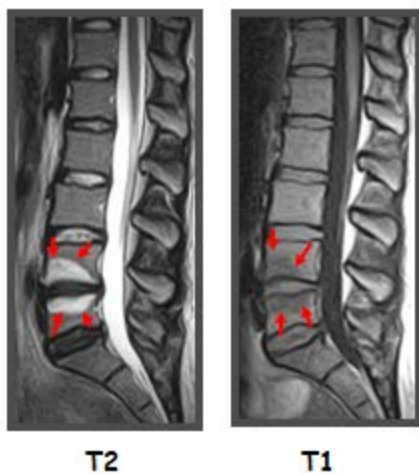


Hvordan er evidensen for brug af antibiotika i behandlingen af patienter med Modic type 1-forandringer og lænderygsmærter?



Almen medicinsk forskningstræning Hold 37
Speciallægeuddannelsen i Almen Medicin

Mie Voss Jensen
Sami Hedegaard
Tor André Liane

Vejleder: Annemette Bondo Lind

Indholdsfortegnelse

Abstract	3
Background:.....	3
Methods/design:	3
Results:.....	3
Conclusion:	3
Introduktion.....	4
Hvad er Modic-forandringer?	4
Metoder	5
Resultater	5
Pilotstudie af Albert et al.....	5
Randomiseret dobbeltblindet undersøgelse af Albert et al.	7
Randomiseret undersøgelse af Al Falahi et al.	12
Et retrospektivt case-serie af Gupta et al.	14
Diskussion.....	16
Perspektivering.....	20
Konklusion	20
Ny forskning på vej	21
Referencer	22

Abstract

Background:

Lower back pain is an overriding condition within the field of general practice, and furthermore the condition results in a heavy socio-economical load. Modic changes in the spine are closely related to lower back pain [1].

The aim of this study was to review the existing literature on antibiotic treatment in patients with Modic type 1 changes and lower back pain.

Methods/design:

A literature review.

Results:

We were able to find four studies concerning the exact topic. We have found two RCT-studies, one retrospective case series, and one uncontrolled pilot-study. Three studies, two of which were RCT's, proved statistic significant improvement in their respective primary outcomes. Both RCT's even showed a tendency of a dosis-respons relationship.

Outcome measurements: Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) and Lower back pain Rating Scale (LBP).

However, only one of the studies was well designed. One was an uncontrolled pilot study, and the last two were small studies with severe flaws, causing confounding and a great amount of bias.

Conclusion:

Though three of four studies showed statistic significant improvement in their outcomes, antibiotic treatment of patients with Modic type 1-changes and lower back pain cannot be recommended based on our current knowledge on the area. More research on the nature of Modic changes and its treatment is required.

Introduktion

Kroniske lænderygmerter er en hyppig forekommende tilstand med betydelige socioøkonomiske konsekvenser og med begrænsede behandlingsmuligheder.

I løbet af de seneste 10 år har man i almen praksis mødt patienter, der har efterspurgt antibiotikabehandling af lænderygmerter efter, at de har hørt om Modicklinikken på Fyn [8]. Der har i de danske medier været omtale af pågældende klinik og dennes stifter og ejer, fysioterapeut Hanne Albert, der i et videnskabeligt studie har vist effekt af at behandle en særlig type lænderygmerter med antibiotika. På denne baggrund fandt vi det interessant at undersøge evidensen for antibiotikabehandling af pågældende lænderygmerter, samt diskutere, om der er videnskabelig baggrund for at tilbyde denne behandling til patienter i almen praksis.

Hvad er Modic-forandringer?

Modic-forandringer er en radiologisk diagnose, der påviser vertebrale knoglemarvsforandringer/læsioner, der visualiseres ved brug af MR-scanningsteknik [1]. Her påvises signalforandringer af forskellig intensitet. Dermed kan Modic-forandringer underinddeles i hhv. Modic 1-3 forandringer. Modic-forandringer er pr. se en eksklusionsdiagnose, da man skal udelukke sygdomme som malignitet, akutte infektioner og seropositiv reumatisk sygdom.

De forskellige Modic-forandringer er muligvis forskellige stadier af samme patologiske proces, da Modic 1 forandringer kan udvikle sig til Modic 2 og 3-forandringer og omvendt [1].

Det histopatologiske billede af Modic-forandringer viser inflammation, øget knoglemetabolisme og fibrose [1].

De kendte risikofaktorer for at udvikle Modic-forandringer er: diskus/endeplade-læsion, rygning, aldring, mandligt køn, vægtbelastning og genetik.

Modic-forandringer er højprævalente hos patienter med lænderygmerter med en median prævalens på 43% sammenlignet med 6% i baggrundsbefolkningen.

Modic-forandringer er ofte associeret med diskus degeneration og diskusprolaps. Ved disse tilstande bliver immunforsvaret aktiveret og leder til en inflammatorisk tilstand enten ved en okkult diskit eller autoimmunitet, der skønnes at give Modic-forandringer.

Ætiologien for en okkult diskit kan forklares med det anaerobe miljø omkring diskus og tilstrømning af bakterier ved diskusskade. Dette muliggør en opportunistisk infektion med lavvirulente bakterier fx. *Propionibacterium acnes* [1-3]. Ved patienter med diskusprolaps hvor der er påvist en

diskusinfektion med disse lavvirulente bakterier er der øget forekomst af Modic-1 forandringer sammenlignet med patienter, hvor der ikke er fundet diskusinfektion hhv. 80% vs 44% [1].

Metoder

Vi har forsøgt at klarlægge evidensen for brug af antibiotika ved lænderygsmerter med Modic type 1-forandringer ved at foretage et litteraturstudie. Da emnet er meget sparsomt belyst i forskningslitteraturen, har vi lavet en gennemgang af den eksisterende litteratur på området.

Vi har brugt følgende søgeord: "Modic type 1", "Modic" og "Antibiotic treatment".

Vi har brugt følgende søgemaskiner: Pubmed, Google scholar og Clinicaltrials.gov.

Der er udelukkende fokuseret på engelsksprogede artikler.

Vores første søgning i pubmed resulterede i 3 studier, hvoraf det ene er et pilotstudie [2].

Derudover en norsk studieprotokol [6], samt flere videnskabelige artikler, der refererer direkte til studiet af Albert et al.[3].

I et forsøg på at udvide grundlaget for en bedre gennemgang, søgte vi bredere i Google scholar med samme søgekriterier, og fandt endnu et studie af Al-Falahi et al [4].

Dermed har vi inkluderet samtlige engelsksprogede studier, som vi har formået at finde, omhandlende antibiotisk behandling af Modic-forandringer og lænderygsmerter.

Vi har analyseret undersøgelsernes design og resultater, sammenlignet og diskuteret dem, hvorefter vi afslutningsvis konkluderer på baggrund af den gennemgåede litteratur.

Resultater

Pilotstudie af Albert et al.

Albert et al.'s studie er publiceret i 2008 [2]. Studiepopulationen er taget fra en forudgående RCT hvor to konservative behandlingsmodaliteter blev afprøvet ved diskuspatienter (n=166). Forud for inklusionen blev der lavet en MR-scanning.

Inklusionskriterier: Modic 1-forandringer ved en diskusprolaps og lænderygsmerter.

Eksklusionskriterier: Allergi overfor antibiotika, aktuelt inficeret eller hvis pt. afstod for at tage antibiotika.

Af de 166 patienter, der tidligere havde deltaget i et randomiseret kontrolleret studium med aktiv konservativ behandling, blev 37 patienter, der alle havde Modic type 1 forandringer og lænderygsmerter, inviteret til at indgå i et interventionsstudium med antibiotikabehandling. 3 patienter ønskede ikke langvarig antibiotikabehandling. 1 fik spontan bedring og 1 patient var "lost to follow-up". Af de 32 patienter, der blev indrullet i undersøgelsen, måtte 3 udgå grundet svær diarrè som bivirkning til antibiotikaen. Patienterne blev observeret i en gennemsnitlig periode på 9 måneder inden opstart af antibiotika for at vurdere spontan udvikling i RMDQ (Roland Morris Disability Questionnaire, som er et mål for funktionsevnen ved hjælp af et spørgeskema).

Man fandt en tendens til at denne steg i løbet af disse 9 måneder, hvorefter den faldt efter opstart af behandling.

I alt 29 patienter gennemførte behandlingen med amoxicillin/clavulansyre (500mg/125mg) x 3 dagligt i 90 dage.

Ved baseline, behandlingsophør og follow-up efter ca. 11 mdr. fik alle patienter en klinisk undersøgelse og udfyldte spørgeskemaer. Blodprøver blev taget ved baseline og behandlingsophør. Primære outcomes: Global perceived effekt - (mål for bedring i almen tilstand), Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) - (mål for funktionsevne), Self-Perceived Function Scale, days with LBP (low-back pain), LBP Rating Scale - (mål for lænderygsmerter), og blodprøver.

Man fandt ved undersøgelsen en betydelig signifikant bedring på alle parametre (tabel 1). En reduktion på minimum 30% på RMQ defineres i studiet som en klinisk betydelig bedring. Dette skete for 2/3 af patienterne. Blodprøverne viste ingen dynamik (dog blev laboratorieanalyserne for enkelte af blodprøverne ændret i forløbet - Dette var forfattergruppen opmærksom på).

Variable	Baseline	End of treatment	Follow-up	Significant difference between baseline and long-term follow up
Patient-specific function scale (n = 28)	14	21	21	p<0.001
Scale 0-30 (30 is best)	10.5-18.5	17.5-24.5	13-25	
Days with low-back pain during the last 100 days (n = 27)	100	35	20	p<0.001
Scale 0-100 (0 is best)	25-100	7-35	10-84	
low-back pain (n = 29)	9	5	5	p<0.001
Scale 0-30 (0 is best)	6-15	1.5-9.5	2.5-12	
Roland Morris Questionnaire (n = 29)	8	4	5	p<0.001
Scale 0-23 (0 is best)	4.5-13.5	0.5-9	1-10	

The median scores at baseline, at end of treatment, and at long-term follow-up a mean of 10.8 months after end of treatment are presented (median and 25th and 75th percentiles).

Tabel 1

Randomiseret dobbeltblindet undersøgelse af Albert et al.

Albert et al.'s studie er publiceret i 2013, og er en dobbeltblindet RCT, udført på Rygcenter Odense [3]. Patienterne er rekrutteret fra 2 mindre rygcentre, der ikke er yderligere specificeret. Totalt er 162 patienter inkluderet i studiet.

Inklusionskriterier: Personer med alder 18-65 år, MR-verificeret Modic type 1 forandringer efter discusherniering i L3-S1 indenfor 6-24 måneder og lænderygsmærter defineret i sværhedsgrad ud fra scoreskala i mere end 6 måneder. Både kirurgisk og konservativt behandlede patienter blev inddraget, dette uagtet iskias og neuropatiske smerter.

Eksklusionskriterier: Patienter med allergi over for antibiotika, gravide og ammende, samt patienter med verserende retssager.

Randomiseringen til 4 grupper blev udført af hospitalsapoteket på Odense Universitetshospital via en computergenereret liste. Der var dobbeltblinding indtil efter den sidste patients 1-års follow-up. Interventionsgruppen bestod af to undergrupper, der begge blev behandlet med amoxicillin/clavulansyre hhv 500/125mg 3 gange dagligt i 100 dage – samme varighed som ved postoperativ discit, og dobbeltdosis amoxicillin/clavulansyre 500/125mg 2 styk 3 gange dagligt i 100 dage. Valg af antibiotika er foretaget på baggrund af konference med 3 uafhængige eksperter i infektionsmedicin.

Der var to placebo grupper, der fik tabletter identiske med ovenstående, men bestående af calciumcarbonat med hhv. 1 tablet 3 gange dagligt og 2 tabletter 3 gange dagligt.

Patienterne blev opfordret til ikke at modtage anden behandling for rygsmerterne ud over mild analgetika.

Patienterne gennemgik ved baseline og 1 års follow-up objektiv undersøgelse, fik foretaget blodprøver og MR-scanning og besvarede spørgeskema. Ved end of treatment besvarede patienterne ligeledes et spørgeskema vedrørende symptomer.

Primære outcomes blev målt i sygdomsspecifik funktionsnedsættelse i form af et spørgeskema; Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) og lænderygsmærter i form af Lower Back Pain Rating Scale (LBP).

Definition på klinisk betydelig ændring var bestemt til en reduktion på 30% af RMDQ-baseline score og 2 LBP ratingskala points.

Sekundære outcomes var almentilstand, bensmerter, timer med smerter over de seneste 4 uger, livskvalitet målt ved "EQ-5D termometer", antal dage med sygefravær, gener ("bothersomeness"),

konstante smerter, MR-Modic-graduering (udbredelse/volumen af forandringerne), og blodprøvesvar.

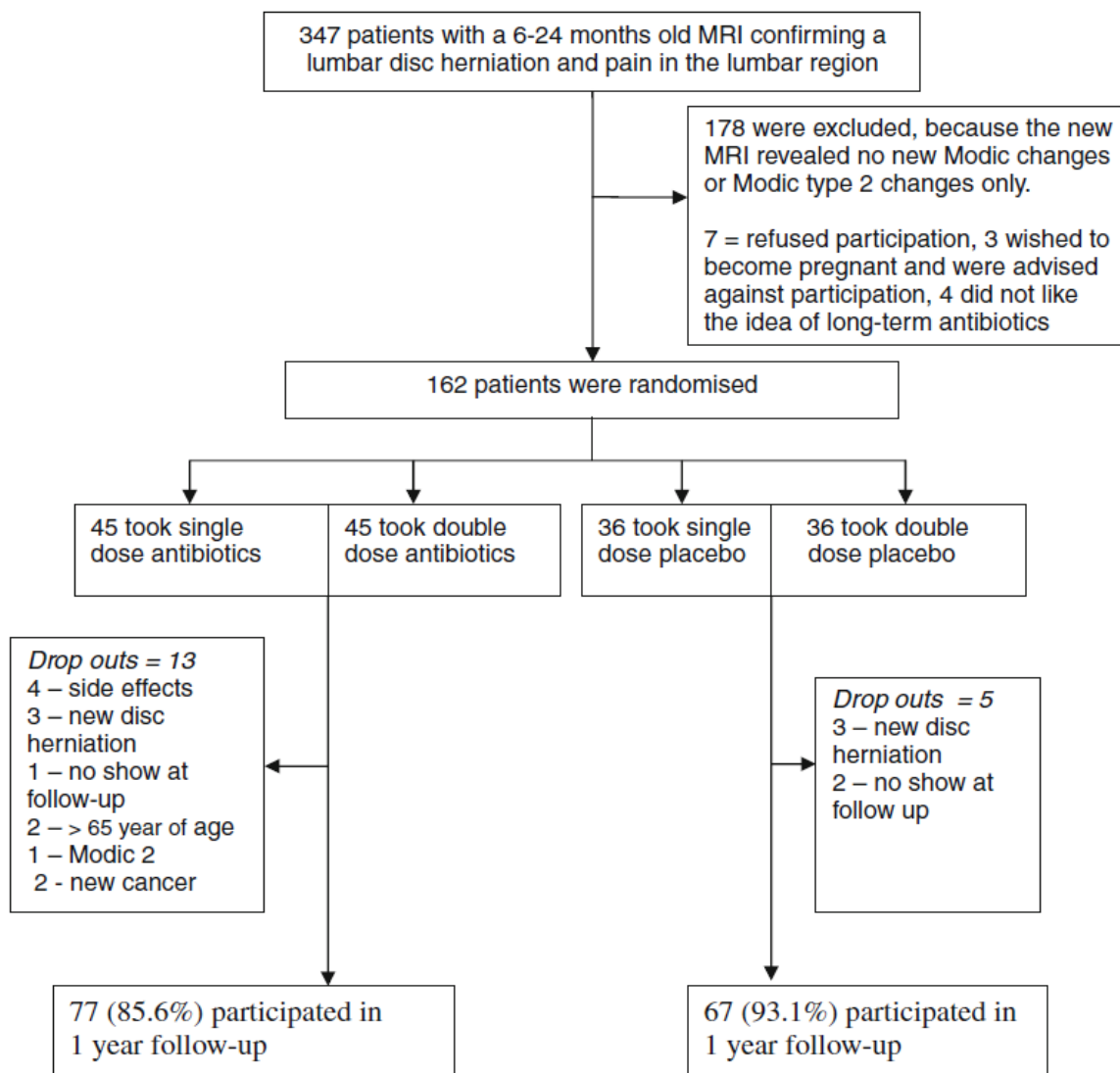
Man har beregnet at en sample size på 65 patienter i hver gruppe vil være tilstrækkelig til at kunne påvise en statistisk signifikant forskel mellem interventions -og kontrolgruppen.

Derudover blev der på foranledning af de danske sundhedsmyndigheder pålagt en dosis-respons del til studiet, som blev imødekommet af forskningsgruppen.. Men idet studiet ikke var designet til dette formål, er dette ikke adækvat undersøgt.

Statistiske beregninger blev udført af en uafhængig og blindet professor i statistik ved Aalborg Universitet. Data blev analyseret med statistiske tests og justeret med hensyn til køn og alder. Alle patienter blev analyseret jævnfør deres intention-to-treat gruppe.

90,7 % af de inkluderede patienter gennemførte end-to-treatment spørgeskema, og 88,9% gennemførte 1 års-follow-up. Studieflovet fremgår af figur 1.

Der var ingen signifikant forskel på køn og alder mellem de, der gennemførte undersøgelsen, og de der faldt fra. Dog var der flere rygere blandt dem, der blev lost to follow-up.



Figur 1

Baseline karakteristika er ligeligt fordelt mellem grupperne, fraset fordelingen af størrelsen på Modic-forandringerne, hvor placebogruppen havde signifikant flere små forandringer, hvor kun endepladen var involveret.

	Antibiotic baseline n = 90	Antibiotic 100 days n = 76	Antibiotic 1-year follow-up n = 77	Placebo baseline n = 72	Placebo 100 days n = 67	Placebo 1-year follow-up n = 67	p value for difference between placebo and antibiotic groups at 1-year follow-up
Disease-specific disability-RMDQ Median [lower; upper quartile]	15.0 [11; 18]	11.5 [7; 14]	7.0 [4; 11]	15.0 [12; 18]	14.0 [11; 18]	14.0 [8; 18]	0.0001
Back pain (0-10) Median [lower; upper quartile]	6.7 [5.3; 7.7]	5.0 [2.7; 6.7]	3.7 [1.3; 5.8]	6.3 [4.7; 8]	6.3 [3.7; 7.7]	6.3 [4; 7.7]	0.0001
Leg pain (0-10) Median [lower; upper quartile]	5.3 [2.3; 7]	3.0 [1; 5.7]	1.7 [0; 4.2]	4.0 [1; 7]	4.3 [1; 7]	4.3 [1; 6.3]	0.0004
Number of hours with back pain Median [lower; upper quartile]	448 [364; 448]	180 [16; 136]	64 [4; 280]	448 [392; 448]	200 [28; 392]	448 [224; 448]	0.0001
Days with sick leave last year Mean SD	51.0 92	*	18.9 61	42.0 80	*	45.4 90	0.064
Bothersomeness scale (0-10) Median [lower; upper quartile]	7 [6; 8]	*	3 [2; 5]	8 [5; 9]	*	6 [4; 8]	0.0001
EQ-5D (1-100) 100 is best Thermometer Median [lower; upper quartile]	59 [40; 70]	65 [40; 79]	75 [54; 90]	60 [40; 75]	60 [40; 75]	60 [39; 74]	0.0014
General improvement in %	*	*	39 SD 38.4	*	*	1.8 SD 31.7	0.0001

* The measurement was not obtained at 100 days follow-up

Tabel 2

Man fandt ved undersøgelsen statistisk signifikant bedring i de fleste outcomes. (Tabel 2), med undtagelse af antal dage med sygefravær det seneste år. Endvidere fandt man klinisk signifikant bedring ved LBP og RMDQ i interventionsgruppen.

Patienterne angav gradvis bedring, samt at denne for de flestes vedkommende, indtraf efter 6-8 ugers behandling. Bedring fortsatte for enkelte helt til 1-års follow-up.

	Antibiotic baseline n = 90	Antibiotic 1-year follow-up n = 77	Placebo baseline n = 72	Placebo 1-year follow-up n = 67	P value for difference between placebo and antibiotic groups at 1-year follow-up
Had low back pain	100 %	67.5 %	100 %	94.0 %	0.0001
Had constant pain	75.3 %	19.5 %	73.1 %	67.2 %	0.0001
Had disturbed sleep at night due to pain	74.0 %	29.9 %	76.1 %	61.2 %	0.001
Had pain during the Valsalva maneuver	75.3 %	41.6 %	71.6 %	56.7 %	0.05
Had pain during active flexion of the lumbar spine	96.1 %	49.4 %	100 %	83.6 %	0.0001
Had pain during active extension of the lumbar spine	87.0 %	51.9 %	86.6 %	74.6 %	0.005
Positive cranial compression test	36.4 %	19.5 %	35.8 %	34.3 %	0.044
Had pain during springing test	92.2 %	55.8 %	94.0 %	77.6 %	0.006
Consulted a doctor the follow-up year due to back pain		23.4 %		41.8 %	0.002
Compliance consuming 95-100 % of all tablets		94.8 %		94.0 %	NS
Observed volume volume 1, minute size	16	29	31	24	0.05
Observed volume volume 2-4, moderate/large size	126	113	99	96	0.07

Tabel 3

Ved 1 års follow-up (tabel 3) var der i hver gruppe 10 patienter, hvor Modic-forandringerne var forsvundet. Der fandtes også en signifikant reduktion af volumen af Modic-forandringer i interventionsgrupperne, dette fandt man ikke i placebogruppen (Tabel 3, rød ring).

Man fandt tendens til dosis-respons i form af, at den dobbelte dosis havde større positiv effekt på outcomes end singledosis.

For at opnå klinisk betydelig ændring i funktionsevne (RMDQ) var number needed to treat i singledosisgruppe 4,0 (95% CI 2.1 -11.8) og var for dobbeltdosisgruppen 3,0 (95% CI 1,9-5,8).

Flere havde utilsigtede bivirkninger i form af gastrointestinale symptomer i testgruppen end i placebogruppen (65% ift. 23%).

Der blev ikke observeret forskelle i bivirkninger ved singledosis-gruppen i forhold til dobbeltdosis-gruppen.

Randomiseret undersøgelse af Al Falahi et al.

Al Falahi et al. publicerede i 2014 et studie i et irakisk tidsskrift [4].

Det er et RCT-studie, hvor en kohorte følges over 3 måneder. Deltagerne blev inddraget fra Ortopædkirurgisk afdeling i Bagdad.

Inklusionskriterier: Personer af begge køn i alderen 18-65 år, med påvist discusprolaps indenfor de seneste 6-24 måneder, samt Modic 1-forandringer i relation til denne prolaps påvist ved MR-scanning. Derudover lænderygsmerter i mere end 6 måneder defineret i sværhedsgrad ud fra scoreskala og relateret til L1-L5.

Eksklusionskriterier: Gravide, ammende, kvinder der planlagde graviditet, nyresygdom samt radikulære (udstrålende) smerter. Operationskandidater blev også ekskluderet, dette fremgår dog kun af diskussionsafsnittet.

Ved baseline blev der foretaget en objektiv undersøgelse af læge, testpersonerne fik foretaget blodprøver og havde forud fået foretaget MR. Endvidere besvarede testpersonerne spørgeskema omhandlende funktionsevne (RMDQ), og skulle kategorisere deres smerter vha. LBP rating scale. Disse parametre defineres ikke yderligere.

Definitionen på en klinisk betydelig bedring var 30% reduktion af et patients baseline-score på RMDQ og fald på 2 LBP rating scale points.

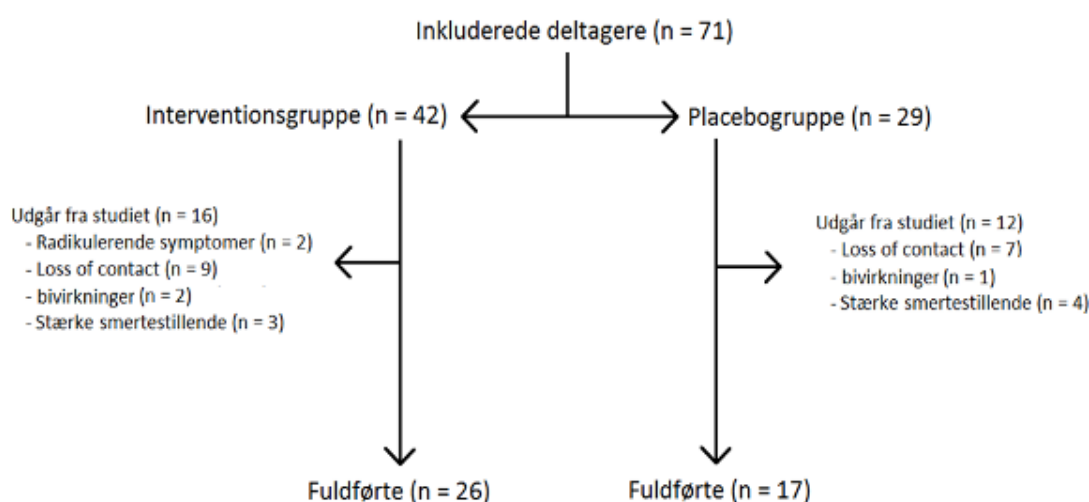
Testpersonerne blev fulgt op 1 gang ugentligt de første 2 uger, herefter en gang månedligt med en rygundersøgelse samt spurgt til compliance, bivirkninger og "any improvement reported by the patient" ved hvert opfølgende besøg. Follow-up skete efter 3 måneder ved end-to-treat med objektiv rygundersøgelse, spørgeskema, scoring af smerter og blodprøver. Der blev ikke foretaget MR ved forsøgets afslutning med den begrundelse, at det var for tidligt at se ændringer i Modic-forandringer på scanning.

Interventionsgruppen fik antibiotika i form af tablet amoxicillin/clavulansyre (500/125mg) to gange dagligt i 100 dage. Kontrolgruppen fik placebo i form af tablet calciumcarbonat, den nøjagtige dosering ikke angivet.

Testpersonerne blev randomiseret i 2 grupper. Interventionsgruppe (n=42) og kontrolgruppe (n=29). Randomiseringsprocessen er ikke angivet.

Ved baseline var alle variable angiveligt ligeligt fordelt. Der er ikke nævnt yderligere variable, ex kroniske lidelser, livsstilsfaktorer eller tidligere operationer.

Populationen bestod af 54% kvinder og 46% mænd. Gennemsnitsalder var 49,2, fordelingen heraf er ikke beskrevet. Interventions -og kontrolgruppen havde lost to follow-up på hhv 38% og 41% (figur 2). Man observerede ikke forskel i køn og alder mellem deltagerne og dem der blev lost to follow-up. Dog fandt man signifikant flere unge i arbejde blandt de frafaldne, dette er ikke yderligere beskrevet.



Figur 2

Man fandt ved studiet, at der var bedring i symptomerne ved interventionsgruppen for begge outcomes. 10 ud af 26 patienter i interventionsgruppen (38%) havde en bedring på mere end 30% jf. RMDQ og en reduktion i LBP rating score på 2 dvs. klinisk og statistisk signifikant bedring. Ved placebo-gruppen var der 4 ud af 17 patienter, der oplevede bedring på 6-13%. P-værdien angivet til 0,5, og er dermed ikke signifikant.

Et retrospektivt case-serie af Gupta et al.

Gupta et al. publicerede dette studie i 2017. Dette er et retrospektivt studie på 11 patienter rekrutteret fra 3 centre i Canada [5].

Inklusionskriterier: Patienter mellem 18-70 år, lænderygssmerter og/eller bensmerter i minimum 6 mdr, mild/moderat påvirkning af funktionsevnen, Modic 1-forandringer med relateret diskusprolaps. MR-scanning inden for det seneste år, inadækvat respons på standard fysioterapi og anti-inflammatorisk behandling gennem 3 mdr. Studiet tillod et mix af Modic-forandringer med dominans af Modic 1-forandringer.

Eksklusionskriterier: Psykiatrisk comorbiditet, Mangelfuld follow-up, allergi for antibiotisk behandling, nyresygdom, graviditet og amning.

Interventionen bestod i 90 dages behandling med tablet amoxicillin/clavulansyre (500mg/125mg) x 3 dagligt. En patient udviklede hepatitis, og patienten blev derfor skiftet i antibiotisk behandling til doxycylin 100 mg x 2 dagligt.

Alle patienterne blev undersøgt klinisk, med MR-scanning og udfyldte desuden spørgeskemaer Numeric Rang Scale (NRS) og Oswestry Disability Index (ODI) ved baseline, som blev revurderet ved follow-up minimum 1 år efter behandlingsophør.

Et positivt outcome blev defineret som en forbedring på hhv. 30% og 20% ved NRS og/eller ODI. En reduktion af Modic-forandringerne, blev defineret som en minimum 30% reduktion.

Ved studiet fandt man, at 82% af patienterne (9 patienter) rapporterede bedring. Dette tilskrives dog overvejende anden årsag end antibiotikaen fx. manipulation eller injektion.

Ved 3 patienter fandt man bedring, der kunne tilskrives antibiotikaen.

Ved billeddiagnostisk opfølgning, som blev udført ved 8 ud af 11, fandt man ingen korrelation mellem klinisk bedring og reduktion af Modic-forandringerne.

De primære bivirkninger ved den langvarige antibiotiske behandling var milde gastrointestinale symptomer, noget der blev observeret ved 3 patienter. En patient udviklede leverpåvirkning som resulterede i behandlingsskift og normalisering af leverfunktionen til følge.

Artikel	Albert et al.(2008) [2]	Albert et al. (2013) [3]	Al-Falahi et al.(2014) [4]	Gupta et al.(2017) [5]
Setting	Rygcenteret, Odense Universitetshospital	Rygcenteret, Odense Universitetshospital	Ortopædkirurgisk afdeling, Baghdad	Forsvarets Sundhedscenter , Ottawa. & McGill HC. Canada
Design	Prospektiv ukontrolleret pilotstudie	Prospektiv Dobbeltblinded RCT	Prospektiv RCT	Retrospektiv Case Series
n	n=29	n=144 - Intervention: 77 - Kontrolgruppe: 67	n=43 - Intervention: 26 - Kontrolgruppe:17	n=11
Resultater	Signifikant bedring på alle parametre. RMDQ baseline: 8, 4.5-13.5. RMDQ Follow-up: 5, 1-10.	Grupperne var identisk ved baseline. RMDQ-interventionsgruppe: 15, 11,5.7 RMDQ-kontrolgruppe: 15, 14, 14 LBP-interventionsgruppe:6.7, 5.0, 3,7 LBP-kontrolgruppe: 6.3, 6.3, 6.3 Signifikant ændring på samtlige sekundære outcomes. Tendens til dosis-respons.	Grupperne var identiske ved baseline. RMDQ-interventionsgruppe: 15.5, 12. RMDQ-Kontrolgruppe: 15, 14.8. LBP-interventionsgruppe: 6.4, 4.8. LBP-Kontrolgruppe: 6.1, 6.0 Interventionsgruppen havde klinisk signifikant bedring ift. Kontrolgruppen på begge outcomes.	Ved 3 patienter fandt man bedring ved NRS+ODI der kunne tilskrives antibiotikaen.
Konklusion	En reduktion på minimum 30% på RMQ er en klinisk betydelig bedring. Dette skete for 2/3 af patienterne.	Antibiotikaprotokollen i dette studie var statistisk og klinisk signifikant mere effektiv i denne gruppe af patienter end placebo i samtlige outcomes.	Antibiotikaprotokollen i dette studie var signifikant mere effektiv i denne gruppe af patienter end placebo.	Ingen signifikant bedring.

Diskussion

Flere studier viser statistisk signifikant bedring af patienternes rygsmerter ved anvendelse af antibiotika mod formodet infektion (Modic-forandringer) i de vertebrale endeplader i tilstødning til en tidligere discusprolaps. Pilotstudiet fra Albert et al [2] er publiceret i 2008, og dette danner grundlag for den videre forskning på området. Her findes en signifikant bedring i alle outcomes efter 90 dages behandling med amoxicillin/clavulansyre hos patienter med Modic type 1-forandringer og lænderygsmerter. Patienterne observeres desuden i en gennemsnitlig periode på 9 måneder inden opstart af antibiotika for at vurdere spontan udvikling i RMDQ. Tendensen er at denne stiger i løbet af disse 9 måneder, hvorefter den falder efter opstart af behandling, noget der kan tyde på en effekt af interventionen.

Studiet har dog i kraft af sit design flere svagheder. Det er et pilotstudie med en lille studiepopulation, endvidere uden en kontrolgruppe, og dermed uden mulighed for at vurdere effekt sammenlignet med det videre spontanforløb i en sammenlignelig population. Problemer vedrørende langvarig antibiotikabehandling og "conflicts of interests" er også centrale kritikpunkter, og vil blive diskuteret i det følgende.

Det næste studie fra Albert et al [3] er større, og er i mange henseender velgennemført. Det er designet som en dobbeltblindet RCT, og de to grupper er sammenlignelige på de fleste områder, dog med undtagelse af størrelsen på Modic-forandringerne, hvor der ved baseline fandtes signifikant flere små Modic-forandringer i kontrolgruppen, hvilket også bliver fremhævet af forfattergruppen.

Både primære og sekundære outcomes er tydeligt defineret.

Der er lavet en sample-size beregning på baggrund af det tidligere pilotstudie [2], og patienterne analyseres efter "intention to treat". Forsøgsparticipanterne fastholdes således i deres intendede gruppe uafhængigt af compliance, hvilket giver et mere retvisende billede af forholdene i den generelle befolkning. Der findes endvidere tendens til dosis-respons, noget der underbygger en eventuel effekt. Studiet er dog som udgangspunkt ikke designet til dette formål, en svaghed, som forfattergruppen er bevidst om.

Ved 1-års follow-up findes der store forskelle i registrerede lægebesøg på baggrund af smerter, (hhv 23,4% i interventionsgruppen og 41,8% i kontrolgruppen), noget der også kunne tyde på en effekt af behandlingen.

Både tidligere konservativt -og operativt behandlede patienter randomiseres i studiet, uden hensyntagen til eventuelle neurologiske udfald, noget der øger studiets eksterne validitet, da grupperne i større grad afspejler befolkningen.

Til trods for studiets fornuftige design, findes der dog enkelte svagheder og kritikpunkter. Først og fremmest erklæres der i artiklen at der ikke foreligger "conflicts of interests". Artiklens 1. forfatter, Hanne Albert er ejer af Modic-klinikken [8], hvor det ifølge oplysningerne på hjemmesiden fremgår, at hun har behandlet patienter med Modic-forandringer i 13 år. På denne baggrund kunne man forestille sig, at forfatteren har et ønske om at påvise en gavnlig effekt af antibiotika hos denne type patienter. Denne information burde forfatteren have oplyst i artiklen, så en eventuel særinteresse i et positivt resultat ville blive transparent for læseren.

I studiet anvender man bredspektret antibiotika (amoxicillin/clavulansyre) i store doser på op til 3000/750 mg dagligt, i en periode på 100 dage. Til trods for dette, er der kun en sparsom fokus på de registrerede bivirkninger. Der er ikke fundet forskelle i bivirkninger ved de to interventionsgrupper, men samlet er der beskrevet "considerable side effects" hos 21% i interventionsgruppen. 4 patienter i gruppen udgår ligeledes fra studiet grundet bivirkninger, der beskrives som "mostly gastroentero-intestinal" (primært relaterede til gastrointestinalsystemet). Bivirkningerne uddybes ikke yderligere. Dette ville være ønskeligt, da studiet er eksperimentelt, og under hensyntagen til den høje dosis og langvarige behandlingsperiode.

Ved 1-års follow-up er 10 personer i interventions -og kontrolgruppen uden Modic-forandringer. Dette til trods for at kontrolgruppen ikke er behandlet for den formodede infektion, der har givet forandringen. Da der er en signifikant forskel mellem størrelsen på de påviste Modic-forandringer imellem de to grupper ved baseline, kan man endvidere forestille sig, at dette har haft en effekt på det endelige resultat. En mulig forklaring på forskellene i på MR-fund ved follow-up kunne være at kontrolgruppen i så fald ikke har haft den samme mulighed for spontan remission, da forandringerne i forvejen har været mindre.

Man kan også undre sig over, at rygsmerterne i kontrolgruppen ligger meget stabilt i intensitet over tid, hvilket er atypisk for rygsmerter, der normalt har et meget fluktuerende forløb og en forventelig spontan bedring.

Grupperne er randomiserede for at undgå confounding, men det kunne stadig være af interesse, at få information om hvordan fordelingen af tidligere konservativt -og opererede patienter er fordelt mellem grupperne. Er enkelte patienter opereret flere gange, og hvilken betydning vil det i så fald have på de registrerede outcomes?

Patienterne er opfordret til at tage deres sædvanlige smertestillende medicin. Det fremgår ikke om der er forskelle i præparater -og dosering mellem grupperne. Dette er blandt andet relevant ved brug af NSAID, der både har antiinflammatorisk og analgetisk effekt, og således måske i sig selv kan have en påvirkning af Modic-forandringerne og dermed også smerter, noget der er en mulig kilde til confounding [1].

Al-Falahi et al har ligeledes undersøgt effekten af amoxicillin/clavulansyre hos patienter med kroniske lænderygsmerter og Modic type-1 forandringer [4]. Studiet har den styrke at det er bygget op som en RCT. Derudover er der en hyppig opfølgning af patienterne, blandt andet med fokus på eventuelle ændringer i symptomer og bivirkninger af medicinen, noget der kan bidrage til at reducere recall-bias hos deltagerne. Det fremgår ligeledes, at deltagerne kun har haft mulighed for at benytte sig af paracetamol som smertestillende. Inflammation spiller formentlig en rolle ved udvikling af Modic-forandringer [1], og således undgår man mulig confounding som ved brug af NSAID, der har en antiinflammatorisk effekt.

Studiet har dog væsentlige svagheder og mangler. Først og fremmest nævnes blinding ikke. Der beskrives, at de to grupper får forskellig behandling, men ud i fra artiklen kan man ikke slå fast om patienterne selv ved hvad de har fået, eller hvorvidt dette har været skjult for undersøgerne. Dette er særlig problematisk, da studiet udelukkende har subjektive outcomes.

Der beskrives ikke hvordan randomiseringen finder sted. Der beskrives dog, at alle variabler har været ligeligt fordelt imellem de to grupper ved baseline, hvilket specificeres for alder og køn. Øvrige variabler fremgår ikke, noget der reducerer den eksterne validitet. Denne reduceres også ved at ekskludere patienter med udstrålende smerte, hvilket er tilfældet for mange patienter med discusprolaps.

Grupperne er små, og der er ikke beskrevet en sample-size beregning. Efter randomiseringen er grupperne endvidere forskellige i størrelse, og der er et frafald i begge grupper på ca. 40%, hvilket er betydeligt. Der er ikke forskelle i køn eller alder mellem studiepopulationen, og dem der blev lost to follow-up, men der beskrives at sidstnævnte gruppe havde signifikant flere unge erhvervsaktive. Øvrige forskelle i karakteristika uddybes ikke. Dette frafald er problematisk, såfremt man forestiller sig at denne gruppe adskiller sig fra studiepopulationen, noget der i så fald er en oplagt kilde til selektionsbias.

Der nævnes, at 2 deltagere (4%) i interventionsgruppen og 1 deltager (3%) i kontrolgruppen udgik af studiet som følge af bivirkninger, uden at disse specificeres. Problemstillingen er ikke uvæsentlig i et medikamentelt studie af denne varighed, jf ovenstående. Forfatterne hævder

derudover at der, i lighed med studiet fra Albert et al [3], er en tendens til dosis-respons, uden at dette uddybes yderligere. Såfremt dette virkelig var tilfældet, ville det tale for brugen af antibiotika ved disse patienter, og fundet og metoden burde i større grad uddybes. Afslutningsvis bør her nævnes at studiets sprog til tider er upræcist, noget der giver anledning til fortolkningsproblemer. Der nævnes blandt andet, at der ved de opfølgende kontroller er spurgt ind til “any improvement reported by the patient” (Enhver patient-rapporteret forbedring). Dette kan tolkes som et ledende spørgsmål, noget der potentielt giver anledning til bias.

Studiet af Gupta et al. blev publiceret i 2017 [5]. Når man tager vores begrænsede viden om Modic-forandringer i betragtning [1], er studiet relevant for videre forskning, da det også vurderer effekten hos patienter med Modic 2-forandringer. Studiet, der er en retrospektiv case-serie uden kontrolgruppe, har qua sit design ikke den store gennemslagskraft. Der er kun 11 patienter med i studiet, og der er stor variation i tilgængelig information om smerteintensitet for medlemmerne i gruppen, mest udtalt svarende til baseline.

Ligeledes er der stor interpersonel variation i adjuverende behandling hos gruppens medlemmer, og dermed fare for confounding. Af bivirkninger er der som ved de øvrige studier primært fundet gastrointestinale klager. Der nævnes at 3% af gruppen (på totalt 11!), er stoppet med medicinen på baggrund af uacceptable bivirkninger, uden at disse specificeres. Til gengæld fremgår det, at én af patienterne udviklede hepatitis under behandlingen, hvilket ikke er beskrevet i de øvrige studier. Bivirkningen er dog beskrevet i litteraturen for det pågældende præparat [7], og understreger vigtigheden af en grundig beskrivelse af bivirkninger i eksperimentel behandling.

De kliniske studier på området undersøger effekten af langvarig antibiotisk behandling hos personer med Modic-forandringer og lænderygsmærter. Behandlingen gives uden at der er undersøgt for direkte infektion i lænderyggen ved baseline eller follow-up, noget der i sagens natur ville give såvel etiske som udførelsesmæssige udfordringer ved disse studier. Som det fremgår af artiklen fra Albert et al [3], foreligger der flere studier, der peger i retning af en overhyppighed af bakteriel vækst svarende til nucleus pulposus hos patienter med discusprolaps. Selv om man i disse studier har forsøgt at undgå intraoperativ kontaminering og dermed undgå falske positive fund af hudbakterier som *Propionibacterium acnes*, kan denne kontaminering i virkeligheden ikke udelukkes [6]. Vores manglende viden om ætiologien bag Modic-forandringer fordrer yderligere forskning på området, så man i større grad kan vurdere om disse forandringer kan tillægges infektion, eller om andre mulige ætiologiske forklaringer som inflammation, autoimmunitet, mekaniske traumer [1], vaskulære, miljørelaterede eller genetiske faktorer [6] i større grad bør være genstand for fokus.

Perspektivering

Patienternes tendens til at efterspørge en ikke-evidensbaseret behandling hos deres praktiserende læge, er stigende i takt med den tiltagende mængde af information, der er tilgængelig for både sundhedsprofessionelle og patienter.

Dette afstedkommer krav fra patienterne om behandling, der ikke er anerkendt eller anbefalet. Som eksempler kan både antibiotisk behandling af Modic-forandringer samt den højaktuelle debat om cannabis nævnes.

Den praktiserende læge må derfor forberede sig på, hvorledes disse forespørgsler skal håndteres. Som udgangspunkt bør man holde sig til gældende guidelines og kliniske retningslinier, såfremt disse forefindes. Alternativt må man undersøge om der er tilstrækkelig viden og evidensbaseret forskning, der omhandler emnet.

Er dette ikke tilfældet, må man med sin faglighed - og sin fornuft - vurdere om man vil påtage sig ansvaret for sådan en off-label ordination, hvor evidensen er svag og bivirkningerne på langt sigt er ukendte. Dette ligeledes under hensyntagen til at en off-label ordination altid er den ordinerende læges ansvar, såfremt der skulle opstå komplikationer.

Konklusion

Hvordan er evidensen for brug af antibiotika i behandlingen af patienter med Modic type 1-forandringer og lænderygsmerter?

Der er i de to RCT [3,4] fundet signifikant bedring i interventionsgruppen efter 100 dages behandling med amoxicillin/clavulansyre. Der er ligeledes i de to studier beskrevet tendens til dosis-respons, selvom dette ikke uddybes i studiet af Al-Falahi et al [4].

Der er fundet uacceptable bivirkninger i flere af studierne uden at disse specificeres yderligere. Dette bør der i større grad fokuseres på i fremtidige studier, da der er tale om en eksperimentel behandling med store doser bredspektret antibiotika. Samtidig ville det være relevant at undersøge om et mere smalspektret antibiotika ville være tilstrækkeligt, da dette giver mindre anledning til resistensudvikling.

Varigheden af behandlingen kan også i sig selv være problematisk. Kroniske lænderygsmerter er en hyppig lidelse, og studier har vist at 43% af disse patienter har Modic-forandringer [1]. Ved 100

dages behandling er der således tale om et betydeligt forbrug, både på individ - og samfundsniveau.

To studier [3,4] viser effekt allerede efter 6-8 ugers behandling. I et klinisk perspektiv ville det på baggrund af ovenstående give mening at undersøge denne effekt isoleret, og samtidig følge patienterne over længere tid end 1 år, så man også kan danne sig et bedre billede af eventuelle langtidseffekter af behandlingen.

Der findes aktuelt kun et begrænset antal studier, og evidensen er derfor endnu sparsom. Med vores nuværende viden kan man derfor ikke anbefale behandling med antibiotika ved Modic-forandringer og lænderygsmerter.

Men de positive resultater hos en svært smerteplaget og behandlingsresistent gruppe fordrer yderligere forskning indenfor området. Store uafhængige multicenter-RCT ville være at foretrække. Det ville ligeledes være ønskeligt med et fokus på behandlingen af de øvrige typer af Modic-forandringer, da der primært er fokuseret på behandlingen af Modic type 1, og da de forskellige typer måske er et kontinuum af den samme patologiske proces [1].

Centralt i spørgsmålet om behandlingen står ligeledes vores manglende viden om Modic-forandringers opståen og deres relation til lænderygsmerter. Ud over infektion findes der flere andre mulige ætiologier. I betragtning af tilstandens hyppighed og invaliderende symptombillede, fordrer denne manglende basale forståelse yderligere forskning på området.

Ny forskning på vej

Til trods for den oplagte relevans findes der til forfattergruppens kendskab kun et igangværende klinisk studie på området [6]. Det er tale om en double-blindet multicenter-RCT med 180 patienter, og hvor dataindsamlingen forventes at være fuldført i september 2018. Studiet har til hensigt at undersøge effekten af 100 dages behandling med amoxicillin hos tidligere konservativt -og operativt behandlede patienter med lænderygsmerter og Modic type 1 eller 2. Selv om behandlingens længden er den samme som for de nuværende studier, skønnes det, jf ovenstående, fornuftigt at der fokuseres på et mere smalspektret antibiotika, for at undersøge om man også her kan finde signifikante forskelle. Det fremgår af studieprotokollen at man ligeledes vil tage blodprøver for at vurdere genetiske forhold ved Modic-forandringer og lænderygsmerter, men dette er på nuværende ikke specificeret yderligere.

Referencer

1. Dudli S, Fields AJ, Samartzis D, Karppinen J, et al. Pathobiology of Modic changes. *Eur Spine J.* 2016;25(11):3723-3734.
2. Albert HB, Manniche C, Sorensen JS, Deleuran BW. Antibiotic treatment in patients with low-back pain associated with Modic changes Type 1 (bone oedema): a pilot study. *Br J Sports Med.* 2008;42(12):969-973.
3. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. *Eur Spine J.* 2013;22(4):697-707.
4. Al-Falahi MA, MH Salal, Abdul-Wahab DM. Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type I changes): A Randomized Clinical Controlled Trial of Efficacy. *Iraqi Postgrad Med J.* 2014;13(3):390-398.
5. Gupta G, Jarzem P, et al. Antibiotics in the Treatment of Patients With Lower Back Pain Associated With Modic Changes: A Case Series. *US Army Med Dep J.* 2017 Oct-Dec;(3-17):1-9.
6. Storheim K, Espeland A, Grøvlø L, Skouen JS, et al. Antibiotic treatment In patients with chronic low back pain and Modic changes (the AIM study): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials.* 2017;18(1):596.
7. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/2899>
8. <http://modicklinikken.dk/>