



Resultatene fra AIM-studien er publisert:

Støtter ikke bruk av antibiotika ved Modicforandringer

I kjølvannet av resultatene fra en dansk studie fra 2013, som konkluderte med at 100 dager høydose antibiotikabehandling kunne ha gunstig effekt på Modicforandringer, har etterspørselen etter antibiotika ved korsryggsmerter vært stor. For å etterprøve de danske funnene, satte en norsk forskergruppe i gang et tilsvarende prosjekt i 2015. Resultatene fra studien er nå endelig publisert, og mye tilsier at det ikke er grunn til å støtte bruk av antibiotikabehandling for pasienter med korsryggsmerter og Modicforandringer.



AV NINA ERGA SKJESETH
FYSIOTERAPEUT

Korsryggsmerter er den hyppigste årsaken til sykmelding, uføretrygd og funksjonssvikt i Norge og

på verdensbasis (1). Årsaken og patogenesen er oftest ukjent, og behandlingen er vanligvis tverrfaglig og biopsykososial. Den nåværende behandlingen av korsryggsmerter gir lav til moderat forbedring av smerter og funksjon (1). Forskere prøver derfor å identifisere undergrupper av pasienter som vil ha

fordel av en spesifikk behandling. Det har blitt lansert en hypotese om at plagene til en definert undergruppe pasienter med uspesifikke kroniske korsryggsmerter skyldes infeksjon i mellomvirvelskiven. Denne infeksjonen hevdes å være forårsaket av anaerobe bakterier, en situasjon som de mener fører til

ødem i tilstøtende virvel (Modicforandringer), med ledsagende smerter (2). Disse forandringene synes på MR, og tilstanden deles inn i type 1 (ødem), type 2 (fettholdig), og type 3 (sklerotisk, mindre vanlig) (3).

En dansk forskergruppe publiserte en studie i 2013 (4), der de konkluderte med at 100 dagers høydose antibiotikabehandling (Amoxicillin) på pasienter med Modicforandringer var signifikant bedre enn placebo på alle utfallsmål, og effekten var betydelig større enn behandling basert på dagens vanlige praksis.

AIM-studien

Resultatene fra den danske studien vekket stor oppmerksomhet både i Norge og internasjonalt, og i etterkant har det vært stor etterspørsel etter antibiotikabehandling for korsryggsmerter. I enkelte fagmiljøer har det blitt stilt en del spørsmål rundt metodiske forhold ved studien, og resultatene og behandlingsformen har vært et omdiskutert tema. Det skal mer enn én studie til for å endre klinisk praksis, og når man i tillegg ser på potensielle bivirkninger av medisinen og utvikling av antibiotika resistens, har det vært et tydelig behov for flere studier som etterprøver den danske studiens funn.

Derfor ble et tilsvarende prosjekt satt i gang i Norge (AIM-studien – Antibiotics In Modic changes) i

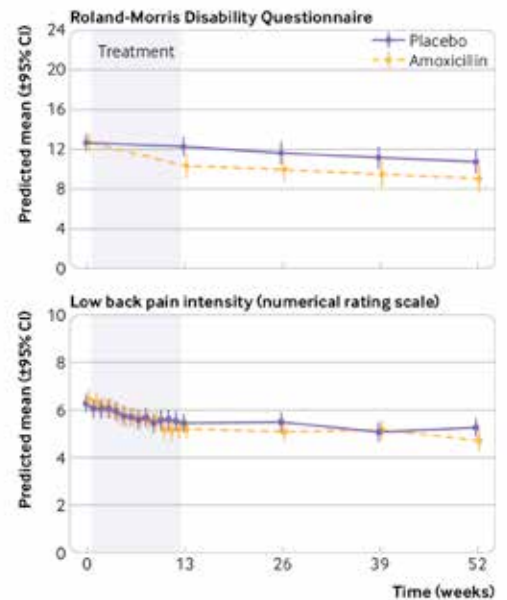
2015 (5). Målet med AIM-studien var å kunne svare på spørsmålet om korsryggsmerter kan, og skal, behandles med antibiotika, og samtidig undersøke potensielle bivirkninger knyttet til behandlingen. AIM-studien er en randomisert placebokontrollert multisenter studie med utspring fra Oslo Universitetssykehus, der seks sykehus har deltatt med inklusjon og behandling av pasienter; Universitetssykehuset i Nord-Norge, St.Olavs Hospital, Haukeland Universitetssykehus, Drammen Sykehus, Sykehuset Østfold Moss og Oslo Universitetssykehus Ullevål.

Inklusjonskriterier

AIM-studien ønsket å finne ut om 100 dagers behandling med antibiotika ville bedre symptomer hos personer med kroniske korsryggsmerter og Modicforandringer som har hatt prolaps (påvist på MR) de siste 2 årene.

Følgende inklusjonskriterier var gjeldende:

- Alder 18-65
- Kroniske smerter i korsryggen (> 6 måneder)
- Smerteintensitet ≥ 5 på en smerteskala fra 0-10 (NRS)
- Påvist lumbal prolaps i løpet av de to siste årene
- Påvist Modicforandringer (type I og/eller 2) ved MR av lumbalcolumna



Endringer i RMDQ-score og korsryggsmerter (NRS 0-10) fra baseline til ett års oppfølging, hentet fra Bråten et al., 2019

Pasientene ble randomisert til tre måneders oral behandling med enten 750 mg Amoxicillin eller placebo-piller tre ganger daglig.

Utfallsmål

Siden studien tok utgangspunkt i protokollen til den danske studien, ble samme utfallsmål og klinisk relevante endring benyttet. Det primære utfallsmålet var Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) score (fra 0-24) ved ett års oppfølging (ITT-analyser). Minste klinisk relevante endring mellom gruppene →



i gjennomsnittlig RMDQ-score ble forhåndsdefinert til 4.

Studien vurderte ikke mindre forskjeller enn 4 som klinisk relevante i denne studien, selv om en tidligere studie har vurdert en forskjell på 2,5 som klinisk relevant (6). I den danske studien fra 2013 fant de en gjennomsnittlig forskjell i RMDQ-score mellom gruppene på hele 8,3. Forfatterne av den norske studien antydte at en endring på 2-3 RMDQ-poeng kunne representere målefeil, og til sammenligning har en tidligere norsk studie på pasienter med kroniske korsryggssmerter definert den minste påviselige endringen i RMDQ-score til å være 4 (7).

Sekundære utfallsmål var Oswestry Disability Index, smerteskala (NRS 0-10) for korsrygg og underekstremiteter, og helserelatert livskvalitet – EuroQol's health related quality of life (EQ5D-5L, version 2.0).

Resultater

Ved ett års oppfølging var gjennomsnittlig RMDQ-score lavere i begge behandlingsgruppene (-3,7 poeng i antibiotika-gruppen og -2,1 poeng i placebo-gruppen), sammenlignet med baseline. Den justerte gjennomsnittsforskjellen i RMDQ-score mellom de to gruppene etter ett år var på -1,6 poeng (95 % konfidensintervall -3,1 til 0,0, $p = 0,04$). For Modic type 1 og 2, var den justerte forskjellen i RMDQ-score mellom gruppene på -2,3 (95% konfidensintervall -4,2 til -0,4, $p = 0,02$) for pasienter med Modic type 1 og -0,1 (-2,7 til 2,6, $p = 0,95$) for pasienter med Modic type 2.

For de sekundære utfallsmålene, var endringene som ble observert mellom gruppene heller ikke store nok til å kvalifisere til klinisk signifikans, selv om enkelte utfallsmål oppnådde statistisk signifikans.

Bivirkninger

I antibiotika-gruppen rapporterte 50 pasienter (56 %) minst én medikamentrelatert bivirkning sammenlignet med 31 pasienter (34 %) i placebo-gruppen. Totalt 11 deltakere (12 %) i antibiotika-gruppen avbrøt behandlingen på grunn av



bivirkninger, mot to deltakere (2 %) i placebo-gruppen. De mest vanlige bivirkningene som ble rapportert var magesmerter, diaré, utslett og vaginal eller oral infeksjon.

Konklusjon

Forfatterne konkluderte med at 100 dagers behandling med antibiotika på pasienter med korsryggssmerter og Modicforandringer ikke førte til klinisk relevante endringer sammenlignet med placebo. Resultatene støtter derfor ikke bruk av antibiotikabehandling for pasienter med Modicforandringer.

Etterdønninger

Resultatene fra AIM-studien har trolig skuffet mange, både pasienter, forskere og klinikere. Modicgruppa i Ryggforeningen i Norge har uttalt at de igjennom flere år har erfart at mange har hatt god effekt av antibiotikabehandling, selv om det tydeligvis ikke fungerer på alle.

Forskerne lar seg ikke stoppe så lett, og en ny studie på Modicforandringer er allerede i gang i Norge. Studien er en multisenterstudie i regi av FORMI og OUS, og formålet med studien er å undersøke om det antiinflammatoriske legemiddelet infliksimab kan redusere smerte og bedre funksjon hos pasienter med langvarige korsryggssmerter og Modicforandringer type 1. Infliksimab er et kjent medikament med

markedsføringstillatelse i Norge, og det brukes til behandling av revmatiske sykdommer. Studien heter BacktoBasics, og den har inkludering av pasienter fra desember 2018 til november 2021.

Vi krysser fingrene for at denne studien fører oss enda nærmere en «løsning» på Modic-gåten.

Kilder:

1. Maher, C., Underwood, M., Buchbinder, R. (2017) Non-specific low back pain. *Lancet*, 389:736-47.
2. Dudli, S., Fields, A.J., Samartzis, D., Karpinen, J., Lotz, J. C. (2016) Pathobiology of Modic changes. *Eur Spine J*, 25:3723-34.
3. Modic, M. T., Steinberg, P. M., Ross, J. S., Masaryk, T. J., Carter, J. R. (1988) Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*, 166:193-9.
4. Albert, H. B., Sorensen, J. S., Christensen, B. S., Manniche, C. (2013) 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*, 22:697-707.
5. Bråten, L. C. H. et al. (2019) 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*, 367:l5654. doi: 10.1136/bmj.l5654
6. UK BEAM Trial Team (2004) United Kingdom back pain exercise and manipulation (UK BEAM) randomised trial: effectiveness of physical treatments for back pain in primary care. *BMJ*, 329:1377.
7. Grotle, M., Brox, J. I., Vøllestad, N. K. (2003) Cross-cultural adaptation of the Norwegian versions of the Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Index. *J Rehabil Med*, 35:241-7.