



Bilag 2 – Sammenfatning af evidens og evidensprofiler

NKA for brug af paracetamol, NSAID og opioider til behandling af akutte lænderygsmerter hos voksne

1. PICO 1 Bør man anvende paracetamol til voksne patienter med akutte lænderyg smerter?	2
1.1. Sammenfatning	2
1.2. Evidensprofil	5
2. PICO 2 Bør man anvende NSAID til voksne patienter med akutte lænderyg smerter?.....	8
2.1. Sammenfatning	8
2.2. Evidensprofil	12
3. PICO 3 Bør man anvende kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol til voksne patienter med akutte lænderyg smerter?	13
3.1. Sammenfatning	15
3.2. Evidensprofil	17
4. PICO 4 Bør man anvende opioider til voksne patienter med akutte lænderyg smerter?	20
4.1. Sammenfatning	20
4.2. Evidensprofil	24
5. Referencer	29

1. PICO 1 Bør man anvende paracetamol til voksne patienter med akutte lænderyg smerter?

Population: Voksne (≥ 18 år) med akutte lænderyg smerter

Intervention: Paracetamol

Sammenligning: Ingen behandling/placebo

1.1. Sammenfatning

1.1.1. Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål udgøres af to kliniske forsøg ^(1,2) Forsøgene blev identificeret via en opdateret søgning fra to systematiske reviews ^(3,4).

Begge inkluderede forsøg er flerarmede forsøg, hvor kun arme relevante for sammenligningen paracetamol vs. placebo er ekstraheret.

Populationerne i de inkluderede forsøg var voksne med akutte lænderygsmerter af mindst moderat smerteintensitet målt med adaptation af punkt syv på SF36 ⁽²⁾ eller mindst to point på en 6-punkts skala ⁽¹⁾.

Interventionerne bestod af oral paracetamol, to tabletter fire gange dagligt med samlet daglig dosis på 4000 mg i to dage ⁽¹⁾ og oral paracetamol, to tabletter af 665 mg tre gange dagligt i op til fire uger eller indtil bedring ⁽²⁾. Kontrolinterventionen i de to forsøg bestod af placebotabletter.

Forsøgene inkluderede henholdsvis 133 deltagere, hvoraf kontrolgruppen kun udgjorde 20 deltagere ⁽¹⁾ og 1103 deltagere ⁽²⁾.

Opfølgningstiden var mellem 2-4 dage ⁽¹⁾ og 4-12 uger ⁽²⁾ afhængigt af outcome.

1.1.2. Resultater

Fysisk funktionsevne (kritisk)

Et forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *fysisk funktionsevne* vurderet ved spørgeskemaet Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) (0 svarende til ingen funktionsnedsættelse og op til 24 svarende til høj funktionsnedsættelse) ⁽²⁾. Opfølgningstiden var ved endt behandling, dvs. fire uger. Resultaterne viste en gennemsnitlig effekt (MD) på -0.10 (95% CI: -0.74, 0.54) på RMDQ. Resultatet er lavere end den mindste kliniske relevante forskel på 3,5 point for denne skala ⁽⁵⁾. Tiltroen til estimatet var moderat, da der blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun et forsøg).

Samlet set påvirker paracetamol sandsynligvis ikke fysisk funktionsevne i betydelig grad.

Generel bedring (kritisk)

Et forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *generel bedring* målt ved ændringer i symptomer (scorende fra -5 svarende til meget værre til +5 svarende til fuldstændig restitueret) ⁽²⁾. Opfølgningstiden var ved endt behandling, dvs. fire uger. Resultaterne viste en gennemsnitlig effekt (MD) på -0.10 (95% CI -0.36, 0.16) på *generel bedring* af tilstanden. Resultatet er lavere end den mindste kliniske relevante forskel på 3.5 point for denne skala ⁽⁶⁾. Tiltroen til estimatet var moderat, da der blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun et forsøg).

Samlet set påvirker paracetamol sandsynligvis ikke *generel bedring* af tilstanden i betydelig grad.

Alvorlige hændelser (kritisk)

To forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *alvorlige hændelser* ^(1, 2). Opfølgningstiden var fire dage ⁽¹⁾ og fire uger ⁽²⁾. Metaanalysen viste en risikoforskel (RR) på 0.00 (95% CI: -0.01, 0.01). Den absolutte forskel svarer til, at der var 0 færre per 1000 *alvorlige hændelser* med paracetamol sammenlignet med placebo (95% CI: 11 færre til 11 flere). Tiltroen til estimatet var lavt, da der blev nedgraderet i alt to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (få patienter/hændelser og brede konfidensintervaller).

Samlet set påvirker paracetamol muligvis ikke risikoen for *alvorlige hændelser* i betydelig grad.

Smerteintensitet (kritisk)

Et forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *smerteintensitet* vurderet ved en numerisk vurderingsskala (0 svarede til ingen smerte og 10 svarende til uudholdelig smerte) ⁽²⁾. Opfølgningstiden var fire uger. Resultatet viste en gennemsnitlig effekt (MD) på 0.0 (95% CI -0.28, 0.28) på smerteintensitet med paracetamol sammenlignet med placebo. Resultatet er lavere end den mindste klinisk relevante forskel på 3.5 point på NRS ⁽⁶⁾. Tiltroen til estimatet var moderat, da der blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun et forsøg).

Samlet set påvirker paracetamol sandsynligvis ikke smerteintensitet i betydelig grad.

Livskvalitet

Et forsøg rapporterede data for det vigtige outcome *livskvalitet* vurderet ved SF12 (physical score) ⁽²⁾. Opfølgningstiden var fire uger. Resultatet viste en gennemsnitlig effekt (MD) på -0.5 (95% CI -1.81, 0.81) på *livskvalitet* med paracetamol sammenlignet med placebo. Resultatet er lavere end den mindste klinisk relevante forskel ⁽⁶⁾. Tiltroen til estimatet var moderat, da der blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun et forsøg).

Samlet set påvirker paracetamol sandsynligvis ikke *livskvalitet* i betydelig grad.

Indtag af anbefalet dosis (Adherence)

Et forsøg rapporterede data for det vigtige outcome *indtag af anbefalet dosis*, defineret som antal deltagere, der indtager minimum 70% af den anbefalede dosis ⁽²⁾. Opfølgningstiden var fire uger.

Resultatet viste en relativ risiko på 1.08 (95% CI: 0.94, 1.23). Den absolutte forskel svarer til, at der var 38 flere per 1000 deltagere, der indtager mere end 70% af den anbefalede dosis med paracetamol sammenlignet med placebo (95% CI: 28 færre til 109 flere). Tiltroen til estimatet var lavt, da der blev

nedgraderet i alt to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun et forsøg og brede konfidensintervaller).

Samlet set påvirker paracetamol muligvis ikke *indtag af anbefalet dosis* i betydelig grad.

Psykisk funktionsevne

Ét forsøg rapporterede data for det vigtige outcome *psykisk funktionsevne* vurderet ved SF12 (mental score)⁽²⁾. Opfølgningstiden var fire uger. Resultatet viste en gennemsnitlig effekt (MD) på -0.70 (95% CI -1.58, 0.18) på psykisk funktionsevne med paracetamol sammenlignet med placebo. Resultatet er lavere end den mindste klinisk relevante forskel⁽⁶⁾. Tiltroen til estimatet var moderat, da der blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun et forsøg).

Samlet set påvirker paracetamol sandsynligvis ikke *psykisk funktionsevne* i betydelig grad.

Søvnkvalitet

Ét forsøg rapporterede data for det vigtige outcome *søvnkvalitet* vurderet ved punkt 6 på Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (Dårlig søvnkvalitet er defineret som: temmelig dårlig eller meget dårlig)⁽²⁾. Opfølgningstiden var fire uger. Resultatet viste en relativ risiko (RR) på 1.13 (95% CI 0.79, 1.60) med paracetamol sammenlignet med placebo. Den absolutte forskel svarer til, at der var 13 flere per 1000, der har en dårlig *søvnkvalitet* med paracetamol sammenlignet med placebo (95% CI: 22 færre til 62 flere). Tiltroen til estimatet var lavt, da der blev nedgraderet i alt to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun et forsøg og brede konfidensintervaller).

Samlet set påvirker paracetamol muligvis ikke *søvnkvalitet* i betydelig grad.

Uønskede hændelser

Ét forsøg rapporterede data for det vigtige outcome *uønskede hændelser*⁽²⁾. Opfølgningstiden var fire uger. Resultatet viste en relativ risiko på 1.00 (95% CI 0.78, 1.29). Den absolutte forskel svarer til, at der var 0 færre per 1000 *uønskede hændelser* med paracetamol sammenlignet placebo (95% CI: 41 færre til 54 flere). Tiltroen til estimatet var lav, da der blev nedgraderet i alt to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun et forsøg).

Samlet set påvirker paracetamol muligvis ikke risikoen for *uønskede hændelser* i betydelig grad.

Sygefravær

Et forsøg rapporterede data for det vigtige outcome *sygefravær*, defineret som timer fraværende fra arbejde⁽²⁾. Opfølgningstiden var en uge. Resultatet af sygefravær blev rapporteret med median og interkvartil range. Der blev ikke fundet forskel på *sygefravær* mellem gruppen der fik paracetamol sammenlignet med gruppen der fik placebo. Medianen er 0 i begge grupper, og en IQR på 0-8 i begge grupper. Tiltroen til estimatet var lav, da der blev nedgraderet i alt to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat (kun et forsøg og manglende rapporterede estimater).

Samlet set påvirker paracetamol muligvis ikke *sygefravær* i betydelig grad.

1.2. Evidensprofil

Outcome	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammenfatning
		Ingen behandling	Paracetamol		
Alvorlige hændelser (Serious adverse events)¹ Længste opfølgningstid	Risikoforskel: 0.0 (CI 95% -0.01 - 0.01) Baseret på data fra 1230 patienter i 2 studier ²	0 per 1.000	0 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat ³	Paracetamol påvirker sandsynligvis ikke risikoen for alvorlige hændelser i betydelig grad.
Indtag af anbefalet dosis, defineret som mere end 70% (Adherence) Ved behandlingsafslutning	Relative risiko: 1.08 (CI 95% 0.94 - 1.23) Baseret på data fra 865 patienter i 1 studie ⁴	473 per 1.000	511 per 1.000	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ⁵	Paracetamol påvirker muligvis ikke indtag af anbefalet dosis i betydelig grad.
Søvnkvalitet (Sleep quality) - defineret dårlig søvnkvalitet Ved behandlingsafslutning	Relative risiko: 1.13 (CI 95% 0.79 - 1.6) Baseret på data fra 1010 patienter i 1 studie ⁶	103 per 1.000	116 per 1.000	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ⁷	Paracetamol påvirker muligvis ikke søvn kvalitet i betydelig grad
Uønskede hændelser (Adverse events) Længste opfølgningstid efter endt behandling	Relative risiko: 1.0 (CI 95% 0.78 - 1.29) Baseret på data fra 1065 patienter i 1 studie ⁸	185 per 1.000	185 per 1.000	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ⁹	Paracetamol påvirker muligvis ikke uønsket hændelser i betydelig grad
Fysisk funktionsevne (Disability) Ved behandlingsafslutning	Målt med: Roland-Morris Disability Questionnaire Skala: 0 – 24. Lavere er bedre	3.3 point (gennemsnit)	3.2 point (gennemsnit)	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹¹	Paracetamol påvirker sandsynligvis ikke fysisk funktionsevne i betydelig grad

Baseret på data fra 1001 patienter i 1 studie ¹⁰					
Generel bedring (Global improvement)	Målt med: Global rating of symptoms change	3.5 point (gennemsnit)	3.4 point (gennemsnit)	Moderat	Paracetamol påvirker sandsynligvis ikke generel bedring i betydelig grad
Ved behandlingsafslutning	Skala: -5 – 5. Højere er bedre	Forskel: MD 0.10 lavere (CI 95% 0.36 lavere - 0.16 højere)		På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹³	
	Baseret på data fra 1005 patienter i 1 studie ¹²				
Smerteintensitet (Pain intensity)	Målt med: Numeric pain rating scale	1.7 point (gennemsnit)	1.7 point (gennemsnit)	Moderat	Paracetamol påvirker sandsynligvis ikke smerteintensitet i betydelig grad
Ved behandlingsafslutning	Skala: 0 – 10. Lavere er bedre	Forskel: MD 0.0 lavere (CI 95% 0.28 lavere - 0.28 højere)		På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁵	
	Baseret på data fra 1008 patienter i 1 studie ¹⁴				
Livskvalitet (Quality of life)	Målt med: SF 12 Physical score	50.8 point (gennemsnit)	50.3 point (gennemsnit)	Moderat	Paracetamol påvirker sandsynligvis ikke livskvalitet i betydelig grad
Ved behandlingsafslutning	Skala: Højere er bedre	Forskel: MD 0.50 lavere (CI 95% 1.81 lavere - 0.81 højere)		På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁷	
	Baseret på data fra 758 patienter i 1 studie ¹⁶				
Psykisk funktionsevne (Mental status)	Målt med: SF 12 Mental score	44.4 point (gennemsnit)	43.7 point (gennemsnit)	Moderat	Paracetamol påvirker sandsynligvis ikke psykisk funktionsevne i betydelig grad
Ved behandlingsafslutning	Skala: Højere er bedre	Forskel: MD 0.70 lavere (CI 95% 1.58 lavere - 0.18 højere)		På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁹	
	Baseret på data fra 758 patienter i 1 studie ¹⁸				
Sygefravær (Sick leave)	Baseret på data fra 870 patienter i 1 studie ²⁰	Der blev ikke fundet forskelle mellem de to grupper i forhold sygefravær. Medianen er 0 i begge grupper, med en IQR på 0-8 i begge grupper.		Lav	Paracetamol påvirker muligvis ikke sygefravær i betydelig grad.
Ved behandlingsafslutning				På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²¹	

1. Der er 5 events i gruppen der får paracetamol og 5 events i gruppen der får placebo.
Primærstudier: Nadler, 2002⁽¹⁾, Williams, 2014⁽²⁾

2. Risiko for bias: ingen betydelig. Nadler studiet har høj RoB, men bidrager ikke med nogle events; Upræcist effektestimat: alvorligt. Low number of events and events only reported in one study.
3. Primærstudie: Williams, 2014⁽²⁾
4. Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study, Wide confidence intervals;
5. Primærstudie: Williams, 2014⁽²⁾
6. Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study, Wide confidence intervals;
7. Primærstudie: Williams, 2014⁽²⁾
8. Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study, Wide confidence intervals;
9. Primærstudie: Williams, 2014⁽²⁾
10. Upræcist effektestimat: alvorligt. Only data from one study;
11. Primærstudie: Williams, 2014⁽²⁾
12. Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study;
13. Primærstudie: Williams, 2014⁽²⁾
14. Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study;
15. Primærstudie: Williams, 2014⁽²⁾
16. Upræcist effektestimat: alvorligt. Only data from one study;
17. Primærstudie: Williams, 2014⁽²⁾
18. Upræcist effektestimat: alvorligt. Only data from one study;
19. Primærstudie: Williams, 2014⁽²⁾
20. Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study, due to no estimates;

2. PICO 2 Bør man anvende NSAID til voksne patienter med akutte lænderyg smerter?

Population: Voksne (≥ 18 år) med akutte lænderyg smerter

Intervention: NSAID

Sammenligning: Ingen behandling/placebo

2.1. Sammenfatning

2.1.1. Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål baserer sig på 15 kliniske forsøg ^(1, 7-20) identificeret via en opdateret søgning fra to systematiske reviews ^(4, 21).

Tre forsøg undersøgte flere arme med NSAID ⁽⁸⁻¹⁰⁾, mens de øvrige kun havde en NSAID vs placebo sammenligning ^(1, 7, 11-20).

Populationerne i de inkluderede forsøg er voksne med akutte lænderygsmerter enten med eller uden smerter i benene.

Interventionerne var heterogene både hvad angår dosis, administrationsform og behandlingsvarighed, og andelen af deltagere per forsøg var generelt lav. Opfølgningstiden var mellem 6 timer og 4 uger afhængigt af outcome.

Reference	Population Som beskrevet i referencerne til de inkluderede forsøg	Antal deltagere NSAID/placebo	Intervention	Varighed
Amlie 1987⁽⁷⁾	Akutte lænderygsmerter	140 / 142	Piroxicam 40 mg én gang dagligt i de første to dage og derefter 20 mg én gang dagligt	7 dage
Babej-Dolle (dipyrone) 1994⁽⁸⁾	Akut lumbago eller iskiassmerter	88 / 43	IM dipyrone, 5 mL (= 2.5 g), én gang dagligt, 1 til 2 injektioner.	1-2 dage
Babej-Dolle (diclofenac) 1994⁽⁸⁾	Akut lumbago eller iskiassmerter	86 / 43	IM diclofenac, 3 mL (= 75 mg), én gang dagligt, 1 til 2 injektioner.	1-2 dage
Dreiser (diclofenac) 2003⁽⁹⁾	Ubehandlet akutte lændesmerter, opstået inden for 2 dage, smerte > 50 mm på en 100 mm VAS	124 / 63	Diclofenac-K 12,5 mg, startdosis 2 tabletter (25 mg), fleksibel dosering i 7 dage: 1 til 2 tabletter hver 4. til 6. time, maksimalt 6 tabletter om dagen; i alt 8 dage.	8 dage
Dreiser (ibuprofen) 2003⁽⁹⁾	Ubehandlet akutte lændesmerter, opstået inden for 2 dage, smerte > 50 mm på en 100 mm VAS	122 / 63	Ibuprofen 200 mg, startdosis 2 tabletter (400 mg), fleksibel dosering i 7 dage: 1 til 2 tabletter hver 4. til 6. time, maksimalt 6 tabletter om dagen; i alt 8 dage	8 dage

EUCTR 2004-005079-40 (aspirin) 2006⁽¹⁰⁾	Akutte lænderygsmarter	112 / 58	Aspirin 1000 mg 3 gange dagligt	5 dage
EUCTR 2004-005079-40 (ibuprofen) 2006⁽¹⁰⁾	Akutte lænderygsmarter	110 / 58	Ibuprofen 400 mg 3 gange dagligt	5 dage
Grevsten 1975⁽¹¹⁾	Akut lumbago-iskias uden involvering af roden i form af parese	18 / 18	0,6 g butazolidin opløsning IM. Den følgende dag blev oral behandling startet med Butazolidin Alka 0,2 g 3 gange dagligt, dvs. 2 tabletter 3 gange dagligt. Den samme dosis blev givet på dag 3 og dag 4. Fra dag 5 og fremad blev Butazolidin Alka givet i en dosis på 0,1 g 3 gange dagligt, dvs. 1 tablet 3 gange dagligt	14 dage
Hancock 2007⁽¹²⁾	Lændesmerter (med eller uden smerter i benet) af mindre end 6 ugers varighed, forårsager moderat smerte og moderat funktionsnedsættelse	60 / 59	Diclofenac 50 mg to gange dagligt	4 uger
Jagemann 1983⁽¹³⁾	Akut lumbago	15 / 15	Diflunisal 2 x 500 mg per dag	1 uge
Lacey 1984⁽¹⁴⁾	Akutte muskuloskeletale lidelser (26% med lændesmerter)	148 / 150	Piroxicam 10 mg kapsler, fire gange dagligt de første to dage, to gange dagligt de næste 12 dage	14 dage
Nadler 2002⁽¹⁾	Akutte ikke-specifikke lændesmerter af mindst moderat smerteintensitet	106 / 20	Oral ibuprofen, 2 tabletter 3 gange dagligt for en total dosis på 1200 mg	2 dage
Nadler (overnight) 2003a⁽¹⁶⁾	Akutte ikke-specifikke lændesmerter	4 / 34	Ibuprofen oralt, 2 tabletter, samlet dosis 400 mg	3 dage
Nadler (continuous) 2003b⁽¹⁵⁾	Akutte ikke-specifikke lændesmerter	12 / 96	Ibuprofen oralt 200 mg, 2 tabletter to gange dagligt med 6 timers mellemrum	3 dage
Postacchini 1988⁽¹⁷⁾	Akutte lændesmerter med og uden smerter i ben	34 / 30	Beskrevet som fuld dosis	10-14 dage
Predel 2019⁽¹⁸⁾	Akutte smerter i ryggen eller nakken	253 / 126	400 mg ibuprofen oralt hver 6-8 time, tre gange dagligt	6 dage
Szpalski 1994⁽¹⁹⁾	Akutte lændesmerter	37 / 36	Tenoxicam 20 mg IM dag 1, efterfulgt af en daglig dosis på 20 mg tenoxicam	14 dage
von Heymann 2013⁽²⁰⁾	Akutte ikke-specifikke lændesmerter	37 / 25	Diclofenac 50 mg tabletter, 3 gange dagligt	7-9 dage

Der er foretaget sensitivitetsanalyser, hvor forsøg med præparater som ikke forhandles i Danmark er ekskluderet. Effektestimaterne påvirkes ikke af eksklusion af forsøg, som undersøger effekten af præparater der ikke forhandles i Danmark, hvorfor anbefalingen er udarbejdet på baggrund af alle identificerede forsøg, som opfylder kriterierne defineret i de fokuserede spørgsmål.

2.1.2. Resultater

Fysisk funktionsevne (kritisk)

To forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *fysisk funktionsevne (funktionsnedsættelse)* vurderet som kontinuert outcome^(9, 12). Et forsøg brugte spørgeskemaet Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) (0 svarende til ingen funktionsnedsættelse og op til 24 svarende til høj funktionsnedsættelse⁽¹²⁾,

og et forsøg brugte Eifel (en fransk udgave af RMDQ)⁽⁹⁾. Opfølgningstiden var 8⁽⁹⁾ og 14 dage⁽¹²⁾. Den gennemsnitlige forskel (MD) blev beregnet til -2.28 (95% CI -3.32, -1.25). Resultatet er under den mindste kliniske relevante forskel på 3.5 point for denne skala⁽⁵⁾. Tiltroen til estimatet var moderat, da der blev nedgraderet en halv gang på grund af alvorlig risiko for bias (problemer med rapportering af outcome) og en halv gang for præcision (pga. få deltagere).

Samlet set påvirker NSAID sandsynligvis ikke *fysisk funktionsevne* i betydelig grad.

Generel bedring (kritisk)

Syv forsøg rapporterede det kritiske outcome *generel bedring*, defineret som markant forbedring eller remission i symptomer målt som dikotomt outcome^(8, 9, 11, 13, 14, 18, 19). Opfølgningstiden var fra 6 timer til 15 dage. Metaanalysen viste en relativ risiko (RR) på 1.50 (95% CI 1.16, 1.95). Den absolutte forskel svarer til, at der var 234 flere per 1000 personer med markant forbedring med NSAID sammenlignet placebo (95% CI: 75 flere til 444 flere). Tiltroen til estimatet var lavt, da der blev nedgraderet i alt to gange, en gang på grund af alvorlig risiko for bias (problemer med skjult randomisering, blinding af deltagere, blinding af den der vurderer outcome, ufuldstændige data/frafald, rapportering af outcome) og en gang på grund af alvorligt inkonsistente resultater (problemer med at konfidensintervaller ikke overlapper og høj I²: 85%).

Samlet set medfører NSAID muligvis en væsentlig *generel bedring* af tilstanden.

Alvorlige hændelser (kritisk)

Syv forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *alvorlige hændelser*^(1, 8-10, 15, 16, 18). Opfølgningstiden varierede fra 2 til 14 dage. Metaanalysen viste en risikoforskel (RR) på 0.00 (95% CI: -0.01, 0.01). Den absolutte forskel svarer til, at der var 2 flere alvorlige hændelser per 1000 med NSAID sammenlignet placebo (95% CI: 7 færre til 10 flere). Tiltroen til estimatet var moderat, da der blev nedgraderet en gang for alvorlig risiko for bias (problemer med skjult randomisering, ufuldstændige data/frafald, rapportering af outcome).

Samlet set påvirker NSAID sandsynligvis ikke risikoen for *alvorlige hændelser* i betydelig grad.

Smerteintensitet (kritisk)

Fem forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *smerteintensitet* vurderet ved en numerisk vurderingsskala (0 svarede til ingen smerte til 10 svarende til uudholdelig smerte) eller ved Visuel Analog Skala (VAS) (0 mm svarende til ingen smerte til 100 mm svarende til værst tænkelige smerte)^(8, 9, 12, 18, 19). Opfølgningstiden var heterogen og spændte fra 6 timer⁽⁸⁾, 2 dage⁽¹⁸⁾, 8 dage⁽⁹⁾ og op til 2 uger^(12, 19). Resultatet viste en gennemsnitlig effekt (MD) på 9.06 mm lavere (95% CI -13.70, -4.42) på smerteintensitet i gruppen der fik NSAID sammenlignet med placebogruppen. Resultatet er lavere end den mindste klinisk relevante forskel på 35 mm på VAS⁽⁵⁾. Tiltroen til estimatet var lavt, da der blev nedgraderet i alt to gange, en gang på grund af alvorlig risiko for bias (problemer med generering af allokeringssekvens, skjult randomisering, blinding af deltagere, blinding af den der vurderer outcome, rapportering af outcome) og alvorligt inkonsistente resultater (høj I²: 84%).

Samlet set påvirker NSAID muligvis ikke *smerte intensitet* i betydelig grad.

Livskvalitet

Det vigtige outcome *livskvalitet* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

Supplerende smertestillende

Tre forsøg rapporterede data for det vigtige outcome *brug af supplerende smertestillende*, defineret som antal deltagere der har brug for supplerende smertestillende^(9, 10, 18). Opfølgningstiden var ved endt behandling, dvs. 5 dage⁽¹⁰⁾, 6 dage⁽¹⁸⁾ og 8 dage⁽⁹⁾. Metaanalysen viste en relativ risiko (RR) på 0.80 (95% CI: 0.49, 1.29). Den absolutte forskel svarer til, at der var 32 færre deltagere per 1000, der har brug for supplerende smertestillende med NSAID sammenlignet med placebo (95% CI: 82 færre til 47 flere). Tiltroen til estimatet var lavt, da der blev nedgraderet i alt tre gange, en gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller), en gang på grund af alvorlig inkonsistente resultater (retningen af effekten er ikke konsistent), og på grund af alvorlig risiko for bias (problemer med generering af allokeringssekvens og rapportering af outcome).

Samlet set påvirker NSAID muligvis ikke *brug af supplerende smertestillende* i betydelig grad.

Psykisk funktionsevne

Det vigtige outcome *psykisk funktionsevne* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

Søvnkvalitet

Det vigtige outcome *søvnkvalitet* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

Uønskede hændelser

Ti forsøg rapporterede data for det vigtige outcome *uønskede hændelser*^(7-12, 14, 16, 18, 19). Opfølgningstiden varierede fra 2 til 28 dage. Metaanalysen viste en relativ risiko (RR) på 0.91 (95% CI 0.72, 1.14). Den absolutte forskel svarer til, at der var 10 færre uønskede hændelser per 1000 deltagere med NSAID sammenlignet placebo (95% CI: 32 færre til 16 flere). Tiltroen til estimatet var lavt, da der blev nedgraderet i alt to gange, en gang på grund af alvorlig risiko for bias (problemer med generering af allokeringssekvens, skjult randomisering, blinding af deltagere, blinding af den der vurderer outcome, ufuldstændige data/frafald, rapportering af outcome) og en gang på grund af upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller).

Indtag af NSAID i op til 14 dage påvirker muligvis ikke risikoen for *uønskede hændelser* i betydelig grad.

Sygefravær

Det vigtige outcome *sygefravær* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

2.2. Evidensprofil

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammenfatning
		Ingen behandling	NSAID		
Generel bedring (Global improvement) Ved behandlingsafslutning	Relative risiko: 1.5 (CI 95% 1.16 - 1.95) Baseret på data fra 1394 patienter i 7 studier ¹	467 per 1.000	701 per 1.000	Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig risiko for bias ²	NSAID medfører muligvis en væsentlig generel bedring
Alvorlige hændelser (Serious adverse events) Længste opfølgningstid	Risikoforskel: 0.0 (CI 95% -0.01 - 0.01) Baseret på data fra 1621 patienter i 7 studier ³	1 per 1.000	3 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias ⁴	NSAID påvirker sandsynligvis ikke risikoen for alvorlige hændelser i betydelig grad
Brug af supplerende smertestillende (Use of rescue medication) Ved behandlingsafslutning	Relative risiko: 0.8 (CI 95% 0.49 - 1.29) Baseret på data fra 1073 patienter i 3 studier ⁵	161 per 1.000	129 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig risiko for bias ⁶	NSAID påvirker muligvis ikke behovet for supplerende smertestillende i betydelig grad.
Søvnkvalitet (Sleep quality) Ved behandlingsafslutning	Vi fandt ingen studier, der opgjorde søvnkvalitet. Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om behandling med NSAID har effekt på søvnkvalitet.				
Uønskede hændelser (Adverse events)	Relative risiko: 0.91 (CI 95% 0.72 - 1.14)	116 per 1.000	106 per 1.000	Lav	NSAID påvirker muligvis ikke risikoen for uønskede

Længste opfølgningstid efter endt behandling (op til 14 dage)	Baseret på data fra 2255 patienter i 10 studier ⁷	Forskel: 10 færre per 1.000 (CI 95% 32 færre - 16 flere)		På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig risiko for bias ⁸	hændelser i betydelig grad
Fysisk funktionsevne (Disability) Ved behandlingsafslutning	Målt med: Roland Morris Disability Skala: 0 - 24 Lavere bedre Baseret på data fra 471 patienter i 2 studier ⁹	13 point (gennemsnit)	10.72 point (gennemsnit)	Moderat På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ¹⁰	NSAID påvirker sandsynligvis ikke fysisk funktionsevne i betydelig grad.
Smerteintensitet (Pain intensity) Ved behandlingsafslutning	Målt med: VAS, NRS Skala: 0 - 100 Lavere bedre Baseret på data fra 1016 patienter i 5 studier ¹¹	71.4 mm (gennemsnit)	62.34 mm (gennemsnit)	Lav På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig risiko for bias ¹²	NSAID påvirker muligvis ikke smerteintensitet i betydelig grad
Livskvalitet (Quality of life) Ved behandlingsafslutning	Vi fandt ingen forsøg, der opgjorde livskvalitet. Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om behandling med NSAID har effekt på livskvalitet				
Psykisk funktionsevne (Mental status) Ved behandlingsafslutning	Vi fandt ingen forsøg, der opgjorde psykisk funktionsevne. Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om behandling med NSAID har effekt på psykisk funktionsevne				
Sygefravær (Sick leave) Ved behandlingsafslutning	Vi fandt ingen forsøg, der opgjorde sygefravær. Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert om behandling med NSAID har effekt på sygefravær				

1. Primærstudie Babey-Dolle 1994 (diclofenac)⁽⁸⁾, Babey-Dolle 1994 (dipyron)⁽⁸⁾, Lacey 1984⁽¹⁴⁾, Dreiser 2003 (ibuprofen)⁽⁹⁾, Grevsten 1975⁽¹¹⁾, Jagemann 1983⁽¹³⁾, Taguchi (75 mg diclofenac) 2023⁽²²⁾, Dreiser 2003 (diclofenac)⁽⁹⁾, Szpalski 1994⁽¹⁹⁾, Taguchi (150 mg diclofenac) 2023⁽²²⁾, Predel 2019⁽¹⁸⁾
2. Risiko for bias: alvorligt. Inkonsistente resultater: alvorligt. The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²:85%, The confidence interval of some of the studies do not overlap with those of most included studies/ the point estimate of some of the included studies.

3. Primærstudie EUCTR 2004-005079-40 2006 (ibuprofen)⁽¹⁰⁾, Nadler (continuous) 2003b⁽¹⁾, Predel 2019⁽¹⁸⁾, EUCTR 2004-005079-40 2006 (aspirin)⁽¹⁰⁾, Dreiser 2003 (ibuprofen)⁽⁹⁾, Nadler 2002⁽¹⁵⁾, Babej-Dolle 1994 (dipyron)⁽⁸⁾, Dreiser 2003 (diclofenac)⁽⁹⁾, Babej-Dolle 1994 (diclofenac)⁽⁸⁾, Nadler (overnight) 2003a⁽¹⁶⁾
4. Risiko for bias: alvorligt. Selective outcome reporting, Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias.
5. Primærstudie Dreiser 2003 (ibuprofen)⁽⁹⁾, Predel 2019⁽¹⁸⁾, Dreiser 2003 (diclofenac)⁽⁹⁾, EUCTR 2004-005079-40 2006 (aspirin)⁽¹⁰⁾, EUCTR 2004-005079-40 2006 (ibuprofen)⁽¹⁰⁾
6. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; Inkonsistente resultater: alvorligt. The direction of the effect is not consistent between the included studies; Upræcist effektestimat: ingen betydelig. Wide confidence intervals;
7. Primærstudie EUCTR 2004-005079-40 2006 (aspirin)⁽¹⁰⁾, EUCTR 2004-005079-40 2006 (ibuprofen)⁽¹⁰⁾, Taguchi (150 mg diclofenac) 2023⁽²²⁾, Szpalski 1994⁽¹⁹⁾, Predel 2019⁽¹⁸⁾, Nadler (continuous) 2003b⁽¹⁶⁾, Dreiser 2003 (ibuprofen)⁽⁹⁾, Dreiser 2003 (diclofenac)⁽⁹⁾, Hancock 2007⁽¹²⁾, Grevsten 1975⁽¹¹⁾, Babej-Dolle 1994 (diclofenac)⁽⁸⁾, Babej-Dolle 1994 (dipyron)⁽⁸⁾, Taguchi (75 mg diclofenac) 2023⁽²²⁾, Amlie 1987⁽⁷⁾.
8. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting, Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias; Upræcist effektestimat: alvorligt. Wide confidence intervals;
9. Primærstudie Dreiser 2003 (ibuprofen)⁽⁹⁾, Hancock 2007⁽¹²⁾, Dreiser 2003 (diclofenac)⁽⁹⁾
10. Risiko for bias: alvorligt. outcome reporting; Upræcist effektestimat: alvorligt. Low number of patients;
11. Primærstudie Hancock 2007⁽¹²⁾, Predel 2019⁽¹⁸⁾, Dreiser 2003 (diclofenac)⁽⁹⁾, Dreiser 2003 (ibuprofen)⁽⁹⁾, Babej-Dolle 1994 (diclofenac)⁽⁸⁾, Babej-Dolle 1994 (dipyron)⁽⁸⁾, Taguchi (75 mg diclofenac) 2023⁽²²⁾, Szpalski 1994⁽¹⁹⁾, Taguchi (150 mg diclofenac) 2023⁽²²⁾
12. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Selective outcome reporting, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias; Inkonsistente resultater: alvorligt. The magnitude of statistical heterogeneity was high, with I²: 84%;

3. PICO 3 Bør man anvende kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol til voksne patienter med akutte lænderyg smerter?

Population: Voksne (≥ 18 år) med akutte lænderyg smerter

Intervention: NSAID + paracetamol

Sammenligning: NSAID eller paracetamol alene

3.1. Sammenfatning

3.1.1. Litteratur

Evidensgrundlaget for det fokuserede spørgsmål er et systematisk reviews⁽⁴⁾, hvorfra der blev brugt to randomiserede forsøg^(23, 24). Den opdaterede litteratursøgning resulterede i ingen yderligere forsøg. Evidensgrundlaget er således 2 randomiserede forsøg publiceret i to artikler^(23, 24).

Det ene forsøg anvendte et parallellgruppe design⁽²⁴⁾ og det andet et flerarmet forsøg, hvor kun arme relevante for sammenligningen NSAID+paracetamol vs NSAID er ekstraheret⁽²³⁾.

Populationerne i forsøgene var voksne med akutte lænderygsmerter defineret som funktionelt hæmmende rygsmerter med en score på >5 på RMDQ^(23, 24). Et forsøg definerede varighed af symptomer som værende <2 uger⁽²³⁾, mens det andet forsøg inkluderede forsøgsdeltager rekrutteret på skadestue med akut, ikke-traumatisk, ikke-radikulær, muskuloskeletal lændesmerter⁽²⁴⁾.

Interventionerne bestod af kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID. Det ene forsøg sammenlignede NSAID (etodolac 400 mg to gange dagligt) + paracetamol (500 mg to gange dagligt) med NSAID (etodolac 400 mg to gange dagligt) i 10 dage - derudover var det tilladt at anvende topical smertestillende⁽²³⁾. Det andet forsøg sammenlignede NSAID (600 mg ibuprofen) + paracetamol (acetaminophen 500-1000 mg) hver 6 time med NSAID (ibuprofen 600 mg hver 6 time) i 7 dage⁽²⁴⁾.

Forsøgene inkluderede henholdsvis 160 deltagere [12] og 120 deltagere⁽²⁴⁾.

Opfølgningstiden var mellem 4-10 dage afhængigt af outcome.

3.1.2. Resultater

Fysisk funktionsevne (kritisk)

To forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *fysisk funktionsevne* vurderet som kontinuert outcome^(23, 24). Begge forsøg brugte spørgeskemaet Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) (0 svarende til ingen funktionsnedsættelse og op til 24 svarende til høj funktionsnedsættelse). Opfølgningstiden var 7 dage⁽²⁴⁾ og 10 dage⁽²³⁾. Resultatet viste en gennemsnitlig effekt på -0.08 lavere (95% CI: -1.79, 1.63) på fysisk funktionsevne med kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID. Resultatet er under den mindste kliniske relevante forskel på 3.5 point for denne skala⁽⁵⁾. Tiltroen til estimatet var lav, da der blev nedgraderet en gang på grund af alvorlig risiko for bias (problemer med generering af allokeringssekvens, skjult randomisering, blinding af deltagere, blinding af den der vurderer outcome, rapportering af outcome) og en gang på grund af alvorlig upræcist effekttestimat (brede konfidensintervaller samt få patienter/hændelser).

Samlet set påvirker kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID muligvis ikke *fysisk funktionsevne* i betydelig grad.

Alvorlige hændelser (kritisk)

Ét forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *alvorlige hændelser*⁽²³⁾. Opfølgningstiden var fire dage. Resultaterne viste en risikoforskel (RR) på 0.00 (95% CI: -0.03, 0.03). Den absolutte forskel svarer til, at der var 0 færre alvorlige hændelser per 1000 med kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet NSAID. Tiltroen til estimatet var meget lav, da der blev nedgraderet i en gang for alvorlig risiko for bias (problemer med generering af allokeringssekvens, skjult randomisering, blinding af deltagere, blinding af den der vurderer outcome, rapportering af outcome) og to gange for meget alvorlig upræcist effekttestimat (få patienter/hændelser, kun ét forsøg).

Det er usikkert, om kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID øger risikoen for *alvorlige hændelser*.

Smerteintensitet (kritisk)

Ét forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *smerteintensitet* vurderet ved Visuel Analog Skala (VAS) (0 mm svarende til ingen smerte til 10 svarende til værst tænkelige smerte)⁽²³⁾. Opfølgningstiden var fire dage. Resultatet viste en gennemsnitlig effekt (MD) på 0.10 cm lavere (95% CI -0.58, 0.60) på smerteintensitet med kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID. Effektstørrelsen er lavere end den mindste klinisk relevante forskel på 3.5 cm på VAS⁽⁵⁾. Tiltroen til estimatet var lavt, da der blev nedgraderet i alt to gange, en gang på grund af alvorlig risiko for bias (problemer med generering af allokeringssekvens, skjult randomisering, blinding af deltagere, blinding af den der vurderer outcome, rapportering af outcome) og en gang på grund af alvorlig upræcist effekttestimat (brede konfidensintervaller, få patienter/hændelser og kun ét forsøg).

Samlet set påvirker kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID muligvis ikke *smerteintensitet* i betydelig grad.

Livskvalitet

Det vigtige outcome *livskvalitet* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

Supplerende smertestillende

Det vigtige outcome *behov for supplerende smertestillende* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

Psykisk funktionsevne

Det vigtige outcome *psykisk funktionsevne* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

Søvnkvalitet

Det vigtige outcome *søvnkvalitet* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

Uønskede hændelser

To forsøg rapporterede data for det vigtige outcome *uønskede hændelser*^(23, 24). Opfølgningstiden var fra 7 dage⁽²⁴⁾ og 10 dage⁽²³⁾. Metaanalysen viste en relativ risiko (RR) på 1.35 (95% CI 0.56, 3.26). Den absolutte forskel svarer til, at der var 23 flere per 1000 uønskede hændelser med kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet NSAID (95% CI: 29 færre til 147 flere). Tiltroen til estimatet var lavt, da der blev nedgraderet i alt to gange, en gang på grund af alvorlig risiko for bias (generering af allokeringssekvens, skjult randomisering, blinding af deltagere, blinding af den der vurderer outcome, rapportering af outcome) og en gang på grund af alvorlig upræcist effekttestimat (brede konfidensintervaller, få patienter/hændelser, kun ét forsøg).

Samlet set påvirker kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID muligvis ikke risikoen for *uønskede hændelser* i betydelig grad.

Sygefravær

Det vigtige outcome *sygefravær* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

3.2. Evidensprofil

Outcome	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne	Sammenfatning
Tidsramme		NSAID	NSAID+ Paracetamol	(at de afspejler den sande effekt i populationen)	
Alvorlige hændelser (Serious adverse events)¹	Risikoforskel: 0.0 (CI 95% -0.03 - 0.03)	0 per 1.000	0 per 1.000	Meget lav	Det er usikkert om
Længste opfølgningstid	Baseret på data fra 141 patienter i 1 studier ¹	Forskel: 0 flere per 1.000		På grund af meget alvorlig upræcist effekttestimat, På grund af alvorlig risiko for bias ²	kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID øger risikoen for

					alvorlige hændelser
Brug af supplerende smertestillende (Adherence)	Vi fandt ingen forsøg, der opgjorde antal deltagere, som har brug for supplerende smertestillende. Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert, om kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol har effekt på brug for supplerende smertestillende				
Ved behandlingsafslutning					
Søvnkvalitet (Sleep quality) - defineret dårlig søvnkvalitet	Vi fandt ingen forsøg, der opgjorde søvnkvalitet. Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert, om kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol har effekt på søvnkvalitet				
Ved behandlingsafslutning					
Uønskede hændelser (Adverse events)	Relative risiko: 1.35 (CI 95% 0.56 - 3.26)	65 per 1.000	88 per 1.000	Lav	Kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID påvirker muligvis ikke risikoen for uønskede hændelser i betydelig grad
Længste opfølgningstid efter endt behandling	Baseret på data fra 250 patienter i 2 studier ³	Forskel: 23 flere per 1.000 (CI 95% 29 færre - 147 flere)		På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig risiko for bias ⁴	
Fysisk funktionsevne (Disability)	Målt med: Roland-Morris Disability Questionnaire	11.9 point (gennemsnit)	11.1 point (gennemsnit)	Lav	Kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID påvirker muligvis ikke fysisk funktionsevne i betydelig grad
Ved behandlingsafslutning	Skala: 0 – 24. Lavere er bedre	Forskel: MD 0.08 lavere (CI 95% 1.79 lavere - 1.63 højere)		På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁶	
	Baseret på data fra 251 patienter i 2 studier ⁵	Forskel: MD 0.08 lavere (CI 95% 1.79 lavere - 1.63 højere)			
Smerteintensitet (Pain intensity)	Målt med: VAS (ændring)	2.9 point (gennemsnit)	2.91 point (gennemsnit)	Lav	Kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol sammenlignet med NSAID påvirker muligvis ikke
Ved behandlingsafslutning	Skala: 0 - 10 Lavere er bedre	Forskel: MD 0.01 højere (CI 95% 0.58 lavere - 0.60 højere)		På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ⁸	
	Baseret på data fra 141 patienter i 1 studie ⁷				

	smerteintensitet i betydelig grad
Livskvalitet (Quality of life) Ved behandlingsafslutning	Vi fandt ingen forsøg, der opgjorde livskvalitet. Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert, om kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol har effekt på livskvalitet
Psykisk funktionsevne (Mental status) Ved behandlingsafslutning	Vi fandt ingen forsøg, der opgjorde psykisk funktionsevne. Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert, om kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol har effekt på psykisk funktionsevne
Sygefravær (Sick leave) Ved behandlingsafslutning	Vi fandt ingen forsøg, der opgjorde sygefravær. Arbejdsgruppen vurderer, at det er usikkert, om kombinationsbehandling med NSAID og paracetamol har effekt på sygefravær

1. Primærstudie Bayram 2021⁽²³⁾
2. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting; Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Low number of patients, Only data from one study;
3. Primærstudie Friedman 2020⁽²⁴⁾, Bayram 2021⁽²³⁾.
4. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting; Upræcist effektestimat: alvorligt. Low number of patients, Wide confidence intervals;
5. Primærstudie Bayram 2021⁽²³⁾, Friedman 2020⁽²⁴⁾
6. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting; Upræcist effektestimat: alvorligt. Low number of patients, Wide confidence intervals;
7. Primærstudie Bayram 2021⁽²³⁾
8. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Inadequate/lack of blinding of participants and personnel, resulting in potential for performance bias, Inadequate/lack of blinding of outcome assessors, resulting in potential for detection bias, Incomplete data and/or large loss to follow up, Selective outcome reporting; Upræcist effektestimat: alvorligt. Low number of patients, Wide confidence intervals, Only data from one study;

4. PICO 4 Bør man anvende opioider til voksne patienter med akutte lænderyg smerter?

Population: Voksne (≥ 18 år) med akutte lænderyg smerter

Intervention: Opioider

Sammenligning: Ingen behandling med opioider

4.1. Sammenfatning

4.1.1. Litteratur

I den oprindelige nationale kliniske retningslinje for behandling af akutte lænderygsmerter fra 2019 indgik der ét randomiseret forsøg [16]. I forbindelse med opdatering af anbefalingen er der udført en opdateret litteratursøgning, hvor der er blevet identificeret tre yderligere randomiserede forsøg [21][37][23].

Evidensgrundlaget består således af fire randomiserede forsøg⁽²⁵⁻²⁹⁾.

Populationen i de inkluderede forsøg bestod af voksne med akutte lænderygsmerter, iskiassmerter eller nakkesmerter.

Reference	Setting	Population	N Opioid/ ingen opioid	Intervention	Comparator
Friedman 2015 ⁽²⁵⁾	USA (1 akut modtagelse)	Voksne med akutte lænderygsmerter	107/108	Tabl. oxycodon 5 mg/paracetamol 325 mg - 1-2 tabl. x 3 dagl. i 10 dage	Naproxen/Placebo
Serinken 2016 ⁽²⁶⁾	Tyrkiet (4 akut modtagelser)	Voksne med smerter svt. n. ischiadicus	100/100	Morfin 0.1 mg/kg x 1 IV	Placebo
Jones 2023 ^(27, 28)	Australien (157 almen praksis/hospitalsafdelinger)	Voksne med akutte lænderyg- og/eller nakkesmerter	174/173	Tabl. oxycodon 5 mg/naloxon 2.5 mg - 1-2 tabl. x 2 dagl. i op til 6 uger	Placebo
Hung 2024 ⁽²⁹⁾	Hong-Kong (3 akut modtagelser)	Voksne med akutte lænderygsmerter	100/96	Tabl. tramadol 50 mg x 3 dagl. i 14 dage	Diclofenac/Placebo

I forsøget af Friedman 2015⁽²⁵⁾ var populationen 215 voksne patienter med uspecifikke lænderygsmerter af op til to ugers varighed, der besøgte en amerikansk skadestue. Interventionen bestod af 1-2 tabletter af oxycodon, 5 mg kombineret med acetaminofen, 325 mg indtaget oralt hver 8. time i tillæg til vanlig behandling. Dette blev sammenlignet med placebo og vanlig behandling, hvor vanlig behandling bestod af naproxen (NSAID præparat), 500 mg indtaget oralt hver 12. time samt rådgivning om at øvelser, varme, kulde, fysioterapi, massage og akupunktur muligvis hjælper nogle patienter.

I forsøget af Serinken 2016⁽²⁶⁾ indgik 200 voksne i alderen 21 til 65 år med iskiassmerter med en varighed på mindre end en uge. Interventionen bestod af 0.1 mg/kg morfin intravenøst én gang. Dette blev

sammenlignet med placebo som var 100 ml saltvand. Ved behov blev der givet 1 µg/kg Fentanyl som "rescue medicin" efter 30 minutter.

I forsøget af Jones 2024^(27, 28) deltog 347 voksne patienter (174 i opioidgruppen og 173 i placebogruppen) med akutte nakke- eller lændesmerter rekrutteret hos praktiserende læge eller skadestue. Deltagerne blev randomiseret til 5 mg oxycodon samt 2.5 mg naloxon givet oralt 1-2 pr. dag (gennemsnitlig dosis var 10 mg/dag) eller placebobehandling i op til seks uger i tillæg til vanlig praksis.

I forsøget af Hung 2024⁽²⁹⁾ deltog voksne i alderen 18 til 65 år med akutte lænderygsmærter med under 6 ugers varighed. Deltagerne blev randomiseret til at indtage 50 mg tramadol eller placebo tablet hver 6 timer i 14 dage. I tillæg til tramadol eller placebo tablet fik deltagerne også en recept på diclofenac og famotidin (100 mg og 40 mg) til indtag to gange dagligt, samt acetaminophen som "rescue medicin".

4.1.2. Resultater

Fysisk funktionsevne (kritisk)

Tre forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *fysisk funktionsevne* vurderet ved spørgeskemaet Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ) (0 svarende til ingen funktionsnedsættelse og op til 24 svarende til høj funktionsnedsættelse. Opfølgningstiden var for to af forsøgene efter en uge^(25, 29) og for det tredje forsøg efter seks uger^(27, 28). Metaanalysen viste en gennemsnitlig effekt (MD) på 0.11 (95% CI: -2.17, 2.38) på RMDQ. Resultatet er lavere end den mindste klinisk relevante forskel på 3.5 point for denne skala. Tiltroen til estimatet var meget lav, da der blev nedgraderet på grund af risiko for bias, alvorlig inkonsistente resultater, alvorlig upræcist effektestimat og på grund af manglende overførbarehed.

Samlet set er det usikkert, om behandling med opioider medfører en forbedring af *fysisk funktionsevne*.

Smerteintensitet (kritisk)

Tre forsøg rapporterede data på det kritiske outcome *smerteintensitet* vurderet med VAS (100 mm), NRS (10 point skala) eller BPI-PS (10 point skala)⁽²⁶⁻²⁹⁾. Smerteintensitet blev målt både ved hvile og i aktivitet. Opfølgningstiden i de inkluderede forsøg varierede fra 30 minutter til 6 uger efter behandlingsstart. På grund af heterogenitet i tidspunktet for afrapportering af smerteintensitet har det ikke været muligt at generere et samlet effektestimat for smerteintensitet.

Ved smerteintensitet målt i hvile efter 30 minutter fandt man en gennemsnitlig effekt (MD) på -41.50 (95% CI: -46.16, -36.84)⁽²⁶⁾. Resultatet svarer til en stor klinisk relevant reduktion i smerteintensitet. Tiltroen til estimatet var meget lav, da der blev nedgraderet to gange i alt. Én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimat og én gang på grund af alvorlig manglende overførbarehed.

Ved smerteintensitet målt i hvile efter 1-2 uger viste metaanalysen en standardiseret gennemsnitlig forskel (SMD) på 0.11 (95% CI: -0.07, 0.90) med behandling med opioider sammenlignet med ingen behandling med opioider⁽²⁷⁻²⁹⁾. Effekttørrelsen er lavere end den mindste klinisk relevante forskel på 3.5 cm på VAS⁽⁵⁾. Tiltroen til estimatet var lav, da der blev nedgraderet i alt to gange på grund af alvorlig upræcist effektestimat og på grund af alvorlig risiko for bias.

Det blev ikke fundet nogen klinisk relevant effekt på smerteintensitet målt i hvile ved 4, 6 og 12 uger, ved behandling med opioider^(27, 28). Tiltroen til estimaterne var lav, da der blev nedgraderet i alt to gange på grund af alvorlig upræcist effektestimat samt på grund af alvorlig manglende overførbarehed.

Smerteintensitet blev også målt ved aktivitet efter syv dage, og her blev der ikke fundet en klinisk relevant effekt ved behandling med opioider (gennemsnitlig effekt (MD) på 0.11 (95% CI: -2.17, 2.38)).

Samlet set er det usikkert, om behandling med opioider medfører en klinisk relevant reduktion i *smerteintensitet*.

Alvorlige hændelser (kritisk)

Tre forsøg rapporterede data for det kritiske outcome *alvorlige hændelser*^(25, 27-29). Metaanalysen viste en risikoforskel (RR) på 0.00 (95% CI: -0.01, 0.02). Den absolutte forskel svarer til, at der var 0 færre per 1000 alvorlige hændelser ved behandling med opioider sammenlignet med placebo, diclofenac/placebo eller naproxen/placebo (95% CI: 10 færre til 20 flere). Tiltroen til estimatet var meget lavt, da der blev nedgraderet i alt to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat og en gang for risiko for bias.

Samlet set er det usikkert, om behandling med opioider medfører øget risiko for *alvorlige hændelser*.

Risiko for misbrug

Ét forsøg rapporterede data på det vigtige outcome *risiko for misbrug* vurderet med værktøjet "current opioid misuse scale"^(27, 28). Skalaen bruges til at identificere potentielt problematisk brug eller misbrug af opioider blandt patienter, der er i behandling med opioidbaserede lægemidler. Det er en selvrapporteringsskala, hvor patienten svarer på en række spørgsmål for at vurdere deres adfærd og holdning i forhold til opioidbrug. En score på >9 indikerer en øget risiko for misbrug af opioider. Resultaterne viste en risikoforskel (RR) på 1.92 (95% CI 1.03, 3.60). Den absolutte forskel svarer til, at der var 118 flere voksne per 1000 i gruppen som fik opioider, der potentielt var i øget risiko for at udvikle et misbrug af opioider sammenlignet med gruppen af patienter, som ikke indtog opioider. Tiltroen til estimatet var lav, da der samlet set blev nedgraderet to gange på grund af henholdsvis alvorlig upræcist effektestimat samt på grund af alvorlig manglende overførbarehed.

Samlet set medfører behandling med opioider en øget risiko for *misbrug af opioider*.

Frafald alle årsager

Fire forsøg rapporterede data på det vigtige outcome *frafald alle årsager*⁽²⁵⁻²⁹⁾. Metaanalysen viste en risikoforskel (RR) på 1.07 (95% CI: 0.68, 1.68). Den absolutte forskel svarer til, at der var 5 flere voksne per 1000 i gruppen som fik opioider som faldt fra sammenlignet med gruppen, som ikke blev behandlet med opioider. Tiltroen til estimatet var meget lav, da der blev nedgraderet en gang for henholdsvis risiko for bias, alvorlig upræcist effekt estimat samt på grund af manglende overførbarehed.

Samlet set er det usikkert, om behandling med opioider øger *frafald af alle årsager*.

Frafald grundet bivirkninger

Ét forsøg rapporterede data på det vigtige outcome *frafald grundet bivirkninger*⁽²⁹⁾. Resultaterne viste en risikoforskel (RR) på 1.05 (95% CI: 0.07, 16.59). Den absolutte forskel svarer til, at der var 1 mere per 1000 voksne i gruppen som fik opioider, som faldt fra grundet bivirkninger sammenlignet med gruppen, som ikke blev behandlet med opioider. Tiltroen til estimatet var meget lav, da der blev nedgraderet en gang

for henholdsvis risiko for bias, alvorlig upræcist effekt estimat samt på grund af manglende overførbarehed.

Samlet set er det usikkert, om behandling med opioider *øger frafald grundet bivirkninger*.

Tilbagevenden til arbejde

Ét forsøg rapporterede data på det vigtige outcome *tilbagevenden til arbejde* opgjort 28 dage efter behandlingsstart⁽²⁹⁾. Resultaterne viste en risikoforskel (RR) på 1.31 (95% CI: 0.96, 1.79). Den absolutte forskel svarer til, at der var 122 flere voksne per 1000 der vendte tilbage på arbejde ved behandling med opioider sammenlignet med diclofenac/placebo (95% CI: 16 færre til 311 flere). Tiltroen til estimatet var meget lavt, da der blev nedgraderet to gange på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat og en gang for risiko for bias.

Samlet set er det usikkert, om behandling med opioider *øger antallet af personer, der kan vende tilbage til arbejde*.

Livskvalitet

Ét forsøg rapporterede data på det vigtige outcome *livskvalitet* vurderet med SF-12^(27, 28). SF-12 består af 12 spørgsmål, der belyser en persons helbreds tilstand inden for de sidste fire uger. SF-12 er opdelt i en fysisk helbredskomponent og psykisk helbredskomponent.

For den fysiske helbredskomponent viste resultaterne en gennemsnitlig effekt (MD) på -0.84 (95% CI -3.17, 1.49) ved behandling med opioider sammenlignet med placebo. Resultatet er lavere end den mindste klinisk relevante forskel. Tiltroen til estimatet var lav, da der blev nedgraderet en gang for alvorlig upræcist effekt estimat (kun ét forsøg og bredt konfidensinterval) samt på grund af manglende overførbarehed. Behandling med opioider medfører muligvis ikke en forbedring af livskvalitet i betydelig grad (fysisk helbredskomponent).

For den psykiske helbredskomponent viste resultaterne en gennemsnitlig effekt (MD) på 3.25 (95% CI 5.65, 0.88) for den psykiske helbredskomponent ved behandling med opioider sammenlignet med placebo. Tiltroen til estimatet lav, da der blev nedgraderet en gang for upræcist effektestimat (kun ét forsøg) samt en gang for manglende overførbarehed. Behandling med opioider medfører muligvis nogen forbedring af livskvalitet (psykiske helbredskomponent)

Samlet set er det usikkert, om behandling med opioider medfører en forbedring af *livskvalitet*.

Recidiv af smerter (vigtig)

Det vigtige outcome *recidiv af smerter* var ikke belyst i de inkluderede forsøg.

4.2. Evidensprofil

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammenfatning
		Ingen opioider	Opioider		
Alvorlige hændelser (Serious adverse events)¹ 0-12 uger	Risikoforskel: 0.0 (CI 95% -0.01 - 0.02) Baseret på data fra 757 patienter i 3 studier ¹	per 1.000	21 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²	Det er usikkert om behandling med opioider medfører øget risiko for alvorlige hændelser.
Risiko for misbrug (misuse)³ Uge 52	Relative risiko: 1.92 (CI 95% 1.03 - 3.6) Baseret på data fra 251 patienter i 1 studie ⁴	128 per 1.000	246 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbare ⁵	Behandling med opioider øger muligvis risikoen for misbrug.
Frafald grundet bivirkninger (Dropout AE) Efter endt behandling	Relative risiko: 1.05 (CI 95% 0.07 - 16.59) Baseret på data fra 195 patienter i 1 studie ⁶	10 per 1.000	11 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ⁷	Det er usikkert om behandling med opioider øger frafald grundet bivirkninger
Frafald, alle årsager (Dropout) Efter endt behandling	Relative risiko: 1.07 (CI 95% 0.68 - 1.68) Baseret på data fra 957 patienter i 4 studier ⁸	69 per 1.000	74 per 1.000	Meget lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat, På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig	Det er usikkert om behandling med opioider øger frafald alle årsager

				manglende overførbarehed ⁹	
Tilbagevenden til arbejde (Return to work)	Relative risiko: 1.31 (CI 95% 0.96 - 1.79)	394 per 1.000	516 per 1.000	Meget lav	Det er usikkert om behandling med opioider øger antallet af patienter der kan vende tilbage til arbejde
(målt dag 28) 6-12 måneder	Baseret på data fra 192 patienter i 1 studie ¹⁰	Forskel: 122 flere per 1.000 (CI 95% 16 færre - 311 flere)		På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ¹¹	
Smerteintensitet (Hvile) (Pain intensity)	Målt med: VAS (change score)	-12.5 Mm (gennemsnit)	-54 Mm (gennemsnit)	Meget lav	Det er usikkert om behandling med opioider påvirker smerteintensitet efter 30 minutter.
Efter 30 minutter	Skala: 0 – 100. Lavere er bedre	Forskel: MD 41.50 lavere (CI 95% 46.16 lavere - 36.84 lavere)		På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ¹³	
	Baseret på data fra 200 patienter i 1 studie ¹²				
Smerteintensitet (Hvile) (Pain intensity)	Målt med: NRS, BPI-PS			Lav	Behandling med opioider påvirker muligvis ikke smerteintensitet (hvile) i betydelig grad
1-2 uger	Skala: Lavere er bedre	Forskel: SMD 0.11 højere (CI 95% 0.07 lavere - 0.29 højere)		På grund af alvorlig upræcist effektestimat. På grund af alvorlig risiko for bias ¹⁵	
	Baseret på data fra 468 patienter i 2 studier ¹⁴				
Smerteintensitet (Hvile) (Pain intensity)	Målt med: BPI-PS	2.73 gennemsnit	3.08 gennemsnit	Lav	Behandling med opioider påvirker muligvis ikke smerteintensitet (hvile) i betydelig grad.
4 uger	Skala: 0 – 10. Lavere er bedre	Forskel: MD 0.35 lavere (CI 95% 0.20 lavere - 0.90 højere)		På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ¹⁷	
	Baseret på data fra 249 patienter i 1 studie ¹⁶				
Smerteintensitet (Hvile) (Pain intensity)	Målt med: BPI-PS	2.25 gennemsnit	2.78 gennemsnit	Lav	Behandling med opioider påvirker muligvis ikke smerteintensitet (hvile) i betydelig grad
6 uger	Skala: 0 – 10. Lavere er bedre	Forskel: MD 0.53 højere (CI 95% 0.01 lavere - 1.07 højere)		På grund af alvorlig upræcist effektestimat. På grund af alvorlig manglende overførbarehed ¹⁹	
	Baseret på data fra 270 patienter i 1 studie ¹⁸				

Smerteintensitet (Hvile) (Pain intensity)	Målt med: BPI-PS Skala: 0 – 10. Lavere er bedre Baseret på data fra 253 patienter i 1 studier ²⁰	2.1 gennemsnit	2.58 gennemsnit	Lav På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat. På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²¹	Behandling med opioider påvirker muligvis ikke smerteintensitet (hvile) i betydelig grad
Smerteintensitet (aktivitet) (Pain intensity)	Målt med: Numeric pain rating scale (NRS) Skala: 0 – 10. Lavere er bedre Baseret på data fra 192 patienter i 1 studie ²²	3.9 point (gennemsnit)	3.8 point (gennemsnit)	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat ²³	Det er usikkert om behandling med opioider påvirker smerteintensitet.
Fysisk funktionsevne (Disability)	Målt med: Roland-Morris Disability Questionnaire Skala: 0 – 24. Lavere er bedre Baseret på data fra 625 patienter i 3 studier ²⁴	8.9	7.8	Meget lav På grund af alvorlig risiko for bias, På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig upræcist effektestimat. På grund af alvorlig manglende overførbarehed ²⁵	Det er usikkert om behandling med opioider medfører en forbedring af fysisk funktionsevne.
Livskvalitet (Mental) (Quality of life)	Målt med: SF-12 (mental score) Skala: 0 – 100. Højere er bedre Baseret på data fra 236 patienter i 1 studie ²⁶	51.26 point (gennemsnit)	48.01 point (gennemsnit)	Lav På grund af alvorlig manglende overførbarehed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²⁷	Behandling med opioider medfører muligvis nogen forbedring af livskvalitet (mental)
Livskvalitet (fysisk) (Quality of life)²⁸	Målt med: SF-12 (Physical score)	44.62 point (gennemsnit)	43.78 point (gennemsnit)	Lav På grund af alvorlig upræcist	Behandling med opioider forbedrer muligvis ikke

6-12 måneder	Skala: 0 – 100. Højere er bedre	Forskel: MD 0.84 lavere (CI 95% 3.17 lavere - 1.49 højere)	effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed ³⁰	livskvalitet (fysisk) i betydelig grad
Baseret på data fra 236 patienter i 1 studie ²⁹				
Recidiv af smerter		Vi fandt ingen studier, der opgjorde recidiv af smerter		
6-18 måneder efter endt behandling				

1. Primærstudie: Friedman 2015⁽²⁵⁾, Jones 2023^(27, 28), Hung 2024⁽²⁹⁾
2. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Wide confidence intervals, due to definition and reporting of outcome;
3. At risk of misuse (scoring 9 or more on current opioid misuse measure scale)
4. Primærstudie: Jones 2023^(27, 28)
5. Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied; Upræcist effektestimat: alvorligt. Only data from one study;
6. Primærstudie: Hung 2024⁽²⁹⁾
7. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study, Wide confidence intervals;
8. Primærstudie: Serinken 2016⁽²⁶⁾, Jones 2023^(27, 28), Hung 2024⁽²⁹⁾, Friedman 2015⁽²⁵⁾.
9. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied; Upræcist effektestimat: alvorligt. Only data from one study;
10. Primærstudie: Hung 2024⁽²⁹⁾
11. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study, Wide confidence intervals;
12. Primærstudie: Serinken 2016⁽²⁶⁾
13. Manglende overførbarehed: alvorligt. Voksne med smerter svt. n. ischiadicus. Differences between the population of interest and those studied, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied; Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study;
14. Primærstudie: Jones 2023^(27, 28), Hung 2024⁽²⁹⁾
15. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; Manglende overførbarehed: ingen betydelig. Lænderygpatienter; Upræcist effektestimat: alvorligt. Wide confidence intervals;
16. Primærstudie: Jones 2023^(27, 28)
17. Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied. Voksne med akutte lænderyg og/eller nakkesmerter; Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study;
18. Primærstudie: Jones 2023^(27, 28)
19. Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied. Voksne med akutte lænderyg og/eller nakkesmerter; Upræcist effektestimat: alvorligt. Only data from one study;
20. Primærstudie: Jones 2023^(27, 28)
21. Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied. Voksne med akutte lænderyg og/eller nakkesmerter; Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study, Wide confidence intervals;
22. Primærstudie: Hung 2024⁽²⁹⁾
23. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for

- selection bias, Selective outcome reporting; Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Only data from one study, Wide confidence intervals;
24. Primærstudie: Friedman 2015⁽²⁵⁾, Hung 2024⁽²⁹⁾, Jones 2023^(27, 28)
 25. Risiko for bias: alvorligt. Inadequate sequence generation/ generation of comparable groups, resulting in potential for selection bias, Inadequate concealment of allocation during randomization process, resulting in potential for selection bias, Selective outcome reporting; Inkonsistente resultater: alvorligt. The direction of the effect is not consistent between the included studies, due to different timepoints for outcome.; Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied, Differences between the intervention/comparator of interest and those studied; Upræcist effektestimat: alvorligt. Wide confidence intervals;
 26. Primærstudie: Jones 2023^(27, 28)
 27. Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied; Upræcist effektestimat: alvorligt. Only data from one study;
 28. Scores above 50 indicate a better-than-average health-related quality of life, while scores below 50 suggest below-average health.
 29. Primærstudie: Jones 2023^(27, 28)
 30. Manglende overførbarehed: alvorligt. Differences between the population of interest and those studied; Upræcist effektestimat: alvorligt. Only data from one study, Wide confidence intervals;

5. Referencer

1. Nadler SF, Steiner DJ, Erasala GN, Hengehold DA, Hinkle RT, Beth Goodale M, et al. Continuous low-level heat wrap therapy provides more efficacy than Ibuprofen and acetaminophen for acute low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002 May 15;27(10):1012–7
2. Williams CM, Maher CG, Latimer J, McLachlan AJ, Hancock MJ, Day RO, et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Nov 1;384(9954):1586–96
3. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher CG. Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 / (6):CD012230
4. Wewege MA, Bagg MK, Jones MD, Ferraro MC, Cashin AG, Rizzo RR, et al. Comparative effectiveness and safety of analgesic medicines for adults with acute non-specific low back pain: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2023;380:e072962
5. Ostelo RWJG, de Vet HCW. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Aug;19(4):593–607
6. Diaz-Arribas MJ, Fernández-Serrano M, Royuela A, Kovacs FM, Gallego-Izquierdo T, Ramos-Sánchez M, et al. Minimal Clinically Important Difference in Quality of Life for Patients With Low Back Pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017 Dec 15;42(24):1908–16
7. Amlie E, Weber H, Holme I. Treatment of acute low-back pain with piroxicam: results of a double-blind placebo-controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1987 Jun;12(5):473–6
8. Babej-Dölle R, Freytag S, Eckmeyer J, Zerle G, Schinzel S, Schneider G, et al. Parenteral dipyron versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1994 Apr;32(4):204–9
9. Dreiser RL, Marty M, Ionescu E, Gold M, Liu JH. Relief of acute low back pain with diclofenac-K 12.5 mg tablets: a flexible dose, ibuprofen 200 mg and placebo-controlled clinical trial. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003 Sep;41(9):375–85
10. EU Clinical Trials Register. Placebo and active controlled, double dummy phase III study to prove the efficacy of Aspirin® (1000 mg solid dose) in treatment of acute low back pain (IMP 11818). EudraCT number 2004-005079-40. EU Clinical Trials Register, 201614. dec. Link: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-005079-40/results>
11. Grevsten S, Johansson H. Phenylbutazone in treatment of acute lumbago-sciatica. *Z Rheumatol*. 1975;34(11-12):444–7
12. Hancock MJ, Maher CG, Latimer J, McLachlan AJ, Cooper CW, Day RO, et al. Assessment of diclofenac or spinal manipulative therapy, or both, in addition to recommended first-line treatment for acute low back pain: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Nov 10;370(9599):1638–43
13. Jägemann V. Treatment of acute lumbago with diflunisal. Controlled double-blind study with placebos. *MMW Munch Med Wochenschr*. 1983 Jan 14;125(2):29–31
14. Lacey PH, Dodd GD, Shannon DJ. A double blind, placebo controlled study of piroxicam in the management of acute musculoskeletal disorders. *Eur J Rheumatol Inflamm*. 1984;7(3):95–104

15. Nadler SF, Steiner DJ, Erasala GN, Hengehold DA, Abeln SB, Weingand KW. Continuous low-level heatwrap therapy for treating acute nonspecific low back pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Mar;84(3):329–34
16. Nadler SF, Steiner DJ, Petty SR, Erasala GN, Hengehold DA, Weingand KW. Overnight use of continuous low-level heatwrap therapy for relief of low back pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003 Mar;84(3):335–42
17. Postacchini, F. Facchini, M. Palieri, P. Efficacy of various forms of conservative treatment in low back pain: a comparative study. *Neuro-Orthopedics.* 1988;6:28–35
18. Predel H, Ebel-Bitoun C, Lange R, Weiser T. A randomized, placebo- and active-controlled, multi-country, multi-center parallel group trial to evaluate the efficacy and safety of a fixed-dose combination of 400 mg ibuprofen and 100 mg caffeine compared with ibuprofen 400 mg and placebo in patients with acute lower back or neck pain. *J Pain Res.* 2019 Sep 23;12:2771–83
19. Szpalski M, Hayez JP. Objective functional assessment of the efficacy of tenoxicam in the treatment of acute low back pain. A double-blind placebo-controlled study. *Br J Rheumatol.* 1994 Jan;33(1):74–8
20. von Heymann WJ, Schloemer P, Timm J, Muehlbauer B. Spinal high-velocity low amplitude manipulation in acute nonspecific low back pain: a double-blinded randomized controlled trial in comparison with diclofenac and placebo. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013 Apr 1;38(7):540–8
21. van der Gaag W,H., Roelofs PD, Enthoven WT, van Tulder M,W., Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4:CD013581
22. Taguchi T, Yamaguchi S, Terahara T, Okawa K, Inakura H. Systemically Acting Diclofenac Sodium Patch for Control of Low Back Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Japan. *Pain Ther.* 2023;12(2):529–42
23. Bayram S, Şahin K, Anarat FB, Chousein CM, Kocazeybek E, Altan M, et al. The effect of oral magnesium supplementation on acute non-specific low back pain: Prospective randomized clinical trial. *Am J Emerg Med.* 2021 Sep;47:125–30
24. Friedman BW, Irizarry E, Chertoff A, Feliciano C, Solorzano C, Zias E, et al. Ibuprofen Plus Acetaminophen Versus Ibuprofen Alone for Acute Low Back Pain: An Emergency Department-based Randomized Study. *Acad Emerg Med.* 2020 Mar;27(3):229–35
25. Friedman BW, Dym AA, Davitt M, Holden L, Solorzano C, Esses D, et al. Naproxen With Cyclobenzaprine, Oxycodone/Acetaminophen, or Placebo for Treating Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Oct 20;314(15):1572–80
26. Serinken M., Eken C., Gungor F., Emet M., Al B., Bird S.B. Comparison of Intravenous Morphine Versus Paracetamol in Sciatica: A Randomized Placebo Controlled Trial. *Acad Emerg Med.* 2016;23(6):674–8
27. Jones C.M.P., Day R.O., Koes B.W., Latimer J., Maher C.G., McLachlan A.J., et al. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023;402(10398):304–12
28. Jones C.M.P., Day R.O., Koes B.W. Erratum for Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial (Department of Error). *Lancet.* 2023 august 19;402(10402):p612
29. Hung K.K.C., Lam R.P.K., Lee H.K.H., Choi Y.F., Tenney J., Zuo Z., et al. Comparison of diclofenac with tramadol, tizanidine or placebo in the treatment of acute low back pain and sciatica: multi-center randomized controlled trial. *Postgrad Med J.* 2024 Sep 22;100(1188):741–50