

Visit www.spinejournal.com

ISSN: 0362-2436

Full Text
OVID

Ranked highest
orthopaedic sub-
specialty journal
(JCR 2005)

Spine

An international journal for the study of the spine

Wirksamkeit von epidural-perineuralen Injektionen mit Autologem Conditioniertem Serum bei lumbaler Nervenwurzelkompression

Eine Investigator-initiierte, prospektive,
doppelblinde, Referenz-kontrollierte Studie

Cordelia Becker, MD, Stefan Heidersdorf, MD,
Sascha Drewlo, MSc, Sonja Zirke de Rodriguez,
Jürgen Krämer, MD, und Roland Ernst Willburger, MD

Bone
and Joint
DECADE
2002 - USA - 2011



Band 32 • Nummer 17 • 1. August 2007

2007



Wolters Kluwer
Health

Lippincott
Williams & Wilkins

Wirksamkeit von epidural-perineuralen Injektionen mit Autologem Conditioniertem Serum bei lumbaler Nervenwurzelkompression

Eine Investigator-initiierte, prospektive, doppelblinde, Referenzkontrollierte Studie

Cordelia Becker, MD,* Stefan Heidersdorf, MD,† Sascha Drewlo, MSc,‡
Sonja Zirke de Rodriguez,† Jürgen Krämer, MD,† und Roland Ernst Willburger, MD§

Studiendesign. Prospektive, doppelblinde, Referenzkontrollierte, Investigator-initiierte monozentrische Studie.

Studienziel. Beurteilung der Wirksamkeit von Autologem Conditioniertem Serum (ACS; Orthokin) bei der Behandlung von lumbalen Nervenwurzelkompressionen im Vergleich zu Triamcinolon.

Zusammenfassung der Hintergrund-Daten. Evidenz aus Tierstudien weist darauf hin, dass Zytokine wie Interleukin-1 eine entscheidende Rolle bei der Pathophysiologie der lumbalen Radikulopathie spielen. ACS ist mit dem Interleukin-1-Rezeptorantagonisten und anderen anti-inflammatorischen Zytokinen angereichert.

Methoden. 32 Patienten wurden mit epidural-perineuralen ACS-Injektionen behandelt, 27 Patienten erhielten 5 mg Triamcinolon und 25 Patienten 10 mg Triamcinolon. Die Behandlung wurde über drei aufeinander folgende Wochen jeweils einmal wöchentlich verabreicht und die Patienten wurden über sechs Monate nachbeobachtet. Primäres Zielkriterium war die Visuelle Analogskala (VAS). Das sekundäre Zielkriterium der Studie war der Oswestry Disability Index (ODI). Alle statistischen Analysen waren exploratorischer Natur und wurden auf einem PC mit SAS für Windows, Version 8.2, vorgenommen. Für die VAS und den ODI erfolgte eine deskriptive Statistik nach Behandlungsgruppe und Zeitpunkt. Die Daten wurden einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen unterzogen mit Effekten für Behandlungsgruppe, Zeit und Interaktion Behandlungsgruppe-Zeit.

Ergebnisse. Patienten mit lumbalen Rückenschmerzen, die mit ACS oder den beiden Triamcinolon-Konzentrationen behandelt wurden, zeigten gemessen am Patientenfragebogen eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Reduktion von Schmerzen und Funktionsstörungen. Die ACS-Injektionen erwiesen sich von Woche 12 bis zur abschließenden Bewertung in Woche 22 auf der Schmerz-VAS einheitlich als den beiden Triamcinolon-Gruppen überlegen, allerdings wurde nur in Woche 22 im direkten Vergleich mit der 5-mg-Triamcinolon-Gruppe eine statistisch signifikante Differenz beobachtet. Dagegen wurde über den Studienzeitraum von sechs Monaten keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Triamcinolon-Dosierungen festgestellt.

Schlussfolgerung. ACS ist bei Patienten mit unilateraler lumbaler Nervenwurzelkompression eine viel versprechende Behandlungsoption. Die Schmerzreduktion war ausgeprägt, klinisch bedeutsam und potenziell Steroid-Injektionen überlegen.

Schlüsselwörter: Zytokin, Interleukin-1-Rezeptorantagonist, Lumboischialgie, autologes Conditioniertes Serum, Orthokin, Steroid-Injektion, lumbale Nervenwurzelkompression, VAS, Oswestry Disability Index. **Spine 2007;32:1803–1808**

Die mechanische Kompression von lumbalen Nervenwurzeln durch den protrudierten oder herniierten Nucleus pulposus wird als eine Hauptursache der Lumboischialgie betrachtet. Allerdings wurde in den letzten zehn Jahren zunehmend auch die große Bedeutung der Entzündung der Nervenwurzeln bei dieser Erkrankung erkannt. Zytokine wie Interleukin-1 (IL-1) wurden als zentrale Mediatoren von Entzündungen und degenerativen Veränderungen, die Elemente des Muskel- und Skelettsystems betreffen, identifiziert.¹

Es wurden unterschiedliche Strategien für eine Hemmung der biologischen Aktivitäten von IL-1 entwickelt. Insbesondere wurde der IL-1-Rezeptorantagonist (IL-1Ra), ein natürlich auftretender Hemmer von IL-1, entdeckt.^{2–4} Das 25-kDa-Glykoprotein wird von Makrophagen und bestimmten anderen Zelltypen gebildet. Es bindet an den Typ I des IL-1-Rezeptors, ohne eine Signaltransduktion in Gang zu setzen, und blockiert dadurch die biologische Wirkung von IL-1.⁵

Aus der *Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Bochum; †der Orthopädischen Klinik am Ambulanten Zentrum Hattingen, Hattingen; ‡dem Institut für Anatomie II, RWTH Aachen, Aachen; und §der Rheumaorthopädie, St. Elisabeth-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Bochum.

Datum der Eingangsbestätigung: 21. Dezember 2005. Datum der ersten Überarbeitung: 16. November 2006. Datum der Annahme: 16. Januar 2007.

Das eingereichte Manuskript enthält keine Informationen zu einem oder mehreren Medizingeräten/Arzneimitteln.

Diese Arbeit wurde nicht durch Zuschüsse finanziert. Weder in der Vergangenheit noch in der Zukunft wurden oder werden irgendwelche Leistungen von einem kommerziellen Unternehmen erhalten, das in direktem oder indirektem Zusammenhang mit dem Gegenstand dieses Manuskripts steht.

Korrespondenzadresse und Anforderung von Nachdrucken: Cordelia Becker, MD, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Gudrunstraße 56, 44791 Bochum, Deutschland; E-Mail: Cordelia.Becker@elis-stiftung.de

Die Wirksamkeit von humanem rekombinantem IL-1Ra bei der Behandlung von Ratten mit experimentell-induzierter allergischer Radikulitis wurde mit der von Prednisolon und Kochsalzlösung verglichen.⁶ Beide Behandlungen bewirkten gegenüber Kochsalzlösung eine Besserung der Symptome einer experimentellen Polyradikuloneuropathie. Prednisolon erschien etwas wirksamer als IL-1Ra.

Mittlerweile ist humanes rekombinantes IL-1Ra in den USA und Europa für die Therapie einer therapie-refraktären rheumatoiden Arthritis in Kombination mit Methotrexat zugelassen. Umfangreiche klinische Phase-III-Studien und die Postmarketing Surveillance bestätigten die Sicherheit und Wirksamkeit von rekombinantem IL-1Ra beim Menschen.⁷

Die Stimulation der endogenen Produktion von IL-1Ra ist ein alternativer Ansatz zur Gabe von rekombinantem Protein. Vor kurzem wurde eine Methode beschrieben, durch die sich die autologe Produktion von humanem IL-1Ra in venösem Vollblut steigern lässt.⁸ Dabei wird venöses Blut in Spritzen mit Glasperlen abgenommen, die mit CrSO₄ behandelt wurden. Nach einer Inkubationszeit von bis zu 24 Stunden ist das Serum gegenüber den Ausgangswerten um etwa den Faktor 140 mit IL-1Ra angereichert. Diese Zunahme ist der vergleichbar, die in Kulturen von gereinigten und mit IgG exponierten Monozyten beobachtet wurde. Es kommt dabei nicht zu einer Induktion von IL-1 oder Tumornekrosefaktor (TNF- α). Ebenso führt die bis zu 24-stündige Inkubation mit Glasperlen nicht zu einem extensiven Zelltod, die Hämolyse ist nur leicht ausgeprägt und klinisch nicht relevant. Die Zusammensetzung wichtiger Serumproteine wird nicht beeinflusst. Dieses mit IL-1Ra angereicherte autologe konditionierte Serum (ACS) wird in den betroffenen Bereich wie z.B. an die Wirbelsäule oder in das Kniegelenk eines Patienten injiziert. Auf der Grundlage der genannten Prinzipien wurde ein Medizinprodukt entwickelt, das unter dem Namen Orthokin vermarktet wird. Das Produkt ist CE gekennzeichnet.

Um den potentiellen therapeutischen Nutzen von ACS unter kontrollierten Bedingungen zu untersuchen, wurde eine prospektive, randomisierte, gegenüber Patienten und Interviewern verblindete, Referenz-kontrollierte monozentrische Studie an Patienten

mit lumbaler Nervenwurzelkompression durchgeführt. Als Vergleichs-/Referenz-Substanz diente Triamcinolon. Die Beobachtungsphase dauerte 6 Monate. Die Studie untersuchte die folgenden Fragen:

1. Bewirkt ACS (Orthokin) eine wirksame Besserung der Symptome?
2. Wie schneidet ACS im Vergleich zu einer Triamcinolon-Standarddosis (10 mg) bzw. zu einer niedrigen Triamcinolon-Dosis (5 mg) ab?
3. Haben die Kurzzeit-Therapien einen langfristigen Nutzen?

■ Patienten und Methode

Die Investigator-initiierte Studie wurde im Einklang mit dem Deutschen Arzneimittelgesetz durchgeführt. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum genehmigte den Prüfplan.

Die Studie schloss konsekutive männliche und weibliche ambulante Patienten mit unilateraler lumbaler Nervenwurzelkompression (kritisches Einschlusskriterium) ein, die bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Die Patienten gaben eine unterschriebene Einwilligungserklärung ab. Die klinische Diagnose wurde über den Nachweis einer Hernienbildung des Nucleus pulposus oder einer postoperativer Vernarbung in der Magnetresonanztomographie oder Computertomographie gesichert. Die Schmerzen bestanden seit mindestens 6 Wochen und die Schmerzintensität war mittelstark bis stark.

Patienten, die wegen einer klinisch relevanten Parese oder wegen nicht zu ertragender Schmerzen eine Operation benötigten (sog. "early surgery"), wurden aus der Studie ausgeschlossen. Andere kritische Ausschlusskriterien waren weitere neurologische Erkrankungen, eine zervikale Myopathie, eine systemische Knochen- oder Gelenkerkrankung, frühere epidurale oder epidural-perineurale Injektionen im Bereich der betroffenen Nervenwurzeln in den letzten 3 Monaten sowie eine Kortison- oder Opioid-Anwendung in den letzten 6 Monaten.

Bei Studienbeginn wurden alle Schmerzmedikamente abgesetzt. Die Patienten erhielten keine zusätzliche medikamentöse Therapie oder Physiotherapie. Auf Wunsch der Ethikkommission war zur Behandlung von Schmerzen über den 6-monatigen

Tabelle 1. Studiendesign und Datenmesspunkte

	Gesamtzeit (Woche)							
	0	1	2	3	4	8	12	24
Injektionen			1. Injektion	2. Injektion	3. Injektion			
Zeit nach der ersten Injektion (Wo)						6	10	22
Zeitpunkt	1. Untersuchung 0 (Studienbeginn)		1	2	3	1. Nachuntersuchung 4	2. Nachuntersuchung 5	3. Nachuntersuchung 6

Studienzeitraum Ibuprofen als Notfallmedikation erlaubt.

Die durchschnittliche Ibuprofen-Dosis lag bei 1.200 mg pro Tag und es ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Ibuprofen-Anwendung in den drei Gruppen. Keiner der Patienten litt an Ibuprofen-bedingten Nebenwirkungen.

Der Prüfplan sah den Einschluss von 60 Patienten vor (20/Studienarm). Insgesamt wurden 90 Patienten rekrutiert. Die Patienten wurden randomisiert einer der drei Gruppen zugeteilt und erhielten drei epidural-perineurale Injektionen mit ACS, 10 mg Triamcinolon oder 5 mg Triamcinolon (Tabelle 1). Randomisierungseinheit war der einzelne Patient. Die Zuteilung erfolgte über das Öffnen von sequentiell nummerierten versiegelten Umschlägen. Diese wurden mit Hilfe einer Zufallszahlentabelle von einer „Study Nurse“ vorbereitet, die nicht an der Versorgung der Patienten beteiligt war. Es gab zwei Studienabbrüche. Die betreffenden Patienten verweigerten weitere Injektionen. Vier weitere Patienten wurden aufgrund von fehlenden Daten ausgeschlossen. Insgesamt wurden 84 Patienten ausgewertet.

Das ACS wurde wie von Meijer *et al.* beschrieben hergestellt.⁸ Alle Injektionen erfolgten unter radiologischer Kontrolle.⁹ Die Patienten und die verantwortlichen Ärzte waren verblindet. Aus technischen Gründen war eine Verblindung der Ärzte bei den Injektionen nicht möglich. Diese wurden von einem Arzt vorgenommen, der nicht an der weiteren Auswertung der Studienteilnehmer beteiligt war.

Die Interventionen erfolgten in einer orthopädischen Praxis in enger Zusammenarbeit mit der orthopädischen Abteilung der medizinischen Fakultät (Ruhr-Universität Bochum, Bochum). Nach einer für die Vorbereitung von ACS erforderlichen zweiwöchi-

gen Vorlaufphase erhielten die Patienten über drei aufeinander folgende Wochen (Zeitpunkte 1, 2 und 3) jeweils einmal wöchentlich eine Injektion. Nachuntersuchungen waren 6 Wochen (Zeitpunkt 4), 10 Wochen (Zeitpunkt 5) und 22 Wochen (Zeitpunkt 6) nach der ersten Injektion vorgesehen.

Vor der Verabreichung der ersten Injektion und bei den Nachuntersuchungen dokumentierten die Patienten auf der Visuellen Analog-Skala (VAS) von 100 mm mit 0 = keine Schmerzen und 100 = höchste Schmerzintensität den Ausprägungsgrad ihrer Schmerzen. Diese Bewertung war das primäre Hauptzielkriterium. Sekundärer Endpunkt der Studie war der Oswestry Disability Index (ODI) zu ausgewählten Zeitpunkten. Beide Beurteilungsmethoden sind bekannte und anerkannte Verlaufsparameter der Lumboischialgie.¹⁰⁻¹²

Die epidural-perineurale Injektion in Doppelnadel-Technik ermöglicht die selektive Infiltration einer Nervenwurzel. Der schräge, interlaminäre Zugang mit einer Spinalnadel von 29 G führt in den anterioren Epiduralraum und erreicht direkt die Nervenwurzel. Daher ist nur eine geringe Menge eines Medikaments erforderlich. In früheren Studien erwiesen sich 1 cm³ an Lokalanästhetikum plus 10 mg Triamcinolon als ausreichend. Die Technik erzielte bessere Ergebnisse als paravertebrale Injektionen, Nebenwirkungen sind geringer ausgeprägt als unter der herkömmlichen Technik und die Injektionen können auch ambulant verabreicht werden.⁹

Injiziert wurden in der ersten Gruppe 1 cm³ Lokalanästhetikum plus 10 mg Triamcinolon, in der zweiten Gruppe 1 cm³ Lokalanästhetikum plus 5 mg Triamcinolon und in der dritten Gruppe ausschließlich das Autologe Conditionierte Serum. Es wurden keine weiteren Arzneimittel hinzugefügt.

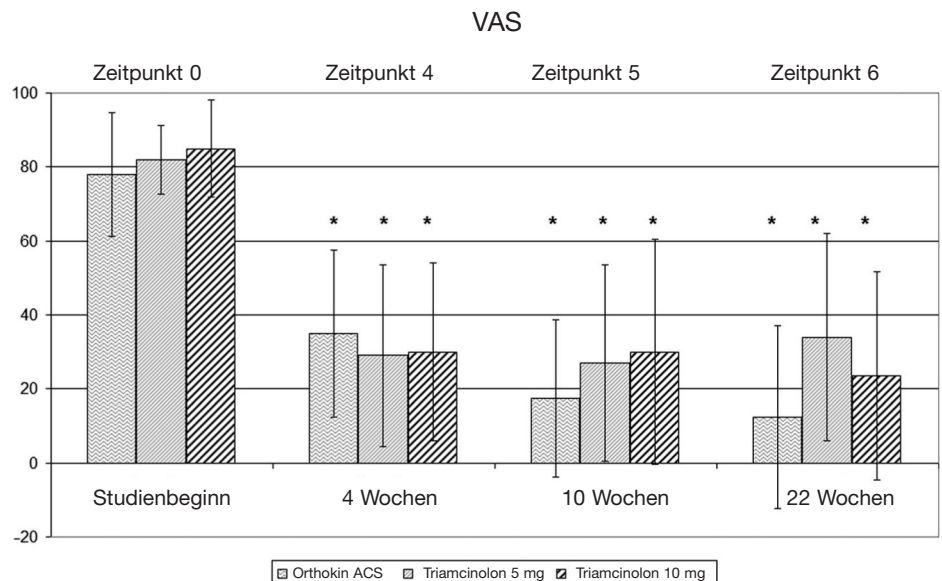


Abbildung 1. Ergebnisse für das Hauptzielkriterium. Gezeigt sind der Schmerzintensitäts-Score und das Zeitprofil für die VAS mit Mittelwerten, Standardabweichungen und Medianen. *Signifikanter Unterschied gegenüber den Ausgangswerten. Die Zeitangaben entsprechen Wochen nach der ersten Injektion.

Tabelle 2. Paarweiser Vergleich der Behandlungsgruppen und der VAS am Studienende

Vergleich	Durchschnittliche Differenz	95 % KI
ACS – 5 mg Triamcinolon	-13,5	(-27,4; 0,4)
ACS – 10 mg Triamcinolon	-9,3	(-23,5; 4,9)
5 mg – 10 mg Triamcinolon	4,2	(-10,6; 19,0)

Die Wahl der Stichprobengröße erfolgte für diese exploratorische Studie pragmatisch. Alle statistischen Analysen waren exploratorisch und wurden mit SAS für Windows, Version 8.2, auf einem PC durchgeführt. Für den VAS- und ODI-Score wurde eine deskriptive Statistik (n, Mittelwert, Standardabweichung, Median, untere und obere Quartilen, Minimum und Maximum) nach Behandlungsgruppe (Gruppen 1–3 und gesamt) und Zeitpunkt berechnet, einschließlich des letzten Zeitpunkts mit verfügbaren Daten. Eine deskriptive Statistik wurde auch für die Differenz des VAS- und ODI-Scores im Vergleich zum ersten Zeitpunkt berechnet.

Die Daten wurden einer Varianzanalyse mit wiederholten Messungen mit Effekten für Behandlungsgruppe, Zeit und Interaktion Behandlungsgruppe-Zeit unterzogen. Differenzen zwischen den Behandlungsgruppen wurden für die Punktwerte an Zeitpunkt 1, die Punktwerte am letzten Zeitpunkt 6 und die Differenz der Punktwerte für den letzten Zeitpunkt minus Zeitpunkt 1 berechnet. Diese Berechnung erfolgte mit einer separaten Varianzanalyse unter Einschluss des Faktors „Behandlungsgruppe“ in das Modell. Aus diesen Analysen wurden die 95%-Konfidenzintervalle für die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berechnet. Anschließend wurden mit Hilfe einer Varianzanalyse mit Effekten für Proband und Zeit im Modell die Zeitprofile nach Behandlungsgruppe analysiert. Die Annahmen für die Varianzanalysen scheinen nach Betrachtung der Datenverteilungen und der Residualplots zu halten.

■ Ergebnisse

Studienteilnehmer

Insgesamt wurden 84 Patienten, 52 Männer und 32 Frauen, ausgewertet. Von diesen lagen für 83 vollständige Zeitprofile für die VAS und den ODI vor. Ein Patient der 10 mg Triamcinolon-Gruppe lieferte keine VAS- und ODI-Daten für Zeitpunkt 6.

Das Durchschnittsalter betrug 53,9 Jahre bei einer Spanne von 29 bis 81 Jahren. Bei Studienbeginn waren in Bezug auf die Faktoren Alter, Geschlecht, Symptombdauer und Ursache der Kompressionssymptomatik (z. B. Bandscheibenhernie, Protrusion, Spinalstenose, Narben) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen zu verzeichnen.

Die Anwendung von Ibuprofen zeigte keinen Unterschied zwischen den Gruppen.

32 Patienten erhielten epidural-perineurale Injektionen mit ACS, 27 erhielten 5 mg Triamcinolon und 25 erhielten 10 mg Triamcinolon.

Ergebnisse für das Hauptzielkriterium

Abbildung 1 zeigt die Punktwerte im Schmerzintensitäts-Score und das Zeitprofil für die VAS. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane.

Die 3 Behandlungsgruppen erwiesen sich im Hinblick auf die VAS bei Studienbeginn als vergleichbar ($p = 0,44$), wobei die Mittelwerte unter ACS, 5 mg Triamcinolon und 10 mg Triamcinolon 78, 82 bzw. 85 betragen (Varianzanalyse). Die Schmerzintensität war initial hoch, begann dann aber unabhängig von der Behandlung schon nach der ersten Injektion abzunehmen. In allen Gruppen wurde bis Woche 4 nach der dritten Injektion (Woche 6 nach der ersten Injektion) eine weitere Schmerzreduktion beobachtet.

Alle Vergleiche innerhalb der Behandlungsgruppen erwiesen sich im Rahmen der geordneten Testung (*d. h.* von Zeitpunkt 6 herunter bis Zeitpunkt 2) als statistisch signifikant (alle $p < 0,001$) im Vergleich zum Studienbeginn. Die VAS zeigte in allen Behandlungsgruppen bereits von Zeitpunkt 1 bis 2 eine statistisch signifikante Reduktion. Die VAS-Werte an den Zeitpunkten 4, 5 und 6 schienen in den beiden Triamcinolon-Gruppen vergleichbar zu sein. Eine weitere Reduktion der VAS von Zeitpunkt 4 bis 5 wurde nur in der ACS-Gruppe beobachtet ($p = 0,002$).

Die 3 Behandlungsgruppen zeigten zu Beginn der Therapie keine signifikanten Unterschiede, wohl aber am Ende der Nachuntersuchungsphase.

Die ausgeprägteste paarweise Differenz war zwischen ACS und 5 mg Triamcinolon zu verzeichnen (Mittelwert, -13,5 zugunsten von ACS, $p = 0,06$) (Tabelle 2). Es ist anzumerken, dass der Durchschnittswert für die VAS in der ACS-Gruppe (23,3) deutlich vom Median (12,5) abwich, was auf eine fehlende Normalverteilung der Werte hinweist. Daher wurde die Anwendung des nicht-parametrischen Kruskal-Wallis-Tests als geeigneter erachtet. Es zeigte sich, dass sich die ACS-Gruppe auf dem nominalen Signifikanzniveau ($\alpha = 5\%$; 2-seitig) im Hinblick auf die VAS am Studienende statistisch signifikant von der Gruppe mit 5 mg Triamcinolon unterschied ($p = 0,046$).

Sekundäres Zielkriterium

Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse für den ODI. Angegeben sind Mittelwerte, Standardabweichungen und Mediane.

Die 3 Behandlungsgruppen erwiesen sich im Hinblick auf die Ausgangswerte mit Mittelwerten von

Tabelle 3. Sekundäres Zielkriterium

Therapie	Zeitpunkt 1: Studienbeginn	Zeitpunkt 4: 6 Wochen	Zeitpunkt 5: 10 Wochen	Zeitpunkt 6: 22 Wochen
ACS [Mittelwert (SD)]	22,0 (8,3)	13,8 (9,8)	11,2 (10,2)	11,7 (9,2)
Median	23,5	13,0	8,0	10,0
5 mg Triamcinolon [Mittelwert (SD)]	20,6 (8,1)	12,1 (9,0)	12,4 (9,0)	11,1 (7,1)
Median	19,0	9,0	10,0	10,0
10 mg Triamcinolon [Mittelwert (SD)]	19,4 (9,9)	11,0 (9,5)	11,0 (10,2)	11,4 (10,3)
Median	19,0	10,0	9,0	9,5

Ergebnisse für den Oswestry Disability Index (ODI) in den drei Behandlungsgruppen. Angegeben sind die Mittelwerte (Standardabweichungen). Es wurden für keinen Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen beobachtet.

22, 21 und 19 für ACS, 5 mg Triamcinolon bzw. 10 mg Triamcinolon als vergleichbar ($p = 0,54$; Varianzanalyse). Der ODI zeigte nach der Behandlung eine deutliche Besserung. Alle Vergleiche innerhalb der Behandlungsgruppen erwiesen sich im Rahmen der geordneten Testung (*d. h.* von Zeitpunkt 6 herunter bis Zeitpunkt 4) als statistisch signifikant (alle $p < 0,001$). Das bedeutet, dass der ODI in Woche 4, *d. h.* bei seiner ersten Bestimmung nach Zeitpunkt 1, bereits statistisch signifikant reduziert war. Die ODI-Werte an den Zeitpunkten 4, 5 und 6 schienen in den beiden Triamcinolon-Gruppen vergleichbar zu sein. Nur in der ACS-Gruppe war eine weitere Reduktion des ODI von Zeitpunkt 4 bis 5 zu verzeichnen ($p = 0,03$). An Zeitpunkt 6 war der ODI in allen Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Differenz zwischen den 3 Gruppen war nicht statistisch signifikant ($p = 0,95$ für den Punktwert am Ende; $p = 0,74$ für die Reduktion).

Alle 3 Behandlungen wurden gut vertragen. Es kam nicht zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Drei Patienten, einer aus jeder Gruppe, klagten im Anschluss an die Injektion über starke Kopfschmerzen. Diese Nebenwirkung wurde auf den Vorgang der Injektion selbst zurückgeführt.

■ Diskussion

Die doppelblinde, randomisierte, Referenz-kontrollierte exploratorische Studie an Patienten mit unilateraler lumbaler Nervenwurzelkompression sollte Antworten auf die drei in der Einführung zu dieser Arbeit aufgeführten Fragen liefern.

Bezüglich der Wirksamkeit von ACS zeigte sich nach 3 in wöchentlichen Abständen vorgenommenen epidural-perineuralen Injektionen sowohl im Hinblick auf den primären Wirksamkeitsendpunkt (VAS) als auch auf den sekundären Endpunkt (ODI) eine statistisch signifikante Reduktion von Schmerzen und Funktionsstörungen gegenüber den Ausgangswerten. Damit erwies sich ACS bei der Behandlung von Symptomen einer lumbalen Nervenwurzelkompression als effektiv.

Auch Triamcinolon (die Referenztherapie) reduzierte als epidural-perineurale Injektion in einer Dosis in Höhe von 10 mg oder 5 mg Schmerz und Funktionsstörungen. Ein Vergleich mit den Ausgangswerten zeigte eine statistisch signifikante Wirkung. Allerdings war über den Studienzeitraum von 6 Monaten keine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Triamcinolon-Dosierungen zu beobachten.

Die ACS-Injektionen waren im Hinblick auf das Hauptzielkriterium (Schmerzscore auf der VAS) von Woche 12 bis zur abschließenden Bewertung in Woche 26 den beiden Triamcinolon-Gruppen durchgängig überlegen, allerdings wurde nur für den direkten Vergleich mit der 5-mg-Triamcinolon-Gruppe in Woche 26 eine statistische signifikante Differenz zugunsten der ACS-Gruppe beobachtet. Bei keinem Gruppenvergleich zeigte sich eine statistisch signifikante Differenz im ODI.

Die Studiendauer betrug 6 Monate und die letzte Beurteilung erfolgte in Woche 22 nach der ersten Injektion. ACS und Triamcinolon erzielten über den gesamten Beobachtungszeitraum eine wirksame und statistisch signifikante Reduktion von Schmerz und Funktionsstörungen. Es gab deutliche Hinweise darauf, dass ACS Triamcinolon in Bezug auf die langfristige Schmerzreduktion überlegen war.

Unsere Daten lassen sich mit anderen verwandten klinischen Studien aus der Literatur vergleichen. Bei der Interpretation der Ergebnisse dieser exploratorischen Studie muss berücksichtigt werden, dass Patienten, die aufgrund einer klinischen Parese oder unerträglicher Schmerzen eine Operation (early surgery) benötigten, ausgeschlossen wurden. Hierin unterscheidet sich die vorliegende Studie von der von Wilson-MacDonald *et al.*¹³ beschriebenen Studie zu Steroid-Injektionen, die 93 Patienten einschloss, die als potentielle Kandidaten für einen operativen Eingriff eingestuft worden waren. Der mittlere ODI betrug im Ausgangszustand etwa 40 im Vergleich zu 20 in der vorliegenden Studie. Die Studie von Wilson-MacDonald *et al.*¹³ zeigte bei Patienten, die eine epidurale Methylprednisolon-Injektion erhielten, gegen-

Tabelle 4. Vergleich mit Ergebnissen aus der Literatur

Referenz	Therapie	VAS bei Studienbeginn	VAS am Ende der Beobachtungsphase	ODI bei Studienbeginn	ODI am Ende der Beobachtungsphase
Aktuelle Studie	ACS	77,8 ± 16,4	23,3 ± 24,8*	22,0 ± 8,3	11,7 ± 9,2
	Triamcinolon 5 mg	81,9 ± 8,7	36,8 ± 28,3	20,6 ± 8,1	11,1 ± 7,1
	Triamcinolon 10 mg	84,8 ± 12,4	32,6 ± 28,2	19,4 ± 9,9	11,4 ± 10,3
Karppinen	Infliximab	76,0 ± 18	16 ± 18	43 ± 21	7 ± 6
Genevay	Etanercept	36,4 ± 39,8	7 ± 10,8	75,4 ± 19,4	17,3 ± 13,1

Bei den Werten handelt es sich um Mittelwerte ± Standardabweichung.

*Median = 12,5.

über Patienten mit intramuskulärer Injektion früh eine signifikante Schmerzreduktion ($p < 0,004$). Diese Beobachtung befürwortet damit die epidurale Intervention zumindest im Hinblick auf die Schmerzlinierung.

Es gibt Hinweise darauf, dass TNF-Blocker-Injektionen als Alternative zu Steroiden ebenfalls wirksam sind. Korhonen *et al.*¹⁴ schlossen 10 Patienten mit starken durch eine Bandscheibenhernie verursachten Ischias-Beschwerden ein und beurteilten unter anderem mit Hilfe des Zielkriteriums „Early Surgery-Notwendigkeit“ die Wirksamkeit von Infliximab, einem monoklonalen Antikörper gegen TNF. Die Unterschiede fielen signifikant zugunsten der Infliximab-Therapie aus.

Genevay *et al.*¹⁵ untersuchten 10 stationär aufgenommene Patienten mit akuten ischialgieformen Beschwerden und wiesen nach einer Kurzzeitbehandlung mit Etanercept, einem anderen TNF-Hemmer, eine anhaltende Besserung nach. Beide Studien verwendeten historische Kontrollen zu Vergleichszwecken.

Diese Ergebnisse lassen sich trotz Unterschieden in Studienzielen und Patientenmerkmalen mit denen der vorliegenden Studie vergleichen (Tabelle 4).

In Tabelle 4 ist zu erkennen, dass ACS und Infliximab eine im Großen und Ganzen vergleichbare starke Wirkung auf Schmerzen haben, wie sich am VAS-Score bei Studienbeginn und am Ende der Nachuntersuchungsphase ablesen lässt. Betrachtet man die Ergebnisse für Triamcinolon lässt sich die Hypothese aufstellen, dass die Wirkung von ACS und Infliximab den Steroid-Injektionen klinisch überlegen ist. ACS und Infliximab wirken auf zwei unterschiedliche molekulare Strukturen, die direkt an der Entzündung von Nervenwurzeln beteiligt sind.¹⁶ Es wäre interessant, den relativen Einfluss von IL-1 und TNF an der Entzündung von Nervenwurzeln zu bestimmen und verschiedene therapeutische Alternativen zu untersuchen, die auf diesen unterschiedlichen Prinzipien basieren.

Potentielle Komplikationen der epidural-perineuralen Injektionen sind selten. Tatsächlich sind sie seltener und weniger schwer ausgeprägt als bei herkömmlichen Techniken und schließen Kopfschmerzen nach der Injektion wegen einer versehentlichen Dura-

punktion ein. ACS ist ein autologes Serum ohne Nebenwirkungen. Demgegenüber bestehen die häufigsten Nebenwirkungen von Infliximab in Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektionen, Husten, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, abdominellen Schmerzen, Kopfschmerzen, Schwäche und Fieber. Unter Infliximab tritt häufig eine Allergie gegenüber dem Präparat auf und es wurde eine Abnahme der weißen und roten Blutkörperchen und der Thrombozyten sowie eine Vasculitis beobachtet. Während einer Behandlung mit Infliximab wurden Infektionen beschrieben und das Präparat muss abgesetzt werden, wenn es unter der Behandlung zu einer schwerwiegenden Infektion kommt. Es wird empfohlen, bei dem Patienten vor Beginn einer Infliximab-Therapie einen Tuberkulose-Hauttest (PPD-Test auf TB) vorzunehmen, da Berichte über eine Reaktivierung einer Tuberkulose bei mit Infliximab behandelten Patienten vorliegen. In kontrollierten Studien zu TNF-blockierenden Substanzen, einschließlich von Infliximab, wurden bei den mit diesen Substanzen behandelten Patienten mehr Fälle von Lymphomen und anderen Malignomen beobachtet als bei den Patienten der Kontrollgruppe. Auch bei diesen genannten Fällen weist das ACS einen potentiellen Vorteil gegenüber Infliximab auf.

Ein Vergleich unserer eigenen Ergebnisse mit der Wirkung von Etanercept ist schwierig, da die VAS bei Studienbeginn in der Etanercept-Studie niedrig war und die Patienten mehr unter subjektiven Funktionsstörungen als unter Schmerzen zu leiden schienen. Der Grad der Funktionsstörung war in der vorliegenden Studie deutlich geringer als in den Referenzstudien beschrieben.¹³⁻¹⁵ Ein interessanter Aspekt ist, dass die chronischen oder akuten Schmerzen in den unterschiedlichen Studien nicht notwendigerweise mit dem Grad der Funktionsstörung korrelieren. Einer Meta-Analyse¹⁷ zufolge sind die in der vorliegenden Studie zu beobachtenden durchschnittlichen ODI-Werte bei Studienbeginn für Patienten mit primären Rückenschmerzen oder Spondylolisthesis repräsentativ. Bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, Ischias-Beschwerden oder Fibromyalgie werden Durchschnittswerte von etwa 40 beobachtet. Auch wenn ACS eine deutliche Besserung der subjektiven Funktionsstörung erzielte, wäre es interessant, seine

Wirkung bei Patienten mit höherem Invaliditäts-Grad zu untersuchen.

Die durchschnittlichen Kosten der ACS-Therapie liegen pro Patient bei etwa 1.000 € für eine sechsmo-natige Therapie und müssen berücksichtigt werden, wenn wir neue Therapien besprechen. Wir wissen, dass Versicherungsträger in einigen bestimmten Fällen bereits für diese Therapiealternative bezahlt haben.

Neben allen wirtschaftlichen Überlegungen, die immer eine wichtige Rolle spielen, hat sich das ACS allerdings als elegante und nützliche Methode für die Behandlung von lumbalen Nervenwurzelkompressionen bewiesen.

■ Schlussfolgerung

Autologes Conditioniertes Serum (Orthokin; ACS) ist eine viel versprechende neue Behandlungsalternative für Patienten mit unilateraler lumbaler Nervenwurzelkompression. Die Schmerzreduktion war ausgeprägt, signifikant und Steroid-Injektionen potentiell überlegen.

• Die wichtigsten Punkte

- Epidural-perineurales ACS ist eine viel versprechende Behandlungsalternative für Patienten mit unilateraler lumbaler Nervenwurzelkompression.
- Epidural-perineurales Triamcinolon bewirkt als 10 mg- oder 5 mg-Dosis bei Patienten mit unilateraler lumbaler Nervenwurzelkompression eine statistisch signifikante Reduktion von Schmerzen und Funktionsstörungen.
- Bei Patienten mit unilateraler lumbaler Nervenwurzelkompression sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen epidural-perineuralem Triamcinolon in einer Dosis von 10 mg oder 5 mg zu beobachten.

Literatur

1. Goldring SR. Pathogenesis of bone and cartilage destruction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxf)* 2003;42(Suppl 2):11–6.
2. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 antagonism. *Blood* 1991;77:1627–52.
3. Dinarello CM. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines. *Rheumatoid Arthritis* 1999.
4. Dinarello CA, Wolff SM. The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 1993;328:106–13.
5. Arend WP, Malyak M, Guthridge CJ, et al. Interleukin-1 receptor antagonist: role in biology. *Annu Rev Immunol* 1998;16:27–55.
6. Wehling P, Cleveland SJ, Heining K, et al. Neurophysiologic changes in lumbar nerve root inflammation in the rat after treatment with cytokine inhibitors: evidence for a role of interleukin-1. *Spine* 1996;21:931–5.
7. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmune Rev* 2005;4:162–70.
8. Meijer H, Reinecke J, Becker C, et al. The production of anti-inflammatory cytokines in whole blood by physico-chemical induction. *Inflamm Res* 2003;52:404–7.
9. Kraemer J, Ludwig J, Bickert U, et al. Lumbar epidural perineural injection: a new technique. *Eur Spine J* 1997;6:357–61.
10. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, et al. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66:271–3.
11. Niskanen RO. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire: a two-year follow-up of spine surgery patients. *Scand J Surg* 2002;91:8–11.
12. Hagg O, Fritzell P, Nordwall A. The clinical importance of changes in outcome scores after treatment for chronic low back pain. *Eur Spine J* 2003;12:12–20.
13. Wilson-MacDonald J, et al. Epidural steroid injection for nerve root compression: a randomised, controlled trial. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:352–5.
14. Korhonen T, Karppinen J, Paimela L, et al. The treatment of disc herniation-induced sciatica with infliximab: results of a randomized, controlled, 3-month follow-up study. *Spine* 2005;30:2724–8.
15. Genevay S, Guerne PA, Gabay C. Efficacy of tumor necrosis factor-alpha blockade for severe sciatica? *Rev Med Suisse Romande* 2004;124:543–5.
16. Silvestri T, Pulsatelli L, Dolzani P, et al. In vivo expression of inflammatory cytokine receptors in the joint compartments of patients with arthritis. *Rheumatol Int* 2006;26:360–8.
17. Fairbank J. Revised Oswestry Disability questionnaire. *Spine* 2000;25:2552.



Gedruckt von:
Wolters Kluwer Health Pharma Solutions (Europe) Limited
NL Deutschland
Freisinger Str. 3, 85716 Unterschleissheim, Deutschland
Tel.: +49 89 36007-3512. Fax: +49 89 36007-3514
E-Mail: Reprint.services.Germany@wolterskluwer.com

Alle Rechte vorbehalten. © 2007 Lippincott Williams & Wilkins

„Efficacy of Epidural Perineural Injections With Autologous Conditioned Serum for Lumbar Radicular Compression”, Cordelia Becker et al. Spine 2007; 32(17): 1803–1808.

Dies ist eine Übersetzung des Originalartikels, der von Lippincott Williams & Wilkins veröffentlicht wurde. Lippincott Williams & Wilkins ist nicht verantwortlich für evtl. bei der Übersetzung entstandene Fehler.

Kein Teil dieser Publikation darf in irgendeiner Form durch elektronische oder mechanische Systeme (Photokopien, Mikrofilm oder andere Informationsspeicher oder -abrufsysteme) ohne schriftliche Genehmigung von Lippincott Williams & Wilkins reproduziert oder weiterverbreitet werden.

Obwohl der Inhalt dieser Publikation mit größter Sorgfalt zusammengestellt wurde, können der Verlag und seine Erfüllungsgehilfen keine Verantwortung oder Haftung für die Aktualität der Informationen, Fehler, Auslassungen oder Ungenauigkeiten im Original oder in der Übersetzung oder für mögliche Konsequenzen übernehmen. Die Anführung bzw. die Auslassung von bestimmten Produkten bedeutet weder, dass die Verwendung dieser Produkte empfohlen noch dass davon abgeraten wird. Die Nennung von Handelsnamen dient nur der Produktidentifikation und stellt keine Empfehlung dar. Die in diesem Artikel geäußerten Ansichten entsprechen nicht notwendigerweise denen des Verlages, des Herausgebers oder der Redaktion.