

Sammendrag AIM-studien (Antibiotic In Modic changes)

I AIM-studien har pasienter med langvarige korsryggsmerter og Modic forandringer i ryggen fått behandling med antibiotika. Resultatene av studien viser at antibiotikabehandling ikke kan anbefales.

Hvorfor prøver vi antibiotika mot ryggsmertor?

Ryggsmertor er vanlig og kan oppstå hos oss alle. Heldigvis går det over av seg selv for de aller fleste, men noen få vil oppleve langvarige plager som ikke gir seg på tross av at de følger anbefalt trening og behandling. Noen av disse får påvist forandringer i ryggvirvlene synlig på MR (kalt Modic forandringer). Slike Modic forandringer kan deles i tre undergrupper (type 1, 2 og 3 Modic forandringer). Det er flere teorier om årsaken til slike Modic forandringer. En teori går ut på at de skyldes en infeksjon i en mellomvirvelskive. En dansk studie fra 2013 rapporterte at pasienter med type 1 Modic forandringer blir bedre av antibiotika. Det vitenskapelige miljøet krevde at det måtte foretas flere studier før en endrer retningslinjene for behandling. Forskere ved Forskning og formidlingsenheten for muskelskjeletthelse (FORMI) ved Oslo universitetssykehus tok derfor initiativ til et forskningsprosjekt i samarbeid med fem andre sykehus i Norge (Universitetssykehuset Nord-Norge i Tromsø, St. Olavs Hospital i Trondheim, Haukeland Universitetssykehuset i Bergen, Drammen sykehus (Vestre Viken) og Sykehuset i Østfold) for å kontrollere effekten av antibiotika en gang til.

Slik gjorde vi det

180 pasienter med langvarige ryggsmertor og Modic forandringer (både type 1 og type 2) ble med i studien. Som i den danske studien fikk de en 100 dagers tablett kur med enten antibiotika (amoxicillin) eller placebo. Hvem som fikk hva var tilfeldig og hverken deltakerne eller forskerne ble fortalt hva de fikk. Pasientene ble fulgt opp med hyppige blodprøver og spørreskjemaer i ett år. Studien foregikk ved seks sykehus rundt om i Norge i perioden 2015 til 2018.

Pasientene svarte på spørreskjema om blant annet funksjonsnivå i dagliglivet, smerter og livskvalitet underveis i studien. Det er pasientenes svar på spørreskjema som måler effekten av medisinen. Det viktigste spørreskjemaet som ble brukt heter Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ). Det måler funksjonsnivå i dagliglivet og gir en score fra 0 til 24, der 0 er optimalt funksjonsnivå, mens høyere tall betyr dårligere funksjonsnivå.

Ved å sammenligne svarene fra pasienter som fikk antibiotika med svarene fra pasienter som fikk placebo kan man se effekten av medisinen. Det er et veldig viktig poeng å sammenligne med placebogruppen, ettersom eventuell bedring av symptomer i

antibiotikagruppen kan skyldes andre årsaker enn antibiotika. For å kunne anbefale en behandling må det være en vesentlig forskjell mellom gjennomsnittet av de som fikk antibiotika og de som fikk placebo (i AIM-studien var dette satt til en forskjell på minst 4 RMDQ-poeng). I den danske studien fra 2013 fant man en stor forskjell i favør av antibiotika på 8,3 RMDQ-poeng mellom antibiotika og placebo.

Resultater

Studien viser veldig små forskjeller i funksjonsnivå, smerter og livskvalitet hos pasienter som fikk antibiotika og pasienter som fikk placebo. Pasienter som fikk antibiotika rapporterte i gjennomsnitt 1,6 RMDQ-poeng bedre skår enn pasienter som fikk placebo.

For å beskrive usikkerheten i tallene, oppgis også en øvre og en nedre grense. Dette såkalte '95% konfidensintervallet' kan tolkes som at det riktige tallet med 95% sannsynlighet ligger innenfor denne intervallgrensen, og brukes (av fagfolk) til å vurdere om forskjellene som ble observert skyldes tilfeldigheter eller ikke:

Antibiotikagruppen hadde i gjennomsnitt kun 1.6 (95% konfidensintervall 0 til 3.1) RMDQ-poeng lavere score enn placebogruppen ved 1 års oppfølging. For pasienter med type 1 Modic forandringer var denne forskjellen mellom gruppene fortsatt kun 2.3 (95% konfidensintervall 0.4 til 4.2) og for pasienter med type 2 Modic forandringer 0.1 (95% konfidensintervall -2.7 til 2.6). Lignende verdier ble funnet for smerteintensitet og livskvalitet scorene. Studien fant altså ingen relevant forskjell i funksjonsnivå, smerteintensitet eller livskvalitet mellom gruppene etter ett års oppfølging. Heller ikke i gruppen med type 1 Modic forandringer oversteg forskjellen mellom antibiotika og placebo det vi på forhånd hadde definert som effekt (forskjell på minst 4 RMDQ-poeng mellom antibiotika og placebo).

Hvorfor finner vi andre tall enn studien fra 2013?

Forskjellene mellom gruppene i denne studien blant pasienter med type 1 Modic forandringer (2.3 RMDQ-poeng) var altså betydelig mindre enn det man fant i studien fra 2013 (8.3 RMDQ-poeng), og mindre enn det som var forhåndsdefinert som et minimum for en relevant forskjell (4 RMDQ-poeng). Vi kan ikke med sikkerhet si hvorfor disse to studiene har forskjellig resultat. Vi har blant annet vurdert følgende forskjeller mellom studiene:

1. AIM studien brukte amoxicillin *uten* klavulansyre, mens 2013-studien brukte amoxicillin *med* klavulansyre. Dette valget ble gjort etter en nøye vurdering av RELIS (regionalt legemiddelinformasjonsenter), som gir produsentuavhengig legemiddelinformasjon til helsepersonell, og av infeksjonsmedisinsk ekspertise. Veldig kort oppsummert ble valget gjort basert på disse vurderingene:

- Klavulansyre har ingen ekstra gevinst på bakterien som er mistenkt relatert til Modic forandringer (*Cutibacterium acnes*, tidligere kalt *Propionibacterium acnes*).

- Klavulansyre taes i liten eller ingen grad opp i mellomvirvelskiven, hvor den antatte infeksjonen foreligger.
 - Amoxicillin alene har trolig mindre bivirkninger enn i kombinasjon med klavulansyre
- Vi mener at valget av antibiotikum lite trolig kan forklare forskjeller i studieresultat.

2. Denne studien brukte 750 mg tre ganger daglig. 2013-studien brukte 500 mg tre ganger daglig for halvparten av pasientene, og 1000 mg tre ganger daglig for den andre halvparten. De rapporterte ingen sikre forskjeller i studieresultat mellom høydose og lavdose og resultatene (8.3 RMDQ poeng forskjell mellom antibiotika og placebo) er basert på at halvparten fikk den høye dosen og halvparten den lave dosen. Mekanismen for hvordan amoxicillin dreper bakterier er godt studert, og tilsier at så lenge dosen er over en viss minimumsgrense, så vil ytterligere økning av dosen *ikke* medføre økt bakteriedrap. Vi mener at valg av dose ikke kan forklare forskjeller i studieresultat.

3. Et grunnleggende moment i studiemetoden er at det holdes skjult for deltakere og forskningspersonellet hvilken behandlingsgruppe den enkelte tilhører. Den norske studien bestrebet å ikke avsløre behandlingsgruppene (blant annet ved å kapsle inn studiemedisinen slik at lukt og smak ikke skulle avsløre hva den inneholdt) og samtidig kartlegge hvilken behandling deltakerne selv mente at de fikk. Dette ble ikke rapportert gjort i 2013-studien. Dersom pasientene som deltar i studien skjønner hvilken gruppe de tilhører, kan det føre til feilmålinger og feil resultat. Dette kan tenkes å forklare noe av forskjellene i studieresultat.

4. Det er også andre forskjeller mellom studiene som er potensielle kandidater til å forklare forskjellene i studieresultat. Disse diskuteres i artikkelen og fagfellevurderingene som ble gjort før publisering (tilgjengelig via <https://www.bmj.com/content/367/bmj.l5654.full>)

5. Videre registrerer vi at noen spekulerer i om aktivitetsbegrensninger og vitamintilskudd kan være avgjørende tilleggsbehandlinger. Slike tilleggsbehandlinger ble ikke omtalt utført i 2013-studien, og ettersom målet var å etterprøve denne, derfor heller ikke utført i AIM-studien. Vi er heller ikke kjent med noen vitenskapelig dokumentasjon på at slik tilleggsbehandling påvirker effekten av antibiotika, og det er så vidt oss bekjent heller ikke noen praksis å gi slik behandling av (andre) infeksjoner i ryggen. En studie fra 2012 som har sammenlignet å gi pasienter med Modic forandringer aktivitetsbegrensninger versus behandling i trå med kliniske retningslinjer (trening og å opprettholde vanlig daglig aktivitetsnivå) fant ingen forskjell mellom gruppene ved ett år (Jensen et al 2012).

Konklusjon

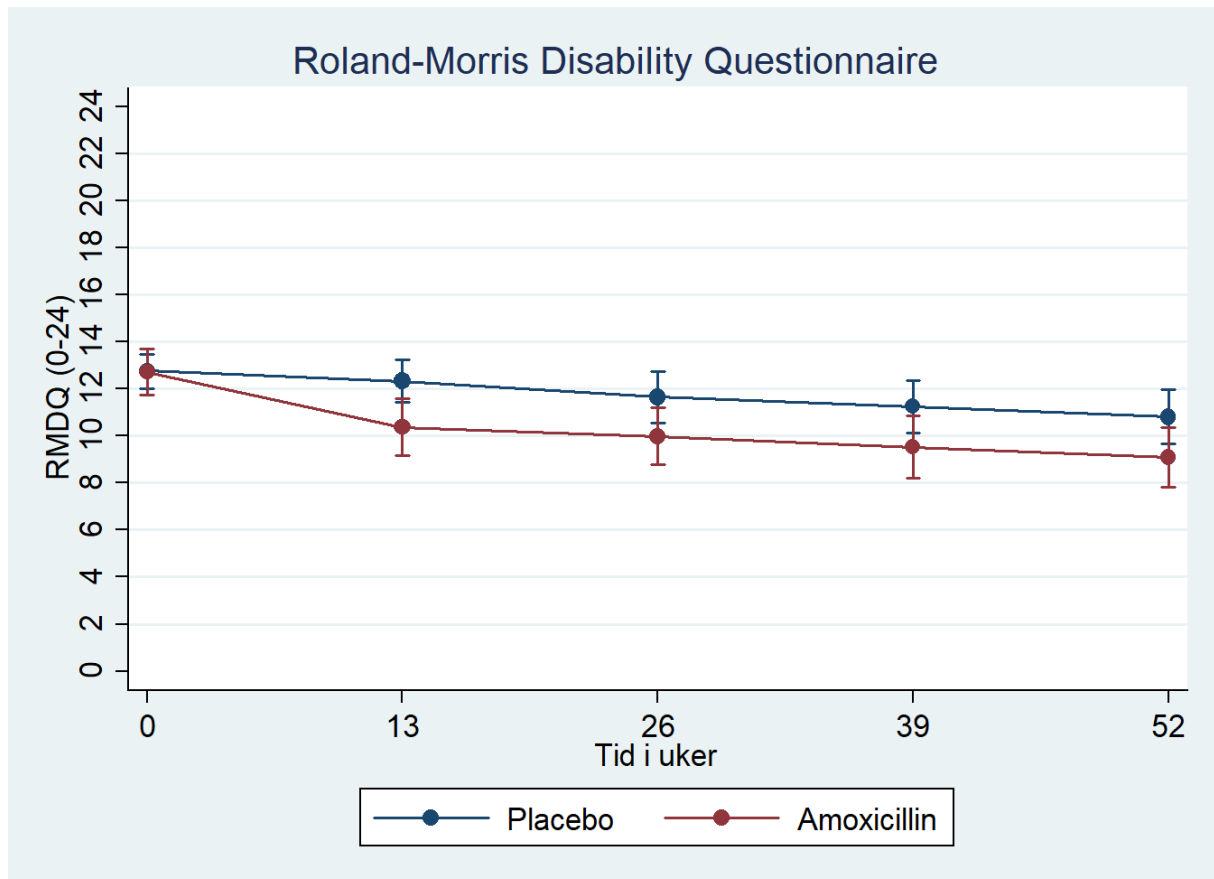
På grunnlag av AIM studien kan vi ikke anbefale antibiotika til ryggpasienter med Modic forandringer. Antibiotikabehandling har generelt ingen vesentlig effekt hos pasienter med langvarige ryggsmertor og Modic forandringer, og resultatene gir derfor ingen støtte til slik behandling.

Veien videre

Denne artikkelen oppgir resultater for et gjennomsnitt av alle studiedeltakerne, og kan ikke utelukke at det foreligger en reell effekt av antibiotika for en mindre gruppe av pasientene. Det forskes derfor på om det kan finnes noen undergrupper av pasienter med Modic forandringer som likevel kan ha effekt av antibiotika.

Dette er en pasientgruppe med mye smerter og nedsatt livskvalitet, og forskere er allerede i gang også med nye prosjekter i håp om å finne hjelp til dem. En studie baserer seg på en annen teori om årsak til Modic forandringer som peker på muligheten for at de skyldes en auto-immun reaksjon (dvs at kroppen blir angrepet av sitt eget immunforsvar) (<https://oslo-universitetssykehus.no/kliniske-studier/antiinflammatorisk-legemiddel-ved-langvarige-korsryggsmerter-og-modicforandringer>).

Figur 1 -Funksjonsnivå (RMDQ) fra 0 til 1 år



Effekten av antibiotika er representert ved forskjellen mellom amoxicillin gruppen og placebo gruppen. RMDQ-Roland-Morris Disability Questionnaire (0 til 24), 0 er optimalt funksjonsnivå og høye verdier betyr redusert funksjonsnivå.

Lenke til film om Modic forandringer: <https://www.youtube.com/watch?v=Volye1Pgu2Q>