

Antibiotica als effectieve behandeling voor chronische lage rugklachten

Baanbrekend onderzoek of te mooi om waar te zijn?

Antibiotic therapy as effective treatment for chronic low backpain.
Pioneering research or too good to be true?

Een bespreking van het artikel: 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(4):697-707.

B.M. Kuipers¹, J.H. Zwiers¹, dr. C.C.P. Verheyen²

Samenvatting

Recent werd door Albert et al. een studie gepubliceerd in het *European Spine Journal* waarin wordt geconcludeerd dat het gebruik van antibiotica leidt tot een aanzienlijke klinische verbetering in een geselecteerde groep patiënten met chronisch lage rugklachten.¹ De gepresenteerde bevindingen hebben geleid tot veel aandacht in de (inter)nationale media en tot discussie onder medici en wetenschappers. (*Tijdschr Infect* 2013;8(5):151-154)

Summary

Recently, Albert et al published a study in the *European Spine Journal* which concluded that the use of antibiotics leads to a significant improvement in a selected group of patients with chronic back pain. These findings have led to a lot of attention in the international media as well as discussion among scientists.

Inleiding

Recent werd door Albert et al. een studie gepubliceerd in het *European Spine Journal* waarin wordt geconcludeerd dat het gebruik van antibiotica leidt tot een aanzienlijke klinische verbetering in een geselecteerde groep patiënten met chronisch lage rugklachten.¹ De gepresenteerde bevindingen hebben geleid tot veel commotie in de (inter)nationale media en tot discussie onder medici en wetenschappers.

Grondslag voor deze studie is een sterke associatie tussen zogenoemde modische veranderingen en het bestaan van chronische lage rugklachten.² Een modische verandering is een reactie van het bot in het wervellichaam die zich karakteriseert door botoedeem (type 1), vervetting

in combinatie met vocht (type 2) of sclerose (type 3) zoals zichtbaar op 'magnetic resonance imaging' (MRI). Een belangrijke theorie is dat een Modic type 1-verandering ontstaat door een infectie in de naastgelegen discus.^{3,4} Daarnaast is het zo dat bij 7-53% van de patiënten die een discectomie ondergaan wegens het bestaan van een hernia nucleus pulposus (HNP) er sprake is van een discitis.⁴ Er wordt dan meestal een laag virulente anaëroobe verwekker gevonden, zoals *Propionibacterium acnes*. Op basis hiervan kan de hypothese worden geformuleerd dat een selecte groep patiënten met lage rugklachten een discitis als onderliggende oorzaak heeft en dus gebaat kan zijn bij behandeling met antibiotica.

¹AIOS Orthopedie, Vakgroep Orthopedie en Traumatologie, Isala klinieken, Zwolle ²orthopedisch chirurg, Vakgroep Orthopedie en Traumatologie, Isala klinieken, Zwolle.

Correspondentie graag richten aan: B.M. Kuipers, Vakgroep Orthopedie en Traumatologie, Isala klinieken, locatie Weezenlanden, Postbus 10500, 8000 GM Zwolle, tel: 038-4245600, e-mailadres: b.m.kuipers@isala.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: antibiotica, chronische lage rugpijn.

Keywords: antibiotics, chronic low back pain.

Ontvangen 25 juni 2013, geaccepteerd 9 september 2013.

De hier te bespreken studie is de eerste vergelijkende studie die de effectiviteit van antibiotica als behandeling van chronisch lage rugklachten onderzoekt.¹

Samenvatting studie

Vraagstelling

Is antibiotische therapie effectief als behandeling van patiënten met een eerdere hernia nucleus pulposus (HNP), chronische lage rugklachten en een Modic type I-verandering op de MRI?

Opzet

Dubbel geblindeerde en gerandomiseerde gecontroleerde studie uitgevoerd in drie wervelkolomcentra in Denemarken.

Patiënten

Inclusie: patiënten met leeftijd 18-65 jaar, met een HNP op niveau in segment L3-S1 in de voorgeschiedenis, langer dan zes maanden bestaande lage rugklachten en een Modic type I-verandering op de MRI (in het wervellichaam boven of onder de eerdere HNP).

Exclusie: patiënten met een antibiotica-allergie, zwangerschap of borstvoeding, nierziekte en indien er sprake was van een lopende juridische procedure ten aanzien van de rugklachten.

Interventie

Honderd tweeënzestig patiënten werden gerandomiseerd voor behandeling: 90 patiënten voor een 100 dagen durende kuur amoxicilline/clavulaanzuur en 72 voor een overeenkomstige placebobehandeling.

Uitkomstmaten

Patiënten werden voor het starten van de behandeling, na beëindigen van de behandeling en na één jaar geëvalueerd. Primaire uitkomstmaten waren de ziektespecifieke beperkingen van de Roland Morris-vragenlijst (RMDQ, de schaal loopt van 0 - geen beperkingen - naar 23 - zeer ernstige beperkingen -) en lumbale pijngraderingschaal (LBP, de schaal loopt van 0-10, een hogere score betekent meer pijn). Er werden diverse secundaire uitkomsten ten aanzien van de ernst van de lage rugklachten, beperkingen en kwaliteit van leven meegenomen in de studie. Statistische analyse vond plaats volgens het 'intention-to-treat' principe.

Resultaten

In de antibiotica groep voltooiden 86% van de patiënten de 1-jaars follow-up, 93% in de placebogroep. Bij aanvang van de studie waren nagenoeg alle variabelen gelijk

verdeeld tussen beide groepen. De RMDQ-score daalde in de antibioticagroep van gemiddeld 15,0 voor het starten van de behandeling, naar 11,5 bij staken van de behandeling (na 100 dagen) en 7,0 na één jaar follow-up. De score bleef in de placebogroep nagenoeg stabiel met gemiddelde scores van respectievelijk 15,0, 14,0 en 14,0. Ook de LBP-score voor ruggijn daalde in de antibioticagroep op dezelfde meetmomenten van gemiddeld 6,7 naar 5,0 en uiteindelijk 3,7. Dit was voor de placebogroep respectievelijk 6,3, 6,3 en 6,3. Patiënten in de antibioticagroep hadden dus tijdens en na behandeling een vermindering van hun ruggijn (LBP-score) en functionele beperkingen in het dagelijkse leven (RMDQ). Dit in tegenstelling tot patiënten in de placebogroep die geen verbetering in beide scores lieten zien. Het verschil tussen placebo- en antibioticagroep was significant ($p < 0.0001$).

In de antibioticagroep was er ook een significant beter resultaat op alle secundaire uitkomstmaten, behoudens het aantal dagen ziekteverzuim waar geen verschil werd aangetoond.

Conclusie

De auteurs concluderen dat antibiotica een effectievere behandeling is dan placebo voor patiënten met een eerdere HNP, chronisch lage rugklachten en een Modic type I-verandering op de MRI.

Beschouwing

Het betreft een zorgvuldig opgezette en uitgewerkte studie. Het is dan ook niet verassend dat de bevindingen enthousiast worden onthaald zowel in de media als door medische professionals. De media tillen de studie echter naar een bombastisch niveau met koppen als "Antibiotica blijkt doorbraak in strijd tegen ruggijn" en "Chronische ruggijn genezen door antibiotica". Een prominent wervelkolomchirurg in het Verenigd Koninkrijk bestempelt de uitkomst van de studie als de grootste ontdekking die hij in zijn professionele leven meemaakte en voorspelt een Nobelprijs-waardige impact binnen de huidige geneeskunde.⁵

Hoewel de studieresultaten inderdaad veelbelovend zijn is enige scepsis toch op zijn plaats. Allereerst zijn de studieresultaten van toepassing op een zeer specifieke studiepopulatie en kunnen deze niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar alle patiënten met chronische rugklachten. De studiepopulatie betrof patiënten met ruggijn die langer bestond dan zes maanden en ook patiënten die een eerdere HNP hadden doorgemaakt.

Binnen deze groep had maar 49% van deze patiënten een Modic type 1-verandering op de MRI-scan. De geïncludeerde patiënten vormden dus een zeer selecte groep en een minderheid van de patiëntenpopulatie met chronisch lage rugklachten. In de methodologie wordt overigens niet beschreven wat onder een eerdere HNP wordt verstaan en dit maakt de gehanteerde inclusie slecht reproduceerbaar.

Het is opmerkelijk dat patiënten in de placebogroep op nagenoeg geen van de klinische eindpunten verbetering lieten zien. Er wordt in de studie gerapporteerd dat 42% van de patiënten in de placebogroep binnen een jaar additionele hulp zocht bij een arts voor behandeling van zijn of haar rugklachten. Gezien het bestaan van andere effectieve behandelingen voor chronische rugklachten, zoals fysiotherapie, is het opvallend dat dit niet leidt tot enige verbetering van het klinisch resultaat in de placebogroep.⁶ Ook is er op geen enkel meetmoment noch op geen enkele uitkomstmaat sprake van een op voorhand te verwachten placebo-effect.⁷

De belangrijkste reden om terughoudend te zijn in de interpretatie van deze studieresultaten is dat het momenteel de enige gerandomiseerde gecontroleerde studie ('randomised controlled trial', RCT) over dit onderwerp is. Een wijziging van onze dagelijkse praktijk is vooralsnog voorbarig. Aanvullende goed opgezette RCTs zullen moeten worden gedaan om de huidige studieresultaten te bevestigen. Er zijn immers verschillende andere ziektebeelden, zoals appendicitis en ongecompliceerde diverticulitis, waarbij antibiotica in een RCT effectief zijn gebleken, maar waarbij het gebruik allerminst onomstreden is.^{8,9}

Aan de andere kant kan het ook zo zijn dat hiermee een weg is ingeslagen die leidt tot een aanzienlijke verbetering van en inzicht in de behandeling van chronische rugpijn. In dat geval is dit een werkelijk baanbrekende studie, waarbij de impact vergelijkbaar zal zijn met de studie van Marshall en Warren.¹⁰ Zij ontdekten de relatie tussen de *Helicobacter pylori*-bacterie en het bestaan van gastritis en maag- en duodenale ulcera. Eradicatietherapieën gericht op de *H. pylori* gaven vervolgens aanzienlijke klachtenreductie. De auteurs ontvingen in 2005 voor deze ontdekking de Nobelprijs voor de Geneeskunde. Indien de studieresultaten reproduceerbaar blijken, zal dit wel leiden tot een explosieve toename van het antibioticagebruik. Het belangrijkste negatieve effect van veelvuldige en langdurige antibiotische therapieën in grote populaties is een toenemende antibioticaresistentie.

Zo wordt nu bijvoorbeeld een toenemende resistentie van de *H. pylori*-bacterie voor de eerstelijns middelen claritromycine en metronidazol gezien en moet men vaker uitwijken naar tweede- of derdelijns behandeling.¹¹ Voorzichtigheid en terughoudendheid zijn daarom geboden bij de verbreding van de indicatiestelling voor antibiotische therapie, zeker wanneer het een aandoening betreft met een prevalentie als die van chronisch lage rugklachten.

In aanvulling hierop is ook te discussiëren over de keuze voor amoxicilline/clavulaanzuur als antibiotische behandeling. Amoxicilline/clavulaanzuur werd geadviseerd door drie onafhankelijke microbiologen op basis van kweekuitslagen uit een eerdere studie gedaan door Stirling et al.¹² Dit advies is onvoldoende beargumenteerd. Er is ook geen poging gedaan discussiemateriaal voor het starten van antibiotica te verkrijgen, teneinde de diagnose te bevestigen en de verwekker te identificeren. Aangezien het in theorie vaak zou gaan om een *Propionibacterium acnes* is het een reële vraag of een gericht antibioticum met hogere discusspenetratie en minder bijwerkingen een betere optie zou zijn geweest.

Tenslotte zijn er nog twee extra kanttekeningen te plaatsen bij de besproken studie. De eerste is enigszins speculatief, waarbij wordt gesteld dat er mogelijk sprake is van een financiële belangenverstrengeling.¹³ De auteur zou mede-eigenaar zijn van een website waar tegen financiële vergoeding training en certificering in 'Modic Antibiotica Spinal Therapy' (MAST) wordt aangeboden. MAST is een behandelconcept bij chronisch lage rugklachten gebaseerd op en voortvloeiend uit de besproken studie.

De tweede kanttekening betreft dat de besproken studie in een relatief klein tijdschrift is verschenen. De wat lage impact factor van het tijdschrift (1.96) is niet overeenkomstig de impact en aandacht die de studie heeft. Men kan daardoor speculeren over de vraag of de studie niet eerder, en zo ja om welke redenen, is afgewezen door medische tijdschriften uit het eerste kwartiel.

Conclusie

De resultaten van de hier besproken studie kunnen opmerkelijk genoemd worden en zullen, indien ze de test van tijd doorstaan, leiden tot een omslag in de behandeling van een selecte groep patiënten met chronisch lage rugklachten. Desalniettemin is het nu te vroeg de studieresultaten volledig te omarmen en de dagelijkse praktijk hierop aan te passen. Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of dit een studie is van hoge kwaliteit en impact is of dat het te mooi is om waar te zijn.

Referenties

1. 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(4):697-707.
2. Jensen TS, Karppinen J, Sorensen JS, et al. Prevalence of vertebral endplate signal changes and their association with non-specific low back pain - A systematic literature review. *Eur Spine J* 2008;17:1407-22.
3. Albert HB, Kjaer P, Jensen TS, et al. Modic changes, possible causes and relation to low back pain. *Med Hypotheses* 2008;70:361-8.
4. 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(4):690-6.
5. Antibiotics could cure 40% of chronic back pain patients, *Guardian* 2013 May 7. www.guardian.co.uk/society/2013/may/07/antibiotics-cure-back-pain-patients.
6. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Verhagen AP, et al. Exercise therapy for chronic nonspecific low-back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(2):193-204.
7. Finniss DG, Kaptchuk TJ, Miller F, et al. Biological, clinical, and ethical advances of placebo effects. *Lancet* 2010;375(9715):686-95.
8. Wilms IM, De Hoog DE, De Visser DC, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008359.
9. Shabanzadeh DM, Wille-Jørgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD009092.
10. Warren J. R., Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-5.
11. Olokoba AB, Obateru OA, Bojuwoye MO. Helicobacter pylori eradication therapy: A review of current trends. *Niger Med J* 2013;54(1):1-4.
12. Stirling A, Worthington T, Rafiq M, et al. Association between sciatica and Propionibacterium acnes. *Lancet* 2001; 357:2024-5.
13. McCartney M. Antibiotics for back pain: hope or hype? *BMJ* 2013;14:346.