

Un trattamento antibiotico nella lombalgia cronica

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.

Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C

Eur Spine J. 2013 Apr;22(4):697-707. doi: 10.1007/s00586-013-2675-y. Epub 2013 Feb 13.

Abstract

Obiettivo: il 6% della popolazione generale e il 35-40% della popolazione affetta da lombalgia presentano alterazioni di Modic di tipo 1 ed edema osseo vertebrale. Esiste una forte associazione con la lombalgia. Lo studio si propone di verificare l'efficacia del trattamento antibiotico in pazienti con lombalgia cronica (>6 mesi) e alterazioni di Modic di tipo 1 (edema osseo). **Metodi:** lo studio RCT (controllato randomizzato) in doppio cieco ha coinvolto 162 pazienti con LBP cronica di durata superiore a 6 mesi in seguito a precedente ernia del disco ed edema osseo con alterazioni di Modic di tipo 1 a livello delle vertebre adiacenti all'ernia. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere 100 giorni di trattamento antibiotico (Bioclavid) o placebo e sono stati valutati in cieco al basale, al termine del trattamento e al follow-up a 1 anno. **Misure di outcome:** outcome primari: disabilità relativa alla patologia, dolore lombare. Outcome secondari: dolore agli arti inferiori, numero di ore con dolore nelle ultime 4 settimane, stato di salute globale percepito, scala EQ-5D, giorni di assenza per malattia, senso di impotenza, dolore costante, risonanza magnetica (MRI). **Risultati:** 144 dei 162 pazienti sono stati valutati al follow-up a 1 anno. Al basale, i due gruppi sono apparsi simili. Il gruppo trattato con antibiotico ha ottenuto un miglioramento statisticamente significativo per tutte le misure di outcome e il miglioramento è proseguito dal follow-up a 100 giorni al follow-up a 1 anno. Al basale, al follow-up a 100 giorni e al follow-up a 1 anno il punteggio RMDQ relativo alla disabilità connessa alla patologia è risultato differente: 15, 11, 5,7 per il gruppo antibiotico, 15, 14, 14 per il gruppo placebo. Dolore agli arti inferiori: 5,3, 3,0, 1,4 per il gruppo antibiotico; 4,0, 4,3, 4,3 per il gruppo placebo. Dolore lombare: 6,7, 5,0, 3,7 per il gruppo antibiotico; 6,3, 6,3, 6,3 per il gruppo placebo. Per le misure di outcome, laddove è stata individuata una dimensione dell'effetto clinicamente importante, i miglioramenti hanno superato le soglie e una tendenza verso un rapporto tra dose e risposta è risultato più evidente con una doppia dose di antibiotici. **Conclusioni:** in questo studio, la terapia antibiotica è risultata significativamente più efficace per questo gruppo di pazienti (CLBP associata a Modic di tipo I) rispetto al placebo per tutti gli outcome primari e secondari.

Commento

Carlo Trevisan

Il valore scientifico

Studio di elevato valore scientifico: randomizzato controllato in doppio cieco che ha coinvolto 162 soggetti con lombalgia cronica da almeno sei mesi dopo una precedente ernia discale e portatori di un'alterazione di Modic di tipo 1 in una vertebra adiacente alla pregressa ernia.

Lo studio

Le alterazioni di Modic (MC) sono un edema osseo vertebrale comunemente osservate ed associate alla lombalgia con una prevalenza del 46% nei pazienti con lombalgia aspecifica cronica (CLBP) rispetto al 6% nella popolazione generale secondo una recente revisione sistematica.

La presenza di un'alterazione di Modic comporta un aumento del rischio di lombalgia di 4,5 volte.

Diversi studi in letteratura hanno suggerito che l'edema midollare delle lesioni di Modic di tipo 1 potrebbe avere una genesi infettiva.

In particolare, gli studi condotti da Stirling hanno dimostrato la presenza nel tessuto nucleare rimosso di organismi anaerobici a bassa virulenza (*Propionibacterium acnes* e *Corynebacterium propinquum*) nel 53% di 207 pazienti operati di ernia discale, mentre in nessuno dei 27 soggetti operati per altri disturbi della colonna vertebrale, come scoliosi, fratture o tumori c'era presenza di microrganismi.

In uno studio pilota non controllato di recente pubblicazione, 32 pazienti con lombalgia cronica, a seguito di un'ernia discale lombare associata ad alterazioni di Modic di tipo 1 sono stati trattati con terapia antibiotica: amoxicillina + acido clavulanico per 90 giorni, con un miglioramento statisticamente significativo in tutte le misure di risultato, fornendo un supporto alle ipotesi che l'infezione batterica possa svolgere un ruolo nella lombalgia associata alle alterazioni di Modic.

Sulla base dei risultati preliminari, gli stessi autori hanno disegnato questo studio in doppio cieco per testare l'efficacia della terapia antibiotica per la colonna vertebrale (MAST) in pazienti con lombalgia cronica con alterazioni di Modic di tipo 1 in vertebre adiacenti ad un disco precedentemente erniato.

I risultati sono stati inequivocabili: dopo 3 mesi circa di antibiotici, a distanza di un anno i pazienti trattati hanno ridotto la disabilità di oltre il 60%, il dolore irradiato agli arti del 74% e il dolore lombare del 45% mentre coloro che avevano assunto il placebo non avevano mostrato variazioni significative rispetto alle condizioni di partenza.

Solo quattro partecipanti (2.8%) hanno interrotto il trattamento a causa di effetti collaterali, che erano per lo più di natura gastrointestinale.

La letteratura

I risultati hanno mostrato un miglioramento clinicamente significativo e persistente dei parametri di disabilità e dolore nei pazienti trattati con antibiotici, con una relazione dose-risposta di maggior efficacia nel trattamento antibiotico a dose doppia.

Ai risultati clinici si è affiancata la dimostrazione di una riduzione del volume delle lesioni al controllo con risonanza magnetica. L'entità dei miglioramenti osservati è stata decisamente maggiore di quelle descritte con tutti gli altri abituali trattamenti conservativi. Su tutte le misure di esito, il miglioramento visto nel gruppo trattato con antibiotico ad 1 anno di follow-up è stato circa il doppio di quello osservato alla fine del periodo di trattamento di 100 giorni. Questo potrebbe essere interpretato come il riflesso di un biologico del processo di guarigione che inizia solo quando e dopo che i batteri sono stati uccisi.

Il germe maggiormente sospettato di questa potenziale infezione è il *Propionibacterium acnes* che secreta acido propionico in grado di sciogliere il tessuto osseo ed il midollo osseo adiposo. Gli autori ipotizzano che sia la diffusione di acido propionico dal disco alla vertebra a provocare le alterazioni di Modic.

Gli autori riportano inoltre che l'effetto di riduzione del dolore ha iniziato ad essere percepibile ai pazienti sotto antibiotico solo dopo 6-8 settimane dall'inizio del trattamento con una tempistica coerente con i tempi di probabile risoluzione dell'infezione in un tessuto infetto poco vascolarizzato.

Nello studio, solo un numero molto limitato di pazienti mostrava un aumento dei markers infiammatori sierici ma il dato è in accordo con l'occorrenza di un'infezione a bassa virulenza in un tessuto avascolare.

Sebbene i diversi tipi di alterazione di Modic siano ipotizzate come diverse fasi del medesimo processo patologico, non si può dire in che misura questi risultati possono essere generalizzati alle alterazioni di Modic di tipo 2 e 3.

E' chiaro che alte dosi di antibiotici a lungo termine non dovrebbero essere prescritti senza precise motivazioni e le dovute attenzioni.

Chiaramente in una condizione comune come la lombalgia c'è un potenziale rischio di pericolo collettivo così come individuale se usati indiscriminatamente.

Tuttavia, i criteri di questo studio sono stati molto chiari: lombalgia cronica per più di 6 mesi associata ad alterazioni di tipo 1 di Modic in una vertebra adiacente ad una precedente ernia discale.

Gli autori sottolineano come, in soggetti come la maggior parte di quelli presenti in questo studio, in congedo per malattia, a rischio di perdere il lavoro e con un'elevata assunzione di analgesici la prescrizione della terapia antibiotica

sia giustificata.

Il commento

Studio di buon livello scientifico con risultati molto convincenti sull'efficacia di questo approccio in una popolazione di lombalgici cronici con precise caratteristiche cliniche.

Convince il fatto che l'entità dei miglioramenti osservati è stata elevata e maggiore di quelle descritte con gli altri abituali trattamenti conservativi e che il miglioramento sia proseguito a distanza di 9 mesi dalla fine del trattamento.

La nota pratica

L'applicazione nella pratica clinica di un trattamento antibiotico in una popolazione di lombalgici cronici con alterazione di tipo 1 di Modic adiacenti a pregressa ernia discale richiede prudenzialmente ancora qualche conferma sperimentale e certo non risolve o non si applica a tutti gli altri casi di lombalgia cronica con caratteristiche differenti, ma certamente questo è uno dei riscontri sperimentali clinici più significativi degli ultimi anni e potrebbe portare alle formulazione di indicazioni terapeutiche specifiche e stringenti.

	Antibiotico al basale n. = 90	Antibiotico al follow-up a 100 giorni n. = 76	Antibiotico al follow-up a 1 anno n. = 77	Placebo al basale n. = 72	Placebo al follow- up a 100 giorni n. = 67	Placebo al follow- up a 1 anno n. = 67	Valore p relativo alla differenza tra gruppi placebo e gruppo antibiotico al follow-up a 1 anno
Punteggio RMDQ per la disabilità connessa alla patologia	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
Mal di schiena medio (0-10) [quartile inferiore, superiore]	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
Dolore medio agli arti inferiori (0-10) [quartile inferiore, superiore]	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
Media delle ore con mal di schiena [quartile inferiore, superiore]	448 [364; 448]	180 [16; 136]	64 [4; 280]	448 [392; 448]	200 [28; 392]	448 [224; 448]	
Media dei giorni di assenza per malattia nell'ultimo anno [quartile inferiore, superiore]	51.0 SD 92	*	18.9 SD 61	42.0 SD 80	*	45.4 SD 90	
Senso di impotenza medio (0-10)	7 [6; 8]	*	3 [2; 5]	8 [5; 9]	*	6 [4; 8]	
Punteggio medio EQ-5D (1-100) dove 100 è lo stato di salute migliore possibile [quartile inferiore, superiore]	59 [40; 70]	65 [40; 79]	75 [54; 90]	60 [40; 75]	60 [40; 75]	60 [39; 74]	0.0014
Media del miglioramento generale in % [quartile inferiore, superiore]	*	*	39 SD 38.4	*	*	1.8 SD 31.7	0.0001

* La misurazione non è stata effettuata al follow-up a 100 giorni

Misure di outcome al basale, al follow-up a 100 giorni e al follow-up a 1 anno

	Antibiotico al basale n. = 90	Antibiotico al follow-up a 1 anno n. = 77	Placebo al basale n. = 72	Placebo al follow-up a 1 anno n. = 67	Valore p relativo alla differenza tra gruppi placebo e gruppo antibiotico al follow-up a 1 anno
Lombalgia	100 %	67.5 %	100 %	94.0 %	0.0001
Dolore costante	75.3 %	19.5 %	73.1 %	67.2 %	0.0001
Sonno disturbato a causa del dolore	74.0 %	29.9 %	76.1 %	61.2 %	0.001
Dolore durante manovra di Valsalva	75.3 %	41.6 %	71.6 %	56.7 %	0.05
Dolore durante flessione attiva della colonna lombare	96.1 %	49.4 %	100 %	83.6 %	0.0001
Dolore durante estensione attiva della colonna lombare	87.0 %	51.9 %	86.6 %	74.6 %	0.005
Test della compressione cranica positivo	36.4 %	19.5 %	35.8 %	34.3 %	0.044
Dolore durante springing test	92.2 %	55.8 %	94.0 %	77.6 %	0.006
Consulto medico durante l'anno del follow-up a causa del mal di schiena		23.4 %		41.8 %	0.002
Compliance all'assunzione del 95-100% delle compresse		94.8 %		94.0 %	NS
Volume osservato 1, dimensioni minuscole	16	29	31	24	0.05
Volume osservato 2-4, dimensioni moderate/vaste	126	113	99	96	0.07

Misure di outcome al basale e al follow-up a 1 anno

Domande per la Formazione a Distanza (FAD)

2014-F3-34-1) Qual'è la tipologia di pazienti a cui è stata prescritta la terapia antibiotica ?

- Pazienti con lombalgia acuta associata ad alterazione di Modic di qualsiasi tipo
- Pazienti con lombalgia acuta o cronica associata ad alterazione di Modic di tipo 2 o 3
- Pazienti con lombalgia cronica associata ad alterazione di Modic di tipo 1
- Pazienti con lombalgia cronica senza alterazione di Modic di qualsiasi tipo

Tutte le domande dei singoli articoli (identificate dal codice sopra indicato) saranno raccolte nel **questionario finale** che dovrà essere compilato nel mese di dicembre da parte di coloro che si sono iscritti (o si iscriveranno) al programma facoltativo di FORMAZIONE A DISTANZA - FAD (vedi www.gss.it/associa.htm) per conseguire l'ATTESTATO GSS FAD o i 50 CREDITI ECM FAD