



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
DI GENOVA



Università degli Studi di Genova

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

Master in Riabilitazione dei Disordini Muscoloscheletrici

A.A 2012/2013

Campus Universitario di Savona

**Il ruolo dei Modic Changes e delle vertebral end-plate
lesions nel trattamento conservativo del CLBP:
revisione sistematica della letteratura**

Candidato:

Dell'Isola Andrea

Relatore:

Natoli Alessio

INDICE.....	2
ABSTRACT	4
1 INTRODUZIONE	5
1.1 CLASSIFICAZIONE MC	6
1.2 INCIDENZA, PREVALENZA E DECORSO NATURALE	7
1.3 ASSOCIAZIONE MC E LBP.....	10
1.4 PROGnosi	12
1.5 REPERTI PATOANATOMICI E ISTOCHEMICI	13
1.5 CAUSE MC.....	14
2 MATERIALI E METODI.....	17
2.1 STRATEGIE DI RICERCA PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI.....	17
2.2 CRITERI PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI	18
2.3 VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA	19
2.4 CRITERI UTILIZZATI PER LA VALUTAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA	20
3 RISULTATI	21
3.1 RISULTATI DELLA RICERCA.....	21
3.2 FLOW CHART SELEZIONE ARTICOLI	22
3.2 VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA	23
3.3 ESTRAPOLAZIONE DEI DATI	24
4 DISCUSSIONE	33
4.1 LIVELLO RACCOMANDAZIONI	39

5 CONCLUSIONI	40
BIBLIOGRAFIA.....	43
ALLEGATO 1.....	47
ALLEGATO 2.....	48
ALLEGATO 3.....	51

ABSTRACT

INTRODUZIONE

Il LBP risulta essere una delle principali cause di disabilità di origine muscolo scheletrica. Manca tuttavia al giorno d'oggi una chiara eziopatogenesi di questo disturbo che, nel 85% dei casi, viene classificato come LBP aspecifico. Questa scarsa conoscenza è alla base delle difficoltà nell'individuazione di un trattamento conservativo efficace, assieme alla mancata considerazione di eventuali sottogruppi caratterizzati da reperti specifici come nel caso dei modic changes (MC). Recenti ricerche hanno infatti evidenziato una forte associazione fra MC e LBP.

OBIETTIVO

L'obiettivo di questa revisione sistematica è analizzare l'efficacia del trattamento conservativo su soggetti con LBP e MC. È stata inoltre eseguita una revisione della letteratura per quanto riguarda incidenza, eziologia e meccanismi patologici di queste alterazioni.

MATERIALI E METODI

La ricerca degli articoli è stata effettuata sui principali database con la formulazione di diverse stringhe di ricerca ottenute dalla combinazione dei seguenti termini: "Modic Change", "Vertebral End-plate Signal Change", "VESC", "End plate lesion", "bon marrow edema", "low back pain". Sono stati inclusi solo RCT e review che analizzassero in modo specifico il trattamento conservativo dei MC e ne valutassero efficacia nella riduzione del dolore e della disabilità. Gli studi selezionati sono poi stati valutati con la scala PEDro per quanto riguarda la loro validità interna.

RISULTATI

Sono stati reperiti 179 articoli di cui 5 RCT inseriti nella revisione. Gli studi si sono rilevati di buona qualità con un PEDro score medio di 6,8, un solo studio è stato classificato come "fair". Gli studi inseriti propongono diverse tipologie di trattamento: somministrazione di antibiotici (1), somministrazione di bifosfonati (1) iniezioni di corticosteroidi intradiscali (2), riposo (1). Dall'analisi di questi lavori è possibile affermare come esistano preliminari evidenze a favore di un'efficacia degli antibiotici nel ridurre il dolore e la disabilità a 12 mesi in soggetti con MC 1. Le iniezioni di corticosteroidi sembrano altrettanto efficaci ma con un outcome fissato a 6 mesi su soggetti con MC 1-2. L'utilizzo di bifosfonati sembra invece efficace nella riduzione del dolore a brevissimo termine (1 mese su MC 1-2). Il riposo sembra invece inefficace nel trattamento del LBP associato a MC.

CONCLUSIONI

Le recenti acquisizioni non danno ancora risposte definitive riguardo l'efficacia dei trattamenti conservativi proposti. Tuttavia la buona qualità degli studi analizzati ha permesso l'individuazione di evidenze preliminari che meritano di essere approfondite da future ricerche.

1 INTRODUZIONE

Il low back pain è il disturbo muscolo scheletrico statisticamente più frequente, si è calcolato che circa l'80% della popolazione vada in contro ad almeno un episodio nell'arco della propria vita. Il LBP viene definito come una sensazione dolorosa riferita nella zona compresa fra l'arcata costale posteriore e la piega glutea inferiore. Le cause specifiche di questo disturbo attualmente risultano poco conosciute e sono individuabili in appena il 10% di soggetti. Il restante 90% viene classificato come LBP aspecifico, questo poiché non è conosciuta l'esatta causa della genesi del dolore. Questa scarsa conoscenza a reso difficile l'individuazione di trattamenti efficaci nella risoluzione di questa problematica. Molto probabilmente, al giorno d'oggi, non si sono ancora stati analizzati in modo accurato tutte i possibili reperti specifici che potrebbero causare questo disturbo. Tra questi vi si possono trovare i MC. I MC sono alterazioni del piatto e del corpo vertebrale sui quali, recenti studi, hanno fornito preliminari evidenze di una forte associazione con il LBP. Ad oggi non risulta però ancora chiaro se esista un intervento efficace nel trattamento di queste particolari alterazioni. In letteratura un solo autore (Jensen 2011) si è occupato di analizzare, tramite una revisione, gli studi prodotti in questo campo. Tuttavia la qualità di questo lavoro risulta scarsa pertanto, dato anche il crescente interesse sviluppatosi attorno ai MC negli ultimi anni, si è ritenuto necessario un aggiornamento di tale ricerca.

1.1 CLASSIFICAZIONE MC

I modic change sono lesioni del midollo osseo o bone marrow evidenziabili alla RM e che colpiscono i corpi vertebrali. Il primo autore a descriverli fu Roos et al¹ nel 1987. Tuttavia la classificazione di queste alterazioni fu attribuita a Modic² per uno studio pubblicato nel 1988 nel quale venivano analizzati 474 soggetti affetti da LBP. Gli autori hanno osservato delle zone di alterazione di segnale ipointense in T1 e iperintense in T2, questi cambiamenti compatibili con un edema del corpo vertebrale e un ipervascolarizzazione hanno preso il nome di Modic Change (MC) tipo I. Un'altra alterazione di segnale aveva evidenziato delle zone iperintense in entrambe le sequenze T1 e T2 che quindi rappresentavano una sostituzione del midollo osseo rosso con tessuto adiposo, questo tipo di cambiamenti furono chiamati MC2. Infine, in uno studio dello stesso anno condotto sempre da Modic et al.³ fu individuato un terzo tipo di alterazione che vedeva delle zone del corpo vertebrale presentarsi ipointense sia in T1 che in T2; questi cambiamenti, più rari dei precedenti, evidenziavano un'alterazione sclerotica dell'osso e vennero classificati come MC 3.

Nel 1990 la classificazione dei MC fu rivista da Miller⁴ nel 1990 il quale aggiunse il grado 0 corrispondente all'assenza di lesione, i gradi 1-2-3 corrispondevano invece alla classificazione precedentemente creata da Modic.

- Grado 0: normalità, assenza di degenerazione.
- Grado 1: equivalente al MC1.
- Grado 2: equivalente al MC2.
- Grado 3: equivalente al MC3.

Successivamente Weishaupt⁵ creò una gradazione della severità dei MC basandosi sulla percentuale di corpo vertebrale interessata dalle alterazioni di segnale che potevano essere riscontrate sul piano sagittale "mediano".

- Normale: nessuna alterazione
- End plate: solo il piatto vertebrale
- Lieve: alterazione del segnale <25% dell'altezza del corpo vertebrale.
- Moderato: alterazione del segnale compresa tra il 25% e il 50% dell'altezza del corpo vertebrale.
- Severo: alterazione del segnale > 50% dell'altezza del corpo vertebrale.

Attualmente queste scale vengono usate entrambe per dare una classificazione più completa delle alterazioni. La scala ideata da Modic e in seguito modificata da Miller da infatti informazioni sulla tipologia di alterazione, la scala ideata da Weishaupt valuta solo la dimensione dell'alterazione e risulta quindi fondamentale per valutare gli eventuali cambiamenti dell'area interessata dal processo patologico.

1.2 INCIDENZA, PREVALENZA E DECORSO NATURALE

La prevalenza media dei MC varia dal 18% al 62% tra i soggetti con LBP⁶. In una revisione del 2008, Jensen⁷ ha analizzato 45 studi che riportavano la prevalenza di queste alterazioni in soggetti che si presentavano in ambulatorio per problematiche al rachide.⁷ Tra questi soggetti la prevalenza media è risultata essere del 43%, analizzando solo il tratto lombare la percentuale è risultata essere del 19% rendendolo il segmento vertebrale più colpito da MC.

Per quanto riguarda invece la popolazione asintomatica, l'analisi dei dati è stata effettuata su un campione di 13 studi, dai quali si è ottenuta una prevalenza del 6%, mentre considerando solo i segmenti lombari la percentuale è risultata del 9%.

Tra i vari sottotipi i MC2 sembrano essere quelli con la prevalenza maggiore come è visibile in figura 1 e 2.

Comparando i dati tra popolazione sintomatica e asintomatica è emersa una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (45% sintomatica/6% asintomatica) con un $p < 0.0001$. Infine è stata evidenziata una correlazione positiva fra l'età e la presenza di modic changes che si traduce con un aumento di

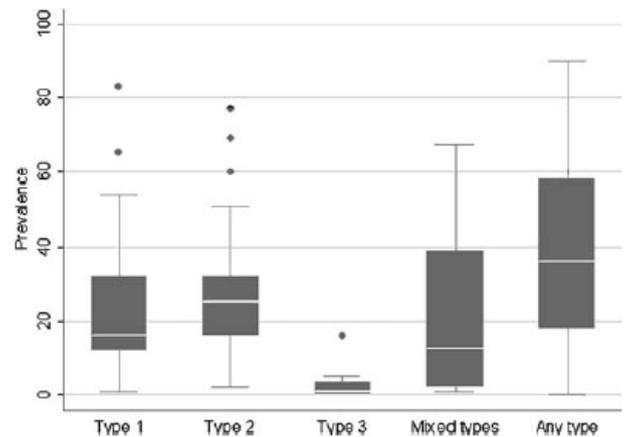


Figura 1: mediana e range della prevalenza dei diversi sottotipi di MC. Tratto da Jensen (2008)⁷

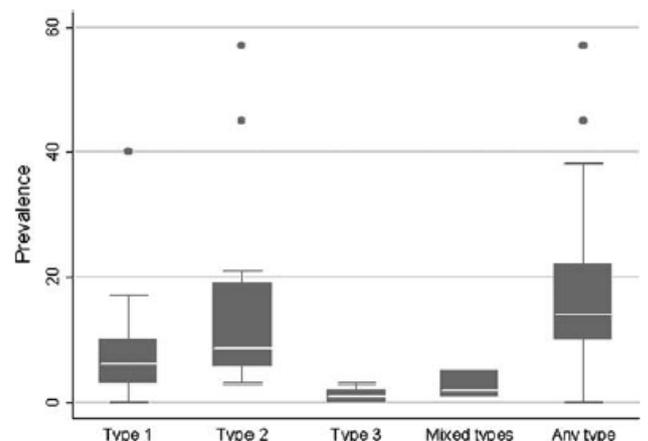


Figura 2: mediana e range della prevalenza dei diversi sottotipi di MC nel tratto lombare. Tratto da Jensen (2008)⁷

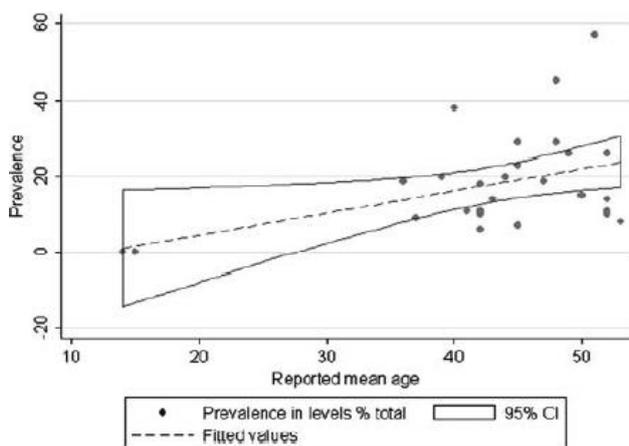


Figura 3 correlazione fra età e prevalenza dei MC a livello lombare Tratto da Jensen (2008)⁷

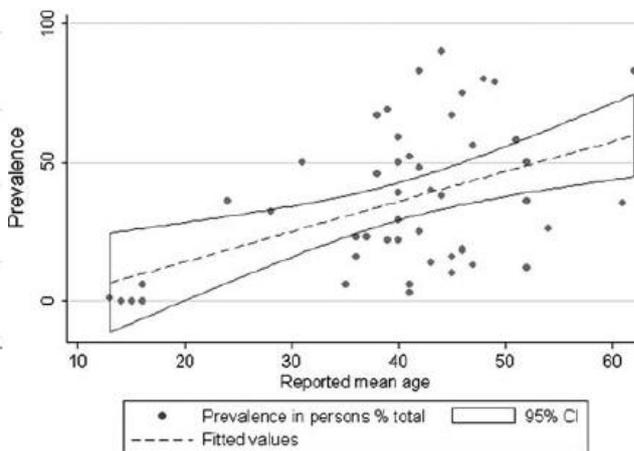


Figura 4 correlazione fra età e prevalenza dei MC in tutto il rachide Tratto da Jensen (2008)⁷

possibilità dell'11% ogni 10 anni di evidenziare nuovi cambiamenti del piatto vertebrale ($p < 0,001$), analizzando solo il livello lombare il rischio risulta invece aumentare del 6% ogni 10 anni ($p < 0,03$).

Jensen et al.³² hanno analizzato con RM 344 soggetti di 40 anni provenienti dalla popolazione generale danese e li hanno rivalutati 4 anni dopo per evidenziare eventuali cambiamenti. Alla baseline sono state evidenziate 237 alterazioni di segnale su 133 soggetti (39%), di cui 159 (67%) nel tratto L4-S1. Per quanto riguarda le alterazioni discali sono state rilevate in 375 dischi su 1720 analizzati (22%). La maggior parte (67%) sono state evidenziate nei livelli in cui erano presenti dei MC con un'associazione statisticamente significativa ($p < 0,0001$).

Analizzando l'estensione dei MC gli autori hanno notato come, nelle

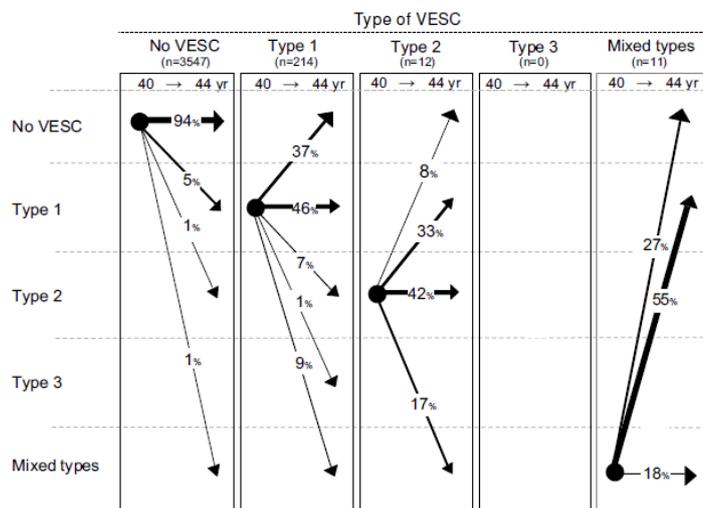


Figura 5: decorso naturale dei MC in relazione al tipo di alterazione in 3784 corpi vertebrali, follow up 4 anni. Jensen (2009)³²

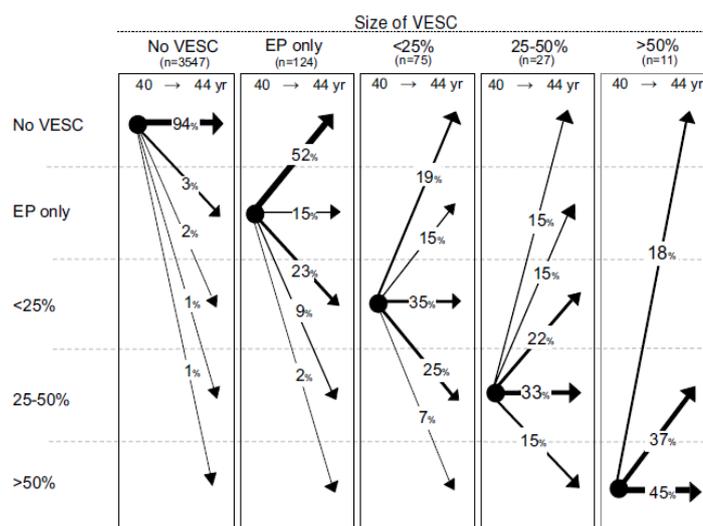


Figura 6: decorso naturale dei MC in relazione alle dimensioni dell'alterazione in 3784 corpi vertebrali, follow up a 4 anni. Jensen (2009)³²

alterazioni che coinvolgevano più del 50% del corpo vertebrale, la percentuale di dischi degenerati allo stesso livello salisse al 100% ($p < 0,0001$) mentre nei casi in cui l'alterazione coinvolgeva solo il piatto vertebrale la percentuale si attestasse al 53%. Tuttavia non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i vari tipi di MC e l'associazione con i dischi degenerati (dati non forniti). Al follow up (4 anni dopo) il 19% del campione aveva sviluppato nuovi MC mentre nel 9% i MC presenti al baseline erano scomparsi. La maggior parte (85%) dei nuovi MC comparsi era di tipo 1. Dei MC presenti sia alla baseline che al follow-up il 32% ha cambiato tipo e il 62% ha cambiato dimensioni³². Dagli studi di Jensen³² e Mitra³³ si evince come i MC siano alterazioni instabili, soggette a migrazioni interclasse e a cambiamenti della superficie coinvolta.

1.3 ASSOCIAZIONE LBP E MC

In letteratura si è evidenziata l'ipotesi che i MC possano essere una causa specifica di LBP. Tuttavia la loro associazione con altri reperti, quali ad esempio le erniazioni vertebrali, rende difficoltoso individuare un rapporto causale tra MC e dolore. Gli studi effettuati sono numerosi con risultati tuttavia contrastanti. Kjare, in uno studio del 2006⁸, ha paragonato tre gruppi di pazienti con LBP; uno con MC e DD (disc de generation), uno con solo DD e un gruppo senza nessun alterazione visibile all'RM. Dal confronto è emerso come il gruppo in cui erano presenti i MC abbia riportato una sintomatologia più severa con maggior intensità del dolore, una maggior frequenza degli episodi di LBP, maggior disabilità e assenza dal lavoro (allegato 1). Paragonando i tre gruppi si può quindi notare come la presenza di MC sia associata a un peggior outcome e a una maggior severità della sintomatologia. Tuttavia in questo studio manca l'analisi di un gruppo in cui siano presenti solo MC. Attualmente non si può affermare che i MC siano causa di dolore o disabilità, tuttavia sembrano fortemente associati al LBP.

Jensen in una revisione del 2012⁷ ha analizzato l'associazione fra MC e LBP. I dati sono stati

Study, year	Study sample	LBP outcome	N	OR	95% CI
Albert, 2007 [3]	Clinical	Self-reported	166	6.1	2.9; 13.1
Braithwaite, 1998 [18]	Clinical	Discography	152 ^a	9.1	2.1; 82.6
Cvitanic, 2000 [33]	Clinical	Self-reported	109	2.4	0.8; 8.1
Ito, 1998 [61]	Clinical	Discography	101 ^a	11.6 ^b	1.7; ∞
Kokkonen, 2002 [84]	Clinical	Discography	103 ^a	1.1	0.5; 2.7
Lim, 2005 [96]	Clinical	Discography	97 ^a	0.5	0.1; 1.9
Weishaupt, 2001 [154]	Clinical	Discography	116 ^a	19.9 ^c	5.2; 109.5
Kjaer, 2005 [81]	General	Self-reported	412	4.2	2.1; 9.2
Kuisma, 2007 [88]	Working	Self-reported	128	2.6 ^d	1.5; 3.9
Schenk, 2006 [126]	Working	Self-reported	545 ^a	2.0	1.1; 3.6

^a Number of levels

^b OR based on median unbiased estimation (see data analysis)

^c OR calculated from data on all types of Modic changes

^d Age adjusted OR for LBP pain episodes for all lumbar levels reported in the article

Tabella 1 OR tra tipi di MC e LBP, tratto da Jensen (2012)⁷

estrapolati da sette studi. Per valutare la sintomatologia, in tre elaborati era stata utilizzata la discografia provocativa mentre nei restanti il dolore era riportato dal paziente. Il range dell'OR in questi lavori varia da 2.0 a 19.9 (tabella 1). Nonostante negli studi che hanno utilizzato la discografia l'intervallo di confidenza sia molto ampio, l'aver evidenziato una correlazione positiva anche in campioni provenienti dalla popolazione generale e non solo da quella sintomatica sembra rafforzare questa associazione⁷. Partendo quindi da un campione in cui non tutti i soggetti soffrivano di LBP, si è notato come la presenza di MC fosse collegata a una sintomatologia dolorosa riferibile al rachide

Kjaer¹⁰ et al. hanno valutato, tramite analisi RM, le alterazioni di segnale a livello del rachide lombare in un campione di 412 persone di 40 anni provenienti dalla popolazione generale. A queste persone è

stato inoltre sottoposto un questionario per valutare la sintomatologia dolorosa nell'arco dell'ultimo anno, dell'ultimo mese e le eventuali cure in atto per il LBP. Dall'analisi dei dati è emersa un forte associazione tra MC ed episodi di LBP nell'anno passato; dato che non si è verificato per le altre alterazioni individuate come ad esempio bulging o artrosi delle articolazioni zigapofisarie. In particolare questa associazione è stata riscontrata tra i MC di tipo 1 e il dolore nell'ultimo anno (OR 4.2 I.C. 2.2–8.2). Tuttavia, analizzando i dati relativi all'associazione fra MC1 e dolore nell'ultimo mese, l'OR è risultato essere molto basso (OR 1.9 I.C. 1.2–3.0)

In uno studio del 2012⁹ di Kertutula et al. è stata seguita per un anno una corte di pazienti con MC1 o misti MC1/2. Al follow up è emerso come i dischi adiacenti ai MC 1 classificati

Symptoms	Modic I changes over time			
	Converted fully	Converted partially	Worse	No change
Better	6 (66.7%)	0	2 (22.2%)	1 (11.1%)
Same	4 (36.4%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)	1 (9.0%)
Worse	2 (18.2%)	1 (9.1%)	7 (63.6%)	1 (9.1%)

Tabella 2: rapporto fra variazione dei sintomi e cambiamento dei MC. Tratto da Mitra (2004)³³

come instabili (che avevano quindi sviluppato alterazioni quali aumento o diminuzione intensità di segnale e comparsa/scomparsa) fossero andati incontro a una più rapida degenerazione con una maggior riduzione dell'altezza del disco ($p < 0,001$) e una maggior alterazione dell'intensità del segnale del nucleo polposo ($p < 0,001$) rispetto ai dischi di altri segmenti non adiacenti ai MC1. Seppur questo studio non riporti dati clinici, i risultati emersi sembrano rafforzare l'idea dell'associazione tra DD e MC; i quali sembrano configurarsi come uno stadio del processo di degenerazione discale. Per quanto riguarda l'associazione fra cambiamento dei MC e outcome clinici, Mitra e colleghi³³ hanno studiato un sottocampione di 44 pazienti con MC tipo 1 estratto da una popolazione di 670 pazienti trattati in modo conservativo per LBP e / o sciatica. In un periodo di 12-72 mesi , il 37,5 % delle alterazioni si è convertito completamente in MC di tipo 2 mentre un 14,6 % si è convertito solo parzialmente; il 39,6 % dei MC 1 è aumentato di dimensioni coinvolgendo una porzione più ampia di piatto vertebrale, infine l'8,3 % non ha mostrato alcun cambiamento . Da una prima analisi gli autori non hanno riscontrato alcuna significatività fra l'evoluzione dei MC e il cambiamento della VAS. È stata così effettuata una seconda analisi nella quale sono stati esclusi tutti i pazienti che presentavano altri processi degenerativi in evoluzione (che avevano evidenziato dei cambiamenti rispetto alla baseline) quali ad esempio erniazioni/bulging, artrosi articolazioni faccettarie, radicolopatie o spondilolistesi. Nei pazienti i cui sintomi erano migliorati , i MC 1 si erano evoluti in MC 2 . Nei pazienti che hanno riportato un peggioramento dei loro sintomi , i MC 1 erano invece progrediti o peggiorati (tabella 2). L'analisi statistica non ha tuttavia fornito dati incoraggianti (differenza VAs in relazione al cambio dei MC $p = 0,08$).

1.4 PROGNOSI

Come detto in precedenza i MC 1 sembrano essere associati a una maggior severità del LBP, Jensen in uno studio in via di pubblicazione¹¹ ha analizzato l'associazione tra le alterazioni di segnale individuabili all'RM e outcome come la riduzione del dolore e il ritorno al lavoro. Ai pz che hanno preso parte allo studio è stato effettuato un colloquio informativo nel quale si spiegavano i meccanismi e le cause del dolore, li si invitava a rimanere attivi e a riprendere il lavoro il prima possibile. Un fisioterapista, durante gli incontri, ha insegnato ai pz un programma di esercizi da eseguire a domicilio, rivalutando il soggetto dopo due settimane per verificare l'apprendimento del compito. Nello studio sono stati inclusi sia pazienti con LBP aspecifico che con radicolopatia. Analizzando i dati è emerso come i MC di tipo 1 siano i reperti maggiormente associati a una minor riduzione della sintomatologia dolorosa (coefficiente β regressione -9.62 I.C. -18.9/-0.32 P=0.043) un'associazione con il mancato ritorno al lavoro a un anno dall'evento doloroso (OR 3.36 I.C. 1.15-9.84 P=0.027) Nello studio di Albert e Manniche¹³ sono stati valutati 166 pazienti con sciatica (92 % da una ernia del disco lombare). A tutti i soggetti è stata eseguita una risonanza magnetica nella fase dolorosa acuta e una 14 mesi più tardi . Al follow - up il 60 % dei pazienti con MC soffriva di LBP, nel gruppo senza MC solo il 20 % aveva LBP. È stata così calcolato un OR di 6,1 (2,9-13,1) (p < 0,0001). Tuttavia è opportuno segnalare come esistano altri studi che neghino l'associazione fra MC e peggior outcome¹³; Keller¹² nel 2011 ha pubblicato uno studio in cui si valutava la prevalenza di MC e si cercava di individuare la presenza di fattori prognostici che potessero incidere sull'andamento del LBP cronico aspecifico. Ai pazienti era stata effettuata una visita specialistica nella quale erano stati rassicurati in merito alla loro problematica, gli era stato consigliato di restare attivi e tornare a lavoro il prima possibile, inoltre era stato consigliato un programma di stretching domiciliare da eseguire tutti i giorni per 1 min. A 1 anno il 40% dei soggetti si riteneva guarito, tuttavia non sono state trovate correlazione fra l'outcome e la presenza di MC.

1.5 REPERTI PATOANATOMICI E ISTOCIMICI

Ohtori¹⁴ ha analizzato dei campioni prelevati dai piatti vertebrali di 14 pazienti con LBP e MC e 4 controlli rappresentati da pazienti sintomatici ma senza MC. In 12 (86 %) dei 14 pazienti con MC è stata rilevata un'elevata concentrazione di PGP 9.5. Si tratta di una proteina citoplasmatica presente nelle cellule nervose, il suo ritrovamento è indice di presenza di cellule nervose attive, ne indica quindi la proliferazione nel tessuto in cui viene rilevata, in questo caso i piatti vertebrali. Nei controlli non è stata individuata questa proteina, inoltre non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra MC1 e 2. Anche la presenza di TNF è stata riscontrata nelle placche terminali sia dei pazienti che dei controlli, ma il numero di

queste citochine era significativamente più alto nei pazienti con MC e notevolmente superiore in pazienti con MC di tipo 1 rispetto a quelli con MC di tipo 2 ($p < 0.05$). il TNF α è una potente citochina fortemente presente nei tessuti in stato infiammatorio e responsabile, ad esempio, della liberazione nei tessuti del NGF (nerve growth factor). Othori dai risultati dello studio condotto ha quindi ipotizzato che il TNF α possa essere responsabile del LBP associato ai MC. Weiler ha evidenziato in uno studio del 2005 come il TNF rilevato nell'anulus sia fortemente correlato non solo alla DD ($P < 0.01$) ma anche all'età ($P < 0.001$)²⁹. Ha anche rilevato la presenza di TNF in alcuni piatti vertebrali in cui erano presenti zone di degenerazione. Nonostante non sia stata effettuata una valutazione dei MC questo studio sembra comunque confermare la presenza di TNF nelle zone dei piatti vertebrali in cui siano evidenziabili processi degenerativi o infiammatori.

Per quanto riguarda la presenza di fibre nervose

all'interno dei piatti vertebrali Fields ha analizzato 92 piatti vertebrali provenienti da 7 cadaveri³⁰. Dai

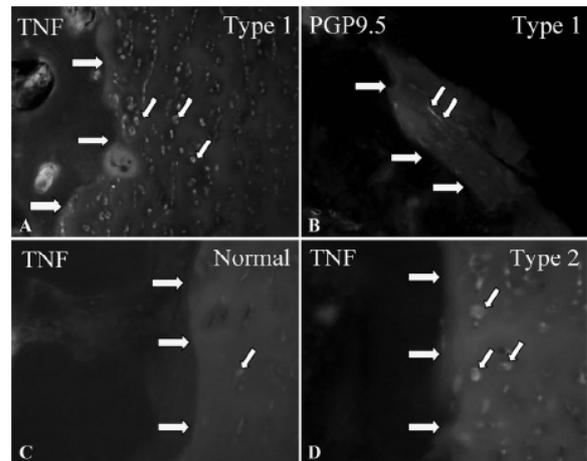


Figure 2. A, TNF immunoreactivity (white arrows) was seen in endplates from patients with Type 1 changes on MRI. Yellow arrows in all figures show the border between bone marrow and cartilage (endplate). B, PGP 9.5-immunoreactive nerve fiber (white arrow) was observed in the endplate cartilage. Few PGP 9.5-immunoreactive nerve fibers were found in vertebral bone marrow. C, A few TNF-immunoreactive cells (white arrow) were seen in endplates from patients with normal changes on MRI. D, More TNF-immunoreactive cells (white arrows) were seen in endplates of Type 2 changes in comparison to normal change (C).

Figura 8 :reperti istologici di pz sani e con MC 1-2 tratta da Ohtori 2006¹⁴

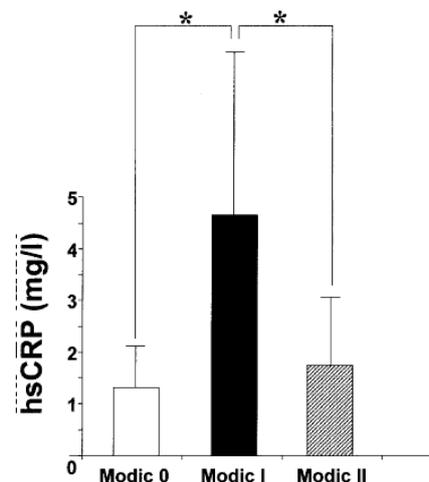


Figure 1. Serum level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in patients with chronic low back pain according to vertebral end-plate marrow Modic signal change on magnetic resonance imaging. $P = 0.002$ by nonparametric Kruskal-Wallis test. * $P < 0.003$ by Wilcoxon's signed rank test. Bonferroni adjustment made for multiple comparisons; $P < 0.003$.

Figura 7; livelli sierici di proteina C reattiva nelle varie tipologie di MC, tratto da Rannou (2007)³¹

reperiti sono stati rilevati 30 end plates in cui erano presenti alterazioni; nel 90% di questi (27/30) sono state rilevate fibre nervose. La curiosità sta nel fatto che alla RM siano stati evidenziati soltanto 2 MC tipo 1 e 13 MC tipo 2. Più della metà dei piatti vertebrali che presentavano un'anormale crescita di fibre nervose non erano quindi individuabili alla RM³⁰. Ovviamente, provenendo questi reperti da cadaveri, non è stato possibile risalire alla storia clinica dei soggetti. Risulta dunque impossibile ipotizzare un'associazione fra la presenza di fibre nervose e LBP, tuttavia sembra ormai chiaro come la crescita di queste fibre sia un tappa del processo infiammatorio/ degenerativo dei piatti vertebrali. Tuttavia la presenza di fibre nervose nei piatti vertebrali con MC, combinata ad altri fattori come ad esempio l'alta concentrazione di TNF α , potrebbero spiegare il perché queste alterazioni vertebrali sembrano essere fortemente associate a un LBP più severo.

Oltre al TNF α , indicatore di infiammazione, Rannou³¹ nel 2007 ha evidenziato come anche i livelli della proteina C-reattiva siano aumentati nei soggetti con MC 1. La proteina C-reattiva è una proteina rilevabile nel sangue, prodotta dal fegato e facente parte delle cosiddette proteine di fase acuta, un gruppo di proteine sintetizzate durante uno stato infiammatorio. Nello studio l'autore ha selezionato all'interno della popolazione sintomatica tre gruppi con differenti tipi di MC: 0-1-2. Analizzando i livelli di questa proteina ha rilevato un suo aumento nel gruppo con MC 1 la cui differenza con gli altri gruppi è risultata essere statisticamente significativa ($p < 0,003$)³¹. La proteina C-reattiva può essere aumentata anche in soggetti con particolari caratteristiche quali ad esempio fumatori, obesi o soggetti affetti da malattie infiammatorie articolari. L'autore ha tuttavia dichiarato di aver escluso tali soggetti dalla sperimentazione per evitare bias di selezione.

1.6 CAUSE MODIC CHANGE

Cause meccaniche

La forte associazione tra MC, importanti degenerazioni discali⁸⁻¹³, e precedenti erniazioni del disco, sembra fornire i presupposti per ipotizzare una causa meccanica alla base dell'eziologia dei MC. In caso di ernia o importante degenerazione discale, la perdita di materiale nucleare può aumentare le forze di taglio che agiscono sulle porzioni terminali dei piatti vertebrali; si ipotizza che l'alterata meccanica possa quindi portare alla formazione di micro lesioni a carico dei corpi vertebrali. La relazione tra lo stato di degenerazione e le forze che agiscono all'interno del disco è stata documentata da Adams et al²⁶. I MC 1 potrebbero quindi riflettere inizialmente un sanguinamento, un edema e una vascolarizzazione dovuti ai processi di riparazione che avvengono in seguito alle forze di taglio che si scaricano sui piatti vertebrali e alla presenza di eventuali microfratture. Questa teoria meccanica sembra supportata da alcuni reperti istologici che evidenziano la presenza di

microtraumi ripetuti¹⁵. Un'altra possibilità vede l'energia meccanica quale causa principale del danno discale. Danneggiando il disco, le sostanze irritanti contenute al suo interno fuoriescono entrando in contatto con il piatto vertebrale, da qui possono penetrare all'interno del corpo vertebrale provocando una risposta infiammatoria. Questa teoria proposta da Crock vede quindi lo stress meccanico come starter iniziale del processo patogenetico infiammatorio dei MC³⁸.

Cause batteriche

Un'altra ipotesi sulla patogenesi dei MC riguarda la possibile presenza di un'infezione portata da alcuni batteri anaerobici¹⁶. Nei processi di erniazione e degenerazione discale, a seguito di una rottura del anello fibroso esterno, si verifica un' infiammazione locale la quale innesci una cascata di eventi che porta, in un breve lasso di tempo, alla formazione di nuovi vasi intorno al nucleo polposo estruso¹⁷⁻¹⁸. In questa particolare situazione sarebbe possibile per alcuni batteri anaerobici entrare nel disco attraverso la lesione creatasi nell'anulus e causare un'infezione. Essendo il disco un ambiente avascolare presenta le caratteristiche ideali per la crescita di batteri anaerobici. L'infezione può quindi provocare l'infiammazione del tessuto colonizzato la quale si può estendere ai piatti vertebrali. Si ipotizza che questo possa essere il meccanismo che da origine ai MC di tipo 1 nell'osso subcondrale¹⁹.

Diversi studi hanno evidenziato cambiamenti di segnale a livello dei piatti vertebrali ed edema osseo in seguito a disciti¹⁸. Tuttavia, nel caso dei MC la virulenza di questi batteri anaerobici, la risposta infiammatoria e l'erosione ossea, non sono elevati come visto nelle disciti causate da ceppi più aggressivi quali ad esempio lo *Staphylococcus aureus*. Queste infezioni discali a bassa virulenza dovute a batteri anaerobici sono quindi raramente diagnosticate come disciti poiché le reazioni tissutali del disco sono lente e meno distruttive, perciò anche meno evidenti su MRI¹⁹. Questa bassa virulenza è probabilmente anche uno dei motivi per cui l'infezione non si diffonde nei tessuti aerobici circostanti come il tessuto osseo delle vertebre, senza contare che nei piatti vertebrali con MC 1 si ha una ipervascolarizzazione che probabilmente ostacola ancora di più l'espansione del processo infettivo¹⁹. Stirling ha analizzato il tessuto discale di un gruppo di pazienti che si era sottoposto a intervento chirurgico per ernia lombare. Nell' 53% dei soggetti sono stati trovati batteri anaerobici (*Propionibacterium acnes* e *Corynebacterium propinquum*) rispetto a nessuno dei pazienti che si era sottoposto a operazioni per altri disturbi della colonna vertebrale²⁰. Il batterio più frequentemente rilevato è il *P.acnes*²¹. Si tratta di un batterio molto comune che si trova sulla pelle e nella cavità orale. Piccole lacerazioni della cute possono dare la possibilità a questi batteri di entrare nel torrente circolatorio. Data però l'abbondante ossigenazione del sangue, questi batteri anaerobici, non

rappresentano alcun rischio per la salute¹⁹. I macrofagi, che sono presenti in numero elevato nel materiale nucleare estruso e infiammato, possono talvolta trasportare batteri ancora in vita; alla morte del macrofago possono perciò venir rilasciati dei batteri vivi all'interno del materiale nucleare¹⁹.

Tuttavia tra i vari autori non esiste ancora un chiaro accordo circa la reale presenza di batteri anaerobici nei dischi adiacenti ai MC di tipo I. Wedderkopp²⁷ nel 2009 ha condotto uno studio nel quale ha eseguito una biopsia del disco di 24 pazienti con MC I per verificare la presenza di ceppi batterici. Solo in due pazienti sono stati trovati dei ceppi batterici (*Staphylococcus epidermidis* e *staphylococcus coagulase negativo*), agli stessi soggetti è stato poi somministrato dell'antibiotico per tre mesi. Il soggetto positivo alla presenza dello *Staphylococcus epidermidis* ha avuto un miglioramento della sintomatologia dolorosa nei primi due mesi con un NPRS passata da 8 a 3. Gli autori segnalano una perdita dei miglioramenti dopo il secondo mese non riportando però alcun dato. Per quanto riguarda il secondo paziente gli autori dichiarano che non ci siano stati miglioramenti (nessun dato reperibile).

In uno studio del 2013 Albert²¹ ha analizzato l'evoluzione dei MC e la comparsa di nuovi reperti in relazione alla presenza di batteri anaerobici. Il risultato sembra essere molto interessante; nei soggetti dai quali sono stati isolati ceppi di batteri anaerobici, l'80% ha sviluppato nuovi MCs nelle vertebre adiacenti ai dischi analizzati e soggetti a precedente erniazione. Solo il 44% dei pazienti con colture negative ha sviluppato nuovi MCs mentre nessuno dei soggetti in cui sono stati rilevati batteri aerobici ha sviluppato nuovi MCs²¹. L'associazione fra presenza di batteri anaerobici e sviluppo di nuovi MCs risulta essere strettamente correlata ($P = 0.0038$), con un OR di 5.60 (95 % CI 1.51–21.95)²¹.

Data la mancanza d'accordo fra i vari ricercatori bisogna segnalare come numerosi bias affliggano questi studi. Gli stessi autori²⁷ sostengono come nelle procedure biotiche utilizzate ci siano elevati rischi di contaminazioni dei campioni. Inoltre differenti procedure di coltura dei batteri aumentano la possibilità di falsi negativi, soprattutto per quanto riguarda i batteri anaerobici e in particolare gli staphilococchi i quali richiedono procedure di coltura molto complesse²⁸. Per avere dati più precisi sarebbe necessario standardizzare una metodologia specifica per la conduzione di questa tipologia di studi.

2 MATERIALI E METODI

2.1 STRATEGIE DI RICERCA PER L'IDENTIFICAZIONE DEGLI STUDI

I database elettronici nei quali è stata condotta la ricerca bibliografica per rispondere all'obiettivo dell'elaborato sono:

- *MEDLINE* (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online);
- *PEDro* (Physiotherapy Evidence Database).
- COCHRANE LIBRARY

Quesito di ricerca:

La selezione degli articoli è stata effettuata in funzione di un quesito clinico formulato seguendo la metodologia PICO

P: pazienti adulti con LBP cronico e MC

I: trattamento conservativo

C: placebo/controllo

O: riduzione sintomatologia dolorosa/disabilità

Qual è l'efficacia del trattamento conservativo, nella riduzione del dolore e della disabilità, su pazienti con LBPC e MC?

Le parole chiave utilizzate nelle banche dati, in assenza di ulteriori analoghi/sinonimi concettuali, sono state:

- "Modic Change", "Vertebral End-plate Signal Change", "VESC", "End plate lesion", "bone marrow edema"
- "low back pain";

Le stringhe di ricerca adoperate nel corso dell'indagine sono state:

- per il motore di ricerca Pubmed: (modic changes OR end plate lesion OR vertebral endplate signal changes OR "bone marrow edema") AND "low back pain"

- per gli altri database la ricerca è stata effettuata singolarmente con le varie parole chiave in quanto la stringa di ricerca precedente non forniva risultati soddisfacenti.
- Si è scelto di implementare la ricerca sfruttando le citazioni illustrate in ogni articolo.

I limiti applicati

Sono stati presi in considerazione articoli in inglese ed italiano pubblicati tra l' 1/01/2000 al 30/04/2014.. Una sintesi dei limiti impiegati nelle banche dati è presentata nella tabella.

Banche dati	Limiti
Medline	Lingua inglese e italiana, dal 1/01/2000 al 30/04/2014
Cochrane	Lingua inglese e italiana, dal 1/01/2000 al 30/04/2014
PEDro	Lingua inglese e italiana, dal 1/01/2000 al 30/04/2014

2.2 CRITERI PER LA SELEZIONE DEGLI STUDI

Tipologia di studi:

si è deciso di includere nella revisione trial clinici randomizzati controllati [RCT], trial clinici controllati [CT], revisioni sistematiche.

Tipologia di partecipanti:

si è scelto di includere papers su soggetti adulti (range d'età 18-64 anni) affetti da low back pain cronico aspecifico.

Tipologia di intervento e comparazione

Sono stati inclusi studi riguardanti il trattamento del low back pain cronico aspecifico in soggetti con modic change rilevati alla risonanza magnetica. Sono stati esclusi gli studi con intervento non conservativo chirurgico. L'assessment dei MC doveva avvenire tramite l'acquisizione di immagini MRI in T1 e T2, doveva inoltre essere effettuata una classificazione dei tipo di alterazione.

Tipologia di misurazione d'outcome:

Si è scelto di accettare studi i quali proponessero come outcome primari la valutazione della funzionalità tramite strumenti validati (ODI, RMQ) e la variazione di intensità della sintomatologia dolorosa misurata con scala VAS o affini. Gli outcome secondari sono stati presi in considerazione ma non sono stati utilizzati ai fini della valutazione degli studi.

Qualità metodologica:

Si è scelto di non limitare la selezione degli studi sulla base della qualità metodologica, questo per lo scarso numero di elaborati presenti sull'argomento.

2.3 VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Per la valutazione della qualità metodologica degli RCT e RC si è scelto di utilizzare la PEDro scale. Si tratta di uno strumento sviluppato dal Centre for Evidence Based Practice in Australia per la valutazione della validità interna degli RCT e CT e l'interpretabilità dei dati estrapolati. Questa scala presenta alti valori di affidabilità (kappa ranged from $k = .611$ to $.88$; interrater reliability ICC= $.39$ to $.91$)²² nonostante non vengono considerate la validità esterna e la misura dell'effetto del trattamento. Lo strumento è strutturato in 10 item ognuno valutato come presente -1- o assente -0-, con un punteggio totale di 10. I punti vengono somministrati per il metodo di cecità (3 punti: participants, therapists, and evaluators), per la randomizzazione (2 punti: random and concealed allocation); la presentazione dei dati (3 punti: baseline similarity of groups, between-group statistical comparison for at least 1 key outcome, point and variability estimates); analisi dei dati (1 punto: intention to treat); e adeguamento al follow up (1 punto). Foley ha proposto un sistema per interpretare la qualità dei papers, basandosi sul punteggio della PEDro scale, classificandoli come

- *“excellent”*: score da 9 a 10;
- *“good”*: score da 6 a 8;
- *“fair”*: score da 4 a 5;
- *“poor”*: score < 4.

La tabella seguente riporta gli undici criteri della PEDro-scale. Una più esaustiva spiegazione degli stessi è riportata nell'allegato 2.

	Criterio di valutazione	Score
Crit.1	I criteri di eleggibilità dei pazienti sono specificati	0-1
Crit.2	I pazienti sono assegnati a diversi gruppi in modo random	0-1
Crit.3	L'assegnazione al gruppo sperimentale o di controllo è celata	0-1
Crit.4	Al baseline i gruppi sono simili rispetto i più importanti indicatori prognostici	0-1
Crit.5	Attuato il cieco di tutti i pazienti	0-1
Crit.6	Attuato il cieco di tutti i terapisti che eseguono il trattamento	0-1
Crit.7	Attuato il cieco di tutti i valutatori che misurano uno o più outcome	0-1
Crit.8	Le misure per uno o più outcome sono ottenute da più dell'85% dei soggetti inizialmente collocati nei gruppi	0-1
Crit.9	Tutte le informazioni disponibili di uno o più outcome, sia per il trattamento sperimentale che per le condizioni di controllo, sono analizzate secondo "intention to treat"	0-1
Crit.10	I risultati della comparazione intergruppi sono riportati per uno o più outcome	0-1
Crit.11	E' fornito il "point estimate" e le misure della variabilità di entrambi i gruppi per uno o più outcome	0-1

2.4 CRITERI UTILIZZATI PER LA VALUTAZIONE DEI LIVELLI DI EVIDENZA

In letteratura esistono diverse proposte per la valutazione e classificazione dei livelli di evidenza. In questo studio si è deciso di utilizzare il sistema proposto da Sackett²⁴. Questa classificazione integra i sistemi di Oxford e Mac Dermid (allegato 3) che analizzano rispettivamente La qualità delle evidenze (validità interna) e la forza (validità esterna) delle raccomandazioni. La classificazione si struttura in 5 dimensioni con significatività decrescente:

- *Level 1a*: due o più RCT "good-to excellent" (PEDro _6) riportano evidenze sull'efficacia dell'intervento;
- *Level 1b*: solo un RCT "good-to excellent" (PEDro _6) riporta evidenze sull'efficacia dell'intervento;
- *Level 2a*: uno o più RCT "fair-quality" (PEDro = 4-5) riporta evidenze sull'efficacia dell'intervento;
- *Level 2b*: un RCT "poor-quality" (PEDro _3) e i trials non randomizzati riportano evidenze sull'efficacia dell'intervento;
- *Level 3*: diversi studi pre-post design o il consensus di un panel di esperti riporta evidenze sull'efficacia dell'intervento;
- *Level 4*: risultati conflittuali di due o più studi con caratteristiche simili in termini di disegno e qualità;
- *Level 5*: assenza di disegni sperimentali.

3 RISULTATI

La ricerca effettuata ha portato all'individuazione preliminare di 147 papers, una prima selezione è stata effettuata sulla lettura dell'abstract dalla quale sono stati individuati 12 articoli pertinenti. In seguito alla lettura completa di questi elaborati, sono stati selezionati 5 RCT. La qualità metodologica degli studi è risultata buona con un solo lavoro classificato come "fair". Lo stesso vale per i livelli di evidenza delle raccomandazioni che sono state classificate tutte con livello 1B. Nei seguenti paragrafi verranno analizzati in modo preciso i processi di selezione, valutazione ed estrapolazione dei dati.

3.1 RISULTATI DELLA RICERCA

PUBMED:

- Stringa di ricerca:(modic changes OR end plate lesion OR vertebral endplate signal changes OR vesc OR "bone marrow edema") AND "low back pain"
- Risultati: 147

PEDRO:

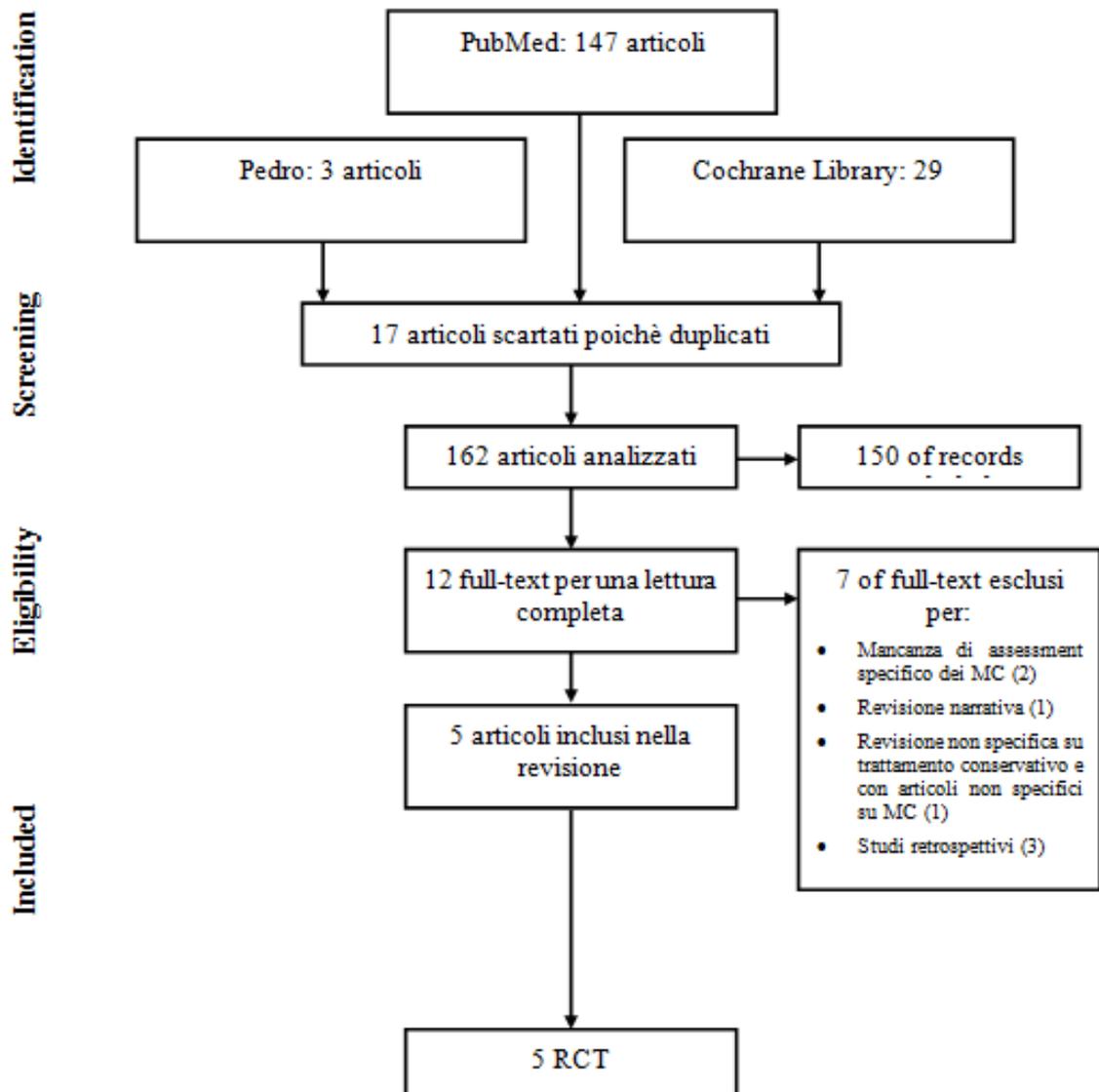
- Stringhe di ricerca: "Modic changes", "Vertebral End-plate Signal Change", "End plate lesion", "Bone marrow edema".
- Risultati: 3

COCHRANE LIBRARY:

- Strategie di ricerca: "Modic changes", "Vertebral End-plate Signal Change", "End plate lesion", "Bone marrow edema AND low back pain".
- Risultati: 29

3.2 FLOW CHART SELEZIONE ARTICOLI

Nella seguente flow chart viene riassunto il processo decisionale che ha portato alla selezione degli articoli da includere per la revisione. In tabella 3 Sono invece riassunti i criteri di esclusione con il relativo numero di studi non ritenuti idonei



CRITERIO ESCLUSIONE		NUMERO DI STUDI
1	Studi osservazionali/analisi fattori prognostici	9
2	Analisi fattori eziologici/patofisiologia MC	15
3	Comparazione fra metodiche valutative/assessment strumentale	23
4	Studi su associazione MC e LBP	17
5	Tipologia di articolo non inclusa (editoriali, lettere...)	15
6	Studi che non riguardano specificatamente i MC	31
7	Studi su trattamento chirurgico MC o DD	13
8	Studi informativi narrativi/parere degli esperti	2
9	Studi su prevalenza	16
10	Studi incentrati su diagnosi differenziale	3
11	Studi su decorso naturale/associazione MC e DD	5
12	Studio pilota di articolo già inserito	1
13	Duplicati	17
14	Esclusi dopo lettura articolo	7
TOTALE		174

Tabella 3: studi esclusi e motivo dell'esclusione

3.2 VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ METODOLOGICA

Il PEDro score dei 5 RCT analizzati è compreso in un range da 4 a 9 su 10, con una media di punteggio di 6,8. Soltanto 1 lavoro è stato catalogato come "excellent". Le fonti di bias rilevate e maggiormente presenti negli studi inclusi hanno riguardato la mancanza: del cieco dei somministratori (3/5 - 60%) e dell'analisi secondo intention to treat (4/5 - 80%). Per quanto riguarda i punteggi assegnati a ogni studio si faccia riferimento alla tabella 4.

Tabella 4: valutazione degli RCT inclusi nella revisione utilizzando la scala PEDro.

STUDIO	SCALA PEDRO											SCORE
	C ¹	C ²	C ³	C ⁴	C ⁵	C ⁶	C ⁷	C ⁸	C ⁹	C ¹⁰	C ¹¹	
Jensen	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	7
Albert	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	1	7
Cao	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	7
Buttermann	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	4
Koivisto	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	9

3.3 ESTRAPOLAZIONE DEI DATI

Tabella 5: numerosità e caratteristiche di selezione dei campioni.

Autore/ anno	N° di pz		Criteri di inclusione	Criteri di esclusione	Modic change
	tratta ment o	contr ollo			
Jensen ⁴² 2012	100		ETÀ: 18 aa≤x≤60 aa LBP o LEG PAIN: 2mesi≤x≤12 mesi DOLORE: 3 NRS*, dolore alla schiena maggiore di quello agli A.A.I.I. MRI: almeno un Mc I-II-III, che non coinvolgesse solo il piatto vertebrale. GENERALI: saper leggere e scrivere danese, voler partecipare allo studio	Problematiche fisiche o mentali invalidanti. LBP con radicolopatia. Precedente chirurgia senza diminuzione della sintomatologia dolorosa	Mc I-II-III
49	51				
Albert ¹⁶ 2013	162		ETÀ: 18≤x≤65 LBP: >6 mesi nell'area tra L5-S1 DOLORE: LBP rating scale** ≥6 MRI: ernia L3/L4 o L4/L5 o L5/S1 nei precedenti 6-24 mesi, Mc nei piatti vertebrali adiacenti alle erniazioni. <i>(Anche destinati a chirurgia)</i>	Allergia antibiotici. Gravidanza in corso o allattamento. Problematiche renali.	Mc1
90	72				
Cao ⁴¹ 2011	120		MRI: ernia L3/L4 o L4/L5 o L5/S1. Solo un Mc tipo I-II nel livello con degenerazione discale. DISCOGRAFIA: positiva per dolore e infiltrazione del mezzo di contrasto in quasi tutto l'anulus ma che resta confinato in quel livello. CLINICA: Trattamento conservativo fallito (almeno 6 settimane) dolore che si placa in posizione supina e aumenta dopo molto tempo seduto o in piedi	Età ≤20 o ≥60. Più di un livello con Mc. Discografia negativa sul livello bersaglio o discografia positiva ma con liquido di contrasto che infiltra il canale spinale.	McI-II
80 (40+40)	40				
Buttermann 2004 ⁴⁰	232		LBP: ≥1 anno, sintomi correlati a degenerazione discale diagnosticato con esame clinico più MRI PRECEDENTI TRATTAMENTI: ESI dopo fallimento di trattamento conservativo MRI: positiva per DDD	Età ≤18 o ≥65. Spondilolistesi, stenosi, erniazione discale, deformità. Gravidanza. Malattie infiammatorie articolari.	Mc I
38	133 (40+47+46)				
Koivisto ⁴³ 2014	40		LBP: ≥3 mesi DOLORE: VAS ≥6 o DISABILITÀ: ODI≥30% MRI: MC 1-2 o misti	Problematiche renali con ridotta clearance della eGFR*** < 40 ml / min. Ipocalcemia, ipersensibilità al ZA# o altri bifosfonati, red flags,radicolopatia, donne in premenopausa fertili, propensione pensionamento anticipato	Mc I McI/II (prevalente) McII
20	20				

*Numeric Pain Rating Scale

** (VAS LBP attuale+media VAS ultime 2 sett.+VAS peggior LBP ultime 2 sett.)/3

*** tasso di filtrazione glomerulare

acido zoledronico

Tabella 6: descrizione intervento e outcome

Autore /anno	N° di pz	Durata LBP	Tipo MC	Intervento	Gruppo di comparazione	Durata intervento + followup	Outcome PRIMARIO	Punteggio PEDRO
Jensen 2012	100	2mesi<Lbp<1anno	Mc1-2-3	(49)RIPOSO :	(51)esercizio:	10 settimane 1 anno	NRS. (RMQ)	7
Albert 2013	162	>6 mesi	1 (posternia)	(45+45) Antibiotico	(36+36) compresse placebo	100 giorni Follow up 1 anno	LBP raiting scale*. RMQ	7
Cao 2011	120	Non specificato	Mc1-2 (posternia)	(80) Steroid inject/steroid mix	(40) Iniezione placebo di soluzione salina.	1 iniezione. Followup 3-6 mesi	VAS ODI	5
Buttermann 2004	171	DDD con Lbp 1 anno trattato con ESI	Mc 1	(40) Steroid injection (discografia + corticosteroidi)	(38) Mc1 discografia, (47) no Mc1 discografia (46) no Mc1 discografia + steroidi	1 iniezione, follow up 2-6-12-24 mesi	VAS ODI	4
Koivisto 2014	40	>3 mesi	Mc1-2-1/2	(20)Intravenosa di 5mg/100ml di ZA	(20)100 ml soluzione salina intravenosa	1-12 mesi	VAS ODI (secondario)	9

* (VAS LBP attuale+media VAS ultime 2 sett.+VAS peggior LBP ultime 2 sett.)/3

Tabella 7:estrapolazione dei risultati, con relativi indici statistic

Autore/anno	GRUPPI	età	MODIC			DOLORE			DISABILITÀ		
			I	II	III	NRS			RMQ		
						0m	12 mesi	0 m	12 m		
Jensen 2012	esercizi	47±9.8	40:53%	31:41%	4:5%	5.1±2.2	4.5±2.1	13.3±4.8	11.1±5.4		
	riposo	45±8.9	38:49%	30:39%	9:12%	5.6±1.5	5.0±1.9	12±4	11±4.8		
						LBPRS ¹			RMQ		
						0m	12 mesi	0 m	12 m		
Albert 2013	antibiotico	44.7 sd 10.3	10.4%**	0	0	6.7 (5.3-7.7)*	3.7 (1.3-5.8)*	15 (11-18)*	7 (4-11)*		
	placebo	45.5 sd 9.2	28.8%**	0	0	6.3 (4.7;8)*	6.3 (3.7-7.7)*	15 (12-18)*	14 (8;18)*		
						VAS			ODI		
						0m	3m:	6m	0m	3m	6m
Cao 2011	ISI	41±8	20	20	0	Mc1: 6.5±1.18	1.8±1.03#	2.3±0.95#	35.7±11.1	13.1±2.22#	14.7±3.18#
						Mc2: 6.8±1.30	1.6±0.84#	2.1±0.99#	31.5±5.9	12.7±2.12#	13.8±2.32#
	ISI più Songmeile	42±8	20	20	0	Mc1: 6.6±1.4	2.0±0.82#	2.2±1.03#	36.6±12.7	13.6±3.05#	16.9±4.46#
						Mc2: 7.1±1.18	1.6±0.84#	1.8±0.92#	34.2±7.8	13.1±3.22#	15.5±4.69#
	Iniezione soluzione salina	42.6 ±10.2	20	20	0	Mc1: 7.1±1.61	7.0±1.33	7.5±1.08	37.9±14.65	42±13.92#	44.4±13.98#
						Mc2: 6.5±1.20	6.8±1.03	6.4±1.07	32.4±9.65	33.3±10.63#	33.8±11.95#
						VAS			ODI		
Buttermann 2004	ESI	Mc 44±8	93	0	0	***	***	***	***	***	***
		No Mc 42±10	-	-	-	***	***	***	***	***	***
	discografia	Mc44±8	38	0	0	***	***	***	***	***	***
		No Mc 42±10	-	-	-	***	***	***	***	***	***
	Discografia + steroidi	Mc 44±7	40	0	0	***	***	***	***	***	***
		No Mc 41±9	-	-	-	***	***	***	***	***	***

Autore/anno	GRUPPI	età	MODIC	DOLORE			DISABILITÀ		
				VAS (SD)			ODI (SD)		
				0m	1m	12m	0m	1m	12m
Koivisto 2014	Bifosfonato ZA	49 (9,3) ²	I, I/II, II	6.6 (1.4)	4.3 ³ (2.3)	3.8 (2.5)	30 (11)	24 (10)	25 (13)
	Soluzioni e salina	51 (7.3)	I, I/II, II	6.8 (1.6)	5.8 ³ (2.2)	4.6 (2.9)	35 (10)	33 (13)	33 (15)

1.(VAS LBP attuale+media VAS ultime 2 sett.+VAS peggior LBP ultime 2 sett.)/3

2. deviazione standard

3. differenza statisticamente significativa fra la differenza della media al follow up e alla baseline p 0.049

*quartili (lower,upper)

**differenza significativa p<0.007

***dati riportati solo in grafici, non è possibile quantificare i valori.

#: p<0.05 rispetto baseline

##: p<0.001

ANALISI DEGLI STUDI INCLUSI

Jensen e colleghi nel 2012 hanno condotto uno studio per verificare se in soggetti con Mc fosse più efficace un trattamento standard (esercizi e colloquio) oppure il riposo e la riduzione dei carichi. Sono così stati reclutati 100 pazienti in base ai criteri di inclusione ed esclusione riassunti in tabella 5. la selezione è avvenuta tra l'Agosto del 2008 e il dicembre del 2009. La valutazione con MRI è stata eseguita seguendo le linee guida dettate dal nordic modic consensus group³⁷ (k intra-osservatore = 0,77-1/ K inter-osservatore = 0.73-0.91) . Solo i pazienti i cui MC si estendevano, sul piano sagittale, oltre il piatto vertebrale sono stati inclusi nello studio. Il campione è stato in seguito diviso in due gruppi, tramite randomizzazione computerizzata (Minim) con il metodo della minimizzazione. Le caratteristiche generali dei due gruppi non presentavano differenze alla baseline (tab 4); anche la percentuale di pazienti con aspettative positive verso il proprio trattamento è risultata essere omogenea (67% "riposo" -75% "esercizio con p= 0,4). Al gruppo "riposo" è stato consigliato di evitare le attività ad alto carico e di riposare distesi per un'ora due volte al giorno. Inoltre i pazienti sono stati istruiti all'utilizzo di una fascia lombare morbida per un massimo di 4 ore al giorno. Per tenere traccia delle ore giornaliere di riposo e di utilizzo della cintura, i soggetti dovevano tenere un diario su cui appuntarle separatamente. Inoltre, per minimizzare la differenza con il gruppo degli esercizi e per rendere i soggetti maggiormente complianti al trattamento, sono stati organizzati degli incontri in

ambiente informale. In queste occasioni i soggetti, che si ritrovavano dieci per volta ogni due settimane per un totale di 5 incontri, potevano scambiarsi pareri e chiedere consigli al fisioterapista presente. In questi incontri l'operatore aveva inoltre il compito di ricordare ai pazienti di evitare gli sforzi e continuare con il protocollo stabilito.

Il gruppo "esercizio" ha eseguito, una volta a settimana per dieci settimane, una seduta di gruppo (10 persone max) con un fisioterapista. Durante le sedute sono stati svolti esercizi per la core stability e per il controllo motorio ai quali sono stati aggiunti esercizi generici a bassa intensità. I pazienti sono stati incoraggiati a svolgere lo stesso piano terapeutico a domicilio tre volte a settimana. In seguito agli incontri, ai soggetti veniva data la possibilità di parlare tra di loro e con il fisioterapista per avere consigli e rassicurazioni.

Per entrambi i gruppi sono stati organizzati degli incontri informativi, nel primo di questi sono stati spiegati i meccanismi del dolore, le strategie di coping da utilizzare e le basi anatomiche dei MC. Inoltre a ogni gruppo veniva spiegato il razionale del proprio trattamento (riposo o esercizi), ai gruppi veniva spiegato solo il razionale del programma che stavano eseguendo.

I pazienti che superavano il 20% di assenze agli incontri venivano considerati come abbandoni. L'outcome primario dello studio è il dolore misurato con la "numeric rating scale" (NRS); tra gli outcome secondari sono stati analizzati la disabilità (roland morris disability questionnaire RMDQ), la salute generale e la qualità di vita (eurogol EQ-5d), una valutazione globale del miglioramento percepito con una scala Likert a 7 punti, la depressione (beck depressori inventory BDI) e infine una raccolta settimanale di dati tramite via telematica dei giorni di dolore e dei giorni di assenza dal lavoro per il dolore.

La cecità degli operatori è visibile in tabella 4.

Al termine dello studio solo il 78% dei soggetti aveva completato il percorso stabilito, con una percentuale di dropout del 16% nel gruppo "riposo" e del 26% nel gruppo "esercizio". I pazienti nel gruppo "riposo" hanno riposato in media ogni giorno 1 ora e 34' e utilizzato la cintura 1 ora e 33'

Dall'analisi dei dati, presenti in tabella 6, non sono risultati cambiamenti statisticamente o clinicamente significativi per nessuno degli outcome. Nessun evento avverso significativo è stato riscontrato nei due gruppi; nel gruppo riposo 3 soggetti hanno riportato un aumento della sintomatologia dolorosa mentre due soggetti riferivano peggiorativo l'utilizzo della cintura. Nel gruppo "esercizi" cinque pazienti hanno riferito un aumento del dolore dopo le sessioni di allenamento.

Albert e colleghi hanno condotto nel 2012 uno studio relativo al trattamento dei MC 1, adiacenti a un'erniazione vertebrale, tramite la somministrazione di antibiotico basandosi sull'ipotesi di un'eziologia batterica. Sono stati reclutati 162 pazienti seguendo i criteri di inclusione ed esclusione riportati in tabella 5. La valutazione dei MC è stata effettuata da un clinico esperto in accordo con il nordic modic protocol³⁷. La randomizzazione è stata fatta da un centro esterno con una lista di randomizzazione creata da un computer. Le compresse destinate al gruppo placebo erano composte da carbonato di calcio ed erano identiche per aspetto e packaging. Basandosi su studi precedenti condotti da Stirling¹⁰ la scelta dell'antibiotico è ricaduta su amoxicillina-clavulanico (500mg/125mg-Bioclavid®) da assumere 3 volte al giorno a intervalli di 8 ore per 100 giorni. Questo protocollo di trattamento è stato studiato sulla base di quelli prescritti in seguito a disciti post-operatorie. Ai pazienti è stato raccomandato di non seguire alcun trattamento nel corso della sperimentazione, solo l'assunzione di analgesici o la prosecuzione della terapia antidolorifica/antiinfiammatoria già eventualmente in corso è stata permessa. In seguito alla randomizzazione i pazienti sono stati divisi in quattro gruppi: A1 (45 soggetti) una compressa di antibiotico, B1 (36 s.) una compressa placebo, A2 (45 s.) due compresse di antibiotico, B2 (36 s.) due compresse di placebo. L'analisi dei risultati è stata tuttavia effettuata tra gruppo A (A1+A2) e B (B1-B2) senza considerare gli effetti della posologia. Tra i due gruppi è risultato esserci una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda le dimensioni dei MC, nel gruppo placebo erano presenti più MC di grado 1. Alla baseline tutti i pazienti hanno partecipato a un colloquio in cui gli veniva spiegato: cosa sono i MC, perché provocano dolore, qual è il possibile collegamento tra la precedente erniazione e i MC 1 e perché non dovevano fare esercizio durante il trattamento. La valutazione dei pazienti è avvenuta al termine della somministrazione della terapia e ad un anno. L' 88,9% dei pazienti ha completato lo studio presentandosi all'ultimo follow up. Il dropout non è però simmetrico tra i due bracci dello studio, 13 pazienti provenienti dal gruppo "antibiotico" hanno abbandonato contro solo 5 provenienti dal gruppo di controllo. Il gruppo antibiotico ha mostrato miglioramenti al primo follow up che sono incrementati in quello a 1 anno. In comparazione con il gruppo placebo, il miglioramento a un anno del gruppo antibiotici è risultato essere sia statisticamente che clinicamente significativo (tab 7). Alcuni pazienti hanno riferito che il miglioramento nel dolore sia iniziato a circa 6-8 settimane dall'inizio della terapia (mancano dati più precisi). Gli autori hanno inoltre osservato una riduzione del volume di alcuni MC (dati non riportati), questa riduzione non è stata osservata nel gruppo placebo. Nonostante non fosse l'obiettivo dello studio, gli autori hanno analizzato l'effetto del trattamento antibiotico in base alla dose somministrata. I risultati hanno mostrato una maggior riduzione della disabilità (dati non mostrati perché non statisticamente significativi). Il number needed to treat (NNT) per una riduzione del 30% del RMDQ della dose singola è risultato essere di 4

mentre per la dose doppia di 3. per quanto riguarda invece una riduzione di almeno 100h di dolore negli ultimi 28 giorni l'NNT della dose singola è risultato essere 3, per la dose doppia 2.

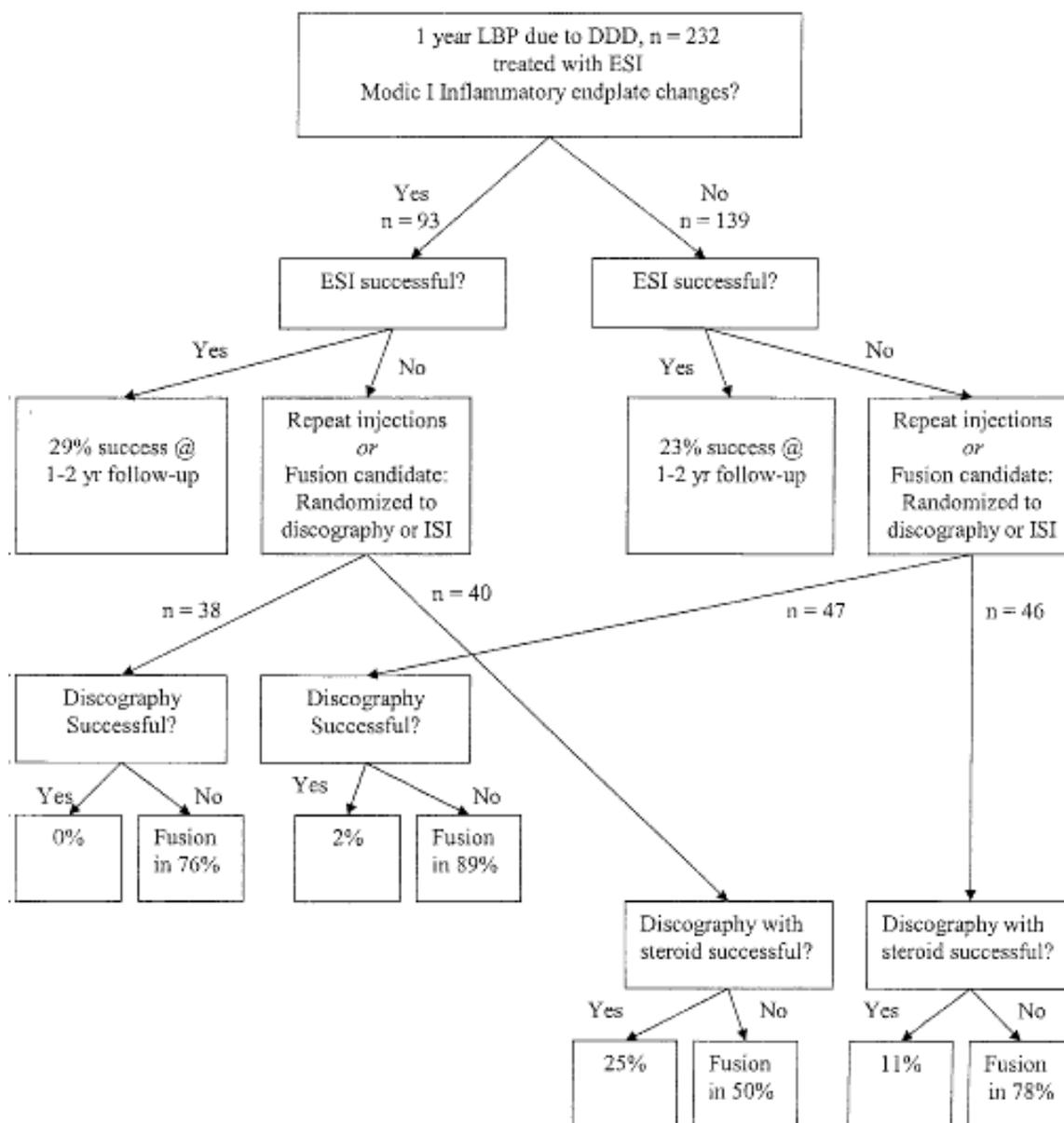
Per quanto riguarda gli eventi avversi sono risultati più comuni nel gruppo trattato con antibiotici (65%) comparato con il gruppo placebo (23%). Tra gli eventi avversi riguardavano principalmente lievi problemi gastrointestinali. Tra quelli di media gravità la dissenteria per più di 3 settimane è stata riportata dal 27% dei casi nel gruppo trattato con antibiotico e nel 11% nel gruppo placebo. Altri effetti collaterali sono stati riportati rispettivamente nel 21 e 6%. Solo un caso di grave evento avverso (ematemesi) è stato riportato ed era parte del gruppo placebo. Nessuna differenza è stata notata relativamente alla dose di antibiotico. Inoltre il 23,4% dei pazienti a cui era stato somministrato l'antibiotico hanno consultato un medico per il loro LBP contro il 41,8% del gruppo placebo.

Cao e colleghi, nel 2011, hanno condotto uno studio relativo al trattamento dei MC tramite iniezione intradiscale di corticosteroidi. I pazienti sono stati reclutati tra febbraio 2005 e Marzo 2009 tra i soggetti che avevano ricevuto una discografia per sospetto LBP dovuto a degenerazione discale. I criteri di inclusione ed esclusione sono riportati in tabella 5. La discografia è stata effettuata con un ago di misura 22 g. Il livello a cui veniva effettuato l'esame era stato stabilito in seguito ad un assesment effettuato tramite MRI. Una volta raggiunto il centro del disco, il mezzo di contrasto veniva iniettato. La discografia era considerata positiva nel caso in cui venisse riprodotto il dolore familiare. Sono così stati reclutati 120 soggetti. A seconda dei MC presenti, i soggetti, sono stati divisi in due gruppi di 60 persone: A (MC 1 e 1/2 con predominanza di MC1) e B (MC2 e MC 1/2 con predominanza MC2). In seguito i pazienti inseriti in questi due gruppi sono stati randomizzati in tre sottogruppi: 1=A1+B1 (iniezione intradiscale di soluzione salina), 2=A2+B2 (iniezione intradiscale di betametasone), 3=A3+B3 (betametasone + songmeile[†]). I gruppi alla baseline erano omogenei per tutte le caratteristiche riportate, tuttavia non vengono forniti dati relativi al tipo di randomizzazione e alla cecità della assegnazione nei gruppi di trattamento. La soluzione iniettata aveva un volume di 3 ml che poteva essere composto totalmente da soluzione salina, steroide, 1ml steroide 2ml songmeile. Solo 1ml della soluzione veniva però iniettato all'interno del disco. Dopo l'iniezione i pazienti dovevano attendere supini 3 ore prima di potersi rialzare. I pazienti sono poi stati valutati a 3 e 6 mesi dopo l'iniezione per quanto riguarda la disabilità e il dolore (vedi tabella 6). I gruppi 2 e 3 hanno mostrato miglioramenti statisticamente significativi in tutti gli outcome rispetto al gruppo 1. Non sono state evidenziate differenze significative tra gruppi 2 e 3 (vedi tab 7)

[†] medicinale della tradizione cinese con proprietà antinfiammatorie.

Butterman e colleghi, nel 2004, hanno realizzato uno studio riguardante l'efficacia delle iniezioni intradiscali di steroidi per il trattamento dei MCs. Sono stati selezionati 232 soggetti affetti da LBP che avevano effettuato una infiltrazione epidurale di corticosteroidi (ESI) dopo un trattamento conservativo fallimentare (per i criteri di inclusione vedi tabella 5). I pazienti sono stati divisi in due gruppi, uno in cui erano presenti MC di tipo 1 (78 soggetti) e uno in cui erano assenti i MC (139). 15

G.R. Buttermann / The Spine Journal 4 (2004) 495-505



soggetti del gruppo MC e 46 del gruppo senza MC hanno avuto una remissione della sintomatologia in seguito alla prima ESI e sono stati esclusi dallo studio. Sia i soggetti appartenenti al gruppo MC che al gruppo “no MC” sono stati randomizzati da un computer per ricevere o un’iniezione intradiscale di corticosteroidi (ISI) o una discografia. Un totale di 38 pazienti con MC sono stati sottoposti a

discografia. Di questi, 37 hanno abbandonato lo studio di cui il 76% si è sottoposto a una fusione vertebrale. Il gruppo di soggetti senza MC sottoposto a discografia era invece composto da 47 soggetti di cui 43 hanno abbandonato lo studio prima del follow up finale. Di questi solo un paziente non si è sottoposto a fusione. Comparando i due gruppi con e senza MC non sono emerse differenze statisticamente significative in relazione agli outcome considerati (tab 6).

40 soggetti con MC sono invece stati sottoposti a ISI, il 68% ha abbandonato lo studio e di questi, 20 sono andati incontro a fusione dei corpi vertebrali. 46 senza MC sono stati sottoposti allo stesso trattamento, il 76% ha però abbandonato lo studio prima della valutazione finale e 36 tra i drop out hanno subito una fusione vertebrale. Comparando i due gruppi gli autori riportano una riduzione statisticamente significativa della VAS nel gruppo MC a 3 e 6 mesi ($p < 0,05$), mentre la riduzione della disabilità è risultata significativa a 12 e 24 mesi ($p < 0,05$).

Kovisto e colleghi hanno realizzato, nel 2014, uno studio randomizzato controllato in doppio cieco nel quale viene analizzato l'effetto di una terapia basata sulla somministrazione di bifosfonati su soggetti con MC. Per il trial sono stati reclutati 40 soggetti con MC I-II o misti rispettando i criteri di inclusione ed esclusione riportati in tabella 5. Per quanto riguarda l'assessment con MRI non vengono riportati i dati del protocollo utilizzato. I pazienti sono stati reclutati tra Novembre 2008 e Marzo 2011 e sono stati randomizzati in due gruppi di 20 soggetti per ricevere un'iniezione intravenosa di 5mg di zoledronato in 100 ml di soluzione salina oppure un'iniezione placebo composta da 100ml di sola soluzione fisiologica. La randomizzazione è stata effettuata tramite una lista di randomizzazione generata da un computer. I gruppi di trattamento erano paragonabili per tutte le principali caratteristiche eccetto per la numerosità di soggetti di genere maschile, 15 nel gruppo di trattamento contro 11 del controllo. Prima dell'infusione ai pazienti è stata somministrata una compressa di ibuprofene 600mg o di paracetamolo da 1 g; questa procedura è stata eseguita per ridurre la sintomatologia simil-influenzale, mal di testa e febbre che spesso possono seguire alla somministrazione di bifosfonati. I pazienti hanno inoltre ricevuto 100000 unità di vit D (Vigantol®) per prevenire un'eventuale ipocalcemia. Inoltre è stato prelevato un campione di sangue per valutare eventuali cambiamenti al livello dei markers indicatori di turnover osseo alla baseline per poi paragonarli ai livelli presenti ai follow up (1mese, 12 mesi). Gli outcome primari, analizzati in questo studio, sono la riduzione dell'intensità del dolore e la riduzione della disabilità (VAS /ODI). All'analisi dei dati è risultato come, nel gruppo a cui è stato somministrato l'acido zoledronico (ZA), si abbia avuto riduzione della sintomatologia dolorifica statisticamente significativa (vedi tab 7), questa significatività non veniva però mantenuta al follow up a 12 mesi.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, la terapia con ZA ha fatto registrare un elevato numero di eventi avversi. 19 pazienti su 20 hanno presentato reazioni acute post-infusione con febbre,

mal di testa, mialgia, artralgia, nausea. Nel gruppo di controllo solo 7/20 hanno sviluppato una simile sintomatologia. Tuttavia la gravità delle reazioni è stata lieve o moderata e si è risolta nell'arco di tre giorni.

4 DISCUSSIONE

Negli ultimi anni l'attenzione verso i MC e il loro trattamento è andata aumentando così come la produzione scientifica. Questa revisione risulta essere, ad oggi, l'unica ad analizzare l'efficacia dei trattamenti conservativi su pazienti con questo particolare tipo di alterazione. L'unica revisione reperibile su tale argomento è stata svolta da Jensen nel 2011; tuttavia gli studi inseriti includevano anche trattamenti chirurgici. Essendo inoltre trascorsi più di 10 dalla sua pubblicazione risulta necessario un aggiornamento di tale ricerca, questo alla luce delle nuove produzioni e del cambiamento di prospettiva avvenuto nelle scelte terapeutiche che ha visto l'introduzione degli antibiotici tra i possibili trattamenti conservativi.

Il trattamento con antibiotici

Tra gli studi inseriti nella revisione, solo uno (Albert 2013¹⁶) analizza l'efficacia di un trattamento basato sulla somministrazione di antibiotici. La logica di questa tipologia di trattamento poggia le basi su uno studio condotto da Stirling²⁰ nel 2001 che evidenziò la presenza di colonie batteriche nei dischi vertebrali di un campione di soggetti con erniazione discale. Dalla collaborazione del gruppo di Stirling e di Albert nel 2013 è stato prodotto un nuovo studio¹⁶ che confermava la presenza di batteri anaerobici nei dischi in cui era avvenuta un erniazione. Albert nel suo ultimo trial clinico che analizza l'efficacia degli antibiotici su pazienti con MC, si è quindi basato sui reperti delle precedenti ricerche; tuttavia nessuna analisi microbiologica è stata eseguita sul campione incluso nello studio. La presenza di colonie batteriche nel gruppo di trattamento è quindi un assunto logico che si basa sulle precedenti ricerche. Confrontando i campioni degli studi che analizzano i reperti microbiologici e quelli dello studio clinico di Albert si nota come ci siano alcune discrepanze. La percentuale di soggetti di sesso femminile risulta del 30% più alta nello studio clinico di Albert; così alcuni autori²⁸ hanno fatto notare come i due campioni potrebbero non rappresentare la stessa popolazione, rendendo non validi i soli presupposti logici che legano i due studi e giustificano la terapia antibiotica. Altri dubbi su eventuali bias di selezione insorgono valutando le caratteristiche cliniche dei pazienti inseriti nello studio¹⁶ in cui si è valutata la presenza di batteri anaerobici. Tra i criteri di inclusione vengono solo riportati il limite di età (18-65 anni), la presenza di LBP e l'individuazione di DD e MC tramite MRI. I pazienti inclusi nello studio erano però destinati a trattamento chirurgico. Birkenmaier²⁸ sostiene come Albert non abbia riportato sufficienti dati da giustificare un'operazione

chirurgica, in quanto il CLBP non risulti essere da solo sufficiente a consigliare tale intervento. Ulteriori notizie sulle motivazioni della scelta chirurgica, con una più precisa descrizione della sintomatologia clinica, sarebbero state utili a definire in maniera più chiara le caratteristiche del gruppo su cui sono state compiute le colture e a giustificare il processo logico che ha portato l'autore a utilizzare gli antibiotici nel suo studio clinico. Per quanto riguarda la dose del trattamento gli autori hanno effettuato l'analisi dei dati senza prendere in considerazione la posologia dell'antibiotico riunendo il gruppo "dose singola" con il gruppo "dose doppia". Gli autori dichiarano di aver fatto questa scelta poiché l'intento primario dello studio non è quello di valutare l'effetto dose dipendente del farmaco. Analizzando i dati (vedi tab 7) si può notare come i soggetti a cui era stata somministrata una dose doppia abbiano avuto un miglioramento maggiore; tuttavia i dati non risultano né statisticamente né clinicamente significativi, probabilmente per la bassa numerosità campionaria. Nonostante la qualità del trial eseguito da Albert e colleghi (7/10 PEDro scale vedi tab 4) esistono alcune imprecisioni per quanto riguarda la randomizzazione. La divisione nei gruppi di trattamento è stata effettuata tramite randomizzazione computerizzata, tuttavia analizzando la numerosità dei vari campioni si può notare come la divisione non sia omogenea. 90 soggetti sono stati inseriti nel gruppo di trattamento contro 72 che invece sono stati inseriti nel gruppo di controllo. L'autore non ha riportato motivazioni a riguardo considerando che la randomizzazione computerizzata non dovrebbe dare luogo a tali differenze. L'autore riporta che nello studio siano stati inseriti anche pazienti destinati al trattamento chirurgico, tuttavia non viene riportata la loro distribuzione nei gruppi di trattamento. Inoltre, per quanto riguarda le caratteristiche dei campioni, è presente un bias relativo alle dimensioni dei MC. Le alterazioni che si estendevano al solo piatto vertebrale (estensione minima) rappresentavano il 28,8% delle alterazioni nel gruppo placebo e il 10,4% nel gruppo di trattamento. Dati recenti che analizzano le migrazioni interclasse dei MC³³ hanno dimostrato come le alterazioni di grado 1, che coinvolgono solo il piatto vertebrale, siano quelle maggiormente predisposte alla scomparsa a un anno dall'assessment iniziale³³. Essendo i MC1 associati al dolore lombare, la maggior presenza di un'alterazione che tende a scomparire, in uno dei due bracci del trattamento, potrebbe rappresentare un importante bias. Lo stesso autore usa a suo favore questa spiegazione sostenendo come i MC di minori dimensioni siano associati a un miglior outcome e che quindi i risultati emersi dal trial siano ancor più significativi. Tuttavia, se si prende come assunto che il MC si verifichi per la reazione infiammatoria e l'edema prodotti da un processo infettivo nel disco vertebrale, più importante sarà l'infezione e maggiore sarà l'edema; di conseguenza la somministrazione di antibiotici potrebbe portare maggior beneficio ai soggetti con un processo infettivo più importante. Se si verificasse questa ipotesi nello studio sarebbe presente un gruppo predisposto ad avere maggior beneficio dal trattamento. Infine all'interno del campione utilizzato nello studio erano presenti soggetti che avevano eseguito in passato, per il LBP, trattamenti

invasivi quali operazioni chirurgiche o infiltrazioni. Oltre ad aumentare la probabilità di contaminazione da parte di agenti patogeni, questo tipo di intervento sembra aumentare anche il rischio di DD³⁴ e di conseguenza anche quello di sviluppare MC.

I MC e il riposo, verifica dell'ipotesi meccanica.

Jensen, nel suo trial, ha cercato di verificare la possibile eziologia meccanica dei MC. In questa teoria lo stress meccanico esercitato sulla colonna e i microtraumi ripetuti sui corpi vertebrali si configurano come gli elementi principali dell'eziopatogenesi dei MC. Prendendo l'ipotesi meccanica come assunto, lo scarico della colonna vertebrale, con la riduzione degli stress meccanici, risulterebbe essere uno dei trattamenti teoricamente più corretti per i MC. Jensen, partendo proprio da questo presupposto, ha eseguito uno studio in cui ha paragonato il trattamento standard (esercizi attivi) contro il "riposo" su un campione di soggetti con LBP e MC. Per quanto riguarda il campione, solo i pazienti i cui MC si estendevano, sul piano sagittale, oltre il piatto vertebrale sono stati inclusi nello studio; questa scelta è stata effettuata per essere maggiormente sicuri che le alterazioni potessero avere un significato clinico e per aumentare i valori di riproducibilità dell'esame diagnostico. La qualità dello studio risulta essere buona, con un punteggio di 7/10 nella scala PEDro (tab 4). Dai risultati dello studio non è però emersa alcuna differenza significativa fra i due trattamenti. Una delle motivazioni della mancata efficacia del trattamento sperimentale potrebbe essere l'insufficiente quantità di tempo passata a riposo o indossando il corsetto. I pazienti hanno riposato in media 1 ora e 34' al giorno e portato il corsetto 1 ora e 33'; potrebbe quindi essere possibile che la quantità di riposo non fosse sufficiente a permettere la guarigione dei piatti vertebrali. Tuttavia è da considerare che periodi di riposo più lunghi potrebbero essere incompatibili con l'attività lavorativa dei pazienti e potrebbero incidere negativamente sul coping. Un altro possibile Bias risiede nel diverso comportamento delle varie classi di MC. In questo studio sono stati inseriti indifferentemente pazienti con MC 1-2-3. Avendo i vari tipi di alterazioni un substrato pato-anatomico differente, potrebbero anche avere comportamenti diversi in relazione alla riduzione dello stress meccanico. Il riposo potrebbe ad esempio essere più efficace nei MC di tipo 1 in cui, basandosi sulla teoria meccanica, le microlesioni e il processo infiammatorio sembrano essere maggiormente rappresentate e quindi potrebbero reagire positivamente alla riduzione dello stress meccanico; al contrario dei MC di tipo due in cui il tessuto osseo sembra essere rimpiazzato da tessuto adiposo. Potrebbe quindi essere utile effettuare una sub-analisi per verificare se esistano delle sottocategorie che possano rispondere meglio a questo tipo di trattamento. Attualmente questo risulta essere l'unico studio ad aver riportato dati circa l'utilizzo del riposo come strategia terapeutica. La totale assenza di miglioramenti nel gruppo di trattamento, unita alle attuali evidenze che hanno individuato

nel riposo e nel coping passivo un fattore di rischio per la cronicizzazione del LBP; spingono a sconsigliare il riposo quale strategia terapeutica per il trattamento dei MC e del LBP.

I corticosteroidi nel trattamento dei MC.

L'utilizzo di iniezioni di corticosteroidi per il trattamento del LBP rappresenta una strategia terapeutica studiata da molto tempo. Negli ultimi anni la ricerca ha però evidenziato come questo tipo di trattamento non porti benefici significativi³⁵⁻³⁶. Tuttavia è possibile che l'infiltrazione con corticosteroidi possa rivelarsi utile in determinati sottogruppi di pazienti con LBP. Essendo i MC 1 delle alterazioni vertebrali in cui è stato dimostrato essere presente un processo infiammatorio, l'utilizzo di farmaci steroidei potrebbe risultare una valida terapia. Cao e colleghi hanno eseguito nel 2011 un RCT in doppio cieco in cui sperimentavano l'utilizzo di corticosteroidi su un gruppo di pazienti con MC e LBP. La qualità metodologica risulta essere buona, con un punteggio alla scala PEDro di 7/10 (tab 4). Tra i bias rilevati dalla scala PEDro risulta particolarmente importante la mancanza di informazioni riguardo la randomizzazione e la cecità dell'assegnazione dei pazienti nei vari gruppi (punti 2-3). Analizzando bene i gruppi di trattamento, si può notare come le caratteristiche alla baseline siano fortemente omogenee e con intervalli di variabilità ristretti; questo nonostante i criteri di inclusione, seppur molto precisi, non siano così restrittivi da giustificare tale uniformità. Altra particolarità è la totale assenza di drop out all'interno dello studio, evento molto raro in questa tipologia di trial. Questo evento potrebbe quindi essere dovuto a una particolare incentivazione, da parte degli autori nei confronti dei pazienti, a completare il trial. Nello studio non vengono tuttavia riportate delle spiegazioni relative a questo fenomeno. La divisione in sei gruppi (4 di trattamento + 2 placebo) rende la numerosità campionaria molto bassa (20 soggetti per gruppo). Analizzando i risultati emerge come l'iniezione intradiscale di corticosteroidi abbia una notevole efficacia nella riduzione della sintomatologia dolorosa, con una riduzione media di 4,65 punti sulla scala VAS a 6 mesi dal trattamento. Inoltre, anche per quanto riguarda i risultati, è presente una grossa omogeneità nell'andamento del campione, con intervalli di confidenza molto ristretti. Analizzando il gruppo di controllo si nota invece come i miglioramenti siano praticamente nulli, questo particolare andamento potrebbe essere dovuto a delle caratteristiche intrinseche del campione selezionato che però risultano difficilmente codificabili. Analizzando nel particolare l'efficacia dei cortisonici, si nota come l'efficacia del trattamento sia pari sia nel gruppo di soggetti con MC 1 che nel gruppo con MC 2. Lo scenario che si presenta vede due alterazioni con un substrato isto-patologico differente rispondere in maniera pressoché identica a un trattamento farmacologico, sollevando così alcuni interrogativi. Sarebbe infatti che sia presente un processo infiammatorio in entrambe le tipologie di MC. Questa affermazione è però in contrasto con le attuali ricerche le

quali identificano solo i MC 1 come alterazioni collegate direttamente a un processo infiammatorio. Analizzando lo studio si potrebbe quindi pensare che i criteri di selezione utilizzati dall'autore abbiano evidenziato un campione di popolazione con un dolore discogenico dovuto a dei processi infiammatori. Un'altra chiave di lettura potrebbe vedere il processo infiammatorio come starter dell'alterazione vertebrale che si realizza in un MC di tipo 1, questo processo infiammatorio potrebbe poi permanere a livello discale e dei tessuti circostanti anche nel momento in cui si verificasse una migrazione intercalasse del MC. In tal modo si potrebbe spiegare il motivo dell'efficacia dei cortisonici anche nei MC di tipo 2, nei quali andrebbero quindi ad agire sul disco e sui tessuti circostanti, quali ad esempio i legamenti spinali. Bisogna tuttavia ricordare come l'obiettivo degli RCT non sia quello di dare informazioni precise sull'eziopatogenesi di un disturbo. Questa tipologia di studi permettere solo delle inferenze sulla natura del problema che non rappresentano però delle evidenze scientificamente rilevanti. Al di là di queste ipotesi, risulta chiaro come sia necessaria maggior chiarezza per risolvere alcuni dubbi circa l'efficacia di questa tipologia di trattamento. Riprodurre la sperimentazione utilizzando anche outcome a lungo termine (12 mesi) potrebbe dare informazioni rilevanti circa il trattamento dei MC.

Sugli stessi presupposti si basa lo studio svolto da Butterman e colleghi. In questo trial sono stati paragonati due trattamenti, l'iniezione di corticosteroidi e l'iniezione di placebo. La particolarità di questo studio è stata quella di aver eseguito i trattamenti sopracitati su due campioni, uno con MC 1 e l'altro senza MC ma con caratteristiche del pattern doloroso similari. L'autore risulta tuttavia poco chiaro nell'esplicitare il percorso di selezione e di trattamento dei pazienti che viene rappresentato esclusivamente da una tabella. risulta pertanto complesso capire a quali trattamenti siano stati sottoposti i soggetti prima di entrare nello studio e la percentuale di pazienti destinati alla chirurgia inseriti nei due gruppi. Inoltre l'autore non riporta alcun dato numerico riguardo i risultati dei trattamenti, limitandosi a dire in quali casi si fosse verificato un cambiamento statisticamente significativo (senza quindi riportare i dati). Altro aspetto da tenere in conto è l'elevatissimo numero di drop-out che invalida totalmente i risultati dello studio; basti pensare al gruppo con MC sottoposto a discografia (placebo) su 38 soggetti, 37 hanno abbandonato lo studio tra cui 29 per sottoporsi a un intervento chirurgico di fusione. Negli altri gruppi la situazione verificatasi è simile con drop out sempre superiori al 60%. Anche nel gruppo MC a cui è stata effettuata l'iniezione di corticosteroidi il drop out ha raggiunto il 68% con 20 pazienti (50%) che si sono sottoposti a fusione chirurgica. La qualità dello studio risulta essere pertanto molto bassa rendendo così quasi impossibile ottenere dati utili a favore o contro l'utilizzo di corticosteroidi nel trattamento del LBP associato a MC.

Mc e bifosfonati, una nuova proposta.

Kovisto e colleghi hanno pubblicato nel 2014 uno studio relativo al trattamento dei MC con l'utilizzo di acido zoledronico (ZA) un potente bifosfonato. I bifosfonati (detti anche bisfosfonati o difosfonati) sono una classe di farmaci in grado di inibire il riassorbimento osseo. Il nome di tale gruppo deriva dai due gruppi fosfonati che li caratterizzano a livello molecolare. Il zoledronato è un potente bifosfonato che si è mostrato efficace nella riduzione dell'edema osseo e nel miglioramento degli outcome funzionali in pazienti con artriti psoriasiche o osteoartrosi. Per il trial sono così stati selezionati due gruppi di 20 soggetti con MC 1-2 e misti, sottoposti all'iniezione di ZA e all'iniezione placebo. Gli outcome sono stati misurati a 1 e a 12 mesi. Osservando i risultati si nota come ad un mese il gruppo sottoposto all'iniezione di ZA abbia avuto un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo con una riduzione di 2,2 punti alla scala VAS contro gli 0,9 del gruppo placebo. Tuttavia a 12 mesi la differenza fra i due gruppi risulta essere minima, con una riduzione totale della VAS di 2,8 punti per il gruppo ZA e di 2,2 per il gruppo placebo. Per quanto riguarda le capacità funzionali, la riduzione del dolore a un mese non ha comportato una riduzione statisticamente e clinicamente significativa della disabilità (tab 7). Lo stesso è avvenuto a 12 mesi. Bisogna tuttavia segnalare come la numerosità campionaria sia molto bassa per poter evidenziare dei cambiamenti realmente significativi. Dal punto di vista della validità interna lo studio è risultato essere molto buono, ottenendo un punteggio di 9/10 nella PEDro scale. L'utilizzo di bifosfonati rappresenta un approccio nuovo al trattamento dei MC. Lo studio svolto da Kovisto, seppur ben condotto, non riesce a dare certezze riguardo questo trattamento. I principali motivi riguardano la bassa numerosità campionaria e la mancanza di un'analisi separata delle diverse classi di MC che avrebbe invece potuto offrire informazioni importanti. Per quanto mostrato da questo studio i bifosfonati sembrano poter rappresentare un'efficace terapia nel brevissimo termine (1 mese), soprattutto per quanto riguarda la riduzione del dolore. L'utilizzo dei bifosfonati potrebbero quindi configurarsi come il primo intervento da intraprendere in un percorso riabilitativo per il LBP associato a MC, la riduzione del dolore potrebbe infatti permettere di intervenire subito con un programma riabilitativo che potrebbe vedere, in questo caso, massimizzati i risultati. Tuttavia non bisogna dimenticare come i bifosfonati provochino frequenti effetti collaterali che, seppur passeggeri, devono essere considerati prima di un'eventuale prescrizione. È da sottolineare come questi effetti collaterali siano collegati principalmente all'iniezione intravenosa, l'utilizzo di una differente somministrazione e posologia (ad esempio per via orale e iniezione intramuscolo) potrebbe rappresentare una nuova terapia degna di indagine. In questo modo infatti sarebbero possibili periodi di somministrazione più lunghi, dai quali ci si potrebbero aspettare risultati più duraturi.

4.1 LIVELLO DELLE RACCOMANDAZIONI

In base all'analisi degli studi qui raccolti sono state estrapolate quattro raccomandazioni di livello 1B, la classificazione utilizzata è stata quella proposta da Sackett ed esposta nel capitolo "materiali e metodi"

Tabella 8: livelli di evidenza emersi dall'analisi degli studi

LIVELLO EVIDENZA	RACCOMANDAZIONI
1B	L'acido zaledronico è efficace nella riduzione del dolore a un mese, in soggetti con LBP associato a MC 1-2-misti
1B	Una somministrazione di 100 giorni, di amoxicillina clavulanato, è efficace nella riduzione del dolore e della disabilità fino a 12 mesi, in soggetti con LBP e MC 1
1B	Il riposo e l'esercizio terapeutico non sono efficaci nella riduzione del dolore e della disabilità in soggetti con LBP e MC 1-2-3
1B	Iniezioni intradiscali di corticosteroidi sono efficaci nella riduzione del dolore e della disabilità fino a 6 mesi, in soggetti con LBP e MC 1-2

5 CONCLUSIONI

In questa revisione sono stati analizzati 5 RCT che trattano l'efficacia di varie strategie terapeutiche conservative su soggetti con LBP e MC. La qualità metodologica degli studi si è rivelata buona, con 1 solo studio classificato come "fair", tuttavia la bassa numerosità degli studi non permette di ottenere raccomandazioni con livelli di evidenza più elevati. La mancanza di studi è probabilmente una problematica intrinseca al tema trattato. Analizzando la letteratura è stata reperita una sola revisione sistematica incentrata sul trattamento dei MC e condotta da Jensen nel 2011³⁹. In questa review sono stati selezionati sei studi di cui 2 analizzano un approccio chirurgico, 3 l'iniezione di corticosteroidi e 1 l'utilizzo dell'esercizio terapeutico. I papers inseriti presentano una grossa variabilità nei trattamenti e una qualità metodologica molto bassa che hanno fatto propendere per l'esclusione della review in seguito alla lettura completa del testo. Solo uno studio, tra quelli selezionati da Jensen, analizzava in modo specifico i MC. L'RCT in questione è stato condotto da Buttermann ed è stato inoltre individuato dalle stringhe di ricerca utilizzate e inserito nella review qui presentata. La scarsa qualità della revisione di Jensen, probabilmente dovuta anche alla mancanza di studi pertinenti antecedenti al 2011, ha reso necessario un aggiornamento della ricerca in questo campo. I MC sono infatti una "scoperta" relativamente nuova nel complesso panorama del LBP. Lo si può notare facilmente analizzando la data di pubblicazione degli studi inclusi in questa revisione, solo un RCT è antecedente al 2011 (Buttermann 2004). Al giorno d'oggi, tuttavia, non risulta ancora ben chiara l'eziopatogenesi di queste alterazioni e il loro ruolo nella genesi del dolore. Questo risulta essere un'ulteriore fattore confondente, in assenza di informazioni certe risulta infatti ancor più difficile programmare un intervento efficace. Gli studi qui analizzati hanno cercato di seguire le attuali ipotesi eziologiche per formulare dei trattamenti adeguati. Questi rct, data anche la loro buona qualità, hanno quindi apportato utili informazioni sul trattamento dei MC essendo i primi studi condotti in modo specifico su questa problematica. Nonostante questo, i lavori qui analizzati non risultano esenti da bias o imprecisioni. Non essendoci infatti una forte conoscenza dei meccanismi che stanno alla base di queste alterazioni, sarebbe opportuno porre più attenzione ad alcuni aspetti riguardanti la selezione del campione e l'analisi dei dati. Sarebbe infatti interessante verificare se l'efficacia di una terapia possa dipendere dal tipo di alterazione o dall'associazione con altre caratteristiche come ad esempio una pregressa chirurgia, elevata VAS, assenza di alterazioni discali o presenza di erniazioni. Negli studi inclusi in questa revisione, si può notare come solo 2 autori abbiano analizzato una specifica tipologia di MC e solo in un RCT sia stata effettuata un'analisi separata degli outcome di soggetti con MC 1 e MC 2. In base alle attuali conoscenze e alla attuale classificazione dei Mc, sembrerebbe necessario separare le varie tipologie di alterazione poiché, partendo da un substrato istopatologico differente, è ipotizzabile una diversa reazione alle cure proposte

Questa revisione è la prima ad analizzare in modo specifico l'efficacia di diversi trattamenti conservativi sui MC. L'analisi degli studi ha portato alla formulazione di quattro raccomandazioni di livello 1B (vedi tab 11), ovvero raccomandazioni di moderata evidenze provenienti da un singolo studio di elevata qualità. Si è quindi evidenziata una preliminare evidenza sull'efficacia del trattamento con antibiotici nella riduzione del dolore e della disabilità a 12 mesi, in pz con MC 1. L'utilizzo di infiltrazioni intradiscali di corticosteroidi è risultato essere efficace nella riduzione del dolore e della disabilità a 3 e a 6 mesi dall'iniezione, in pz con MC 1-2. Un recente studio ha evidenziato l'efficacia a brevissimo termine (1 mese) dell'iniezione endovenosa di ZA nella riduzione del dolore in pz con MC 1-2. Risultati negativi arrivano invece per quanto riguarda il riposo e l'esercizio terapeutico i quali, nella posologia proposta, non sembrano efficaci nel ridurre dolore e disabilità. Nella continuazione della ricerca sul trattamento dei MC sarebbe interessante la produzione di studi che non confrontassero solo un trattamento nei confronti di un placebo, ma che provassero a paragonare due trattamenti per dare informazioni più precise su quale terapia sia realmente più efficace su un determinato campione. Partendo dagli studi qui riportati, di grande interesse potrebbe essere un confronto fra la terapia antibiotica, l'infiltrazione di corticosteroidi e la somministrazione di bifosfonati.

Particolare attenzione merita tuttavia il lavoro di Albert e colleghi¹⁶, questo soprattutto per il radicale cambiamento di prospettiva apportato dalla terapia proposta. Fino ad oggi non si era mai pensato infatti di utilizzare gli antibiotici per il trattamento del LBP aspecifico. Nonostante la presenza di alcuni fattori confondenti i risultati ottenuti da Albert hanno evidenziato importanti miglioramenti nel gruppo trattato con antibiotici. Appare quindi evidente come sia necessario svolgere ulteriori ricerche sull'argomento determinando in maniera molto più precisa le caratteristiche del campione che potrebbe trarre benefici da questo tipo di trattamento. Una maggior precisione risulta necessaria anche per la frequenza di effetti collaterali legati a una così lunga somministrazione di antibiotici che si sono verificati nel 65% dei partecipanti. Essendo quindi la terapia così invasiva, e le caratteristiche del campione affette da diversi bias, questo studio non risulta ancora sufficiente a considerare il trattamento con antibiotici un trattamento efficace. È tuttavia da sottolineare come la buona qualità del RCT e i risultati ottenuti siano incoraggianti e possano rappresentare il primo passo verso un radicale cambiamento di prospettiva riguardo il trattamento del LBP e dei MC.

Ciò che emerge da questa revisione è la nascita di un nuovo filone di ricerca incentrato sul LBP e i MC. Attualmente sia la conoscenza sulla patofisiologia di queste alterazioni, che delle strategie terapeutiche da adottare risulta ancora imprecisa. Gli stessi studi prodotti negli ultimi quattro anni non risultano esenti da bias e imprecisioni, rappresentano tuttavia un salto di qualità notevole rispetto alla letteratura che ha caratterizzato la ricerca sui MC degli ultimi vent'anni. Gli RCT qui

analizzati hanno quindi il merito, grazie anche alla loro buona qualità metodologica, di aver gettato le basi di nuovi possibili trattamenti da applicare nel complesso campo del LBP aspecifico.

BIBLIOGRAFIA

1. de Roos A, Kressel H, Spritzer C, Dalinka M **MR imaging of marrow changes adjacent to end plates in degenerative lumbar disk disease.** AJR Am J Roentgenol 149:531–534 (1987).
2. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR **Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging.** Radiology 166:193–199 (1988).
3. Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR **Imaging of degenerative disk disease.** Radiology 168:177–186 (1988)
4. Miller G **The spine.** In: Berquist T **MRI of the musculoskeletal system**, 2nd edn. Raven, New York (1990)
5. Weishaupt D, Zanetti M, Hodler J, Min K, Fuchs B, Pfirrmann CW, **Painful lumbar disk derangement: relevance of endplate abnormalities at MR imaging.** Radiology 218:420–427. (2001)
6. Zhang YH, Zhao CQ, Jiang LS, Chen XD, Dai LY. **Modic changes: a systematic review of the literature.** Eur Spine J. 2008 Oct;17(10):1289-99
7. Jensen T.S., Karppinen J., Sorensen J.S., 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) 17:1407–1422
8. Kjaer P., Korsholm L., Bendix T, Sorensen J.S., Leboeuf-Yde C., **Modic changes and their associations with clinical findings,** Eur Spine J (2006) 15:1312–1319 DOI 10.1007/s00586-006-0185-x
9. Liisa Kerttula, Katariina Luoma, Tapio Vehmas, Mats Grönbäck, Eeva Kaapa, **Modic type I change may predict rapid progressive, deforming disc degeneration: a prospective 1-year follow-up study,** Eur Spine J (2012) 21:1135–1142 DOI 10.1007/s00586-012-2147-9
10. Kjaer P, Leboeuf-Yde C, Korsholm L, Sorensen JS, Bendix T. **Magnetic resonance imaging and low back pain in adults. A diagnostic imaging study of 40 year-old men and women.** Spine 2005;30:1173–80
11. Jensen OK, Nielsen CV, Sørensen JS, Stengaard-Pedersen K, **Type 1 Modic changes was a significant risk factor for 1 year outcome in sick-listed low back pain patients: a nested cohort study using magnetic resonance imaging of the lumbar spine,** *The Spine Journal* (2014), doi: 10.1016/j.spinee.2014.02.018.
12. Anne Keller, Eleanor Boyle, Thomas A. Skog, J. David Cassidy, Erik Bautz-Holter, **Are Modic changes prognostic for recovery in a cohort of patients with non-specific low back pain?**, Eur Spine J (2012) 21:418–424 DOI 10.1007/s00586-011-1964-6

13. Albert HB, Manniche C. **Modic changes following lumbar disc herniation.** *Eur Spine J.* 2007 Jul;16(7):977-82. Epub 2007 Mar 3.
14. Ohtori S, Inoue G, Ito T, et al. **Tumor necrosis factor immunoreactive cells and PGP 9.5-immunoreactive nerve fibres in vertebral endplates of patients with discogenic low back pain and Modic type 1 or 2 changes on MRI.** *Spine* 2006;31:1026–31.
15. Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. **Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging.** *Radiology* 1988;166:193–9.
16. 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 Apr;22(4):697-707. doi: 10.1007/s00586-013-2675-y. Epub 2013 Feb 13.
17. Doita M, Kanatani T, Harada T, Mizuno K. **Immunohistologic study of the ruptured intervertebral disc of the lumbar spine.** *Spine* 1996;21:235–41.
18. Harris AE, Hennicke C, Byers K, Welch WC. **Postoperative discitis due to Propionibacterium acnes: a case report and review of the literature.** *Surg Neurol* 2005;63:538–41.
19. Albert HB, Kjaer P, Jensen TS, Sorensen JS, Bendix T, Manniche C. **Modic changes, possible causes and relation to low back pain.** *Med Hypotheses.* 2008;70(2):361-8. Epub 2007 Jul 10.
20. Stirling A, Worthington T, Rafiq M, Lambert PA, Elliott TS. **Association between sciatica and Propionibacterium acnes** *Lancet* 2001;357:2024–5.
21. H.B. Albert, P. Lambert, J. Rollason, J. Solgaard Sorensen, T. Worthington, M.B. Pedersen, H.S. Nørgaard, A. Vernallis, F. Busch, C. Manniche, T.Elliott, **Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to Modic changes in the adjacent vertebrae?**, *Eur Spine J* (2013) 22:690–696 DOI 10.1007/s00586-013-2674-z
22. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC et al. **Scales to assess the quality of randomized controlled trials: a systematic review.** *Physical Therapy.* 2008; 88:156-175.
23. Phillips B, Ball C, Sackett D, et al. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine - **Levels of Evidence** (March 2009). Available at: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=4590>. Accessed 10/06/2014
24. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. **Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM.** Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000.
25. MacDermid JC, Walton DM, Law M. **Critical appraisal of research evidence for its validity and usefulness.** *Hand Clin.* 2009;25:29-42. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.hcl](http://dx.doi.org/10.1016/j.hcl).

26. Adams MA, Freeman BJ, Morrison HP, Nelson IW, Dolan P. **Mechanical initiation of intervertebral discs degeneration.** *Spine* 2000;25:1625–36
27. Wedderkopp N, Thomsen K, Manniche C, Kolmos HJ, Secher Jensen T, LeBoeuf Yde C. **No evidence for presence of bacteria in Modic type I changes.** *Acta Radiol* 2009;50:65_70.
28. Birkenmaier C., **Should We Start Treating Chronic Low Back Pain with Antibiotics Rather than with Pain Medications?**, *Korean J Pain* 2013 October; Vol. 26, No. 4: 327-335
29. Weiler C, Nerlich AG, Bachmeier BE, et al. **Expression and distribution of tumor necrosis factor alpha in human lumbar intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls.** *Spine* 2005;30:44–54.
30. Fields AJ, Liebenberg EC, Lotz JC, **Innervation of pathologies in the lumbar vertebral end plate and intervertebral disc,** *Spine J.* 2014 Mar 1;14(3):513-21. doi: 10.1016
31. Rannou F, Ouanes W, Boutron I, Lovisi B, Fayad F, Macé Y, Borderie D, Guerini H, Poiraudou S, Revel M, **High-sensitivity C-reactive protein in chronic low back pain with vertebral end-plate Modic signalchanges.** *Arthritis Rheum.* 2007 Oct 15;57(7):1311-5.
32. Jensen TS, Bendix T, Sorensen JS, Manniche C, Korsholm L, Kjaer P. **Characteristics and natural course of vertebral endplate signal (Modic) changes in the Danish general population.** *BMC Musculoskelet Disord.* 2009 Jul 3;10:81. doi: 10.1186/1471-2474-10-81.
33. Mitra D., Cassar-Pullicino V.N., McCall I.W., **Longitudinal study of vertebral type-1 end-plate changes on MR of the lumbar spine,** *Eur Radiol.* 2004 Sep;14(9):1574-81. Epub 2004 Apr 2.
34. E. J. Carragee, A.S. Don, E.L. Hurwitz, J.M. Cuellar, J. Carrino, R. Herzog. **Does Discography Cause Accelerated Progression of Degeneration Changes in the Lumbar Disc? A Ten-Year Matched Cohort Study.** *SPINE* 2004,34 (21), 2338–2345
35. Staal JB, de Bie RA, de Vet HC, Hildebrandt J, Nelemans P. **Injection therapy for subacute and chronic low back pain: an updated Cochrane review.** *Spine* 2009;34:49–59.
36. Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, Rosenquist RW. **Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline.** *Spine* 2009;34: 1078–93.
37. 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, 48:748-754.
38. Crock HV. **Internal disc disruption. A challenge to disc prolapse fifty years on.** *Spine* 1986;11:650–3.

39. Jensen RK, Leboeuf-Yde C. **Is the presence of modic changes associated with the outcomes of different treatments? A systematic criticalreview.** BMC Musculoskelet Disord. 2011 Aug 10;12:183. doi: 10.1186/1471-2474-12-183.
40. Buttermann G. R., **The effect of spinal steroid injections for degenerative disc disease,** The Spine Journal 4 (2004) 495–505
41. Cao P., Jiang L., Zhuang C., Yang Y., Zhang Z., Chen W., Zheng T., **Intradiscal injection therapy for degenerative chronic discogenic low back pain with end plate Modic changes,** The Spine Journal 11 (2011) 100–106
42. Jensen RK, Leboeuf-Yde C, Wedderkopp N, Sorensen JS, Manniche C. **Rest versus exercise as treatment for patients with low back pain and Modic changes. A randomized controlledclinical trial.** BMC Med. 2012 Feb 29;10:22.
43. Koivisto K, Kyllönen E, Haapea M, Niinimäki J, Sundqvist K, Pehkonen T, Seitsalo S, Tervonen O, Karppinen, **Efficacy of zoledronic acid for chronic low back pain associated with Modic changes in magnetic resonanceimaging.** BMC Musculoskelet Disord. 2014 Mar 4;15:64.

ALLEGATO 1 tratto da Kjaer (2006)

Variable	MC and DD, group 1 (%)	DD only, group 2 (%)	Clean, group 3 (%)	MC + DD versus DD only > DD only versus clean, <i>P</i> value
<i>Low back pain</i>				
LBP week	47.9	34.0	22.9	0.0013
LBP month	58.9	43.3	35.8	0.0029
LBP year	91.8	70.9	57.5	0.0000
Seeking care	42.5	28.4	21.8	0.0032
Non-trivial LBP	53.4	30.5	20.7	0.0000
<i>History</i>				
Prev. episodes LBP	86.3	70.9	54.2	0.0003
Prev. disc hern.	11.0	5.7	2.2	0.0142
<i>Work and life style</i>				
Heavy phys. work	47.9	29.8	25.1	0.0008
Vibrations	20.5	17.1	13.7	0.2819
Body mass index ^a	25.14	25.26	24.83	0.8542
High lv. leisure	42.5	31.9	38.0	0.2273
Heavy smokers	26.0	15.6	15.1	0.0320
<i>Functioning</i>				
Downtime work	27.4	14.2	11.2	0.0021
Downtime leisure	27.4	16.3	13.4	0.0115
Sick leave	32.9	21.3	15.1	0.0054
Red. sports act.	14.1	12.4	14.3	0.8651
Physical func. ^b	12.26	9.26	8.41	0.1244
<i>Clinical tests</i>				
Flat back	23.6	20.6	22.3	0.6886
Pain on movement	39.7	19.9	14.5	0.0000
Lumbar PPT	45.2	37.6	29.2	0.0567
Therapist rated	24.3	19.7	21.8	0.5169
Activation of LMM	39.7	51.1	56.7	0.0303
Lumbar pain tol. ^c	11.34	10.27	9.80	0.0124

^akg weight/m height²

^bPhysical function (SF36)
reduction in score

^cMean pressure kg/cm²

ALLEGATO 2: criteri di valutazione della PEDro scale

1. I criteri di eleggibilità dei pazienti sono specificati.

Il criterio è soddisfatto se il report descrive l'eziopatologia del deficit dei soggetti e una lista di criteri viene utilizzata per determinare chi è eleggibile a partecipare allo studio. Questo criterio non concorre al punteggio finale di valutazione.

2. I soggetti sono assegnati ai diversi gruppi in modo random.

Una collocazione vincolata al caso assicura che il gruppo sperimentale ed il gruppo di controllo siano comparabili. In uno studio si considera utilizzata una collocazione casuale se il report riporta che la collocazione è stata random. Il metodo preciso di randomizzazione non deve essere specificato. Procedure come lancio della moneta o tiro del dado possono essere considerate random. Procedure di collocazione semi-random seguendo ad esempio il numero progressivo di ricovero ospedaliero, data di nascita o assegnazione in alternanza, non soddisfano il criterio.

3. L'assegnazione al gruppo sperimentale o gruppo di controllo è occultata.

L'occultamento si riferisce al fatto se la persona che ha determinato se il soggetto era eleggibile per l'inclusione nello studio, al momento della sua decisione, fosse conscia o meno del gruppo a cui il soggetto sarebbe stato assegnato. Potenzialmente, se la collocazione non è occultata, la decisione di includere o meno una persona nella sperimentazione potrebbe essere influenzata dal conoscere se le caratteristiche del soggetto lo favoriscono al trattamento o no. Questo può produrre errori sistematici. Ci sono evidenze empiriche che l'occultamento predice la dimensione dell'effetto (Schulz et al., 1995)

4. Al baseline i gruppi sono simili rispetto i più importanti indicatori prognostici.

Questo criterio potrebbe fornire un'indicazione di potenziali errori dovuti al caso dalla collocazione random. Evidenti discrepanze potrebbero indicare un'inadeguata procedura di randomizzazione.

5. Attuato il cieco di tutti i pazienti.

"Cieco" significa che la persona in questione (soggetto, terapeuta o valutatore) non sanno a quale gruppo il soggetto è stato assegnato. Inoltre, soggetti e terapisti sono considerati ciechi solo se non sono in grado di distinguere tra i trattamenti applicati ai differenti gruppi. Negli studi in cui i key outcome sono soggettivi (VAS, diario minzionale, etc...), il valutatore è considerato cieco solo se i soggetti sono ciechi. Il cieco dei soggetti implica la sicurezza che i soggetti sono incapaci di discriminare se ricevono o meno il trattamento sperimentale. Quando i soggetti sono ciechi, l'apparente effetto (o mancanza di effetto) di un trattamento non è dovuto ad effetti placebo o effetto biancospino (aumento di un aspetto studiato del comportamento semplicemente in risposta al fatto di sapere che esso è studiato).

6. Attuato il cieco di tutti i terapisti che eseguono il trattamento.

Il cieco dei terapisti implica la sicurezza che i terapisti sono incapaci di discriminare se il soggetto singolo ha ricevuto o meno il trattamento sperimentale. Quando i terapisti sono stati resi ciechi, l'apparente effetto (o mancanza di effetto) di un trattamento non è dovuto all'entusiasmo dei terapisti o mancanza di entusiasmo per il trattamento o le condizioni di controllo

7. Attuato il cieco di tutti i valutatori che misurino uno o più outcome.

Il cieco dei terapisti implica la sicurezza che i terapisti sono incapaci di discriminare se il soggetto singolo ha ricevuto o meno il trattamento sperimentale. Quando i soggetti sono ciechi, l'apparente effetto (o mancanza di effetto) di un trattamento non è dovuto ad errori dei valutatori sulle misurazioni d'outcome.

8. Le misure di uno o più outcome sono ottenute da più dell'85% dei soggetti inizialmente collocati nei gruppi.

E' importante che le misurazioni d'outcome siano fatte su tutti i soggetti che sono randomizzati nei gruppi. I soggetti che non sono seguiti nel follow up possono differire da chi lo è e questo potenzialmente introduce errori. La grandezza dei potenziali errori aumenta con la proporzione dei soggetti non seguiti al follow up. Questo criterio è soddisfatto solo se il report riporta esplicitamente i numeri dei soggetti da cui le misure dei key outcome sono stati ottenuti. Negli studi in cui gli outcome sono stati misurati a punti temporali precisi, la key outcome deve essere stata misurata in più dell'85% dei soggetti in uno o più punti temporali.

9. Tutte le informazioni disponibili di uno o più outcome, sia per il trattamento sperimentale sia per le condizioni di controllo, sono analizzate secondo "intention to treat".

Inevitabilmente ci sono delle violazioni del protocollo negli studi clinici. Queste possono implicare soggetti che non hanno ricevuto il trattamento come previsto, o ricevuto qualora non avrebbero dovuto. Un'analisi intention to treat significa che, dove i soggetti non abbiano ricevuto trattamento (o condizioni di controllo) come previsto, e dove le misure di outcome fossero disponibili, l'analisi deve essere svolta come se i soggetti avessero ricevuto il trattamento (o le condizioni di controllo) di dove furono collocati originalmente. Questo criterio è soddisfatto, sebbene non ci sia menzione di analisi intention to treat, se il report riporta esplicitamente che tutti i soggetti hanno ricevuto il trattamento o le condizioni di controllo secondo la loro originale collocazione.

10. I risultati delle comparazioni intergruppi sono riportati per uno o più outcome.

Negli studi clinici, i test statistici sono svolti per determinare se le differenze tra gruppi sono maggiori di quanto possano essere attribuite plausibilmente al caso. Una comparazione statistica intergruppi implica un confronto statistico di un gruppo con un altro. In relazione al design dello studio, questo può implicare una comparazione tra uno o più trattamenti, o un confronto di un trattamento con una condizione controllo. L'analisi potrebbe essere un semplice confronto di outcomes misurati dopo il trattamento somministrato, o un confronto delle modificazioni in un gruppo, rispetto le modificazioni in un altro (quando un'analisi fattoriale di varianza viene utilizzata per analizzare i dati, l'ultimo dato è spesso riportato come un gruppo x tempo di interazione). La comparazione potrebbe essere sotto forma di ipotesi da verificare (le quali forniscono un valore "p" che descrive la probabilità che i gruppi differiscano solo per caso) o nella forma di una stima (per esempio, il significato o la differenza mediana, o la differenza in proporzioni, o i numeri necessari al trattamento, o un rischio relativo, o un rapporto casuale) ed il suo intervallo di confidenza.

11. Lo studio fornisce il "point estimate" e le misure della variabilità di entrambi i gruppi per uno o più outcome. Gli studi clinici potenzialmente forniscono una relativa imparziale della dimensione

dell'effetto del trattamento. La stima migliore (point estimate) dell'effetto del trattamento è la differenza tra (o il rapporti di) gli outcome del trattamento e gli outcome del gruppo di controllo. Una misura del grado di incertezza associata a questa stima può essere calcolata solo se lo studio fornisce le misure di variabilità. Un "point measure" è la misura della grandezza dell'effetto del trattamento. Questa può essere descritta come la differenza degli outcome tra tutti i singoli gruppi. Misure della variabilità includono deviazioni standard, errori standard, intervalli di confidenza, range interquartili. Point measures e/o misure di variabilità possono essere fornite graficamente. Qualora gli outcome siano categoriali, questo criterio è considerato riscontrato se il numero dei soggetti in ogni categoria è fornito per ogni gruppo.

ALLEGATO 3

Classificazione operata dal CEBPM di Oxford.

I	Evidence obtained from high-quality diagnostic studies, prospective studies, or randomized controlled trials
II	Evidence obtained from lesser-quality diagnostic studies, prospective studies, or randomized controlled trials (eg, weaker diagnostic criteria and reference standards, improper randomization, no blinding, less than 80% follow-up)
III	Case-control studies or retrospective studies
IV	Case series
V	Expert opinion

Scala proposta da Mac Dermid²⁵.

GRADES OF RECOMMENDATION BASED ON		STRENGTH OF EVIDENCE
A	Strong evidence	A preponderance of level I and/or level II studies support the recommendation. This must include at least 1 level I study
B	Moderate evidence	A single high-quality randomized controlled trial or a preponderance of level II studies support the recommendation
C	Weak evidence	A single level II study or a preponderance of level III and IV studies, including statements of consensus by content experts, support the recommendation
D	Conflicting evidence	Higher-quality studies conducted on this topic disagree with respect to their conclusions. The recommendation is based on these conflicting studies
E	Theoretical/foundational evidence	A preponderance of evidence from animal or cadaver studies, from conceptual models/principles, or from basic science/bench research supports this conclusion
F	Expert opinion	Best practice based on the clinical experience of the guidelines development team