

VIDENSKAB OG PRAKSIS | PARALLELPUBLIKATION

Konklusion

SPL-bivirkninger var hyppige uanset vores omfattende opfølgingsstrategi. På baggrund af dette studies resultater må det anbefales, at: 1) udvise speciel forsigtighed hos ældre, der har en LVEF på <20%, 2) kaliumtilskud skal seponeres, 3) ændringer i kropsvægt skal monitoreres, 4) en dosisjustering af det ledsagende diuretikaregimen skal overvejes, og 5) vedvarende laboratorieovervågning af S-kreatinin og S-K⁺ er nødvendig.

Korrespondance: Dan Atar, Aker Universitetshospital, Kardiologisk Afdeling, Trondheimsveien 235, N-0514 Oslo, Norge. E-mail: dan.atar@akersykehus.no

Antaget: 25. marts 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Acknowledgements: This study was supported by grants from Merck, Shark and Dohme Co. Denmark; F. Hoffman-La Roche Ltd., Denmark; The Research Fund of the Copenhagen Hospital Coporation; the Elisabeth M Schlinsog's Fund; the Danish Hospital Foundation for Medical Research (Region of Copenhagen, the Fraoe Islands and Greenlands: to D.A.), and the Danish Heart Foundation (to D.A).

We are indebted to the staff of the heart failure clinic: Per H. Nielsen, RN, Hanne Bartholdy, RN, Ingelise Henriksen, RN, and Louise Flye Jensen, RN.

This article is based on a study first reported in the BMJ 2003;327:1141-2.

Litteratur

1. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
2. Greenberg B. Treatment of heart failure: state of the art and prospectives. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002;38:59-63.
3. Remme WJ, Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:11-22.
4. Galatius S, Gustafsson F, Nielsen PN et al. An integrated approach to diagnosis and therapeutic management of patients with systolic heart failure in the Copenhagen metropolitan area. *Am Heart J* 2002;144:e2.
5. Bozkurt B, Agoston I, Knowlton A. Complications of inappropriate use of spironolactone in heart failure: when an old medicine spirals out of new guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114.
6. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. EPHEsus (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of eplerenone in patients with heart failure following acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-21.

Spironolacton hæmmer produktionen af inflammatoriske cytokiner, inklusive tumornekrotiserende faktor- α og interferon- γ og har potentiel effekt ved behandling af artrit

Professor Klaus Bendtzen, overlæge Peter Riis Hansen, afdelingslæge Klaus Rieneck, og The Spironolactone/Arthritis Study Group*

H:S Rigshospitalet, Finsencentret, Institut for Inflammationsforskning, og Amtssygehuset i Gentofte, Kardiologisk Afdeling P

Resumé

Baggrund: Spironolacton (SPIR) har effekter på mange celletyper, nogle uafhængige af stoffets funktion som aldosteronantagonist.

Materiale og metoder: Vi undersøgte effekten af SPIR på ex vivo-aktiverede humane blodleukocytter ved genekspressionsanalyse (GeneChip 12.000 gener) og ELISA af pro- og antiinflammatoriske cytokiner. Sikkerhed og effekt af SPIR som antiinflammatorisk medikament undersøgtes derpå hos 21 patienter med artrit. Behandlingen blev givet i op til 22 mdr. i en dosis på 1-3 mg pr. dag.

Resultater og diskussion: In vivo-opnåelige koncentrationer af SPIR supprimerede transkriptionen af adskillige inflammatoriske cytokiner og hæmmede (70-90%) frigivelsen af tumornekrotiserende faktor- α , lymfotoksin, interferon- γ , granulocyt-makrofaq-

kolonistimulerende faktor og interleukin 6. Frigivelsen af disse cytokiner i fuldblod udtaget fra patienter med reumatoid artrit (RA), som fik 50 mg SPIR \times 2 daglig, blev også hæmmet. Farmakologisk brug af stoffet supprimerer således frigivelse af inflammatoriske cytokiner. Behandling med SPIR tolereredes generelt godt, og hos 16 (76%) blev der opnået positiv effekt. ACR20 eller bedre sås hos seks af ni patienter med RA, fire opnåede ACR70. Hos otte af ni børn med idiopatisk artrit blev der opnået positiv effekt af SPIR.

Konklusion: SPIR hæmmer frigivelse af patogenetisk betydningsfulde cytokiner og har positiv effekt hos patienter med kronisk artrit. Effekten som antiinflammatorisk medikament bør undersøges nøjere, idet SPIR-behandling synes rimelig sikker og økonomisk attraktiv sammenlignet med mange moderne antiinflammatoriske terapiformer.

Spironolacton (SPIR) har været anvendt i mere end 40 år til behandling af sygdomme i forbindelse med hyperaldosteronisme [1]. SPIR binder imidlertid ikke blot til mineralokorti-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | PARALLELPUBLIKATION

koidreceptorer (MR), hvilket bl.a. ses af antiandrogene bivirkninger under langtidsbehandling. Stoffet kan derfor tænkes at påvirke mange celletyper uafhængigt af bindingen til MR [1, 2].

Cytokiner er (glyko)proteiner, som er involveret i vækstprocesser og organismens respons på vævsskade, infektioner og andre sygdomme præget af immuninflammation [3, 4]. En af de klinisk mest betydningsfulde cytokiner, tumornekrotiserende faktor (TNF)- α , produceres af makrofager og T-lymfocytter i forbindelse med inflammatoriske processer [5]. TNF- α rekrutterer og aktiverer leukocytter gennem induktion af kemokiner og adhæsionsmolekyler på endotelceller og leukocytter. TNF- α inducerer også andre cytokiner med væsentlige funktioner ved inflammation, bl.a. interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-18 og granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF). Den patogenetiske betydning af TNF- α er dokumenteret ved talrige immuninflammatoriske tilstande, herunder kroniske artrit, inflammatoriske tarmsygdomme, type 1-diabetes mellitus, dissemineret sklerose, Guillain-Barrés syndrom m.fl. [5]. Hos patienter med reumatoid artrit (RA), juvenil idiopatisk artrit (JIA) og ankyloserende spondylit (AS) har behandlinger med neutraliserende anti-TNF- α -antistoffer og TNF-receptorkonstruktioner vist sig særdeles effektive [6-10].

Andre cytokiner spiller også en central rolle ved artrit. F.eks. er IL-1-receptorantagonist (IL-1Ra), som inhiberer effekten af IL-1 α /IL-1 β , og neutraliserende antistof mod interferon (IFN)- γ , effektive ved RA [11, 12].

Vi undersøgte derfor effekten af SPIR på in vitro-produktion af cytokiner. Anvendelsen af massiv genekspressionsanalyse, kombineret med kvantificering af cytokiner produceret af blodleukocytter, viste en markant suppression af adskillige inflammatoriske cytokiner. Fundet foranledigede en åben klinisk undersøgelse af SPIR som antiinflammatorisk medikament hos patienter med kroniske artrit.

Materiale og metoder

Præparation og stimulation af fuldblod og mononukleære celler fra blod

Genetiske undersøgelser

GeneChip-protokoller fra Affymetrix fulgtes [13, 14]. Mononukleære celler (MNC) blev præinkuberet med 100 μ M SPIR og derpå stimuleret med 0,1 mg/ml lipopolysakkarid (LPS) og 20 mg/ml phytohemagglutinin (PHA). Efter fire timer ved 37°C isoleredes cellerne, og total RNA blev udvundet og oprenset. Dobbeltstrenget cDNA blev syntetiseret og in vitro-transkriberet. Efter markering med biotin og fragmentering af de mærkede transkripter hybridiseredes disse til U95Av2 chips, hver indeholdende genekspressionsdata for ca. 12.000 humane gener. Efter 16 timers inkubering og vask kunne biotingerne med streptavidinkoblet phycoerythrin erkendes visuelt. Skanning og computeranalyse udførtes som tidligere anført [14].

Seks udvalgte gener, TNF- α , lymfotoksin (LT)- α , IFN- γ ,

osteopontin, IL-1 β og IL-6, analyseredes ved *realtime*-polymerasekædereaktion (PCR) med brug af CYBR Green teknologi [13].

Cytokininmålinger

Cytokiner kvantificeredes ved dobbelt eller triple sandwich-ELISA med anvendelse af monospecifikke kaninantistoffer eller monoklonale antistoffer [13].

Patienter

Inklusionskriterium var klinisk aktiv artrit, og følgende patienter indgik i en åben behandling med SPIR 1-3 mg pr. kg pr. dag: ni med RA, en med AS og artrit, en med Reiters syndrom og svær pustulosis plantaris, en med systemisk lupus med artrit og ni børn med JIA. De fleste patienter havde langvarig sygdom med ringe eller ingen effekt af konventionel behandling med *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs). Patienter, som blev behandlet med over 15 mg prednisolon daglig, som havde hypotension eller nyreinsufficiens, blev ekskluderet. Patienter på DMARDs/prednisolon skulle være på stabil dosering i mindst en måned før og efter start af behandling. Studiet var godkendt af Den Videnskabetiske Komité for København og Frederiksberg Kommuner. Effekten af SPIR bedømtes efter de af American College of Rheumatology (ACR) opstillede kriterier [15], og effekten hos børn med JIA bedømtes efter Giannini-kriteriet [16].

Resultater

Effekt af SPIR på genekspression i blodmononukleære celler

Omtrent 700 gener scorede signifikant nedreguleret, og omkring 600 scorede signifikant opreguleret i maksimalt aktive-rede MNC fire timer efter tilsætning af SPIR [13]. Det kraftigst nedregulerede af alle gener var et, som induceres efter behandling med IFN- γ . Transkripter for andre IFN- γ -inducerede gener nedreguleredes ligeledes. Andre kraftigt suppresserede gener inkluderede et antal gener for inflammatoriske cytokiner, herunder TNF- α , Fas-ligand (FasL), osteopontin, IFN- γ , GM-CSF, onkostatine M og IL-6. Transkripter for enkelte inflammatoriske cytokiner, bl.a. IL-1 α og IL-1 β , var enten upåvirkede eller nedreguleredes marginalt af SPIR. Gener for antiinflammatoriske cytokiner, f.eks. IL-1Ra, IL-10, IL-4 og *transforming growth factor*- β , var upåvirkede eller kun svagt suppresserede. Resultaterne var reproducerbare ved anvendelse af celler fra flere forskellige individer og ved brug af GeneChip U133A, som detekterer ca. 35.000 transkripter.

Anvendelse af *realtime*-PCR til kvantificering af udvalgte RNA-species gav altid fuld overensstemmelse med GeneChip resultaterne, bortset fra at SPIR også nedregulerede LT- α mRNA.

Effekt af SPIR på cytokinproduktion

(Figur 1) viser effekten af SPIR på in vitro-produktionen af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | PARALLELPUBLIKATION

cytokiner fra fuldblodskulturer. I alle tilfælde nedsattes frigivelsen af de cytokiner, hvis gener supprimeredes af SPIR (70-90% suppression). SPIR hæmmede ikke frigivelsen af IL-1 β , et monocyt/makrofagderiveret inflammatorisk cytokin. Det tyder på, at den suppressive funktion ikke kan tilskrives en generel cytotoxisk effekt af medikamentet, hvilket understøttes af viabilitetsstudier.

SPIR havde samme virkningsmønster ved tests af oprensede MNC fra humant blod [13].

Effekt af aldosteron og kanrenon på cytokinproduktion

Der fandtes ingen effekt af op til 100 μ M kanrenon, en ikke-sulfateret metabolit af SPIR, der som moderstoffet er en kompetitiv aldosteronantagonist, eller af op til 10 μ M aldosteron ca. 10.000 gange over det fysiologiske niveau [13]. Hverken kanrenon eller aldosteron havde effekt på SPIR-induceret suppression af cytokinproduktionen. Disse data tyder på, at den cytokinsuppressive effekt af SPIR er uafhængig af stoffets binding til MR.

Effekt af SPIR terapi på ex vivo-cytokinproduktion

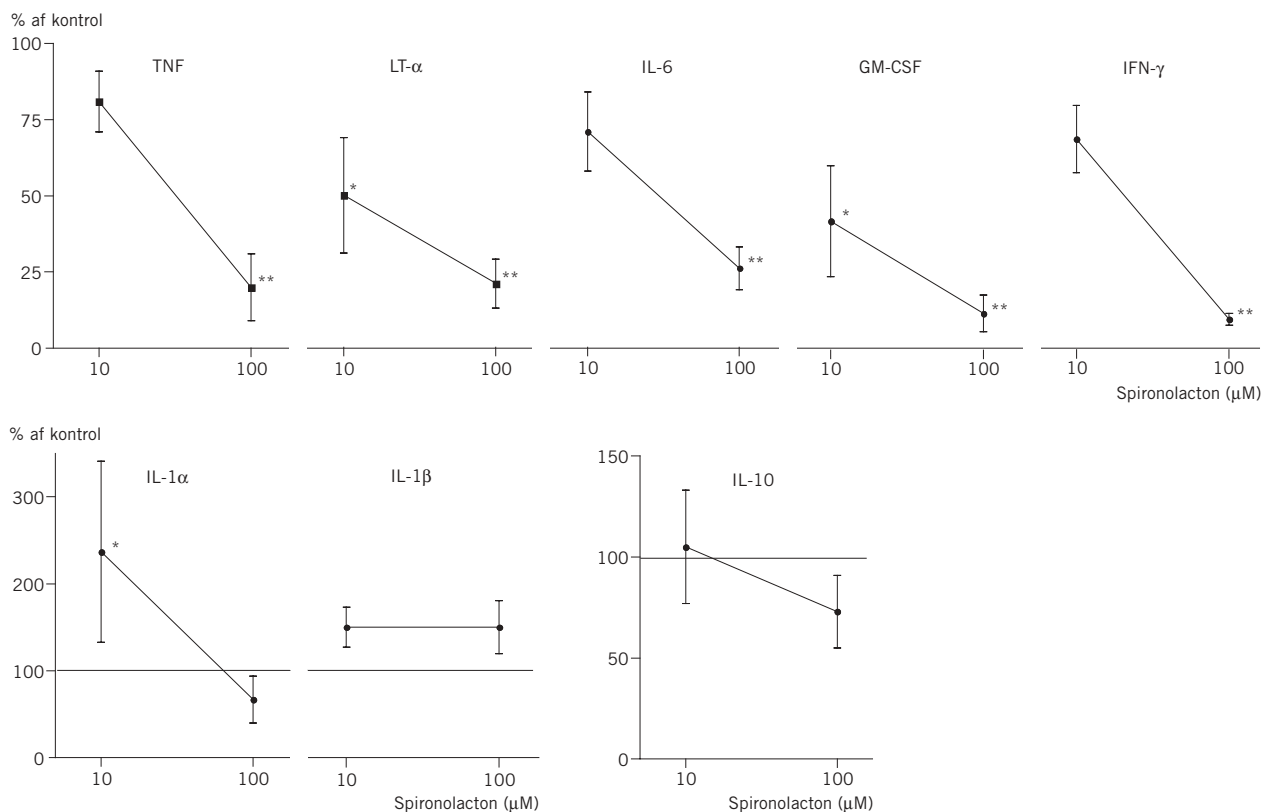
Blodleukocytter fra to patienter med RA behandlet med SPIR 50 mg \times 2 daglig i to uger producerede signifikant mindre

TNF- α , LT- α , IFN- γ , GM-CSF og IL-6 end leukocytter isoleret fra de samme patienter umiddelbart før SPIR-behandlingen [13].

Effekt af SPIR terapi ved artrit

(Tabel 1) viser, at hos 16 af 21 artritpatienter (76%) blev der opnået positiv effekt. ACR20 eller bedre fandtes hos seks af ni RA patienter (67%), oftest inden for 2-4 uger; ACR70 opnåedes hos fire (44%). Det er interessant, at der var komplet healing af en svær plantar pustulose hos en patient med Reiters syndrom. En patient med langvarig AS bedredes ikke selv efter dosisøgning til 200 mg SPIR pr. dag. Otte af ni patienter med JIA (89%) bedredes iht. Giannini-kriteriet.

SPIR tolereredes generelt godt, men stoffet seponeredes pga. svimmelhed hos to RA-patienter, der samtidig blev behandlet med methotrexat. Hyperkalæmi (S-kalium >5 mM) sås hos fire voksne (33%). Tre havde kun let forhøjelse, og to af disse opnåede ACR70 uden subjektive bivirkninger; den fjerde forværredes efter et initialt ACR20-respons. En patient fik kraftig hyperkalæmi og fik SPIR seponeret efter kun to ugers behandling. To kvinder klagede over menstruationsforstyrrelser. En patient behandledes med SPIR i 22 måneder uden bivirkninger.



Figur 1. Effekt af spironolacton på cytokinproduktion i fuldblod. Humant fuldblod blev fortyndet til 20% med medium RPMI 1640 og inkuberet med medikament eller medium alene. Efter 22 timer blev supernatanterne isoleret og testet for cytokiner ved ELISA. Resultaterne er vist som % af kontroller kultiveret parallelt med PHA+LPS, men uden medikament (middelværdi \pm SEM, n = 6). Asterisker markerer værdier signifikant forskellige fra kontroller (* p<0,05, og ** p<0,01, Students t-test). Koncentrationerne af cytokiner hos kontrolpersoner var: IL-1 α = 348 \pm 128, IL-1 β = 2588 \pm 1019, TNF = 1063 \pm 201, LT- α = 592 \pm 228, IFN- γ = 2550 \pm 357, GM-CSF = 2175 \pm 685, IL-6 = 10490 \pm 2737, IL-10 = 97 \pm 24 (pg/ml, middelværdier \pm SEM, n = 6).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | PARALLELPUBLIKATION

Tabel 1. Effekt af spironolacton behandling af patienter med kronisk artrit

Lidelse	n	Alder, år (spændvidde)	Sygdoms-varighed, år (spændvidde)	Anden behandling med DMARDS/ glukokortikoid (n)	SPIR-behandling (n)	Startaktivitet (spændvidde)	Effekt* (n; %)	Bivirkninger (n)
Reumatoid artrit	9	57 (43-77)	11 (2-30)	Leflunomid (2) Methotrexat (3) Anti-IL-6R, MRA/CHARISMA (1) Prednisolon (3)	50 mg × 2 (7) 100 mg × 2 (2) i op til 1 år ^b	Ømme led: 4-23 Hævede led: 1-11 Smertescoring: 19-80 Patient GA: 16-98 Læge GA: 9-76 Fysisk handicap: 0,25-2,4	ACR70 (4; 44) ACR30 (1; 11) ACR20 (1; 11) <ACR20 (1; 11) Udgået (2; 22) (hyperkalæmi)	Hyperkalæmi (3) Svimmelhed (2)
Andre artrit hos voksne En havde svær pustulosis palmoplantaris	3	54 (32-74)	14 (8-30)	Azathioprin (1) Prednisolon (1)	50 mg × 2 (1) 100 mg × 2 (2) i op til 8 måneder	Ømme led: 3-5 Hævede led: 6-13 Smertescoring: 23-30 Patient GA: 24-71 Læge GA: 20-44 Fysisk handicap: 0,25-1,35	ACR70 (2; 67) <ACR20 (1; 33) Heling af pustler	Menstruationsforstyrrelse (1)
Juvenil idiopatisk artrit	9	12 (9-19)	6 (1-9)	Methotrexat (7) Anti-TNF, etanercept (2) Prednisolon (7)	2-3 mg/kg/dag i op til 5 måneder (9)	Ømme led: 2-21 Smertescoring: 10-80 Patient GA: 10-60 Læge GA: 30-80 CHAQ: 0,2-1,2	Bedring (8; 89) Uændret (1; 11)	Menstruationsforstyrrelse (1)

a) Effekt blev evalueret ud fra American College of Rheumatology (ACR)-kriteriet og for patienter med JIA ud fra Giannini-kriteriet.

b) Henholdsvis to og tre uger for de to udgåede patienter.

CHAQ: *Children's health assessment questionnaire*, DMARDS: *disease-modifying antirheumatic drugs*, GA: *global assessment*, n: antal patienter.

Diskussion

SPIR administreres oralt i doser til voksne på 25-200 mg pr. dag. Absorptionen fra tarmen er næsten fuldstændig, og SPIR og metabolitten, 7 α -thiomethylspironolacton, når serumniveauer på 1-2 μ M 1-4 timer efter indtag [17]. Da mere end 90% af SPIR og stoffets umiddelbare metabolitter bindes til plasmaproteiner, blev total (frit og proteinbundet) SPIR-koncentrationer på 10-100 μ M skønnet relevante i forbindelse med in vitro-studierne.

Den suppressive effekt af SPIR på in vitro-transkriptionen af flere inflammatoriske cytokiner, inkl. TNF- α , IFN- γ og GM-CSF, og ringe effekt på antiinflammatoriske cytokiner lader formode, at SPIR har antiinflammatorisk potentiale. Dette understreges af stoffets hæmning af cytokinproduktion i blodceller ex vivo (dvs. i blodceller fra patienter behandlet med farmakologiske doser af SPIR).

SPIR-metabolitten kanrenon havde ingen effekt på cytokinproduktionen. Da kanrenon ligesom moderstoffet fungerer som aldosteronantagonist via binding til MR, må man formode, at den cytotoxic suppressive effekt af SPIR næppe skal relateres til bindingen til MR.

Den suppressive effekt af SPIR på adskillige inflammatoriske cytokiner er sandsynligvis af klinisk interesse. F.eks. tillægges TNF- α en central rolle ved visse autoimmunsygdomme, hjerte-kar-sygdomme, astma, sepsis og komplikationer efter vævstraumer og kirurgi. TNF- α som patogenetisk faktor er ikke mindst veldokumenteret ved adskillige immuninflammatoriske sygdomme, herunder RA, JIA, psoriasis med/uden artrit, inflammatoriske tarmsygdomme, hjertesvigt og arteriosklerose [3, 4, 9, 18-20].

Da SPIR hæmmede produktionen af næsten alle cytokiner, som regnes af patogenetisk betydning ved RA og JIA, indled-

tes et åbent studie af effekten af SPIR hos patienter med svært traktable artritlidelser. Dette første kliniske studie af SPIR som antiinflammatorisk medikament viste, at stoffet tolereredes godt, og at der hos de fleste patienter indtrådte subjektiv, objektiv og biokemisk bedring i sygdomsaktiviteten. Vi finder det derfor af betydning at fortsætte undersøgelserne af SPIR og SPIR-analogers potentiale som antiinflammatoriske medikamenter. Sådanne undersøgelser bør inkludere fase III-undersøgelser af SPIR ved immuninflammatoriske sygdomme, idet SPIR som anført hæmmer produktionen af flere cytokiner, som menes af patogenetisk betydning ved disse sygdomme. Mange års klinisk erfaring med brugen af stoffet ved andre sygdomme viser, at medikamentet kan administreres over lange perioder, og SPIR eller en SPIR-analog kan derfor vise sig at blive et økonomisk attraktivt alternativ til andre antiinflammatoriske terapiformer.

Korrespondance: *Klaus Bendtzen*, Institut for Inflammationsforskning, Finsen-centret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: kben@mail.dk

Antaget: 2. august 2004.

Acknowledgements: The excellent work of *Marianna Thomsen* and *Lone Bredahl* is gratefully acknowledged. The study was supported by the Danish Rheumatism Association and The Danish Biotechnology Program.

*) Overlæge *Søren F. Sørensen*, overlæge *Henrik Nielsen*, overlæge *Marianne Schou*, overlæge *Henrik Skjødt*, overlæge *Søren Jacobsen*, afdelingslæge *Susan M. Nielsen* & overlæge *Niels D. Peters*.

This is an abbreviated version of an article first published in *Clinical and Experimental Immunology* 2003;134:151-8, Blackwell Publishing Ltd. Reproduced with permission from the publisher.

Litteratur

- Doggrell SA, Brown L. The spironolactone renaissance. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10:943-54.
- Sorrentino R, Autore G, Cirino G et al. Effect of spironolactone and its metabolites on contractile property of isolated rat aorta rings. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;36:230-5.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | KASUISTIK

3. Feldmann M, Brennan FM, Maini R. Cytokines in autoimmune disorders. *Int Rev Immunol* 1998;17:217-28.
4. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345:340-50.
5. O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. *Nature Rev Immunol* 2002;2:37-45.
6. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor a (CA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994;344:1105-10.
7. Moreland LW, Baumgartner SW, Schiff MH et al. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1997;337:141-7.
8. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594-602.
9. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med* 2000;342:763-9.
10. Gorman JD, Sack KE, Davis JC, Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002;346:1349-56.
11. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41:2196-204.
12. Sigdini YA, Loukina GV, Skurkovich B et al. Randomized, double-blind trial of anti-interferon-g antibodies in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2001;30:203-7.
13. Bendtzen K, Hansen PR, Rieneck K et al. Spironolactone inhibits production of proinflammatory cytokines, including tumor necrosis factor a and interferon-g, and has potential in the treatment of arthritis. *Clin Exp Immunol* 2003;134:151-8.
14. Rieneck K, Bovin LF, Josefsen K et al. Massive parallel gene expression profiling of RINm5F pancreatic islet b-cells challenged with interleukin-1b. *APMIS* 2000;108:855-72.
15. Felson DT, Anderson JJ, Boers M et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:727-35.
16. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1202-9.
17. Overdiek HW, Merkus FW. The metabolism and biopharmaceutics of spironolactone in man. *Rev Drug Metab Drug Interact* 1987;5:273-302.
18. van Deventer SJ. Review article: targeting TNF α as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease—the mechanisms of action of infliximab. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13(Suppl 4):3-8.
19. Mease PJ, Goffe BS, Metz J et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
20. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-43.

Uventede MR-fund hos patienter med iskias

Overlæge Joan Solgaard Sørensen, fysioterapeut Hanne B. Albert & professor Claus Mannich E

RygForskningscentret, Rygcenter Fyn, Sygehus Fyn Ringe og Syd-dansk Universitet

I en gruppe bestående af 187 patienter med iskias blev der ved MR-skanning gjort fem uventede fund, som vi kort vil præsentere her. Patienterne blev inkluderet konsekutivt i perioden fra november 2001 til januar 2003 som led i et ph.d.-projekt [1]. De var alle henvist fra primærsektoren. Inklusionskriterierne var som følger: 1) smerter fra lænd udstrålende til knæ-niveau eller derunder, 2) varighed 4-52 uger og 3) smerteintensitet på mere end eller lig med tre målt på en elleve-boksskala [2].

Ved inklusionen blev der gennemført en grundig kliniske undersøgelse, jf. Copenhagen and Odense Back Research Association (C:O:B:R:A) [3], som også er basis for den kliniske undersøgelse i Dansk Discusbase. De patienter, der opfyldte inklusionskriterierne, fik umiddelbart herefter udført MR-skanning i en åben lavfeltscanner (Siemens, Open Viva, 0,2 Tesla) med sagittale og aksiale T1- og T2-vægtede sekvenser.

Sygehistorier

I. Patienten var en 29-årig mand med femmånedervarende lændesmerter med udstråling til lateralsiden af venstre femur, anteriorsiden af crus og ud over foden. Objektivt fandtes der

positiv strakt-benløft-test (SBT), svækket venstre akillesrefleks og grad 4-kraftnedsættelse over dorsifleksorerne på foden, men ellers ingen neurologiske udfald. En MR-skanning viste en stor intradural tumor umiddelbart neden for conus. Patienten genvandt normal kraft i foden og blev smertefri efter en operation, hvor der blev fjernet et benignt schwannom.

II. Patienten var en 42-årig kvinde med enmånedervarende lændesmerter og udstrålende smerter til laterale siden af højre underekstremitet helt ned i foden. Objektivt fandtes der positiv SBT på højre side, svækket højre akillesrefleks og grad 4-kraftnedsættelse over dorsifleksorerne på foden. En MR-skanning viste en intradural tumor, der udfyldte hele durasækken i transversalplanet ud for tredje intervertebralrum. Patienten blev smertefri efter en operation og genvandt normal kraft i foden. En histologisk undersøgelse viste et benignt schwannom.

III. Patienten var en 54-årig mand med tremånedervarende lændesmerter med udstråling til bagsiden og lateralsiden af crus. Ved en objektiv undersøgelse blev der påvist negativ SBT og let øgede dybe senereflekser. En MR-skanning viste en stor intradural tumor lige neden for conus. Patienten blev smertefri efter en operation, hvor der blev fjernet et benignt schwannom.

IV. Patienten var en 52-årig mand med tomånedervarende, svære lændesmerter og udstrålende smerter til posterolateralsiden af venstre underekstremitet til ankelniveau. Patienten havde ingen kendt primærtumor. Objektivt blev der fundet positiv SBT, let øget akillesrefleks og grad 4-kraftnedsættelse over dorsifleksorerne på foden. En MR-skanning viste meta-