

## Efficacia dello Zoledronato nel trattamento della lombalgia cronica con alterazioni di Modic

Efficacy of zoledronic acid for chronic low back pain associated with Modic changes in magnetic resonance imaging. Koivisto K, Kyllonen E, Haapea M, Niinimäki J, Sundqvist K, Pehkonen T, Seitsalo S, Tervonen O, Karppinen J. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Mar 4;15:64. doi: 10.1186/1471-2474-15-64.

### Abstract

**Background:** le variazioni di Modic (MC) si associano alla lombalgia (LBP) ma non sono attualmente disponibili trattamenti efficaci. Questo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo si propone di valutare l'efficacia dell'acido zoledronico (ZA) nel trattamento della LBP cronica in pazienti con MC confermate mediante risonanza magnetica (RM). **Metodi:** i criteri di inclusione comprendevano LBP  $\geq 3$  mesi con intensità  $\geq 6$  su VAS da 10-cm o con Oswestry Disability Index (ODI)  $\geq 30\%$  e MC confermate mediante RM. I pazienti sono stati randomizzati nel gruppo singola infusione endovenosa di ZA 5 mg ( $n = 20$ ) o nel gruppo placebo ( $n = 20$ ). L'outcome primario era l'intensità della LBP, gli outcome secondari l'intensità del dolore agli arti inferiori, l'ODI, la qualità della vita relativa alla salute (RAND-36), la flessibilità lombare, i periodi di assenza per malattia e l'assunzione di antidolorifici. Le differenze tra i trattamenti a un mese e a un anno sono state analizzate mediante ANCOVA aggiustata per punteggio al basale. **Risultati:** a un mese la differenza media (MD) tra i gruppi nell'outcome primario, l'intensità della LBP, era pari a 1,4 (intervalli di confidenza del 95% (CI) da 0,01 a 2,9) a favore di ZA. Non è stata rilevata alcuna differenza significativa tra i gruppi né relativamente all'intensità della LBP a un anno (MD 0,7; IC 95% da -1,0 a 2,4) né per gli outcome secondari in ciascun momento di valutazione, ad eccezione del fatto che il 20% dei pazienti del gruppo ZA assumeva farmaci antinfiammatori non steroidei a un anno rispetto al 60% del gruppo placebo ( $P = 0,022$ ). Le reazioni di fase acuta (rialzo febbrile, sintomi influenzali, artralgia) si sono verificate nel 95% dei pazienti del gruppo ZA, rispetto al 35% del gruppo placebo. **Conclusioni:** l'acido zoledronico si è rivelato efficace nel ridurre l'intensità della LBP a breve termine e nel ridurre l'impiego di FANS nell'intervallo di tempo di un anno nei pazienti con LBP cronica e MC confermate mediante RM. Sebbene i risultati appaiano incoraggianti, sono necessari studi più ampi per analizzare l'efficacia e la sicurezza dell'acido zoledronico nei pazienti con MC. **Registrazione dello studio clinico:** ClinicalTrials.gov numero NCT01330238.

### Commento

Carlo Trevisan

#### Il valore scientifico

Studio randomizzato controllato in doppio cieco (livello di evidenza I) eseguito presso l'università di Oulu in Finlandia.

#### Lo studio

Le alterazioni di Modic (MC) sono alterazioni patologiche delle limitanti vertebrali e del midollo osseo ad esse adiacenti riscontrabili alla risonanza magnetica. Ne sono descritti di tre tipi. Il tipo I (M1, bassa intensità di segnale su T1W, alta su T2W) è considerata l'alterazione più precoce e più attiva nel processo di evoluzione delle MC ed è associata a presenza di tessuto vascolare di granulazione nel contesto dell'osso subcondrale. Il tipo II (M2, alta intensità di segnale sia su T1W che T2W) riflette una sostituzione adiposa del midollo rosso; sono anche state segnalate forme intermedie tra la I e la II interpretate come la conversione della MC da un tipo all'altro, rappresentando differenti stadi dello stesso processo patologico. Il tipo III (M3, bassa intensità di segnale sia su T1W che T2W) è costituito di osso sclerotico.

Le MC sono considerate clinicamente rilevanti a causa della loro associazione con la lombalgia cronica, ed in particolare la M1 la cui persistenza si associa alla persistenza dei sintomi. Comunque, studi più recenti hanno suggerito che le MC non hanno alcun ruolo prognostico riguardo futuri episodi di lombalgia.

Per il trattamento delle MC sono state proposte diverse opzioni: un trattamento di 100 giorni con amoxicillina ed acido clavulanico con una certa efficacia nella riduzione del dolore cronico, mentre il riposo o l'attività fisica non sembrano aver avuto alcun effetto. Lo zoledronato (ZA) è un potente bisfosfonato che viene somministrato una volta all'anno ed è in grado di sopprimere il reclutamento, la differenziazione e la funzione degli osteoclasti, le cellule deputate a riassorbire il tessuto osseo.

Lo ZA si è dimostrato efficace nel ridurre l'edema osseo nei pazienti con artrite psoriasica e nei pazienti con osteoartrosi, migliorando i sintomi.

Gli autori dello studio hanno ipotizzato che una singola infusione di ZA potesse migliorare la sintomatologia in pazienti con lombalgia cronica associata a MC.

Per lo studio sono stati arruolati 40 pazienti con mal di schiena da almeno 3 mesi di intensità di almeno 6 su una scala di 10 o con una disabilità misurata con la scala Oswestry di almeno il 30% e con MC di tipo M1, M2 o misto M1/M2 riscontrate ad una RM non oltre i 3 mesi precedenti. La maggior parte dei partecipanti allo studio hanno mostrato lesioni di tipo misto M1/M2.

Ad 1 mese, c'era una riduzione del dolore in entrambi i gruppi con un significativo miglioramento per il gruppo trattato con ZA mentre ad un anno, pur rimanendo una differenza a favore del gruppo trattato, non c'era più significatività.

Complessivamente, comunque, solo il 20% dei pazienti trattati utilizzarono anti-infiammatori nel corso dell'anno contro il 60% del gruppo in placebo.

### **La letteratura**

Il razionale dell'utilizzo dello ZA per il trattamento di questi soggetti con lombalgia cronica ed alterazioni di Modic certamente deriva dal fatto che i bisfosfonati sono utilizzati con successo in molteplici condizioni in cui è presente un edema midollare.

Anche in questo caso si è osservato un andamento maggiormente favorevole nei pazienti trattati nel breve termine per il dolore e a lungo termine per il minor consumo di anti-infiammatori.

La storia naturale delle MC non è nota: alcune delle lesioni M1 più piccole si normalizzano ma la loro persistenza si associa ad una persistenza dei sintomi di mal di schiena.

La patogenesi delle MC è altrettanto dubbia: recenti studi hanno posto l'accento sulla presenza di un'infezione da germi a bassa virulenza ma rimane ancora valida la teoria dell'infiammazione discogena poiché nei tessuti adiacenti sono presenti elevati tassi di citochine proinfiammatorie. I bisfosfonati oltre alla loro azione di inibizione degli osteoclasti, hanno dimostrato anche un'azione di soppressione delle citochine pro infiammatorie quindi l'effetto positivo dello ZA in questo studio può essere ascrivito ad entrambi i meccanismi.

Il maggior uso di anti-infiammatori del gruppo placebo nel corso dell'anno di osservazione ha probabilmente diluito l'effetto del trattamento sul obiettivo principale dello studio, il dolore.

### **Il commento**

Lo studio apre interessanti prospettive sul trattamento dei pazienti con alterazioni di Modic. Pur essendo uno studio ineccepibile sotto il profilo del disegno (randomizzato a doppio cieco) il numero di pazienti coinvolti è modesto. Inoltre, il fatto che la maggior parte dei pazienti avesse una MC intermedia tra 1 e 2 potrebbe in parte aver limitato l'effettiva efficacia del trattamento che potrebbe essere maggiore laddove la componente infiammatoria è maggiore vale a dire nelle M1. Infine preciserei che la coorte di pazienti scelta non sono propriamente coloro affetti da lombalgia cronica, che viene definita tale quando la sintomatologia perdura almeno 6 mesi, ma una categoria particolare di lombalgici 'persistenti' in cui fattori infiammatori potrebbero essere più rilevanti di quelli psicosociali preminenti nel vero dolore cronico.

	Valori medi originari (SD)		Variazione media (SD)		Analisi senza aggiustamento		Analisi con aggiustamento (SD)	
	ZA n = 20	Placebo n = 20	ZA	Placebo	Differenza (95% CI)	P	Differenza (95% CI)	P*
<b>Intensità della LBP</b>								
Basale	6.6 (1.4)	6.8 (1.6)						
1 mese	4.3 (2.3)	5.8 (2.2)	-2.2 (2.7)	-0.9 (2.1)	1.3 (-0.2 to 2.8)	0.097	1.4 (0.01 to 2.9)	0.049
12 mesi	3.8 (2.5)	4.6 (2.9)	-2.8 (2.9)	-2.2 (2.5)	0.6 (-1.1 to 2.4)	0.474	0.7 (-1.0 to 2.4)	0.387
<b>Intensità del dolore agli arti inferiori<sup>a</sup></b>								
Basale	3.0 (3.1)	2.9 (2.3)						
1 mese	2.0 (2.3)	3.0 (2.4)	-0.6 (2.4)	0.1 (2.6)	0.8 (-0.9 to 2.4)	0.367	0.8 (-0.6 to 2.2)	0.237
12 mesi	2.1 (2.8)	2.7 (2.6)	-0.9 (3.4)	-0.3 (3.0)	0.6 (-1.5 to 2.7)	0.573	0.5 (-1.3 to 2.2)	0.573
<b>Oswestry disability index, %</b>								
Basale	30 (11)	35 (10)						
1 mese	24 (10)	33 (13)	-5.9 (11)	-1.7 (9.7)	4.3 (-2.5 to 11)	0.212	6.0 (-0.6 to 13)	0.071
12 mesi	25 (13)	33 (15)	-5.0 (15)	-1.9 (12)	3.1 (-5.6 to 12)	0.475	5.1 (-3.4 to 14)	0.231
<b>Distanza dita-pavimento, cm</b>								
Basale	23 (19)	19 (18)						
1 mese	17 (17)	19 (17)	-5.1 (20)	-0.1 (8.3)	5.0 (-4.8 to 15)	0.306	3.6 (-5.0 to 12)	0.403
12 mesi	16 (16)	20 (19)	-6.3 (23)	0.9 (11)	7.1 (-4.3 to 18)	0.215	5.3 (-4.5 to 15)	0.277
<b>Flessione laterale destra, cm</b>								
Basale	14.1 (4.9)	13.8 (7.2)						
1 mese	15.7 (5.9)	13.3 (6.9)	1.5 (4.7)	-0.5 (2.2)	-2.0 (-4.3 to 0.4)	0.101	-2.0 (-4.4 to 0.3)	0.087
12 mesi	15.7 (5.6)	13.8 (6.5)	1.6 (4.8)	-0.1 (3.5)	-1.6 (-4.3 to 1.1)	0.227	-1.7 (-4.2 to 0.8)	0.180
<b>Flessione laterale sinistra, cm</b>								
Basale	15.0 (5.4)	13.3 (5.5)						
1 mese	16.1 (5.3)	12.8 (5.9)	1.1 (3.0)	-0.5 (2.2)	-1.5 (-3.2 to 0.1)	0.072	-1.7 (-3.4 to 0.0)	0.051
12 mesi	16.2 (6.7)	13.7 (5.7)	1.2 (5.3)	0.5 (3.2)	-0.7 (-3.5 to 2.1)	0.601	-1.0 (-3.8 to 1.8)	0.458

SD = deviazione standard, CI = intervallo di confidenza, ZA = acido zoledronico, LBP = lombalgia.

\*ANCOVA: differenze tra follow-up e basale, effetti del trattamento aggiustati per i valori al basale.

<sup>a</sup>Perso un soggetto del gruppo placebo e nel gruppo ZA al basale e un soggetto del gruppo ZA a un mese.

*Sintomi di lombalgia e flessibilità lombare al basale, a un mese e a 12 mesi secondo il gruppo di trattamento e differenze tra i gruppi al basale, a un mese e a 12 mesi*

### Domande per la Formazione a Distanza (FAD)

#### 2015-F2-24-1) Qual'è il principale meccanismo di azione dello Zoledronato?

- Riduzione delle citochine proinfiammatorie
- Induzione dell'attività degli osteoclasti
- Riduzione dell'attività degli osteoblasti
- Inibizione del reclutamento, differenziazione e funzione degli osteoclasti

#### 2015-F2-24-2) Come si definisce un'alterazione di Modic 1?

- Bassa intensità di segnale su T1W e su T2W
- Alta intensità di segnale su T1W, bassa su T2W
- Bassa intensità di segnale su T1W, alta su T2W
- Alta intensità di segnale su T1W e su T2W

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