



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Is eindplaatoedeem van wervellichamen een oorzaak van lage-rugpijn? mogelijk spelen bacteriën een rol

Mens, J. M. A.; Huygen, F.; Peul, W. C.; Weel, A.; Koes, B. W.

Citation

Mens, J. M. A., Huygen, F., Peul, W. C., Weel, A., & Koes, B. W. (2022). Is eindplaatoedeem van wervellichamen een oorzaak van lage-rugpijn?: mogelijk spelen bacteriën een rol. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 166. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3784809>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3784809>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTvG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTvG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Is eindplaatoedeem van wervellichamen een oorzaak van lage-rugpijn?

Mogelijk spelen bacteriën een rol

Jan M.A. Mens, Frank J.P.M. Huygen, Wilco C. Peul, Angelique E.A.M. Weel en Bart W. Koes

Radioloog Michael Modic beschreef in 1988 het fenomeen van eindplaatoedeem in lumbale wervellichamen. Dit zou een oorzaak van lage-rugpijn kunnen zijn. Er is nog steeds discussie over de vraag of deze afwijking door bacteriën wordt veroorzaakt, en of een behandeling met antibiotica zinvol is. Wat weten we daar inmiddels van?

In 1988 beschreef de radioloog Michael Modic aan de hand van MRI-scans verschillende vormen van abnormale signaalintensiteit van het beenmerg grenzend aan de eindplaat van wervellichamen in de lumbale wervelkolom. De afwijkingen worden nog steeds naar hem vernoemd ('Modic changes', Modic-veranderingen). Een van deze veranderingen duidt op eindplaatoedeem. Modic beschreef al dat eindplaatoedeem gerelateerd is aan rugpijn, maar omdat er geen specifieke interventie bekend was, werd de bevinding lange tijd afgedaan als irrelevant. De laatste decennia is er een levendige discussie over de vraag of eindplaatoedeem veroorzaakt kan worden door een sluimerende bacteriële infectie en, in samenhang daarmee, of een behandeling met antibiotica zinvol is.

Het MRI-beeld van eindplaatoedeem

Eindplaatoedeem wordt op de T2-gewogen opname van een MRI gekenmerkt door een hyperintens signaal (wit) in het bot van het wervellichaam dat grenst aan de discus, in combinatie met een hypointens signaal (zwart) op de T1-gewogen opname (figuur). Dit beeld wordt ook wel aangeduid met 'Modic-1'. Met histologisch onderzoek is aangetoond dat Modic-1 duidt op een toegenomen vochtgehalte van het beenmerg, dus op oedeem. Een hyperintens signaal op zowel de T2- als op de T1-gewogen opname wordt Modic-2 genoemd. Modic-2 duidt op vervetting. Met geavanceerde technieken is aangetoond dat ook bij een patiënt met Modic-2 vaak oedeem wordt gevonden, naast het vet.



Figuur
Eindplaattoedeem van de lumbale wervelkolom

MRI-opnamen van een patiënt met afwijkingen in de eindplaat van de wervellichamen L4 en L5, grenzend aan de discus. (a) T2-gewogen opname met hoge signaalintensiteit (wit) op de plaats van de afwijking; (b) T1-gewogen opname met lage signaalintensiteit (zwart) op dezelfde plaats. Dit beeld wordt 'Modic-1' genoemd, naar de radioloog die deze afwijking het eerst heeft beschreven. Dit beeld duidt op een toegenomen vochtgehalte van het beenmerg (eindplaattoedeem).

Epidemiologie

De mediane prevalentie van Modic-veranderingen onder patiënten met lage-rugpijn in de tweede en derde lijn is 43% en onder vrijwilligers zonder rugpijn 6%.¹ Oddsratio's variëren van 2,0 tot 19,9. Eindplaattoedeem is meestal gelokaliseerd rond de onderste twee lumbale disci. Meestal op één niveau, soms op meerdere niveaus en meestal zowel craniaal als caudaal van de discus. De prevalentie hangt samen met de leeftijd, de ernst van de pijn en discusdegeneratie. Vaak is er een discushernia in de voorgeschiedenis.

De prevalentiecijfers variëren sterk van studie tot studie. Deels wordt dat veroorzaakt door verschillen in de onderzochte populaties, de veldsterkte van het MRI-apparaat en de interpretatie van de beelden. De interpretatie is goed gestandaardiseerd als gebruik wordt gemaakt van het 'Nordic Modic classification'-systeem.²

Verondersteld wordt dat eindplaattoedeem veroorzaakt wordt door een ontstekingsreactie die het gevolg is van erfelijke aanleg, mechanische factoren, een sluimerende bacteriële infectie of een combinatie daarvan.

Eindplaattoedeem en bacteriekweken

Al in 2001 werd een verband gemeld tussen besmetting met de huidbacterie *Cutibacterium acnes* (voorheen: *Propionibacterium acnes*) en radriculaire pijn. Bij patiënten die werden geopereerd voor een lumbale hernia werd bij 44% *C. acnes* gekweekt uit het discusmateriaal en dit was bij geen van de disci het geval bij patiënten die geopereerd werden in verband met een tumor, scoliose of trauma ($p < 0,001$). In 2013 publiceerde een Deense groep een prospectieve observationele studie naar de relatie tussen *C. acnes* en Modic-1.³ Van de patiënten die geopereerd werden voor een hernia en een positieve kweek hadden voor *C. acnes*, ontwikkelde 80% in het jaar daarna eindplaattoedeem. In de groep met een negatieve kweek was dat het geval bij 42% ($p = 0,003$).

De resultaten van latere studies zijn minder consistent. Dat heeft geleid tot een polarisatie in de discussie. Fritzell is een van de felste bestrijders van het idee dat bacteriën een rol spelen bij eindplaattoedeem. Hij deed zelf een onderzoek waarbij bleek dat *C. acnes* bij 72% van de patiënten werd aangetroffen. Dat was meestal in de weefsels rond de operatiewond (huid, subcutis, spier), al of niet in combinatie met de discus en bij slechts 3% uitsluitend in de discus. Er werd geen verband gevonden tussen *C. acnes* en eindplaattoedeem. Fritzell meende hiermee te hebben aangetoond dat positieve kweken uit de discus het gevolg zijn van

contaminatie. Zijn standpunt is: 'Antibiotics should not be used for back/leg pain'.⁴

In een andere studie werd uit vrijwel geen enkel biopt een bacterie gekweekt. Het ging om 2 positieve kweken met *C. acnes* in 385 biopten, waarvan 303 van disci met een Modic-1-beeld. De biopten werden genomen tijdens operaties via een anterieure retroperitoneale route. Volgens de auteurs was het geringe percentage positieve kweken het gevolg van hun zorgvuldige, aseptische manier van bioteren. Volgens critici was het resultaat het gevolg van verkeerd kweken. *C. acnes* is een anaerobe bacterie en onder de gebruikte kweekomstandigheden, in een atmosfeer die 20% O₂ bevatte, zouden anaerobe bacteriën onmiddellijk worden gedood.⁵

De inconsistentie in de resultaten van de verschillende studies zou volgens een recent verschenen kritische review komen doordat het in veel studies misgaat bij het afnemen van een biopt (zonder te contamineren) en het kweken (strikt anaeroob).⁶ De reviewers konden aantonen dat er in slechts 4 van de 19 besproken publicaties zekerheid was dat het biopt zowel op de juiste wijze was afgenomen als op de juiste wijze gekweekt. In die 4 studies was er een eenduidig verband tussen infectie met *C. acnes* en eindplaatoedeem.

Toepassing van antibiotica

Er zijn 3 placebogecontroleerde RCT's uitgevoerd over het effect van antibiotica. De eerste was van een Deense onderzoeksgroep.⁷ Daarin kregen patiënten met hardnekkige rugpijn en eindplaatoedeem 3 maanden lang 3 maal daags amoxicilline/clavulaanzuur 500 mg/125 mg. Aan het einde van de kuur was de score op de Roland Morris Disability Questionnaire (RMDQ) in de antibioticagroep afgenomen van gemiddeld 15 naar 11,5; na een jaar was de score verder verbeterd tot 7. In de placebogroep ging de score van 15 naar 14 en na een jaar was deze nog steeds 14. Het verschil tussen beide groepen was zeer significant ($p < 0,001$).

De resultaten van een tweede RCT waren na 3 maanden min of meer hetzelfde als in de Deense studie.⁸ Deze studie had echter een aantal zwakke punten: geen optimale blinding, veel uitval en geen follow-up langer dan 3 maanden.

In een derde dubbelblinde RCT werden zowel patiënten met Modic-1 als met Modic-2 behandeld.⁹ In de subgroep met Modic-1 was het verschil tussen placebo en antibiotica na een jaar 2,3 punt op de RMDQ. Voor de subgroep met Modic-2 was dat 0,1 punt. De onderzoekers stelden vast dat er wel een statistisch verschil was tussen het gebruik van antibiotica en placebo, maar vonden een verschil op de RMDQ van minder dan 4 punten klinisch niet relevant. Een vierde publicatie betreft de resultaten van een subgroep uit deze derde studie.¹⁰ Met een MRI met vetsuppressie werd het eindplaatoedeem nog selectiever in beeld gebracht. Van de 155 patiënten werden er 41 geselecteerd die voldeden aan het criterium 'omvangrijk oedeem'. Voor die subgroep was het verschil tussen behandeling met antibiotica en placebo na een jaar 5,1 punt op de RMDQ ($p = 0,008$).

Het klinische beeld van eindplaatoedeem

Het klinische beeld van eindplaatoedeem is grotendeels gebaseerd op 'expert opinions'. De klachten beginnen geleidelijk en zonder aanwijsbare oorzaak en kunnen jarenlang aanhouden. Verschillende auteurs geven aan dat eindplaatoedeem gekenmerkt wordt door pijnlijke stijfheid onder in de rug rond de middenlijn. De hinder daarvan ervaart de patiënt vooral als hij of zij na lang zitten of liggen van houding verandert. Kenmerkend is dat het einde van de nacht wordt ervaren als het slechtste moment van het etmaal en dat de patiënt 's morgens de eerste 30-60 minuten nodig heeft om op gang te komen. Het effect van NSAID's of glucocorticoiden is vaak opvallend goed.

Differentiaaldiagnose

Bij eindplaatoedeem in combinatie met heftige pijn of koorts moet aan een bacteriële spondylodiscitis worden gedacht.

De combinatie van rugpijn met stijfheid en een goede reactie op NSAID's wordt ook vaak gevonden bij axiale spondyloarthritis (axSpA), voorheen de ziekte van Bechterew genoemd. De belangrijkste verschillen zijn dat Modic-1 niet gerelateerd is aan HLA-B27, en dat een verhoogde CRP- en BSE-waarde en aanwijzingen voor sacroiliitis ongebruikelijk zijn bij een patiënt met een Modic-1-beeld op de MRI-scan. Op een MRI is het onderscheid tussen Modic-veranderingen en afwijkingen die passen bij axSpA goed te zien.

Beschouwing

De discussie over een sluimerende bacteriële infectie als oorzaak van eindplaatoedeem is nog in volle gang. Epidemiologisch onderzoek laat zien dat er een samenhang is tussen eindplaatoedeem, rugpijn en positieve bacteriekweken. Bovendien laten RCT's zien dat de klachten van patiënten met eindplaatoedeem beter reageren op antibiotica dan op placebo. Toch is het niet makkelijk om die bevindingen te vertalen naar een beleid voor de individuele patiënt. Als het om de diagnostiek gaat: een MRI kost geld en vaak is eindplaatoedeem asymptomatisch. En over de therapie: veel patiënten hebben geen baat bij antibiotica, en het langdurig gebruik van antibiotica is niet zonder risico's voor de patiënt en zijn omgeving.

Diagnostiek

Diagnostiek naar eindplaattoedeem met MRI zou ons inziens moeten worden beperkt tot patiënten met lage-rugpijn die langer dan 3 maanden bestaat, niet reageert op gebruikelijke interventies voor aspecifieke lage-rugpijn, gepaard gaat met ernstige beperkingen en waarbij stijfheid een belangrijk symptoom is; bovendien moeten andere specifieke oorzaken voor de klachten onwaarschijnlijk zijn. Een goede reactie op een proefbehandeling met een NSAID draagt bij aan een vermoeden van eindplaattoedeem.

Ook als een behandeling met antibiotica niet geïndiceerd is, kan het voor de patiënt van belang zijn de diagnose ‘eindplaattoedeem’ met MRI te bevestigen. Een duidelijke diagnose kan voorkomen dat de patiënt gaat shoppen en wordt blootgesteld aan nutteloze proefbehandelingen. Een röntgenfoto heeft overigens vrijwel geen waarde bij het vaststellen van eindplaattoedeem. Er is weliswaar een samenhang tussen discopathie en eindplaattoedeem, maar die relatie is te zwak om de diagnose met een röntgenfoto vast te kunnen stellen dan wel uit te sluiten.

Behandeling

Antibiotica zouden uitsluitend moeten worden voorgeschreven in een beperkt aantal onderzoekscentra. De tijd lijkt rijp voor een RCT op Nederlandse bodem. Te denken valt aan een herhaling van de Deense RCT waarbij het criterium voor ‘ernstig eindplaattoedeem’ van een Noorse studie gebruikt zou moeten worden als extra inclusiecriterium.¹⁰ Daarbij kan tegelijkertijd onderzocht worden welke uitgangswaarden de beste voorspellende waarde hebben voor een goed resultaat.

Conclusie

De wetenschappelijke onderbouwing van de diagnostiek en de therapie van eindplaattoedeem kent nog veel hiaten. De toekomst moet leren wat de definitieve plaats wordt van eindplaattoedeem in de classificatie van lage-rugpijn. Het lijkt ons verantwoord om onder strikte voorwaarden in een klein aantal centra ervaring op te doen met de diagnostiek en therapie van eindplaattoedeem.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D6304
- Erasmus MC, Rotterdam, afd. Huisartsgeneeskunde: dr. J.M.A. Mens, arts-onderzoeker (tevens: MSK-kliniek Vondellaan Leiden) en prof.dr. B.W. Koes, klinisch epidemioloog; afd. Pijngeneeskunde: prof.dr. F.J.P.M. Huygen, anesthesioloog. LUMC, afd. Neurochirurgie, Leiden: prof.dr. W.C. Peul, neurochirurg. Maasstad Ziekenhuis, afd. Reumatologie, Rotterdam: prof.dr. A.E.A.M. Weel, reumatoloog.
- Contact: J.M.A. Mens (info@janmens.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 8 december 2021
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2022;166:D6304

Literatuur

1. Jensen TS, Karpainen J, Sorensen JS, Niinimäki J, Leboeuf-Yde C. Vertebral endplate signal changes (Modic change): a systematic literature review of prevalence and association with non-specific low back pain. Eur Spine J. 2008;17:1407-22. [doi:10.1007/s00586-008-0770-2](https://doi.org/10.1007/s00586-008-0770-2) [Medline](#)
2. Jensen TS, Sorensen JS, Kjaer P. Intra- and interobserver reproducibility of vertebral endplate signal (modic) changes in the lumbar spine: the Nordic Modic Consensus Group classification. Acta Radiol. 2007;48:748-54. [doi:10.1080/02841850701422112](https://doi.org/10.1080/02841850701422112) [Medline](#)
3. Fritzell P, Bergström T, Jönsson B, et al. Antibiotics should not be used for back/leg pain. Acta Orthop. 2021;92:1-3. [doi:10.1080/17453674.2020.1855561](https://doi.org/10.1080/17453674.2020.1855561) [Medline](#)
4. Rigal J, Thelen T, Byrne F, et al. Prospective study using anterior approach did not show association between Modic 1 changes and low grade infection in lumbar spine. Eur Spine J. 2016;25:1000-5. [doi:10.1007/s00586-016-4396-5](https://doi.org/10.1007/s00586-016-4396-5) [Medline](#)
5. 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;22:690-6. [doi:10.1007/s00586-013-2674-z](https://doi.org/10.1007/s00586-013-2674-z) [Medline](#)
6. Gilligan CJ, Cohen SP, Fischetti VA, Hirsch JA, Czaplewski LG. Chronic low back pain, bacterial infection and treatment with antibiotics. Spine J. 2021;21:903-14. [doi:10.1016/j.spinee.2021.02.013](https://doi.org/10.1016/j.spinee.2021.02.013) [Medline](#)
7. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C. 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;22:697-707. [doi:10.1007/s00586-013-2675-y](https://doi.org/10.1007/s00586-013-2675-y) [Medline](#)
8. Al-Falahi MA, Salal MH, Abdul-Wahab DM. Antibiotic Treatment in Patients with Chronic Low Back Pain and Vertebral Bone Edema (Modic Type I Changes): A Randomized Clinical Controlled Trial of Efficacy. Iraqi Postgrad Med J. 2014;13:390-398.
9. 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.

[doi:10.1136/bmj.l5654](https://doi.org/10.1136/bmj.l5654). [Medline](#)

10. Kristoffersen PM, Bråten LCH, Vetti N, et al. Oedema on STIR modified the effect of amoxicillin as treatment for chronic low back pain with Modic changes-subgroup analysis of a randomized trial. Eur Radiol. 2021;31:4285-97. [doi:10.1007/s00330-020-07542-w](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07542-w). [Medline](#)