan typpioksidisyntetaasin esto keittosuolalla (19). Näin ollen infliksimabin todellinen teho on todennäköisesti vielä suurempi kuin tässä vertailussa saatu. Yhteenvedon voidaan todeta, että anti-TNF α hoito on lupaava uusi iskiaksen hoitomenetelmä, joka näyttää lievittävän jalkakipua ja iskiaksen aiheuttamaa haittaa sekä vähentävän sairauslomia. Lisäksi anti-TNF α hoito saattaa vähentää selkäleikkausten määrää välilevypullistumista aiheutuvassa iskiaksessa. Nämä lupaavat tulokset ja toisaalta anti-TNF α hoidon pitkäaikainen turvallisuus pitää kuitenkin varmentaa satunnaistetussa kontrolloidussa asetelmassa ennen kuin sitä voidaan alkaa käyttää laajemmin iskiaspotilaiden hoidossa.

Kirjallisuusviitteet

1. Heliövaara M, Sievers K, Impivaara O ym. Descriptive epidemiology and public health aspects of low back pain. *Annals of Medicine* 21:327-333, 1989.
2. Weber H. Lumbar disc herniation. A controlled, prospective study with ten years of observation. *Spine* 8:131-140, 1983.
3. McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG, Laros GS. The inflammatory effect of nucleus pulposus. A possible element in the pathogenesis of low-back pain. *Spine* 12:760-764, 1987.
4. Olmarker K, Rydevik B, Nordborg C. Autologous nucleus pulposus induces neurophysiologic and histologic changes in porcine cauda equina nerve roots. *Spine* 18:1425-1432, 1993.
5. Igarashi T, Kikuchi S, Shubayev V, Myers RR. Volvo Award winner in basic science studies: Exogenous tumor necrosis factor-alpha mimics nucleus pulposus-induced neuropathology. Molecular, histologic, and behavioral comparisons in rats. *Spine* 25:2975-2980, 2000.

6. Bemelmans MH, van Tits LJ, Buurman WA. Tumor necrosis factor: function, release and clearance. *Crit Rev Immunol* 16:1-11, 1996.
7. Kawakami M, Tamaki T, Matsumoto T, Kuribayashi K, Takenaka T, Shinozaki M. Role of leukocytes in radicular pain secondary to herniated nucleus pulposus. *Clin Orthop Yabuki S, Kikuchi S, Olmarker K, Myers RR. Acute effects of nucleus pulposus on blood flow and endoneurial fluid pressure in rat dorsal root ganglia. Spine* 23:2517-2523, 1998.
8. Olmarker K, Rydevik B. Selective inhibition of tumor necrosis factor- α prevents nucleus pulposus-induced thrombus formation, intraneural edema, and reduction of nerve conduction velocity. Possible implications of future pharmacologic treatment strategies of sciatica. *Spine* 26: 863-9, 2001.
9. Maini R, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 354:1932-1939, 1999.
10. Hanauer SB, Feagan BC, Lichtenstein GR et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 359:1541-49, 2002.
11. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 357:1842-47, 2001.
12. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 359:1187-93, 2002.
13. Karppinen J, Malmivaara A, Tervonen O et al. Severity of symptoms and signs in relation to magnetic resonance imaging findings among sciatic patients. *Spine* 26:E149-E154, 2001.
14. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 66:271-273, 1980.
15. Karppinen J, Malmivaara A, Kurunlahti M ym. Periradicular infiltration for sciatica. A randomized controlled trial. *Spine* 26:1059-1067, 2001.
16. Vroomen PC, de Krom MC, Slofstra PD, Knottnerus JA. Conservative treatment of sciatica: a systematic review. *J Spinal Disord* 13:463-469, 2000.
17. Karppinen J, Ohinmaa A, Malmivaara A et al. Cost effectiveness of periradicular infiltration for sciatica. Subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Spine* 26:2587-2595, 2001.
18. Kawakami M, Tamaki T, Hayashi N, Hashizume H, Nishi H. Possible mechanism of painful radiculopathy in lumbar disc herniation. *Clin Orthop* 351:241-251, 1998.