

Statusartikel

Ugeskr Læger 2020;182:V06200476

Antibiotika bør ikke anvendes til behandling af rygsmerter

Peter Muhareb Udby¹, Peter Fritzell², Tomas Bergström³, Bodil Jönsson⁴, Mikael Skorpi⁵, Olle Hägg⁶ & Mikkel Østerheden Andersen⁷

1) Spine Unit, Ortopædkirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge, 2) Futurum Academy for Health and Care, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping och Ryggkirurgisk Centrum, Stockholm, 3) Biomedicinska institutet, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, 4) Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, 5) Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm, 6) Spine Center Göteborg, Västra Frölunda, 7) Ryggcenter Syddanmark, Sygehus Lillebælt, Middelfart

Ugeskr Læger 2020;182:V06200476

HOVEDBUDSKABER

- Op til 45% af voksne patienter med kroniske rygsmerter har Modic-forandringer.
- Der er ikke evidens for at benytte antibiotikabehandling mod rygsmerter hos patienter med MR-skanningspåviste Modic-forandringer.
- Modic-forandringer er ikke associeret med en dårligere prognose, hvad angår smerte eller funktionsniveau hos patienter med kroniske lænderygsmerter, end ikke-Modic-forandringer.

I de senere år har man i adskillige videnskabelige artikler offentliggjort i internationale tidsskrifter beskrevet, at antibiotika, der gives til udvalgte patienter, der har haft langvarige rygsmerter med eller uden radikulopati, kan give smertelindring og i nogle tilfælde kurere den tilgrundliggende sygdom. Smerter i ryggen er et stort samfundsmæssigt problem, da det er den førende årsag til år levet med fysisk handicap globalt, hvilket bør animere til intens forskning i ætiologi og behandling af rygsmerter [1].

Spredningen af multiresistente bakterier er en alvorlig trussel mod sundheden. Flere og flere bakterier er blevet antibiotikaresistente, hvilket betyder, at de ikke kan bekæmpes med eksisterende antibiotika, og i sidste ende kan dette medføre dødsfald pga. behandlingsresistente infektioner, som vi i dag kan bekæmpe [2]. I Danmark har Wang *et al* beskrevet en epidemisk stigning i forekomsten af carbapenemaseproducerende enterobakterier og påpeget, at en reduktion af antibiotikaforbruget er påkrævet for at bekæmpe spredningen [3].

Modic-forandringer i ryghvirvlerne blev først beskrevet i 1988 baseret på en gennemgang af lumbale MR-skanninger hos 474 konsekutive patienter [4-6]. Oprindeligt blev der beskrevet to typer Modic-forandringer på baggrund af ændringer i signalintensiteten på T1- og T2-vægtede skanninger. Nu beskrives tre typer Modic-forandringer: Type 1 (MC1), hvor der findes nedsat intensitet på T1- og øget intensitet på T2-vægtede skanninger og ofte association med fissurer i endepladerne og knogleødem, type 2 (MC2) med forøget intensitet på T1-vægtede og isointens eller forøget signal på T2-vægtede skanninger betinget af fedtdegeneration af knoglemarven, og type 3 (MC3), hvor der findes nedsat intensitet af både den T1- og den T2-vægtede sekvens betinget af sklerosering af knoglen. Frekvensen af de forskellige Modic-typer varierer med MR-skannerens feltstyrke [7]. Klinisk er der beskrevet association mellem fundet af Modic-forandringer og lændesmerter [8].

Generelt er det vigtigt at understrege, at Modic-forandringer ikke er en diagnose, men et fund på MR-skanning. Som beskrevet i de første studier er det et fund, som kan påvises på MR-skanning sammen med øvrige degenerative forandringer som discusdegeneration og facetledsartrose. Iatrogen kan der induceres Modic-forandringer efter injektion i disci eller diskektomi.

BAGGRUND FOR ANTIBIOTIKABEHANDLING AF RYGSMERTER MED ELLER UDEN RADIKULOPATI

Hypotesen er, at forskellige bakterier, men frem for alt den meget almindelige hudbakterie *Cutibacterium acnes* (tidligere *Propionibacterium acnes*), via blodkar kan sprede sig til degenererede disci i rygsøjlen. Her vil en »lavvirulent subklinisk infektion« udløse en inflammatorisk reaktion, der irriterer nociceptive nerveender og fremkalder rygsmerter. *Albert et al* har i 2013 beskrevet en sådan sammenhæng [9]. Det antages derfor, at nogle patienter med rygsmerter kan behandles med antibiotika [10]. Umiddelbart efter publikationen af [9] blev der publiceret flere artikler, hvor man dels advokerede for gentagelse af det randomiserede studie, dels betvivlede en sammenhæng mellem langvarig antibiotikabehandling og lindring af rygsmerter [11].

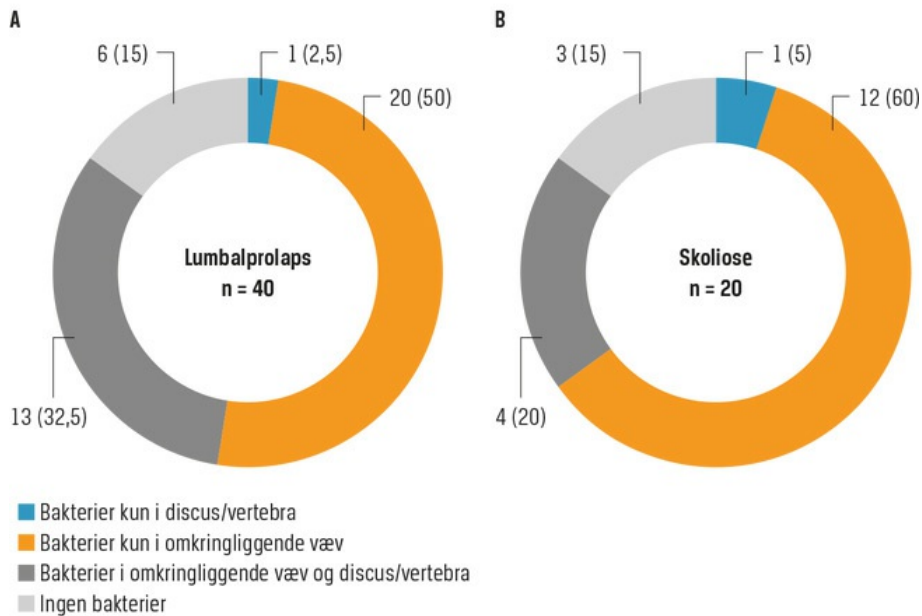
Grundlaget for antibiotikabehandling af rygsmerter er en teori om, at *C. acnes*' forekomst i disci er hyppigere hos patienter med Modic-forandringer end hos dem uden, og at langvarig behandling vil medføre en bedring af patientsymptomer inklusive smerter. På den anden side er adverse-events i form af gastrointestinale gener, cost-benefit ved behandling og langvarig behandling med et potentielt uvirksomt stof alle områder, som understreger nødvendigheden af opfølgende studier.

Denne artikel er baseret på resultater fra tre forskningsgrupper i henholdsvis Sverige, Danmark og Norge. Uafhængigt af hinanden er der udført studier med tre forskellige perspektiver, men med fokus på behandling af patienter med Modic-forandringer. Resultaterne af disse studier er i løbet af den sidste halvdel af 2019 blevet offentliggjort i internationale tidsskrifter [12-14]. Resultaterne supplerer hinanden og indikerer som en generel konklusion, at antibiotika i mangel af klare tegn på en klinisk relevant infektion i discus/hvirvlen ikke bør anvendes til behandling af rygsmerter. I det svenske studie konkluderede man, at bakterier, der findes i discus/hvirvlen under en operation, med stor sandsynlighed skyldes forurening [14]. Den danske undersøgelse viste, at Modic-forandringer på langt sigt ikke er forbundet med øgede lændesmerter eller funktionsnedsættelse, og den norske undersøgelse viste, at antibiotika til behandling af lænde- eller bensmerter hos patienter med tidligere lumbal discusprolaps og Modic-forandringer ikke har bedre klinisk effekt end placebo [12, 13].

SVERIGE

Undersøgelsen er et multicenterstudie med syv deltagende klinikker, hvor tilstedeværelsen af bakterier i disci blev evalueret i to forskellige patientgrupper. Patienter med lumbalprolaps og en medianalder på 43 år fik udtaget discus og vævsbiopsier i forbindelse med diskektomi pga. lænde- eller iskiassmerter. Disse biopsier blev sammenlignet med prøver fra ikkedegenererede disci hos unge skolioseopererede patienter (medianalder 17 år) uden rygsmerter eller discusprolaps. Analyserne blev udført ved hjælp af dyrkning og DNA-teknologi på to uafhængige universitetsklinikker i Göteborg og Uppsala. Der var ingen relevant forskel i bakterieforekomst i de to grupper. Der var heller ikke nogen sammenhæng mellem smerter i ryg/ben og fundet af bakterier (Figur 1). Den inkluderede kohorte bestod af 60 patienter, dvs. en forholdsvis lille sample size med kun 20 patienter i kontrolgruppen. 16S rRNA-baseret polymerasekædereaktionsanalyse blev anvendt til påvisning af bakterier. Det er uvist, om andre metoder kunne været benyttet for at øge specificiteten for påvisning af *C. acnes*. I den svenske undersøgelse konkluderede man, at fund af bakterier eller spor af bakterier, der er beskrevet i tidligere undersøgelser, sandsynligvis var et resultat af kontaminering under den kirurgiske proces.

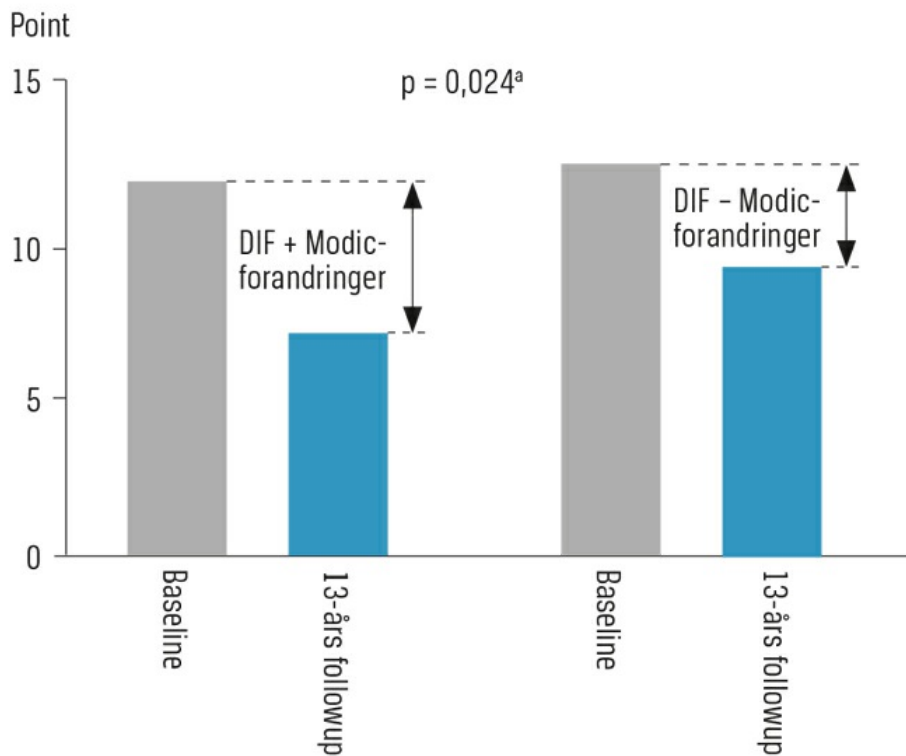
FIGUR 1 / Bakterier hos patienter med lumbalprolaps (A) og en kontrolgruppe med skoliose (B). Værdierne er angivet i n (%).



DANMARK

Det danske studie er et kohortestudie med 13-årsopfølgning, hvor langtidsprognosen for Modic-forandringer på rygmerter og funktionsniveau blev evalueret. Samlet blev 204 patienter inkluderet og stratificeret afhængigt af forekomsten af Modic-forandringer ved inklusionen (39% med Modic-forandringer og 61% uden Modic-forandringer). Associationen mellem Modic-forandringer ved studiestart og nedsat fysisk funktion målt med Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ), rygmerter og sygefravær ved 13-årsopfølgningen blev analyseret. Der var ingen dataindsamling i den mellemliggende periode, og der blev ikke foretaget en kontrol MR-skanning ved 13-årsopfølgningen. I studiet fandt man ingen forskel i demografiske data, BMI, rygning, forbrug af antibiotika, ryg- og bensmerter ved baseline eller opfølgning. Fysisk funktion målt med RMDQ var ens i de to grupper ved baseline, men var statistisk signifikant bedre hos patienter med Modic-forandringer ved opfølgningen, nemlig 7,4 vs. 9,6 point ($p = 0,024$) (Figur 2). Derudover havde patienter med Modic-forandringer statistisk signifikant færre sygedage pga. rygmerter ved 13-årsopfølgningen, 9,0 vs. 22,9 antal dage pr. år ($p = 0,003$). Konklusivt var Modic-forandringer hos patienter ikke negativt forbundet med forekomsten af rygmerter eller funktionsniveau ved 13-årsopfølgningen.

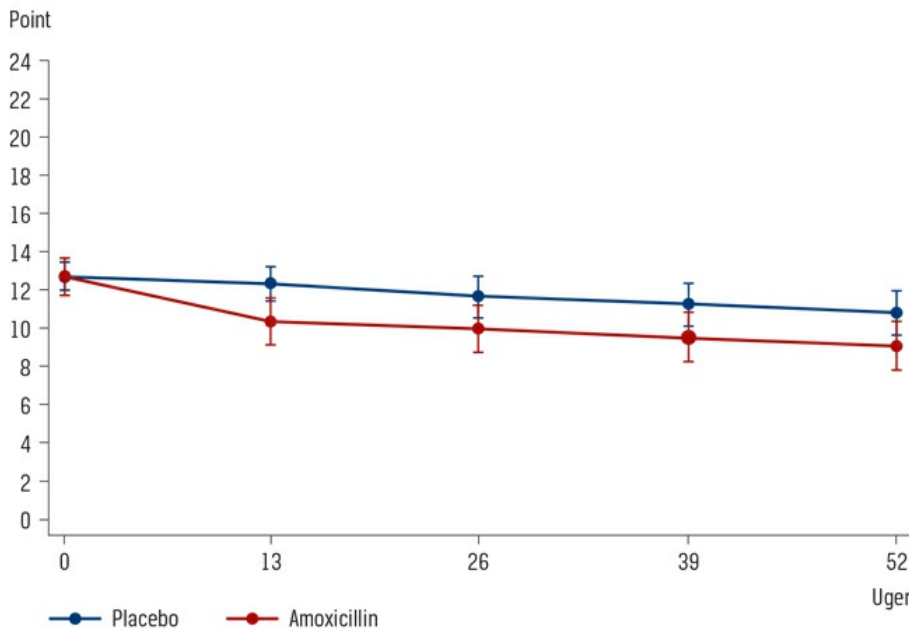
FIGUR 2 / Funktionsniveau målt med Roland-Morris Disability Questionnaire hos patienter med og uden Modic-forandringer.



a) T-test for 13-års followup + Modic-forandringer versus - Modic-forandringer.

NORGE

Virkningen af antibiotikabehandling mod rygsmerter blev evalueret i et multicenterstudie. I studiet var inkluderet 180 patienter, der havde kroniske lændesmerter med MC1- eller MC2-forandringer, i en randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet undersøgelse på seks hospitaler. Patienterne blev randomiseret til tre måneders behandling med enten antibiotika, 750 mg amoxicillin, eller placebo tre gange dagligt. Resultaterne blev analyseret i overensstemmelse med intention to treat-metoden efter et år. RMDQ blev benyttet som primært effektmål. En forskel på minimum 4 RMDQ-point til amoxicillingruppens fordel blev defineret som en klinisk relevant behandlingseffekt. Ved opfølgningen var den gennemsnitlige forskel i RMDQ-score mellem amoxicillin- og placebo-grupperne for patienter med enten MC1- eller MC2-forandringer $-1,6$ (95% konfidens-interval (KI): $-3,1$ til $0,0$; $p = 0,04$) (Figur 3). Forskellen mellem grupperne hos patienter med MC1-forandringer var $-2,3$ (95% KI: $-4,2$ til $-0,4$; $p = 0,02$) og således ikke klinisk relevant. Tilsvarende resultater blev fundet for smerteintensitet og livskvalitet. I dette studie blev der benyttet en anden version af RMDQ-spørgeskema end i det oprindelige studie af *Albert et al* [9], og der er efterfølgende sat spørgsmålstegn ved minimal important difference cut-off-værdien, der blev benyttet i den statistiske analyse. Konklusivt var tre måneders behandling med amoxicillin ikke forbundet med en relevant patientrapporteret bedre klinisk effekt på funktion efter et år (målt med RMDQ) end placebo.

FIGUR 3 / Funktionsniveau målt over et år med Roland-Morris Disability Questionnaire.

KONKLUSION

På baggrund af den tilgængelige viden, som ikke mindst er baseret på de tre nordiske undersøgelser, der er rapporteret ovenfor, er der på nuværende tidspunkt ikke grundlag for at anbefale behandling med antibiotika mod rygsmertter med eller uden radikulopati, forudsat at der ikke er tegn på alvorlig infektion.

KORRESPONDANCE: *Peter Muhareb Udby*. E-mail: peterudby@gmail.com

ANTAGET: 3. september 2020

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. oktober 2020

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR: Findes i artiklen publiceret på Ugeskriftet.dk

SUMMARY

Antibiotics should not be used for treating back pain due to Modic changes

Peter Muhareb Udby, Peter Fritzell, Tomas Bergström, Bodil Jönsson, Mikael Skorpil, Olle Hägg & Mikkel Østerheden Andersen

Ugeskr Læger 2020;182:V06200476

Infection has been proposed as a cause of back pain in individuals with Modic changes. This review summarises the knowledge on this topic in Scandinavia. A Norwegian randomized controlled trial could not replicate results in favor of antibiotic treatment for such patients. A Danish study demonstrated that patients with low back pain and Modic changes had similar physical disability-scores and less sick leave due to back pain than individuals without Modic changes at long-term follow-up (>10 years). A Swedish study displayed equal bacterial presence in discs of patients operated for lumbar disc herniation and in control patients, indicating that the presence of

bacteria is caused by contamination during the surgical procedure and is not related to back pain.

LITTERATUR

1. Hoy D, March L, Brooks P et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:968-74.
2. Machowska A, Lundborg CS. Drivers of irrational use of antibiotics in Europe. *Int J Environ Res Public Health* 2018;16:27.
3. Wang M, Ellermann-Eriksen S, Hansen DS et al. Epidemisk stigning i forekomsten af carbapenemase-producerende enterobakterier i Danmark. *Ugeskr Læger* 2016;178:V06160422.
4. De Roos A, Kressel H, Spritzer C et al. MR imaging of marrow changes adjacent to end plates in degenerative lumbar disk disease. *Am J Roentgenol* 1987;149:531-4.
5. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology* 1988;166:193-9.
6. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS et al. Imaging of degenerative disk disease. *Radiology* 1988;168:177-86.
7. Bendix T, Sorensen JS, Henriksson GAC et al. Lumbar modic changes – a comparison between findings at low- and high-field magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)* 2012;37:1756-62.
8. Herlin C, Kjaer P, Espeland A et al. Modic changes – their associations with low back pain and activity limitation: a systematic literature review and meta-analysis. *PLoS One* 2018;13:1-27.
9. Albert HB, Lambert P, Rollason J et al. Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to Modic changes in the adjacent vertebrae? *Eur Spine J* 2013;22:690-6.
10. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS et al. 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;22:697-707.
11. Birkenmaier C. Should we start treating chronic low back pain with antibiotics rather than with pain medications? *Korean J Pain* 2013;26:327-35.
12. Udby PM, Bendix T, Ohrt-Nissen S et al. Modic changes are not associated with long-term pain and disability. *Spine (Phila Pa 1976)* 2019;44:1186-92.
13. Bråten LCH, Rolfsen MP, Espeland A et al. Efficacy of antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and Modic changes (the AIM study): double blind, randomised, placebo controlled, multicentre trial. *BMJ* 2019;367:l5654.
14. Fritzell P, Welinder-Olsson C, Jönsson B et al. Bacteria: back pain, leg pain and Modic sign – a surgical multicentre comparative study. *Eur Spine J* 2019;28:2981-9.