

Effekten af NSAID på behandling af akutte lændesmerter

Forskningsopgave

Kresten Midtgaard Hansen

Lotte Hjarsbæk Rasmussen

Baggrund

Patienter med lændesmerter eller lave rygsmerter (lumbago) er et symptomkompleks. Det defineres som: rygsmerter med usikker organisk forklaring, lokaliseret til nedre del af ryggen, lænderyggen. Samt smerter, muskelpænding og stivhed nedenfor ribbensbuen og ovenfor nedre glutealfold, med eller uden udstråling til benene¹.

Lændesmerter inddeles desuden i akutte, varighed under 6 uger, subakutte varighed 6-12 uger og langvarige, over 12 uger. Vi har her valgt hovedsageligt at se på de akutte lændesmerter.

Lændesmerter fylder meget i almen praksis. 60-80% af befolkningen vil opleve rygsmerter en eller flere gange i løbet af livet. Rygsmerter er den største enkelt diagnose for social- og sygeudbetalinger og udgør 15 % af langtidssygemeldinger. Den samlede samfundsmæssige omkostning, som personer med rygsmerter udgør årligt i Danmark, er ca. 12,1 mia. kr.² Her er der både medtaget behandlingsudgifter og produktionstab pga. fravær fra arbejdsmarkedet.

Klager over rygsmerter ser ud til at være et stigende problem. I spørgeskema undersøgelse udført af SIF svarede 22 % i 1987 at de havde lændesmerter indenfor de sidste 14 dage mod stigning til 30% i 2005². MTV rapporten "Ondt i ryggen" fra 1999 understøtter ligeledes denne stigning³. Her påpeges det, at der de sidste 20-30 år op til rapportens udgivelse i 1999, var sket en stigning i hyppigheden for opsøgning af behandling ved lændesmerter³.

Behandlingen af akutte lændesmerter har til formål at smertelindre og føre til genoptagelse af normal aktivitet samt hindre kronisk udvikling og langvarigt arbejdsfravær.

Lændesmerter behandles vanligvis konservativt med kortvarigt aflastning, smertestilnende, tidlig mobilisering og evt. fysisk træning¹⁸. Dog har ingen specifikke behandlingstiltag haft dokumenteret stor effekt¹⁷.

Generelt anbefales at være mest mulig i normal daglig aktivitet¹⁹, sygemelding anbefales så kort som muligt. Øvelser, manuel terapi og akupunktur synes at have gavnlig effekt¹.

Der kan gives smertestilnende i form af paracetamol 1g x 3-4 og/eller NSAID ved akutte lændesmerter. Alle typer NSAID er ligeværdige⁴.

NSAID er en gruppe af præparater med mange og potentielt alvorlige bivirkninger i forhold til, hvor ofte de bliver brugt. De alvorligste er mavesår, gastroenteritisk blødning, nyresvigt og hjertesygdomme som AMI og pludselig død. Forekomst af AMI og pludselig død er set ved doser >1200 mg ibuprofen og selv mindre dosis diclofenac¹⁰. Mere almindelige bivirkninger er mavegener i form af dyspepsi, kvalme, abdominal smerter, obstipation osv.

Det er interessant om effekten af NSAID kan retfærdiggøre de hyppige bivirkninger fra gastrointestinal kanal.

Spontan forløbet af akutte lændesmerter uden behandling er oftest således at 30-60 % er raske inden for 1 uge og 90 % raske efter 6 uger²⁰.

Formål

Oprindeligt ville vi undersøge effekten af NSAID versus fysisk træning på akutte lænderyg smerter, men desværre fandt vi kun en enkelt egnet artikel, der belyser dette. Derfor ønsker vi i stedet at undersøge effekten af NSAID versus placebo til behandling af akutte lændesmerter ud fra den videnskabelige litteratur, der foreligger herom.

Formålet er at undersøge effekten af NSAID versus placebo mod akutte lændesmerter målt ud fra smertelindring og tilbagevenden til normal aktivitet. Vi ser på patienter behandlet i almen praksis eller ambulante.

Metode og materiale

Vi har brugt PubMed til at søge artikler. Først søgte vi på MESH termer:

Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal *OR*

Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (Pharmacological Action) *AND*

Low Back Pain

Filtreret med sprog Dansk og Engelsk. Begrænset til kun Randomiserede kontrollerede studier.

Der kom i alt 75 resultater. Heraf valgte vi de artikler fra, der ikke testede NSAID mod placebo. Ligeledes har vi valgt de artikler fra, der omhandler COX-2 behandling, da det ikke er anbefalet standart brug i dansk praksis. Efter gennemlæsning af abstracts med eksklusion af studier såfremt de omhandlende COX-2, kroniske smerter, ikke var placebo kontrolleret, ikke relevante interventions metoder for praksis f.eks. epidural eller i.v. behandling, samt at artiklerne skulle være tilgængelige for os enten via DEFF databasen eller via statsbiblioteket umiddelbart. Det lykkes os kun at finde få studier, der opfylder vores kriterier, som sammenligner med rent placebo. Vi har derfor tilladt at studier sammenligner med den gængse behandling, f.eks. sengeleje og/eller paracetamol. Desuden har vi kigget på citationer uden rigtig at finde yderligere.

Dette reducerede antallet af relevante artikler til 8 samt et cochrane review.

Efter gennemlæsning valgte vi at kassere endnu 3 artikler. En, Milgrom et al.¹⁴ kasserede vi på grund af ikke relevant population, israelske rekrutter med uspecifikke rygsmerter inklusiv fra thorakal delen. En anden Chrubasik et al.¹⁵ pga. problemer med randomisering, betydende forskel i smerte ved baseline samt intervention med et ekstrakt af pilebark, hvilket indeholder flere stoffer end rent NSAID. Vi ekskluderede ligeledes et studie Goldstein et al.¹⁶ der forsøgte at undersøge effekt af at forsøgspersonerne havde tillid til effekten af behandling og behandleren.

Vi ender derfor med 5 artikler, der omhandler relevant intervention, NSAID alene eller sammen med placebo manipulation, sammenlignet med placebo eller med den almindelige anbefalede behandling kortvarig sengeleje, forblive aktiv, forsikring om god prognose og paracetamol.

Vi har også fundet et Cochrane review om dette emne. Herfra har vi udvalgt de artikler, der tester NSAID mod placebo. Flere af artiklerne herom er dog gamle (før 1992) og har ikke været mulige at fremskaffe.

Vi har også forsøgt at se på de samfundsmæssige omkostninger ved ryg sygdom og rygsmerter i Danmark, hvor vi har fundet en rapport udgivet af Statens Institut for Folkesundhed (SIF) og en MTV rapport.

Desuden ser vi på, hvad der egentlig står i lægehåndbogen om rygsmerter og NSAID.

Resultat (se tabel oversigt sidst i opgaven)

Der er publiceret et Cochrane review i 2008⁴ omhandlende effekten af NSAID på lændesmerter. Reviewet har set på studier, der ser på smerter fra lænden. Reviewet har heller ikke kunne definere lændesmerter præcist, især ikke på om lændesmerter inkluderer iskias eller ej. De har derfor valgt at inkludere studier med og uden iskias sammen med smerter kun fra lænden. Studier omhandlende smerter som følge af patologi som infektioner, neoplasmer, tumores, frakturer eller lignende er fravalgt i reviewet. Cochrane reviewet definerer primære endemål som smerte intensitet målt på score system som VAS eller lignende. Andre endemål så som oplevet bedring, funktion, tilbagevending til arbejde og bivirkninger er ligeledes fundet relevante.

Reviewet inkluderer 65 artikler udvalgt ud fra inklusionskriterierne og om metodekvaliteten er acceptabel. Studierne sammenligner NSAID med både placebo og andre interventioner som f.eks. paracetamol forskellige typer NSAID osv.

Den usikre definition af lændesmerter slår igennem i det at 24 af de 65 studier omhandler lændesmerter uden iskias og 6 med iskias. Resten redegør enten ikke for iskias eller inkludere både med og uden. 37 studier omhandler akutte smerter dvs. under 12 ugers varighed og 9 kroniske med over 12 ugers varighed.

28 af de 65 studier blev betegnet som høj kvalitetsstudier af forfatterne til reviewet.

Reviewet fandt at man ikke kan pooler data fra studier omhandlende lændesmerter med og uden iskias. Pooler man derimod data fra studier omhandlende henholdsvis lændesmerter uden eller med iskias kan de statistisk bruges. Et tegn på der er tale om en dårligt defineret diagnose.

Der fandtes effekt af NSAID på akutte lændesmerter uden iskias. Effekten er dog beskedent.

Der kunne ikke påvises nogen effekt i gruppen med iskias.

Effekten af forskellige typer af NSAID fandtes ligeværdig, dvs. ingen forskel mellem de forskellige virksomme stoffer.

Der var stærk evidens for flere bivirkninger ved behandling med NSAID, hyppigst fra mavetarm kanalen.

Dreiser et al.⁵ fandt effekt af meloxicam efter 7 dage versus placebo. Studiet havde 532 patienter med akut iskias defineret som lændesmerter med udstråling og positiv Lasegues test <60 grader. Forsøgspersoner blev rekrutteret via multicenter i 6 forskellige lande inklusiv for Danmark sammenlignelige lande som Frankrig og Storbritannien. Centrene bliver ikke nærmere defineret, så det vides ikke om det er hospitals ambulatorier, praktiserende speciallæger i f.eks. reumatologi eller almen praksis. Frankrig og Storbritannien har dog en praksis sektor lignende den danske.

De fandt ingen forskel mellem to forskellige dosis 7,5 mg og 15 mg af meloxicam og ej heller forskel til diclofenac 50 mg 3 gange dagligt. Den manglende forskel mellem meloxicam og diclofenac stemmer overens med det forventelige fra cochrane reviewet. Den målte forskel i VAS var dog beskedent -5-6 mm i forhold til placebo.

Dreiser et al.⁶ undersøgte også effekten af diclofenac på akutte lændesmerter uden udstråling neden for gluteal folden. Studiet var også designet til at teste en variabel dosis, hvor forsøgspersonerne skulle tage medicinen efter behov dog max med 6 timers intervaller og måtte tage 1 til 2 tabletter af gangen. Igen et multicenter studie, hvor der denne gang statistisk er taget højde for intercenter forskelle. 372 deltagere delt i 3 grupper henholdsvis placebo, diclofenac og ibumetin. Forsøgspersonerne havde søgt egen læge i Frankrig for lændesmerter.

Der kunne påvises effekt af både diclofenac og ibumetin på 7. dagen, men ikke på 3. dagen. Mereffekten i forhold til placebo af diclofenac var 10,9 mm og for ibumetin 11,3 mm VAS.

Hancock et al.⁷ undersøgte effekt af diclofenac sammen med spinal manipulation versus den almindelige behandling i form af at forblive aktive, undgå sengeleje, forsikring af positiv prognose og paracetamol. Forsøgsdesignet gjorde at de 240 forsøgspersoner blev delt op i 4 grupper, der fik henholdsvis NSAID (diclofenac 50 mg x 2) + placebo manipulation (detuned ultralyds pulse), NSAID + manipulation, placebo + manipulation og placebo + placebo. Det er dog kun gruppe 1 og 4, der er relevant for vores undersøgelse.

Størrelsen på grupperne var 59-60 deltagere. Forsøgspersonerne blev rekrutteret via praktiserende læger i Sidney, Australien, hvor de henvendte sig med akutte lændesmerter uden tegn på nerverods kompression. Forsøget havde som primært endemål: dage til første smertefrie dag, eller dage til første af syv sammenhængende dage med smertescore på 0-1 på 0-10 skala.

Sekundære endemål var funktionstab, smertescore og subjektiv vurdering af effekt af behandlingen.

Endemål målt ved 1,2,3 og 12 ugers follow up.

Forsøget kunne ikke vise nogen statistisk signifikant forskel på hverken primær eller sekundær endemål i forhold til den gængse behandling.

Hermann et al.⁸ har undersøgt lornoxicam versus diclofenac versus placebo hos 150 forsøgspersoner, der har søgt egen læge med akut iskias eller akut lumbal iskias. Designet af studiet gør, at der skal laves tre grupper med 50 personer i hver. Endemål i studiet var forskel i smerte intensitet målt på VAS efter 6 timer, for at finde en umiddelbar smertestillende effekt.

Der findes statistisk signifikant forskel mellem NSAID og placebo for de nævnte endemål, og ingen forskel mellem de to typer af NSAID. Forskellen dog oftest under 10 mm på VAS skalaen.

Szpalski et al.⁹ har undersøgt Tenoxicams effekt på akutte lændesmerter. Studiet var et lille studie med kun 73 personer, ingen oplysninger omkring rekruttering af disse.

Interventionen bestod i i.m inj. dag 1 og derefter oralt i 14 dage.

Endemål var funktion af lænderyggen på dag 1 versus dag 15, og sekundært VAS score målt dag 1, 8 og 15.

De fandt signifikant forskel i de målte funktionsværdier f.eks. isometrisk moment i fleksion og ekstension og gennemsnitlig hastighed af de målte bevægelser. Der var ikke signifikant forskel i "range of motion". Mereffekten af Tenoxicam var statistisk signifikant og målt i VAS 10,9 mm på 8. dagen. Der var ingen forskel efter 15 dage.

Bivirkninger

I Dreisler et al.⁶ ene studie var der et tilfælde af rektal blødning i deres aktiv behandlings gruppe. Det andet studie af Dreisler et al.⁵ havde et tilfælde af AMI i aktiv behandlingsgruppen (meloxicam er en mere specifik COX-2 hæmmer end COX-1).

I begge studier påstår de dog, at disse tilfælde ikke var relateret til den givne behandling.

De andre studier fandt også bivirkninger hyppigst fra gastrointestinal kanalen i form af kvalme, diare og mavesmerter samt enkelte med allergiske hudreaktioner (rødmen)^{5,6,7,8,9}.

I alle studierne forekom bivirkningerne hyppigere i behandlings gruppen end placebo gruppen.

Patienter i studierne fik behandling i kort tid, få uger, men alligevel var der tilfælde af alvorlige bivirkninger i form af hjertedød og GI blødning. Ellers var bivirkninger som forventet med milde GI symptomer.

Trenden i de undersøgelser vi har kigget på, har været en lille effekt af NSAID på smerte og til dels funktion. Effekt har dog typisk været lille, omkring 10 mm på VAS score. Enkelte undersøgelser har sammenlignet med den gængse behandling for akutte lændesmerter, og en enkel har ikke kunne bevise nogen yderligere effekt af at tillægge NSAID til denne behandling.

Diskussion

Lændesmerter er en tilstand der rammer ens i alle aldersgrupper, og der er ej heller forskel i køn. Risikoen for alvorlige bivirkninger som AMI og GI blødning stiger med alderen¹¹.

Brugen af NSAID kan være problematisk med stigende alder, da der selv i de undersøgte studiers korte behandlings tider (mellem 1-4 uger) har været tilfælde med AMI og GI blødning.

Hancock et al. sammenligner NSAID og placebo manipulation mod den gængse behandling her daglig aktivitet og paracetamol. Dette studie er det eneste, der ikke har kunne påvise nogen statistisk signifikant effekt af NSAID på de målte endepunkter. Det er et interessant fund, da det antyder, at man kan benytte en medicin med bedre bivirkningsprofil og få den samme kliniske effekt.

Cochrane rapporten anbefaler, at de enkelte interventionsgrupper skal være min. på 65 personer, før man kan få en klinisk relevant forskel. Dreisler et al.s to studier har begge gruppestørrelser vel over de 65, mens resten af studierne alle har gruppestørrelser under. Det er hensigtsmæssigt med større grupper for at få så ens populationer i grupperne som muligt.

De enkelte studiers population kan også spille ind i relevansen for klinisk brug i Danmark. Der er forskel i patientgrupper, om de kommer fra specialist centre, med forventelig svære sygdom, eller fra almen praksis som den danske model. Flere af studierne bruger forsøgspersonerne rekrutteret fra almen praksis (general practitioners)^{6,7,8}, hvilket gør fundene mere relevant for den kliniske dagligdag i almen praksis. Forsøgspersonerne her må forventes bedre at ligne de patienter, man møder i almen praksis. Andre studier beskriver at de er multicenter undersøgelser uden at redegøre for, om de er rekrutteret fra hospitals ambulatorier, speciallægepraksis eller almen praktiserende læger.

Cochrane reviewet er generelt kritisk over for studiernes metodik. Der er kritik af randomiseringen, der ikke er beskrevet tilstrækkeligt. Der er problemer med compliance, der enten er lav eller ikke redegjort for. Kontrolgrupperne er heller ikke rensset for co-interventioner så som paracetamol eller manipulation. Vi genfinder kritik punkterne i de artikler vi har udvalgt. Det kan gøre resultaterne svære at fortolke og enten forstærke eller udvande resultaterne.

Der findes ikke en entydig definition af lændesmerter. Nogle studier med det mest rammende MESH term "low Back Pain" inkluderer iskias^{7,8}, hos andre er det eksklusionskriterie⁶. Det kan mudre billedet til, da patientgrupperne ikke er direkte sammenlignelige. Cochrane reviewet diskuterer dette og finder ikke nogen signifikant forskel af NSAID på lændesmerter, når man inkluderer patienter med iskias. Der findes en signifikant effekt, når iskias undlades.

De andre studier beskriver blot, at det er multicenter undersøgelser uden at redegør for, om de er rekrutteret fra hospitals ambulatorier, speciallægepraksis eller almen praktiserende læger.

Cochrane anbefaler 25% forskel mellem aktiv behandling og placebo før man kan sige at det er klinisk relevant. Andre studier har vist at 10-15 mm på VAS er klinisk relevant.^{12,13}

De undersøgte studier har svært ved at demonstrere en forskel i effekt fra aktiv behandling til placebo på mere end 10 mm VAS. Nogle har en forskel på lige over 10 mm^{6,8,9} og en under⁵. Hancock et al. bruger ikke VAS men derimod en anden smerte skala, men finder ikke nogen statistisk signifikant forskel mellem aktiv behandling med NSAID og placebo/paracetamol.

Konklusion

Studierne har kun vist en lille mereeffekt af behandling med NSAID i forhold til placebo på VAS. Mereeffekten er på grænsen til at være klinisk relevant.

Et enkelt studie har ikke kunne vise hverken statistisk eller klinisk signifikant forskel mellem NSAID og standard behandling med paracetamol.

Med tanke på de potentielle alvorlige bivirkninger med NSAID behandling og den begrænsede effekt, synes vi ikke, at det kan anbefales at behandle med NSAID til akutte lændesmerter, som første valgs behandling.

Et alternativ kunne være paracetamol, som i dag også er anbefalet første valg ifølge lægehåndbogen. Et af de studier vi har kigget på, har ikke kunne finde nogen forskel på effekten af NSAID og paracetamol.

Det kræver dog en decideret yderligere gennemgang af paracetamol versus placebo.

Effekten af NSAID på akutte lændesmerter

Studie	Metode	Deltagere	Intervention	Endemål
Dreiser et al. ⁵	RCT, 2x blindet, multicenter analyse. reelt 2 forsøg A meloxicam versus placebo B meloxicam versus diclofenac.	532 outpatients med akut iskias ved (A) og 489 ved (B) Inklusionskriterier: Iskias med lændesmerter, debut inden for 3 dage, VAS >= 50 mm, pos. lasegue <= 60 gr, behov for NSAID. Eksklusionskriterier: i behandling med NSAID indenfor 3 dage, allergi, AK behandling, lithium, andet smertestillende behandling, ulcus, lumbal kirurgi, iskias inden for 6 mdr, cauda equina, tumorers, diskitis, spinalstenose.	(A) Meloxicam 7,5/15 mg x 1 i 7 dage vs placebo (B) Meloxicam 7,5/15 mg x 1 i 14 dage vs diclofenac 50 mg x 3	VAS i mm mereffekt af intervention (A) 7,5 mg: dag 3: -3 dag 7: -6 15 mg dag 3: -6 dag 7: -5 (B) Ingen signifikant forskel..
Dreiser et al. ⁶	RCT, 2x blindet, multicenter. Placebo kontrolleret	369 almen praksis patienter. Inklusionkriterier: Akutte lændesmerter med debut inden for 2 dage. VAS min. 5 og moderate smerter på en 4 punkts smerte intensitets skala. Neg. Lasegue eller over 90 gr. Eksklusionkriterier: Smerte udstråling neden for gluteal fold eller med behov for hospitalsbehandling, Allergi, Sygdomme der vurderes at kunne influerer studiet, Graviditet eller amning, Alkohol eller stofmisbrug, AK behandling, Neurologiske symptomer, Tidl. Lændesmerter inden for 3 mdr, Inflammatoriske, maligne, infektiøse eller metaboliske sygdomme, Strukturel årsag til lændesmerter, Kroniske lændesmerter, Tidl. Kirurgi på columna, Brug af anden smertestillende medicin, Fysioterapi, Kiropraktik eller anden alternativ behandling.	NSAID (A): diclofenac-K 12 mg, initielt dosis 2 tabl., 7 dage flexibel dosis 4 to 6 tabl. pr. dag NSAID (B): ibuprofen 200 mg, initielt dosis 2 tabl., 7 dage flexibel dosis 4 to 6 tabl. pr. dag	Mereffekt af intervention i mm VAS. (A) Dag 3: -5,9. Dag 8: -10,9 (B) Dag 3: -3,2. Dag 8: -11,3
Hancock et al. ⁷	RCT, 2x blindet. Patient fik all standart behandling, i form af positiv prognose, dagligdags aktivitet og paracetamol pn.	240 deltagere rekrutteret fra almen praksis i Sidney. Inklusionkriterier: Moderate smerter mellem costa 12 og crena ani, debut indenfor 6 uger, lændesmerter af moderat niveau. Eksklusionkriterier: Spinal patologi kendt eller mistænkt, nerve rods kompression, aktuelt i behandling med NSAID eller kiropraktik, rygkirurgi inden for 6 måneder, allergi.	(a) Diclofenac 50 mg x 2 i 4 uger eller indtil helbredelse. (b) Spinal manipulation. (c) Standart behandling. a+b, a+c, c+b, c+c	Numerisk smertescore 0-10 målt efter 1,2,3 og 12 uger. Ingen signifikant forskel mellem grupperne

Effekten af NSAID på akutte lændesmerter

<p>Herman et al⁸</p>	<p>RCT. Multicenter fra almen praksisser. Placebo kontrolleret</p>	<p>143 deltagere fra almen praksis i Tyskland. Inklusionskriterier: Akut iskias eller akut lumbal iskias med debut inden for 72 timer, alder 18-70 år, VAS min. 70 mm. Eksklusionskriterier: Iskias indenfor 3 mdr, Neurologiske symptomer på prolaps. Cauda equina, Spondylitis ankylosis, rheumatoid arthritis, betydende sygdom, Misbrug, Historie med hospitalsindlæggelse eller længere varende sengeleje, Fysioterapeutisk behandling, Allergi, NSAID behandling inden for 1 uge, Binyrebark hormon inden for 4 uger, Indtag af medicin inden for 12 timer, AK behandling, immunsupprimerende behandling.</p>	<p>(A) Lornoxicam 16 mg dag et derefter 8 mg x2 i 3 dage og sidste dag 8 mg. (B) Diclofenac 50 mg dag et og fem resten 50 mg x 3 Begge kontrolleret med placebo med samme dosis interval.</p>	<p>Mereffekt af medicin i mm VAS efter medicinering. (A) 6 timer: -5,6. 8 timer: -8,2 (A) 6 timer: -6,5. 8 timer: -10,4</p>
<p>Szpal ski et al⁹</p>	<p>RCT. 2x blindet.</p>	<p>73 deltagere med akutte lændesmerter. Inklusionskriterier: Debut inden for 2 uger. Eksklusionskriterier: Ingen lændesmerter inden for 6 mdr., Symptomer pga. traume/ulykke, Specifik patologi f.eks. prolaps eller spinal traume. (alle fik lave rgt for at udelukke patologi og CT ved tegn på nerverods kompression.), Gravid eller ammende, Allergi, Gastrit eller mavesår, Aktiv behandling med NSAID, AK, antidiabetika eller lithium.</p>	<p>20 mg tenoxicam/placebo im. på dag 1 og derefter 20 mg pr os de følgende 14 dage.. I begge grupper fik alle foreskrevet 7 dages sengeleje og derefter let hjemlig aktivitet. Ingen anden smertestillende tilladt.</p>	<p>Mereffekt af intervention i mm VAS Dag 1: ikke signifikant Dag 8: 9,3 Dag 15: ikke signifikant</p>

Litteraturliste

- ¹ Lægehåndbogen: Lændesmerter, lave rygsmerter:
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/fysmed-og-rehab/tilstande-og-sygdomme/ryg-nakke-og-bryst/laendesmerter-lave-rygsmerter/>
- ² M.B. Koch, M. Davidsen og K. Juel: De samfundsmæssige omkostninger ved rygsygdomme og rygsmerter i Danmark, 2011, Statens Institut for Folkesundhed
- ³ Statens Institut for Medicinsk Teknologivurdering: Ondt i ryggen: forekomst, behandling og forebyggelse i et MTV-perspektiv, Medicinsk Teknologivurdering Serie B 1999;1(1)
- ⁴ Roelofs, Deyo, Koea, Scholten, van Tulder: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain (Review), 2011, The Cochrane Collaboration. John Wiley & Sons, Ltd.
- ⁵ R.L. Dreiser, J.M. Le Parc, P. Vélicitat, P.L. Llieu: Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac, *inflamm. res.*, 2001
- ⁶ R.L. Dreiser, M. Marty, E. Ionescu, M. Gold, J.H. Liu: 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 Pharm. and Ther.*, 2003
- ⁷ M.J. Hancock, C.G. Maher, J. Latimer, A.J. McLachlan, C.W. Cooper, R.O. Day, M.S. Spindler, J.H. McAuley, 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
- ⁸ W.A. Herrmann, M.S. Geertsen: Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbo-sciatica: an analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study, *Int J Clin Pract*, 2009
- ⁹ M. Szpalski, J.P. Hayez: Objective functional assessment of the efficacy of tenoxicam in the treatment of acute low back pain. A double-blind placebo-controlled study, *Br J Rheuma*, 1994
- ¹⁰ Medicin.dk Ibuprofen og Diclofenac
promedicin.dk/Medicin/parpaerater/411
promedicin.dk/Medicin/Praparaeter/4363
- ¹¹ Lægehåndbogen: Hæmatemese og melæna
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/symptomer-og-tegn/haematemese-og-melaena/>
- ¹² A.M.Kelly, M.B.B.S., McLined: Does the clinically significant difference in visual analog scale pain scores vary with gender, age, or cause of pain?, *Academ Emerg Med*, 1998
- ¹³ A.M. Kelly: The minimum clinically significant difference in visual analogue scale pain score does not differ with severity of pain, *Emerg Med J*, 2001

- ¹⁴ C. Milgrom, A. Finestone, B. Lev, M. Wiener, Y. Floman: Overexertional lumbar and thoracic back pain among recruits: a prospective study of risk factors and treatment regimens, J Spine Disorders, 1993
- ¹⁵ S. Chrubasik, E. Eisenberg, E. Balan, T. Weinberger, R. Luzzati, C. Conradt: Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study, Am J Med., 2000
- ¹⁶ M.S. Goldstein, H. Morgenstern, E.L. Hurwitz, F. Yu: The impact of treatment confidence on pain and related disability among patients with low-back pain: results from the University of California, Los Angeles, low-back pain study, Spine J, 2002
- ¹⁷ Formidlingsenheden for muskel- og skjelettlidelser. Nasjonale kliniske retningslinjer. Korsrygsmerter – med og uten nerverotaffeksjon. Sosial- og helsedirektoratet, 2007.
- ¹⁸ DSAM- diagnostik og behandling af l endesmerter, 2006
- ¹⁹ Liddle, Baxter, Gracey: Exercise and chronic low back pain: what works? Pain, 2004.
- ²⁰ Deyo, Weinstein: Low back pain. N Eng J Med, 2001