

Antibiotika ska med dagens kunskap inte användas vid ryggvärk – med eller utan benvärk

Under de senaste åren har det i vetenskapliga artiklar beskrivits att antibiotika kan ge smärtlindring och till och med bot för vissa patienter med långvarig ryggvärk, med eller utan benvärk. Detta måste, i ljuset av det ökande hotet av antibiotikaresistens och med tanke på hur vanligt det är med ryggbesvär [1], undersökas noggrant.

Hypotesen för denna behandling är att olika bakterier, men framför allt den mycket vanliga hudbakterien *Cutibacterium acnes* (tidigare *Propionibacterium acnes*), via blodkärl skulle sprida sig till degenererade diskar och där få fäste. Här skulle nu en »låggradig subklinisk infektion« trigga en inflammatorisk reaktion, reta nociceptiva nervändar och framkalla smärta. I en uppmärksammat artikel från 2013 i *European Spine Journal* beskrivs detta av Albert et al, som menar att vissa av dessa patienter kan behandlas med antibiotika [2]. Andra studier som inte funnit detta samband eller som har varit försiktiga i sina slutsat-

»... vid MR-undersökning av ryggraden hos vuxna, oavsett om patienten har ryggvärk eller inte, så konstateras ofta Modic-förändringar.«

ser har publicerats [3], men har inte fått samma publika genomslag [4].

Albert et al har också beskrivit att så kallade Modic-förändringar (specifikt Modic-förändringar typ 1 = ödem i kotkroppen intill disken) på magnetresonanstomografi (MR) skulle kunna kopplas till rygg-/benvärk, samt att dessa dessutom skulle kunna kopplas till förekomst av bakterier [5]. För klassificering av Modic-förändringar används T1- och T2-viktade sekvenser samt STIR (short tau inversion recovery)-sekvenser. Modic typ 1, som kommer först, är signalförändringar på grund av benmärgsödem, Modic typ 2,

som kommer i en andra fas, beror på benmärgsförfettning och Modic typ 3, i en tredje fas, beror på förbening, skleros [6]. Det är viktigt att inse att Modic-förändringar ofta konstateras vid MR-undersökning av ryggraden hos vuxna, oavsett om patienten har ryggvärk eller inte. Detta beror på att dessa ökar i takt med naturligt åldrande, och framför allt Modic typ 2 blir vanliga.

Eftersom användning av antibiotika kan vara en framtida »ödesfråga« med tanke på resistensutveckling mot antibiotika, måste de studier som förespråkar sådan behandling vid ryggont granskas noga och också verifieras i andra studier. Forskargrupper har presenterat siffror som tyder på att hundratusentals människor dör varje år till följd av antibiotikaresistens, ett problem som förväntas öka, med stora hälso- och ekonomiska konsekvenser [7].

TRE NORDISKA STUDIER

Föreliggande rapport baseras på resultat från tre forskargrupper (Fritzell et al, Udby et al och Bråten et al) i Sverige, Danmark och Norge. Dessa grupper har oberoende av varandra genomfört studier utifrån tre olika perspektiv, men med inriktning på samma grundfråga. Studierna är publicerade i internationella tidskrifter (*Spine*, *European Spine Journal* och *BMJ*) under sista halvåret 2019. Resultaten kompletterar varandra och ger som gemensam slutsats att antibiotika, i avsaknad av klara tecken på en klinisk relevant infektion i disk/kota (diskit/spondylit), inte bör användas vid ryggvärk med eller utan benvärk. Så visade den svenska studien att bakterier som hittas i disk/kota vid kirurgi med stor sannolikhet är resultatet av kontamination [8], den danska studien visade att patienter med Modic-förändringar på lång sikt inte har mer ryggsmärta eller funktionsnedsättning [9] och den norska studien visade att antibiotika vid kvarvarande ryggsmärta efter tidigare diskbräck inte har bättre klinisk effekt än placebo [10].

Sverige, Fritzell et al [8]

I den svenska studien utvärderades förekomst av bakterier i diskar/kotor hos två patientgrupper från sju sjukhus. Prov från degenererade diskar och mjukdels-

Peter Fritzell, docent, överläkare, Ryggkirurgiskt centrum, Stockholm
● peterfritzell@gmail.com

Tomas Bergström, professor, överläkare, avdelningen för infektionssjukdomar, institutionen för biomedicin, Göteborgs universitet

Bodil Jönsson, docent, universitetssjukhusöverläkare, klinisk mikrobiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Siv G E Andersson, professor, Biomedicinskt centrum, Uppsala universitet

Mikael Skorpil, med dr, överläkare, neuro-radiologiska kliniken, Karolinska universitetssjukhuset

Peter Muhareb Udby, PhD, läkare, kiropraktor, Spine Unit, Ortopædkirurgisk Afdeling, Sjællands Universitetshospital, Køge

Mikkel Andersen, docent, överläkare, Spine Center of Southern Denmark, Lillebaelt Hospital, Middelfart

Olle Hägg, med dr, överläkare, Spine Center Göteborg, Västra Frölunda

HUVUDBUDSKAP

- Antibiotika har i vissa studier föreslagits som behandling av utvalda patienter med kronisk ryggsmärta, med eller utan benbesvär, där MR visar Modic-förändringar typ 1.
- Antibiotikaresistens är ett av de största hoten mot folkhälsan i dag och i framtiden.
- Rygg-/benvärk är en av de vanligaste åkommorna som människor drabbas av under sin livstid. Besvären kan vara långdragna/kroniska (>3 månader). Modic-förändringar förekommer normalt hos människor med eller utan rygg-/benvärk.
- Tre nordiska studier har oberoende av varandra kommit till resultat som motsäger att antibiotika ska användas vid rygg-/benvärk.
- Detta är viktigt att kommunicera både inom professionen och till allmänheten.

vävnad hos 40 patienter med ischias som opererades för diskbräck i ländryggen (medianålder 43 år) jämfördes med prov från icke degenererade diskar och mjukdelsvävnad hos unga patienter som opererades för skolios, och som inte hade ryggvärk eller diskbräck (medianålder 17 år). Proven analyserades med hjälp av odling och DNA-teknik (16S rRNA-baserad PCR-sekvensering) vid två av varandra oberoende universitetslaboratorier i Göteborg och Uppsala.

Resultat: Det fanns inte någon relevant skillnad i bakterieförekomst mellan de två grupperna. Inte heller sågs det något samband mellan Modic-förändringar och fynd av bakterier eller mellan rygg-/benvärk och fynd av bakterier eller Modic-förändringar, Figur 1.

Konklusion: Fynd av bakterier eller spår av bakterier, som beskrivits i tidigare studier, är med stor sannolikhet ett resultat av kontamination under den kirurgiska processen.

Danmark, Udby et al [9]

I Danmark utvärderades den kliniska betydelsen av Modic-förändringar för ryggvärk och funktion i en kohortstudie med 13-års uppföljningstid. De 204 patienterna stratifierades till en grupp med (39 procent) och en grupp utan (61 procent) Modic-förändringar. Sambandet mellan Modic-förändringar vid studiestart och nedsatt fysisk funktion, mätt med skattningsskalan RMDQ (Roland-Morris disability questionnaire), ryggvärk och sjukskrivning vid uppföljningen beräknades (se den norska studien nedan).

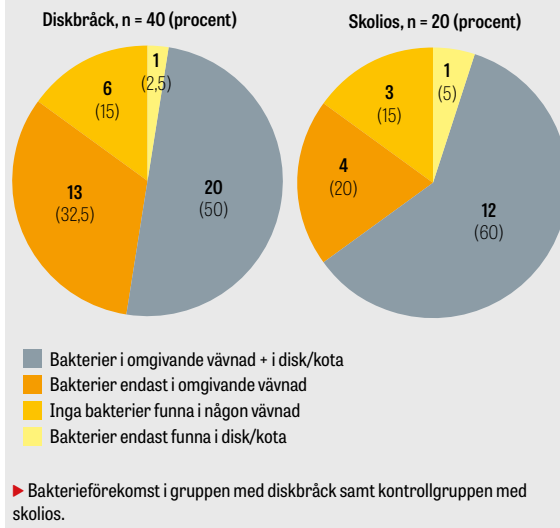
Resultat: Det förelåg ingen skillnad i demografiska data, BMI, rökning, rygg- och benvärk vid studiestart respektive uppföljning. Fysisk funktion mätt med RMDQ var från början lika mellan de två grupperna, men statistiskt signifikant bättre vid uppföljningstillfället hos patienter med Modic-förändringar vid studiestarten, 7,4 versus 9,6 ($P = 0,024$), Figur 2. Patienter med Modic-förändringar vid studiestart hade dessutom statistiskt signifikant färre sjukdagar på grund av ryggvärk under studietiden, 9,0 versus 22,9 ($P = 0,003$).

Konklusion: Modic-förändringar på MR hos patienter med ryggvärk vid studiestart var inte negativt associerade med ryggvärk eller funktionsnivå efter 13 år.

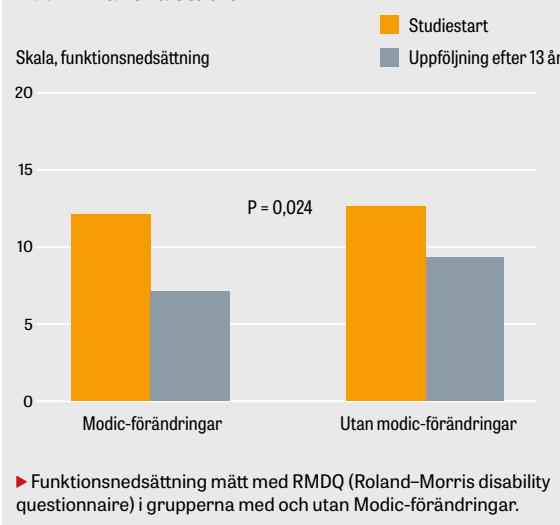
Norge, Bråten et al [10]

I Norge reproducerades i stora delar den danska studien [2] för att utvärdera effekten av antibiotikabehandling vid kronisk ryggvärk. Forskargruppen genomförde en randomiserad placebokontrollerad dubbelblindad multicenterstudie vid sex sjukhus (den danska var en singelcenterstudie). Studien inkluderade 180 patienter med ryggvärk och Modic-förändring typ 1 eller typ 2. Deltagarna randomiserades till tre månaders behandling med antingen amoxicillin 3×750 mg eller placebo, och uppföljning skedde enligt »intention to treat« (utfallet räknades efter vilken grupp som patienterna randomiserats till, oavsett eventuellt »crossover«) efter 1 år. Utfallet mättes med RMDQ [11], som är ett mått på funktion utifrån skalan 0-23 enheter (0 = bästa tänkbara funktion, 23 = sämsta tänkbara funktion). En minsta skillnad på 4 enheter i

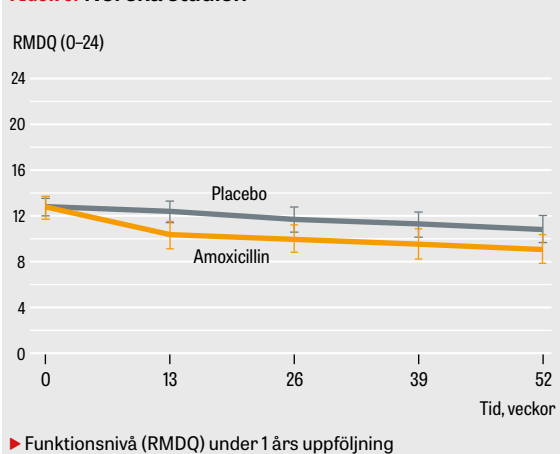
FIGUR 1. Svenska studien



FIGUR 2. Danska studien



FIGUR 3. Norska studien



amoxicillin-gruppens favör (MCID, minimal clinical-ly important difference) definierades som ett krav för relevant behandlingseffekt, eftersom detta i en norsk studie visats vara den minsta påvisbara utfallsskillnaden som inte beror på slumpen (MDC, minimal detectable change) [12].

Resultat: Vid uppföljningen var amoxicillin-gruppens genomsnittliga RMDQ-värde 1,6 enheter lägre än placebo-gruppens, det vill säga utfallet i båda behandlingsgrupperna var likvärdigt, Figur 3.

Konklusion: Tre månaders behandling med amoxicillin gav ingen relevant klinisk effekt efter ett år hos patienter med kronisk ryggsmärta och Modic-förändringar.

SLUTSATS

Utgående från i dag befintligt vetenskapligt underlag kan man inte tillråda antibiotikabehandling vid ryggvärk med eller utan benvärk, förutsatt att det inte finns tecken på allvarlig infektion (diskit/spondylit). Ett huvudargument är de tre här beskrivna nordiska studierna, där man inte har kunnat visa något samband mellan Modic-förändringar och ryggvärk och inte heller att antibiotika ger bättre effekt än placebo vid ryggvärk och Modic-förändringar, samt att det finns starka skäl som talar för att fynd av bakterier i vävnader vid diskbräckskirurgi beror på kontamination, det vill säga att bakterier som detekteras i opererade diskar beror på att dessa förts

dit från hud och andra vävnader under det kirurgiska ingreppet.

Den norska forskargruppen har tidigare publicerat detta budskap i Norges största dagstidning, Verdens Gang, och vi i de två forskarlagarna i Sverige och Dan-

»Slutsatserna, som nu också publiceras i de tre ländernas läkartidningar, kan ha stor betydelse för att motverka resistensutveckling mot antibiotika i samhället ...«

mark vill härmed offentligt ställa oss bakom denna slutsats. Slutsatserna, som nu också publiceras i de tre ländernas läkartidningar, kan ha stor betydelse för att motverka resistensutveckling mot antibiotika i samhället, något som av många forskare beskrivs som ett av de största hoten mot framtida sjukdomsbekämpning. Vårt budskap riktar sig till såväl professionen som patienter och allmänheten. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: *Läkartidningen*. 2020;117:20067

REFERENSER

- Hartvigsen J, Hancock MJ, Kongsted A, et al. Lancet Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention. *Lancet*. 2018;391(10137):2356-67.
- Albert HB, Sorensen JS, Schiott Christensen B, 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.
- Urquhart DM, Zheng Y, Cheng AC, et al. Could low grade bacterial infection contribute to low back pain? A systematic review. *BMC Med*. 2015;13:13.
- Birkenmaier C. Should we start treating chronic low back pain with antibiotics rather than with pain medications? *Korean J Pain*. 2013;26(4):327-35.
- 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.
- Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, et al. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging. *Radiology*. 1988;166(1 Pt 1):193-9.
- Carlsson F, Jacobsson G, Jagers SC, et al. Who is willing to stay sick for the collective? – Individual characteristics, experience, and trust. Göteborg: Göteborgs universitet, institutionen för samhällsekonomi med statistik; 2019.
- 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(12):2981-9.
- Udby PM, Bendix T, Ohrt-Nissen S, et al. Modic changes are not associated with long-term pain and disability: a cohort study with 13-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2019;44(17):1186-92.
- Bråten LCH, Rolfsen MP, Espeland A, et al; AIM Study Group. 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.
- Roland MO, Morris RW. A study of the natural history of back pain. Part 1: Development of a reliable and sensitive measure of disability in low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1983;8(2):141-4.
- Grotle M, Brox JI, Vollestad NK. Cross-cultural adaptation of the Norwegian versions of the Roland-Morris Disability Questionnaire and the Oswestry Disability Index. *J Rehabil Med*. 2003;35(5):241-7.

SUMMARY

Antibiotics should not be used to treat patients with back/leg pain

This report is based on results from three research groups in Sweden (Fritzell et al), Denmark (Udby et al), and Norway (Bråten et al). The groups have conducted studies published in international journals in 2019 [8-10]. The results complement each other and strongly suggest that antibiotics, in the absence of clear signs of a clinically relevant infection (discitis/spondylitis), should not be used for back pain with or without leg pain. The Swedish study showed that bacteria found in the disc/vertebra during surgery are very likely due to contamination [8], the Danish study showed that patients with Modic Changes (MC) on MR in the long term were not associated with more back pain or functional impairment than in patients without MC [9], and the Norwegian study showed that antibiotics for residual back pain after previous disc herniation had no better clinical effect than placebo [10]. Antibiotic resistance is one of the biggest threats to public health today and in the future.