

Muskelrelaksantia ved akutte lænderygssmerter – er der evidens?

Forskningstræningsopgave



Asbjørn Stenstrop Isaksen og Allan Hager Kjær Thor

FT 59 – efterår 2023

Vejleder: Hans Christian Kjeldsen

Indhold

Baggrund	3
Formål/forskningsspørgsmål	5
Metode:	5
Litteratursøgning	5
Inklusionskriterier	5
Audit på nationale, regionale og lokale instrukser	7
Ordiprax	7
Resultater	8
Chlorzoxazon + NSAID vs. Placebo + NSAID	8
Tizanidin vs. placebo	8
Tizanidin + NSAID vs. Placebo + NSAID	10
Baclofen vs. placebo	12
Audit på kliniske vejledninger	13
Ordiprax	14
Diskussion	15
Behandlingseffekt	15
Bivirkninger	17
Styrker og svagheder	17
Kliniske vejledninger og Ordiprax	18
Kliniske implikationer	18
Konklusion	19
Referencer	20
Bilag 1: Søgestrategi	22
Bilag 2: Audit af behandlingsvejledninger/instrukser	23
Bilag 3: Litteraturgennemgang	24

Baggrund

Smerter i lænderyggen er et udbredt problem i Danmark. Omkring 1 million personer i Danmark lever med lænderygsmarter. Personer med lænderygsmarter har helt generelt oftere kontakt til egen læge og bliver generelt oftere indlagt på hospitalerne i forhold til personer uden lænderygsmarter. Det anslås, at ekstraomkostningerne til personer med lænderygsmarter udgør 7,1 mia. kr. til ydelser i sundhedsvæsenet og 21,0 mia. kr. til tabt produktion, sygefravær og tidlig død (1).

Akutte lændesmerter kan forsøges inddelt efter de anatomiske strukturer, som man på baggrund af anamnese og klinisk undersøgelse finder at være mest sandsynlig årsag til smerterne. Det kan være led, bruskiver (disci), muskulatur og bindevæv, men også knogle og nerver. Ofte er det dog svært at udpege en specifik årsag til smerterne og vi har derfor betegnelsen *uspecifikke lænderygsmarter* om smerter, der ikke ledsages af udstrålende smerter til benene som følge af *radirration* eller hvor ikke der mistænkes alvorlig årsag til smerterne (brud, rodtryk, kræftsygdom, infektion og lignende) – de såkaldte *røde flag*. Uspecifikke rygsmarter udgør 80-90% af de akutte lænderygsmarter, mens *radirration* udgør 5-10% og *røde flag* udgør 1-5% (2).

Lænderygsmarter kan videre inddeles efter varighed: Smerter varende under 12 uger kaldes *akutte* eller *nyopståede*, mens smerter varende over 12 uger kaldes *kroniske*. Undertiden betegnes smerter varende 6-12 uger som *subakutte*.

Uspecifikke lænderygsmarter er oftest selvlimiterende, men der ses ofte tilbagevendende smerter. Mobilisering og opretholdelse af vanlig aktivitet anbefales ved akutte lænderygsmarter, med f.eks. fysioterapi (superviseret træning og patientuddannelse) og kiropraktik (manuel terapi, ledmobilisering) anbefales som tillæg til "vanlig behandling" (3).

Muskelspasmer synes ofte at være en del af symptombilledet ved uspecifikke lænderygsmarter. I den kliniske hverdag har vi oplevet enkelte kolleger ordinere centralt virkende muskelrelaksantia i form af chlorzoxazon kortvarigt (250-500 mg 3 gange dagligt i 3-5 dage) mod muskelspasmer ved akutte lænderygsmarter, men det har ikke fremgået af foreliggende behandlingsinstrukser. Vi har dog oplevet, at patienter med udtalte muskelspasmer i lænderyggen i dagevis har fået det bedre efter få døgns behandling med chlorzoxazon.

Ved behov for smertestillende behandling anbefaler den seneste kliniske vejledning fra Dansk Selskab for Almen Medicin (2006) paracetamol som førstevalgsbehandling og NSAID som tillæg, såfremt dette tåles. Ved utilstrækkelig effekt heraf, anbefales at overveje kortvarig behandling med opioider eller muskelrelaksantia (2), mens den seneste Nationale Kliniske Retningslinje (2019) svagt anbefaler imod behandling med paracetamol, NSAID eller opioider, idet man med lav-moderat evidenskvalitet ikke finder gavnlig effekt efter 0-12 uger. Den seneste Nationale Kliniske Retningslinje kommer ikke med anbefalinger om brugen af muskelrelaksantia ved akutte lænderygsmarter (3).

Kroniske lænderygsmarter håndteres i udgangspunktet konservativt med opretholdelse af aktivitetsniveau, men også ved tilpasning af aktiviteterne til patientens funktionsniveau. Farmakologisk behandling kan ikke stå alene og man fraråder langvarig behandling med NSAID og opioider samt generelt paracetamol som monoterapi. Fokus er mere på mestring og accept af smerterne, fremfor forsøg på helbredelse. Sekundærsektoren inddrages ofte i disse forløb, f.eks. ved operativ behandling af strukturelle forandringer, men også ved behov specialiseret konservativ behandling (4).

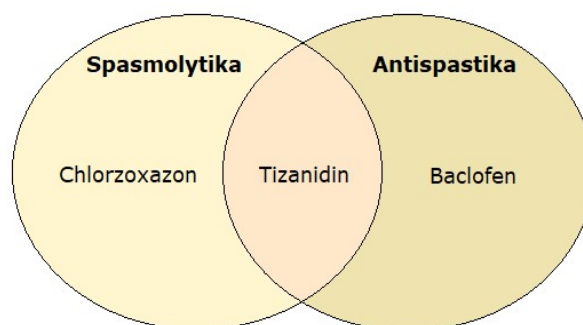
Internationalt findes bl.a. en klinisk retningslinje fra American College of Physicians (2017), som anbefaler NSAID og/eller "*skeletal muscle relaxants*" ved behov for smertestillende ved akutte lænderygsmærter, men understreger samtidigt, at de fleste patienter med akutte lænderygsmærter bedres over tid uanset behandling (5). Det britiske National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE, 2016) anbefaler NSAID som førstevalg under hensyntagen til patientens alder og comorbiditet, alternativt svage opioider med eller uden paracetamol. NICE fraråder paracetamol som monoterapi ved lænderygsmærter og vurderer ikke evidensen for brug af muskelrelaksantia ved akutte lænderygsmærter, men fraråder brugen af muskelrelaksantia ved kroniske lænderygsmærter (4).

Muskelrelaksantia er en heterogen gruppe af stoffer, som ikke er kemisk beslægtede og som har forskellige virkningsmekanismer. Stofferne kan inddeles i perifert og centralt virkende stoffer. Perifert virkende muskelrelaksantia påvirker på forskelligt vis (depolariserende eller ikke-depolariserende) acetylcholin-receptorer i den tværstribede muskulatur og bruges primært i anæstesen.

De centrale virkende muskelrelaksantia kan klassificeres fysiologisk efter, om de primært reducerer spasticitet (spasmolytika) eller spasmer (antispastika). Spasticitet er hastighedsafhængig tonusforøgelse i skeletmuskulaturen og overdrevne muskelkontraktioner som følge af hypereksitabilitet fra musklens strækkereflekser. Spasmer er ufrivillige sammentrækninger af tværstribet eller glat muskulatur (6).

I Danmark er der aktuelt indregistreret tre centralt virkende muskelrelaksantia: Baclofen, chlorzoxazon og tizanidin. Baclofen nedsætter transmissionen i mono- og polysynaptiske reflekser via stimulation af GABA_B-receptorerne i rygmarven. Dette fører til nedsat tonus og spasticitet i de innerverede muskler. Tizanidin hæmmer stimulationen af NMDA-receptorer i rygmarven og reducerer herved muskeltonus og spasmer (7). Virkningsmekanismen for chlorzoxazon er ikke fuldt afklaret, men menes at hæmme polysynaptiske refleksbuer subkortikalt i hjernen samt spinalt og derigennem reducere spasmer (8). På grund af stoffernes inhibitoriske effekter på nerverne i CNS er de hyppigste observerede bivirkninger CNS-relaterede i form af svimmelhed, træthed og somnolens.

Baclofen, tizanidin og chlorzoxazon har således til fælles, at de påvirker nerverne i rygmarven og derved skeletmuskulaturen, men på forskellig måde. Denne heterogenitet kunne bidrage til forskelle i deres smertestillende potentiale (Figur 1). Tizanidin og chlorzoxazon er indregistrerede i Danmark til behandling af akutte muskelspasmer af lokal oprindelse, mens tizanidin og baclofen er indregistreret til behandling af kroniske spastiske tilstande (7).



Figur 1: Centralt virkende muskelrelaksantia i Danmark (frit efter Witenko et al. (8))

Formål/forskningsspørgsmål

Vi oplever, at der er en større gruppe af patienter med uspecifikke rygsmerter med muskelspasmer som den dominerende del af symptombilledet, som ikke altid har tilstrækkelig effekt af NSAID til at kunne mobiliseres og hvor man kunne forestille sig, at muskelrelaksantia kunne have en gavnlig effekt. Vi vælger her ikke at se på patienter med rodirritation eller røde flag, da dette som regel vil give anledning til anden, målrettet behandling.

- 1) Vi vil undersøge, hvilken evidens der foreligger for effekten af centralt virkende muskelrelaksantia som del af behandlingen ved akutte, uspecifikke lænderygsmærter. Herunder vil vi undersøge hvilke bivirkninger, der beskrives til behandling med centralt virkende muskelrelaksantia og hvor ofte disse bivirkninger forekommer.
- 2) Vi vil undersøge forbruget af centralt virkende muskelrelaksantia i Danmark og belyse klinisk praksis herfor ved gennemgang af regionale og nationale behandlingsvejledninger.

Metode:

Litteratursøgning

Indledende søgte vi efter publikationer omhandlende muskelrelaksantia ved rygsmerter og orienterede os i gældende nationale behandlingsvejledninger omkring emnet. Vi fremsøgte relevante termer i MeSH-databasen og derefter kombinerede søgning på MeSH-terminerne og tilsvarende ord i fritext indeholdt i titel og/eller abstract - og med disse lavede vi en systematisk litteratursøgning i PubMed. Vi afgrænsede litteratursøgningen til studier omhandlende akutte, uspecifikke lænderygsmærter hos voksne og som undersøgte effekten af mindst ét af de tre centralt virkende muskelrelaksantia, som er indregistreret i Danmark.

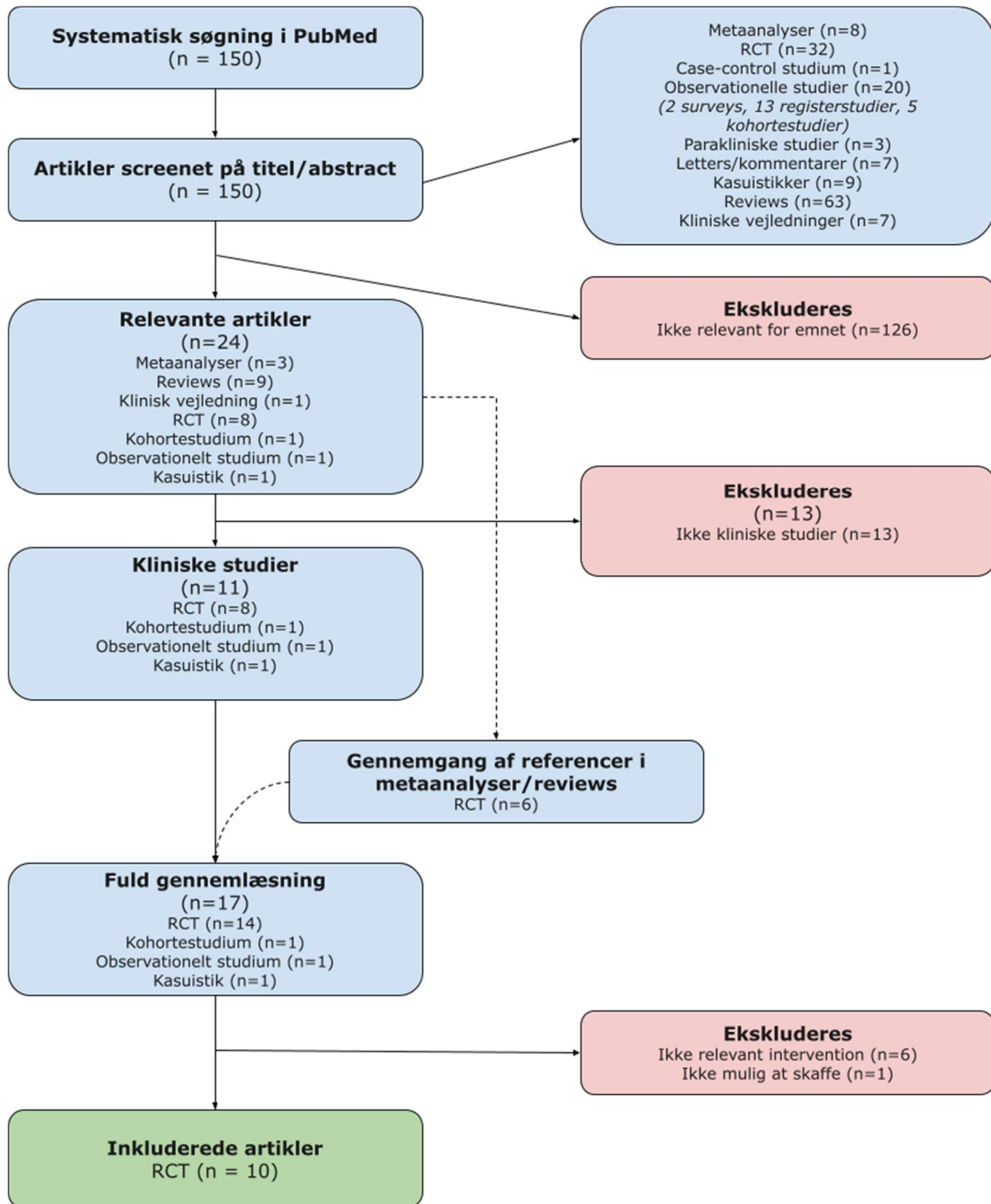
Vi brugte "*muscle relaxant**" i fritextsøgningen fremfor MeSH-terminen "*Central muscle relaxants*", da en del artikler betegner stofgruppen "*skeletal muscle relaxants*". Vi fandt ingen relevant MeSH-term for akut/subakut, hvorfor der her kun er søgt i fritext (Bilag 1).

Inklusionskriterier

For at belyse vores forskningsspørgsmål, opsatte vi nedenstående inklusionskriterier for de studier, som vi ville vurdere nærmere:

- Uspecifikke lænderygsmærter
- Smertevarighed <12 uger (akut/subakut)
- Voksne >18 år.
- Kliniske studier med behandlingsintervention med tizanidin, chlorzoxazon og/eller baclofen mod placebo.
 - o Accepteres, at der samtidigt behandles med paracetamol og/eller NSAID så længe både interventions- og kontrolgruppe får samme behandling.

Af den systematiske litteratursøgning fandt vi 3 metaanalyser, hvoraf de 2 var Cochrane-reviews. Vi gennemgik referencelister for metaanalyser og reviews og fandt yderligere 6 RCT-studier, hvoraf 2 ikke var på engelsk (1 på spansk (*Corts Giner et al*) og 1 på portugisisk (*Baptista et al*). *Corts Giner et al* oversatte vi til engelsk med *Google Translate* og vurderede artiklen efter bedste evne. Vi fandt 10 RCT-studier, som opfyldte ovenstående kriterier (Figur 2).



Figur 2: Selektion i vores litteratursøgning

Audit på nationale, regionale og lokale instrukser

For at få indblik i klinisk praksis i Danmark lavede vi d. 27.09.2023 audit på foreliggende og offentligt tilgængelige behandlingsvejledninger og instrukser.

Til dette lavede vi et auditskema (bilag 2) og gennemgik først de nationale behandlingsvejledninger og den nationale kliniske retningslinje. Derefter fritekstsøgte vi i instruksdatabaser i Danmarks fem regioner: Region Midtjylland (*e-dok.rm.dk*), Region Nordjylland (*pri.rn.dk*), Region Syddanmark (*ekstern.infonet.regionsyddanmark.dk*), Region Sjælland (*dok.regionsjaelland.dk*) og Region Hovedstaden (*vip.regionh.dk*). Vi søgte på "rygsmærter", "lænderygsmærter", "muskelrelaksantia", "chlorzoxazon"/"klorzoxazon" og "tizanidin".

Vi fandt relevante regionale instrukser fra alle regioner bortset fra Region Nordjylland. Derudover fandt vi flere lokale instrukser (gældende for en enkelt afdeling). Alle relevante instrukser (n=16) blev gennemgået og påført auditskemaet (bilag 2).

Ordiprax

Vi gjorde opslag i Ordiprax på regionsniveau på chlorzoxazon (ATC: M03BB03), tizanidin (ATC: M03BX02) og baclofen (ATC: M03BX01) d. 11.10.2023. For at understøtte fortolkningen af data, har vi udregnet den definerede døgn dosis (DDD) for de tre ovenstående lægemidler ved følgende:

$$DDD = \left(\frac{(N_{pakning} * dosis)}{pris_{pakning}} \right) * pris_{DDD}$$

Resultater

Vi har systematisk gennemgået de 10 identificerede artikler og inddelt artiklerne efter intervention. 9 af studierne var randomiserede, kontrollerede studier (RCT), mens et enkelt studie, Patel et al, (9) var open label og ikke klart beskrev, at patienterne blev randomiseret til intervention eller placebo, hvorfor det ikke sikkert kan betegnes som et RCT. Artiklerne er opstillet som tabel i Bilag 3.

Chlorzoxazon + NSAID vs. Placebo + NSAID

Patel et al (9):

Studiet undersøgte 406 patienter mellem 18-60 år, som henvendte sig til en ambulant klinik med uspecifikke lænderygsmærter opstået indenfor 3 døgn. Man inkluderede kun patienter, hvor investigator klinisk fandt muskelspasmer i lænden og ekskluderede bredt patienter med comorbiditet eller tegn på rodirritation/røde flag.

Det er et open-label studie. Allokeringen af patienterne til hhv. intervention med chlorzoxazon 500 mg + ibuprofen 400 mg x3 overfor kontrol med ibuprofen 400 mg x3 beskrives ikke nærmere i artiklen, men man viser dog, at grupperne umiddelbart er fint matchede på baggrundsvariablerne. Det kan således ikke dokumenteres, om studiet er randomiseret.

Man finder, at *Visual Analogue Score*, VAS (0-100) efter 7 dage var faldet hhv. 62,39 (95% CI 59,79;64,98) og 57,34 (95% CI 55,08;59,59) – altså en forskel i VAS på 5,05 ($p=0,004$) mellem interventionsgruppen og kontrolgruppen. Efter 3 dage var forskellen 2,16 ($p=0,077$).

Sekundært så man bl.a. på smerter i hvile og ved aktivitet ved hhv. baseline og 7 dage i de to grupper. Man inddelte her smerterne i 5 grader (ingen, let, moderate, svære og ekstreme). Efter 7 dage havde 9,4% af patienterne i interventionsgruppen let/moderate rygsmerter, mens det var 17,7% af kontrollerne. Supplerende har vi udregnet, at $ARD = 8,3\%$ (95% CI 1,7%; 14,9%) svarende til NNT 12,0 (95% CI 6,7;58,9). Idet vores ARD-estimat med 95% sandsynlighed over nul, er der statistisk signifikant forskel den absolutte risiko for lette/moderate rygsmerter mellem de to grupper efter 7 dage.

Der beskrives bivirkninger hos hhv. 3% (6/203) patienter i interventionsgruppen og 5% (9/203) patienter i kontrolgruppen, primært øvre gastrointestinale bivirkninger.

Tizanidin vs. placebo

Corts Giner (10)

Studiet inkluderer 50 voksne patienter (26 i interventionsgruppen og 24 i placebo-gruppen) med akutte lænderygsmærter. Interventionsgruppen får tizanidin 4 mg x3 med paracetamol 500 mg x3 i 7 dage, mens placebo-gruppen får placebo x3 med paracetamol 500 mg x3.

Endepunkterne var bl.a. smerter ved hvile, aktivitet og natligt på en kategorisk skala fra 0-3: (0=ingen smerter, 1=lette, 2= moderat, 3=svære). Man fandt, at interventionsgruppen gennemsnitligt rapporterede 0,231 for hvilesmerter efter 7 dage mod 1,808 ved baseline, mens det for placebo var 1,000 efter 7 dage mod 1,708 ved baseline. Altså var langt de fleste patienter i interventionsgruppen uden smerter i 7 dage, mens en del i placebo-gruppen havde mindst lette smerter. Tilsvarende så man for muskelspændinger. Forfatterne konkluderede, at tizanidin har signifikant effekt ved akutte lænderygsmærter, $p < 0,0001$ mellem grupperne på dag 3 og 7.

I interventionsgruppen havde 12% (3/26) somnolens (0% i placebo-gruppen) og 15% (4/26) muskelsvaghed (4% i placebo-gruppen). 12% (3/26) havde mavesmerter og 12% (3/26) pyrosis. I placebo-gruppen havde 50% (12/24) mavesmerter og 33% (8/24) pyrosis.

Ketenci et al (11)

Studiet inkluderede 97 patienter med lænderygsmærter opstået indenfor 72 timer med objektive muskelspasmer med/uden "*antalgic attitude*", hvilket kan oversættes til beskyttelsesadfærd. Man beskrev ikke, om patienterne havde tegn på rodirritation eller røde flag ved inklusion. Patienternes komorbiditet blev ikke beskrevet.

Patienterne blev randomiseret til behandling med enten tizanidin 6 mg nocte + placebo mane ("*tizanidin-gruppen*", N=32), thiocolchicoside 8 mg x2 dagligt (N=38) eller placebo x2 dagligt ("*placebo-gruppen*", N=27) og blev fulgt op med klinisk undersøgelse og udfyldelse af en *case report form* efter 3 og 7 dage. En enkelt patient faldt fra pga. bivirkninger i tizanidin-gruppen, mens 1 i hhv. thiocolchicosid- og placebogruppen faldt fra som *lost to follow up*.

Som endepunkter så de på flere subjektive og objektive surrogatmål, herunder for bivirkninger. På en visuel analog skala (VAS) fra 0-100 angiver patienterne i tizanidin-gruppen hvilesmerter på dag 7 gennemsnitligt VAS 18,6 (95% CI: 12,8;24,3) mod 60,6 (95% CI 53,3;67,9) ved baseline, mens det for placebo-gruppen var 43,7 (95% CI: 33,2;54,2) på dag 7 mod 55,6 (95% CI: 47,2;64,0) ved baseline. For synlig muskelspænde efter 7 dage var det i tizanidin-gruppen 15,6% (95% CI: 7%;38%) mod 44,4% (95% CI 25%;78%) for placebo-gruppen. Forfatterne fandt statistisk signifikant færre hvilesmerter ($p=0,0088$) i tizanidin-gruppen i forhold til placebo-gruppen på dag 7.

For patienterne i tizanidin-gruppen rapporterede man *psychomotor performance* (f.eks. sedation eller træthed) som ovenfor. F.eks. rapporterede patienterne i tizanidin-gruppen om *drowsiness* (gennemsnit af VAS-skala 0-100) på 23,1 (28,7) på dag 3 og 20,3 (26,7) mod 2,2 (7,9) ved baseline, mens det for placebo er 9,0 (16,2) på dag 3, 5,6 (13,7) på dag 7 mod 3,4 (9,0) ved baseline.

Altså har en større del af patienterne i tizanidin-gruppen negativt påvirket *psychomotor performance* end placebogruppen under behandlingen, men det fremgår ikke præcist hvor mange patienter, der angiver disse bivirkninger.

Lepistö (12)

Studiet inkluderede 30 voksne patienter indlagt med akutte spasmer i lænderyggen, 4 af patienterne havde kun thorakale spasmer. Varigheden af smerterne ved inklusion blev ikke præciseret yderligere end *akutte*. I abstractet blev nævnt, at flertallet af patienterne havde discusprolaps, men dette blev ikke nævnt yderligere i artiklen. Man randomiserede patienterne til behandling med tizanidin 2 mg x3 i 7 dage (N=15) eller placebo-kapsler (N=15).

Man vurderede effekten ved 4-point NRS for bl.a. smerter, ømhed og muskelspænding ved baseline og ændring ift. baseline efter hhv. 2, 3, 5 og 7 dage. Man finder statistisk signifikant større forbedring i muskelspænding og ømhed i interventionsgruppen efter 2 og 3 dage, men ikke efter 5 dage og der er ikke signifikant forskel i graden af rygsmerter mellem grupperne. Forfatterne angiver ikke P-værdier herfor i artiklen. Alle 15 patienter i interventionsgruppen oplevede bedring i muskelspændinger på dag 2 mod 40% (6/15) i placebogruppen.

33% (5/15) af patienterne i interventionsgruppen havde bivirkninger (let somnolens), mens 40% (6/15) i placebogruppen havde bivirkninger, som ikke specificeres yderligere.

Tizanidin + NSAID vs. Placebo + NSAID

Berry et al, 1 (13)

Studiet inkluderede 95 patienter mellem 18 og 65 år med lænderygsmærter med *recent onset* (ikke nærmere defineret) og begrænset bevægelighed som følge heraf. Patienterne blev inkluderet fra 7 praktiserende læger i England. Man ekskluderede gravide, ammende, røde flag, osteoporose og anden *betydende medicinsk comorbiditet*.

Patienterne blev randomiseret og fik enten tizanidin 4 mg x3 dagligt og ibuprofen 400 mg x3 dagligt eller ibuprofen alene med placebo, som skulle svare i udseende til tizanidin, x3 dagligt. Det blev angivet, at behandlingen var dobbeltblindet, men fremgår ikke hvordan dette er håndhævet. 10,5% (11/105) af patienterne faldt fra under studiet: 6/105 pga. bivirkninger (5/51 i interventionsgruppen og 1/54 i placebo-gruppen) og 5/105 pga. *cure* (hhv. 2/51 og 3/54 patienter i interventions- og placebo-grupperne). *Cure* betyder ifølge forfatterne, at patienterne fik det så godt, at de ikke ønskede at fortsætte med projektmedicinen.

Man målte på hyppigheden af moderate/svære smerter i hvile, om natten og ved aktivitet ved baseline samt efter 3 og 7 dage. Tizanidin-gruppen havde 47% (24/51) moderat/svære hvilesmerter ved baseline, mens det var 10% (5/51) ved 3 dage og 7% (3/46) ved 7 dage. I placebo-gruppen havde 56% (30/54) moderat/svære hvilesmerter ved baseline, 28% (15/54) ved 3 dage og 12/52 (23%) ved 7 dage.

Risikoen for moderate lænderygsmærter faldt med 78,7% efter 3 dage i tizanidin-gruppen, mens det faldt 50% i kontrolgruppen. Der var signifikant færre patienter i tizanidin-gruppen med moderat/svære smerter efter 3 dage ($p=0,018$) og 7 dage ($p=0,019$) ift. placebo-gruppen. Fra 3 til 7 dage faldt risikoen yderligere hhv. 3% og 5%. Man så således, at forskellen mellem de to grupper primært sås efter 3 dages behandling, mens der ikke er yderligere betydende effekt efter 7 dage. Tilsvarende var gældende for natlige smerter og ved bevægelse.

I tizanidin-gruppen rapporterede 33% (17/51) CNS-bivirkninger (*drowsiness, træthed, mundtørhed*) mod 9% (5/54) i placebo-gruppen og 6% (3/51) i tizanidin-gruppen rapporterede GI-bivirkninger mod 20% (11/54) i placebo-gruppen.

Berry et al, 2 (14)

Studiet inkluderede 112 patienter mellem 18 og 70 år med lænderygsmærter med *recent onset* (ikke nærmere defineret) og begrænset bevægelighed som følge heraf. Patienterne blev inkluderet fra 20 praktiserende læger i England. Man ekskluderede gravide, ammende, røde flag, osteoporose og anden *betydende medicinsk comorbiditet*.

Patienterne blev randomiseret til fast behandling med tizanidin 4 mg x3 (N=59) eller placebo x3 (N=53) i 7 dage. Begge grupper måtte tage aspirin (acetylsalicylsyre) 300 mg ved behov op til 8 gange dagligt. Patienterne måtte ikke tage anden smertestillende medicin end førnævnte aspirin.

Endepunkterne var smerter i hvile, aktivitet og natligt målt på VAS (0-100) samt forbruget af aspirin i forsøgsperioden. Patienterne blev vurderet ved baseline, dag 3 og dag 7.

Der var ikke signifikant forskel mellem interventions-gruppen og placebo-gruppen på gennemsnitlig VAS-score for smerter i hvile efter henholdsvis 3 og 7 dage i forhold til placebo. Efter 3 dage: intervention 39 og placebo 34. Efter 7 dage: intervention 19 og placebo 19. Der fremgår ikke P-værdier, men blot at det ikke er signifikant. Tilsvarende ses for smerter ved aktivitet og natligt, men begge grupper havde signifikant færre smerter ved hhv. 3 ($p<0,001$ i begge grupper) og 7 dage ($p<0,001$ i begge grupper) ift. baseline.

Forfatterne fandt, at interventionsgruppen havde et lidt lavere forbrug af aspirin de første 3 dage ved at kun at se på de patienter, der ikke havde taget smertestillende op til inklusionen. Herved viste de, at interventionsgruppen de første 3 dage gennemsnitligt havde taget 3,4 tabletter (spredning 0-18), mens placebo-gruppen gennemsnitligt havde taget 6,2 tabletter á 300 mg acetylsalicylsyre (spredning 0-18), hvilket var signifikant flere tabletter end interventionsgruppen ($p=0,037$).

I interventionsgruppen rapporterede 43% (25/59) bivirkninger mod 23% (12/53) i placebo-gruppen. Drowsiness blev rapporteret af 32% (19/59) i interventionsgruppen mod 9% (5/53) i placebo-gruppen. Dyspepsi blev rapporteret af 2% (1/59) i interventionsgruppen mod 13% (7/53) i placebo-gruppen.

Friedman (15)

Studiet inkluderede 320 deltagere mellem 18-64 år med uspecifikke lænderygsmærter. Man vurderede initielt 1355 patienter med rygsmærter i en skadestue, heraf ekskluderede man bl.a. 354 patienter pga. varighed >2 uger og 218 patienter pga. "hyppige rygsmærter". Deltagerne blev blokrandomiseret i 4 arme: Placebo, baclofen 10-20 mg, metaxalone 400-800 mg eller tizanidin 2-4 mg – alle ved behov højst 3 gange dagligt i 7 dage, idet man instruerede patienter i at tage en dosis (f.eks. 2 mg tizanidin) og så igen ved manglende effekt efter 1 time, således at dosis tizanidin samlet bliver 4 mg pr. gang. Alle arme modtager samtidigt behandling med ibuprofen 600 mg ved behov, højst 3 gange dagligt. Vi ser ikke nærmere på metaxalone-gruppen, da det er udover opgavens formål.

Primære endepunkt var ændring i *Roland-Morris Disability Questionnaire* (RMDQ) efter 7 dage. RMDQ er 24 udsagn om funktionsnedsættelse pga. rygsmærter. Man inkluderede kun patienter med RMDQ >5 ved baseline. Det bemærkes, at baselinefunktionsniveauet ikke er ens mellem grupperne: 43% af patienterne i tizanidin-gruppen, 50% af patienterne i placebo-gruppen og 56% af patienterne i baclofen-gruppen havde svær funktionsnedsættelse (RMDQ 20-24) ved baseline. 7-10% af deltagere i rapporterede bivirkninger til behandlingen.

Man finder ingen forskel i den gennemsnitlige ændring i RMDQ mellem placebo (11,1 (95% CI 9,0;13,3)) og behandling med hhv. baclofen (10,6 (95% CI 8,6;12,27) eller tizanidin (11,2 (95% CI 9,2;13,2)), men altså betydelig bedring i RMDQ i alle 3 grupper i forhold til baseline.

Pareek et al (16):

Studiet inkluderede 197 patienter mellem 18-70 år med uspecifikke lænderygsmærter opstået indenfor 30 dage med "*associeret med degenerative rygsygdomme (bekræftet ved radiologisk undersøgelse)*". Man forholdt sig ikke, om der var muskelspasmer.

Patienterne blev randomiseret ved inklusion til behandling med enten aceclofenac 100 mg + tizanidin 2 mg – 2 gange dagligt (N=101) eller aceclofenac 100 mg + placebo 2 gange dagligt (N=97). Præparaterne skulle være ens udseende og randomiseringen blev angivet som værende blindet, men det beskrives ikke nærmere, hvordan dette er udført.

Det primære endepunkt var ændring i en 10-points *Visual Analogue Scale*, VAS, efter hhv. 3 og 7 dage. Man fandt, at den gennemsnitlige fald i VAS-score for både smærter i hvile, ved aktivitet og om natten efter både 3 og 7 dage var signifikant større for interventionsgruppen ift. placebo-gruppen. Som eksempel er den gennemsnitlige ændring i VAS-score ved hvilesmærter efter 7 dage for interventionsgruppen -5,88 ($p<0,05$, 95% CI -5,44; -6,31) mod -4,35 ($p<0,05$, 95% CI: -3,93;-4,77) i placebo-gruppen. 95% CI har vi selv beregnet.

60% af patienterne beskriver interventionsbehandlingen "excellent" mod ca. 10% af placebogruppen beskriver behandlingen "excellent". 12% (12/101) i interventionsgruppen og 13% (12/96) i placebogruppen rapporterede bivirkninger. Primært kvalme og svimmelhed, én i interventionsgruppen rapporterede sedation.

Sirdalud (17):

Studiet inkluderede 405 patienter fra 12 centre i 6 østasiatiske lande med akutte muskelspasmer i nakke, skuldre eller ryg i højst 7 dage. Patienterne blev randomiseret til behandling med tizanidin 2 mg x2 dagligt og diclofenac 50 mg x2 i 7 dage, men det fremgik ikke, hvor mange der initielt blev randomiseret til hver gruppe. 361 (89%) patienter gennemførte studiet, heraf 185 i interventionsgruppen og 176 i placebogruppen.

Man målte ved 4-point NRS-skala på smerter i hvile, ved aktivitet og natligt samt ømhed for palpation ved baseline samt efter 4 og 8 dage. Begge grupper havde gennemsnitligt "moderate smerter, NRS ca. 2" ved baseline uden forskelle mellem grupperne og "milde smerter, NRS ca. 1" efter 4 og 8 dage. Begge grupper har generelt lavere NRS efter 4 og 8 dage i forhold til baseline og interventionsgruppen har signifikant lavere NRS end placebogruppen på alle effektmål efter både 4 og 8 dage. Som eksempel angiver interventionsgruppen efter 4 dage hvilesmerter med signifikant lavere gennemsnitlig NRS på 0,89 mod 1,21 i kontrolgruppen ($p < 0,05$).

18% i interventionsgruppen havde CNS-bivirkninger (somnolens, svimmelhed, hovedpine) mod 10% i placebo. 12% i interventionsgruppen havde GI-bivirkninger (smerter, kvalme, dyspepsi) mod 32% i placebogruppen.

Baclofen vs. placebo

Dapas F et al (18):

Studiet inkluderede 200 voksne med akutte lænderygsmærter med tegn på paravertebrale muskelspasmer varende under 14 dage, som blev randomiseret til fast behandling med baclofen 20 mg x4 i op til 12 dage (N=100) eller placebo (N=100). Begge grupper blev instruerede i at holde sig i sengen og bruge varmepude 3 gange dagligt.

Man målte på en række symptomer på en 5-points NRS-skala (bl.a. smerter, ømhed, muskelspasmer), subjektiv vurdering af effekt fra både læge og patient samt objektive funktionsparametre (strakt benløft, foroverbøjning af ryggen). Man fandt, at der var statistisk signifikant effekt af behandlingen på alle parametre fraset muskelspasmer og foroverbøjning i ryggen efter 4 dage. Resultaterne blev fremstillet grafisk og fordelingen af NRS fremgik ikke. Som eksempel ses ved aflæsning af figur, at interventionsgruppen efter 4 dage gennemsnitligt angav lændesmerter med NRS 2,6 mod ca. NRS 3,0 i placebogruppen ($p = 0,04$). Der ses lignende forskelle på de øvrige parametre.

I interventionsgruppen havde 40% (39/98) træthed (18% (17/97) for placebo), 23% (23/98) svimmelhed (2% (2/97) placebo) og 37% (36/98) kvalme (13% (12/97) placebo). Blot 41% (40/98) af patienterne fuldførte studiet med fuld dosis baclofen. 17% (17/98) af patienterne i interventionsgruppen stoppede tidligere med baclofen pga. bivirkninger, mens de resterende gennemførte med reduceret dosis baclofen. 137 (67 i interventionsgruppen og 70 i placebogruppen) indgik på dag 10 – svarende til et frafald på 30% (137/195).

Audit på kliniske vejledninger

Ved fritekstsøgning på *Google* samt i interne, regionale instruksdatabaser har vi fundet 3 nationale vejledninger (NKR fra Sundhedsstyrelsen (3), DSAM (2) og Dansk Reumatologisk Selskab (19)).

Fra Region Midtjylland fandt vi 1 fælles regional instruks og 6 lokale instrukser. Fra Region Syddanmark fandt vi 1 fælles regional instruks, men ingen lokale instrukser. Fra Region Nordjylland fandt vi ingen instrukser. Fra Region Sjælland fandt vi 1 fælles regional instruks og 1 lokal instruks. Fra Region Hovedstaden fandt vi 1 fælles regional instruks og 2 lokale instrukser.

Vejledningen fra DSAM fra 2006 (2) foreslår muskelrelaksantia ved akut lænderygsmærter ved svigt af paracetamol/NSAID, men anviser ikke nærmere hvilke lægemidler/doser, man kan anvende. Derudover er der ingen af de nationale- eller fælles regionale instrukser, som anbefaler brugen af muskelrelaksantia ved akutte lænderygsmærter.

3 lokale instrukser foreslår at anvende muskelrelaksantia i særlige situationer:

Akutfdelingen i Horsens (Region Midtjylland) foreslår tizanidin 2 mg x2-4, alternativt chlorzoxazon 250 mg x3-4 dagligt i højst 4 uger ved akutte lænderygsmærter, hvor muskelspændinger er fremtrædende. Instruksen henviser til *UpToDate* (20), hvor man foreslår tillæg af f.eks. tizanidin som tillæg til NSAID/paracetamol, hvis dette ikke er nok – og hvis patienten kan tåle den mulige sedation, der kan følge af behandling med tizanidin. *UpToDate* henviser til (15; 16).

Rygkirurgi/Led- og Bindevævssygdomme på Rigshospitalet (Region Hovedstaden) foreslår *undtagelsesvist* chlorzoxazon 250 mg x4 dagligt ved akutte lænderygsmærter, hvor muskelspændinger er fremtrædende.

Akutfdelingen, Sjællands Universitetshospital Køge (Region Sjælland) foreslår, at *man kan forsøge* chlorzoxazon 250 mg x4, alternativt tizanidin 2 mg x4 ved akutte lænderygsmærter i højst 4 uger.

I Akutmodtagelsen på Bispebjerg og Frederiksberg Hospital (Region Hovedstaden) har skadesygeplejersker delegeret ordination på tabl. chlorzoxazon 500 mg som engangsordination ved akutte, atraumatiske rygsmærter hos voksne, men vi kunne ikke finde en instruks, der beskriver dette yderligere.

Ordiprax

2023-2, DDD/1000 indb.	Region Nordjylland	Region Midtjylland	Region Syddanmark	Region Sjælland	Region Hovedstaden	Danmark
Chlorzoxazon	52,6	46,2	51,0	132,8	81,6	71,7
Tizanidin	40,6	69,0	100,6	35,2	21,6	52,8

Tabel 1: Forbrug af muskelrelaksantia på regionalt niveau

Chlorzoxazon anvendes mere i Region Sjælland og Region Hovedstaden end resten af landet, mens tizanidin anvendes mere i Region Syddanmark og Region Midtjylland end resten af landet.

DDD udregnes ud fra pris pr. DDD for et præparat indeholdende hhv. chlorzoxazon, tizanidin og baclofen fra *pro.medicin.dk* d. 11.10.2023. Som eksempel vises udregningen for chlorzoxazon:

$$DDD_{\text{chlorzoxazon}} = \left(\frac{25 \text{ stk} * 250 \text{ mg/stk}}{134,55 \text{ kr}} \right) * 32,29 \text{ kr} = 1.500 \text{ mg}$$

For chlorzoxazon svarer 1 DDD (1500 mg) til, at én patient har fået 500 mg x3 i én dag. For tizanidin svarer 1 DDD (12 mg) til, at én patient har fået 4 mg x 3 i én dag. Begge doser er nok højere end den dosis, som de fleste patienter bliver behandlet med, hvis de foreliggende instrukser følges: Chlorzoxazon 250 mg x4 eller tizanidin 2 mg x4.

DDD for baclofen er 50 mg, men vi ser ikke nærmere på dette, da baclofen ikke er indregistreret til akutte muskelspasmer og primært anvendes ved kronisk spasticitet.

Diskussion

Behandlingseffekt

De fleste identificerede studier omhandlede tizanidin enten som monoterapi (N=2) overfor placebo eller tizanidin kombination med NSAID (N=4) eller paracetamol (N=1). Vi fandt 1 studie omhandlede chlorzoxazon med NSAID og 1 studium omhandlede baclofen.

Patel et al (9) finder statistisk signifikant effekt af chlorzoxazon i kombination med NSAID efter 7 dages behandling på smerter ved aktivitet. Klinisk synes en forskel på 5 point på en 0-100 VAS-score for aktivitetssmerter ikke betydelig nok til at opveje eventuelle bivirkninger ved behandlingen. Studiedesignet har store svagheder i form af usikker randomisering og allokering, open label og en sandsynlig interessekonflikt, idet studiet er finansieret af det firma, der producerer det præparat, der anvendes til interventionen, hvorved de har åbenlys interesse i at fremstille det i positivt lys. Patientgruppen er faktisk ganske godt svarende til den patientgruppe, som vi forestiller os vi kunne behandle med muskelrelaksantia, men selv om den observerede forskel i effekt fandtes statistisk signifikant, skønnes den ikke klinisk betydelig.

Dapas et al (18) finder statistisk signifikant effekt af baclofen på næsten samtlige af deres parametre, men som ovenstående synes de gennemsnitlige forskelle mellem intervention og placebo ikke klinisk betydelige nok til at godtgøre de i studiet ganske hyppigt forekommende bivirkninger. Man anvender en høj dosis baclofen i forhold til, hvad man anbefaler i Danmark (godt nok på anden indikation).

Vi fandt 8 studier, som havde intervention med tizanidin: 2 som monoterapi, 4 med NSAID og 1 med paracetamol – alle overfor placebo + NSAID/paracetamol. Studierne er noget heterogene i forhold både dosisregimer (2 mg x2-3, 4 mg x3, 6 mg x1 og 2-4 mg pn. max x3), målpopulation (nogle fokuserede på tilstedeværelsen af muskelspasmer. Nogle inkluderede også patienter med tegn på rodirritation eller ischiassmerter) og effektmål (både subjektive og objektive, 4-5 points kategorisk skala, 10-100 point VAS, RMDQ). Disse forskelle gør det svært at sammenligne studierne med hinanden.

Flere studier finder en statistisk signifikant – og hvad vi skønner er klinisk relevant effekt af tizanidin ift. placebo, (10), (11), (13) og (16), mens andre ikke finder relevant nogen forskel, (14) og (15)).

Corts Giner (10) bruger gennemsnit af en 4-points NRS for smerter og har relativt få deltagere (N=26+24), hvorfor det skønnes usikkert at forsøge statistisk vurdering, men kvalitativt ses umiddelbart klinisk relevant effekt på smerter og muskelspændinger af tizanidin + paracetamol i forhold til paracetamol alene ved akutte lænderygsmærter.

De tre studier, (11), (12) og (17), som kun inkluderer patienter med påvist muskelspasme i lænderyggen påviser alle en klinisk relevant effekt af tizanidin, dog med forbehold for, at (17) også inkluderer patienter med smerter i nakke eller skuldre og er derfor ikke vurderet i forhold til klinisk relevant effekt ved akutte lænderygsmærter. (12) ser på indlagte patienter, hvor flertallet havde discusprolaps, hvilket ikke skønnes helt sammenligneligt med uspecifikke lænderygsmærter. Ingen af artiklerne forklarer nærmere, hvilke kriterier man anvender for, om patienterne har muskelspasmer. Det fremstilles som om, at det alene er undersøgerens kliniske vurdering.

Tre studier, (10), (12) og (17), ekskluderer ikke patienter med rodirritation eller røde flag. Alle disse tre studier påviser en klinisk relevant effekt, men overførbareheden begrænses, idet vi ikke sikkert ved, om eventuel rodirritation eller røde flag er en del af forklaringen på den observerede, kliniske effekt.

Nogle studier, (12), (13) og (17), hæfter sig særligt ved, at der ses størst effekt af behandling med tizanidin efter 3-5 dage, hvorefter forskellen ift. placebo udjævnes. Dette kan tolkes som om, at tizanidin ikke kan forkorte varigheden af akutte lænderygsmærter, men for nogle patienter gøre dem mindre udtalte og måske som effekt deraf blive hurtigere mobiliserede.

Effekten af tizanidin synes ikke at være afhængig af, om der er givet adjuverende behandling med NSAID eller paracetamol, idet det synes svært udtale sig om, hvilken effekt adjuverende behandling med NSAID eller paracetamol har for tizanidin eller chlorzoxazon ved akutte uspecifikke lænderygsmærter, men alle studierne har givet samme adjuverende behandling i interventions- og placebogrupperne og må hermed antages at have udjævnet en eventuel forskel. Idet effektmålene for studierne er svære at sammenligne direkte, kan vi ikke udtale os om, hvor stor effekt adjuverende behandling med NSAID eller paracetamol har isoleret set.

Vi finder ikke umiddelbar sammenhæng mellem dosisregime for tizanidin og effekt, idet studier med lavere dosis påviser effekt (12; 16; 17), mens studier med højere dosis ikke kan påvise effekt (14). Det kan ikke umiddelbart forklares, men kunne skyldes, at studierne varierer betydeligt på f.eks. valg af effektmål og studiepopulation, hvilket ser ud til at være mindst ligeså afgørende for, om der findes effekt.

Berry (14) finder ikke signifikant forskel i smerter mellem fast tizanidin (interventionsgruppen) og placebo. Den observerede forskel i forbrug af acetylsalicylsyre tillægger vi kun beskeden klinisk værdi, idet forbruget på 3 dage ikke engang svarer til den aktuelt anbefalede dosis Kodimagnyl (500-1000 mg acetylsalicylsyre max x4, (21)). Vi ved naturligvis ikke, om patienterne i interventionsgruppen havde haft mindre ondt, hvis de havde taget ligeså meget acetylsalicylsyre som placebogruppen.

Friedmann (15) anvender et PN-regime fremfor fast behandling. Dels med hyppighed og dels med dosis. 44-60% af patienterne har taget interventionsmedicin (placebo, baclofen eller tizanidin) mere end 2 gange dagligt, 23-26% dagligt og 15-25% sjældnere end dagligt og 1-8% har slet ikke taget interventionsmedicinen. Det fremgår ikke, om patienterne tæller 2 tabletter med en times mellemrum som én dosis. Der var således stor variation i omfanget af interventionen.

Der ses ganske stor spredning i RMDQ-score mellem deltagerne ved baseline ift. 7 dage – mange bedres, nogle er uændrede og enkelte forværres. Der synes ikke umiddelbar forskel på denne tendens mellem grupperne. Studiedesignet skønnes egentlig fint, men spredning i graden af intervention og stor spredning i graden af bedring efter 7 dage reducerer sandsynligheden for at påvise en effekt af interventionen

De fleste af studierne er helt eller delvist finansierede af virksomheder, der producerer og/eller distribuerer præparater indeholdende det lægemiddel, der undersøges (9; 13; 14; 16; 17). Hovedforfatteren til (18) angiver ansættelse i virksomhed, der producerer det lægemiddel, der undersøges, men angiver ikke om, der er interessekonflikter. (15) angiver ingen konfliktinteresser og (10; 11) angiver ikke klart, om der er interessekonflikter. Vi bemærker, artiklerne fra før 1990'erne generelt ikke beskriver interessekonflikter, hvilket kan tolkes som om at holdningen hertil var mere lempelig dengang. Medicinalvirksomhederne har en åbenlys interesse i at fremstille lægemidlerne positivt. Vi bemærker, at der blandt de industrifinansierede studier både konkluderes for og imod behandling med undersøgte lægemidler, hvormed vi ikke finder oplagt bias som følge af interessekonflikt.

Bivirkninger

Alle de inkluderede studier beskriver bivirkninger i større eller mindre grad. Studiet med chlorzoxazon (9) rapporterede, trods en relativt høj dosis (500 mg x3), påfaldende få bivirkninger (3% i både interventions- og placebogrupperne), primært GI-bivirkninger. Studiet med baclofen (18) rapporterer CNS-bivirkninger hos 40% i interventionsgruppen mod 18% i placebogruppen, hvilket ikke synes at opveje den klinisk beskedne effekt, man finder på smerter i studiet.

Gennemgående for studierne omkring tizanidin er CNS-bivirkninger (sedation, træthed og svimmelhed), GI-bivirkninger (kvalme, sure opstød og mavesmerter) og anticholinerge bivirkninger (f.eks. mundtørhed, synsforstyrrelser). CNS-bivirkninger rapporteres af ca. 10-20% af patienterne i de inkluderede studier og generelt noget hyppigere end i placebogrupperne. Her skal det bemærkes, at patienterne generelt er ellers raske voksne mellem 18 og 60-65 år, som ikke ellers burde klage over svimmelhed/sedation. Hyppigheden af GI-bivirkninger forekommer mellem 5-20%, men det bemærkes, at GI-bivirkninger (særligt øvre dyspepsi) i nogle studier forekommer hyppigere i placebogrupperne end i interventionsgrupperne. (13) rapporterer GI-bivirkninger hos 6% i interventionsgruppe (tizanidin+ibuprofen), mens det var 20% af placebogruppen (ibuprofen alene). Forfatterne påstår herved, at der kan være en beskyttende gastrointestinal virkning for tizanidin. Tilsvarende konkluderes af (17). Betydningen heraf skønnes tvivlsom. Anticholinerge bivirkninger rapporteres sparsomt i studierne, men fremgår som kendte bivirkninger af pro.medicin.dk (22) - spørgsmålet er, om patienterne er blevet spurgt til det.

Således beskrives særligt CNS-bivirkninger ganske ofte for tizanidin. Selvom anticholinerge bivirkninger ikke fylder så meget her, skønner vi det overvejende sandsynligt, at disse også er hyppigt forekommende, idet tizanidin virker anticholinergt ved at blokere NDMA-receptorer perifert. For tizanidin fremgår desuden leverpåvirkning som kendt bivirkning (22) og for chlorzoxazon beskrives på kasuistisk baggrund alvorlig leverpåvirkning (23).

Idet både tizanidin og chlorzoxazon har sedation som kendt og hyppig bivirkning må man også overveje, om stofferne har potentiale for misbrug og/eller afhængighed. De inkluderede studier forholder sig ikke umiddelbart hertil.

Ligesom for effekt finder vi ikke oplagt sammenhæng mellem dosis og bivirkninger. Som eksempel havde 12% af patienterne CNS-bivirkninger til tizanidin 4 mg x3 (0% i placebo) i et studie (10), mens 18% af patienter behandlet med tizanidin 2 mg x2 havde CNS-bivirkninger (10% placebo) i et andet studie (21).

Styrker og svagheder

Styrkerne ved denne opgave er, at vi har forsøgt at lave en udtømmende litteratursøgning på et bredt område og vi har fundet flere egnede artikler, som ikke ser ud til at indgå i de foreliggende, relativt nye retningslinjer og Cochrane reviews. Generelt synes studierne populationer tæt på vores målpopulation (patienter med akutte lænderygsmærter). Alle de inkluderede studier undersøger patienterne med *intention-to-treat* og frafaldet fra studierne er generelt rimeligt (omkring 10%, dog 30% for (17)).

Svaghederne ved dette studie er, at de vurderede artikler er noget heterogene i forhold til setting, population, intervention, effektmål og studierne alder, hvorfor vi har været nødt til at vurdere/sammenligne studierne mere kvalitativt end kvantitativt for at nå kunne frem til en relevant klinisk implikation. Vi har ikke fundet det muligt at sammenligne resultaterne direkte, som man kunne ønske sig i en metaanalyse, da effektmålene findes så forskellige.

Hvis man havde rådata til rådighed, kunne man nok godt transformere observationerne (som jo både består af kontinuerte og kategoriske variable for samme effekt) for f.eks. rygsmærter eller bevægeindskrænkning på en fælles skala og derved sammenligne data mere direkte, men der vil stadig være forbehold for informationsfejl ved omregning og at f.eks. dosisregimer, tidspunkter for observation og studiepopulationer er forskellige i studierne.

Kliniske vejledninger og Ordiprax

Ved vores audit på kliniske vejledninger/instrukser omkring farmakologisk behandling af akutte lænderygsmærter, fandt vi udover en forældet vejledning fra DSAM (2) ingen nationale eller fællesregionale instrukser, som anbefaler at bruge muskelrelaksantia ved akutte lænderygsmærter. Der findes 3 lokale instrukser fra 3 forskellige regioner, som anbefaler 3 forskellige dosisregimer, hvilket blot understreger for os, at der ikke er enighed om, hvorvidt eller hvordan man bør bruge muskelrelaksantia ved akutte lænderygsmærter, men illustrerer dog, at der flere steder i landet er tradition for at anvende muskelrelaksantia ved akutte lænderygsmærter.

Ved vores gennemgang af Ordiprax-data for chlorzoxazon og tizanidin fandt vi betydelige regionale forskelle i ordinationer på lægemidlerne: Chlorzoxazon benyttes mere i Region Sjælland og Region Hovedstaden end resten af landet, mens tizanidin benyttes mere i Region Syddanmark og Region Midtjylland, hvilket i nogen grad svarer overens med de foreslåede regimer i de lokale instrukser, vi har fundet ved vores audit.

Foreliggende data fra Ordiprax siger intet om behandlingsvarigheden eller indikationen, hvorfor det på det forehavende ikke er muligt at udtale sig om, hvor mange patienter, der får muskelrelaksantia og på hvilken indikation. Vores kliniske erfaring er, at begge lægemidler også bruges til kroniske smertetilstande – og der skal kun ganske få patienter i fast behandling til for at give de observerede forskelle i forbrug (for tizanidin svarer 100 DDD/1.000 personer til, at ud af 1.000 personer behandles én person fast med 4 mg x3 i 100 dage eller at 50 personer får 2 mg x4 i 3 dage).

Kliniske implikationer

Tizanidin

Ved vores litteraturgennemgang har vi set på flere studier af moderat-god kvalitet, om finder klinisk relevant effekt af tizanidin på akutte lænderygsmærter, særligt hvor muskelspasmer dominerer symptombilledet. Der ikke fundet evidens for, at behandling med tizanidin kan forkorte varigheden af akutte lænderygsmærter, men det er vist at lindre bedre smerterne end NSAID-behandling alene, primært de første 3-5 dage. Behandling med tizanidin er ganske bivirkningstung, dels i form af CNS-bivirkninger (sedation og svimmelhed) og anticholinerge bivirkninger (mundtørhed, palpitationer, urinvejssymptomer), hvorfor vi skønner, at behandling med tizanidin kun bør overvejes ved ellers raske patienter <65 år pga. risiko for, at bivirkningerne overstiger virkningen. Særligt fraråder vi tizanidin-behandling til patienter i samtidig psykofarmakologisk behandling eller anden anticholinergt virkende medicin (f.eks. blæredæmpende medicin). Aktuelt markedsføres tizanidin i tabletter i styrkerne 2 og 4 mg, begge dele desværre kun i pakninger med 100-120 stk og uden tilskud ved akutte lænderygsmærter, hvilket besværgør rationel behandling med tizanidin.

Chlorzoxazon

Vi har fundet et enkelt studie af god kvalitet, som finder statistisk signifikant effekt af chlorzoxazon på akutte lænderygsmærter efter 7 dages behandling, men effekten skønnes ikke klinisk betydende. Der ses færre bivirkninger for chlorzoxazon end for tizanidin og særligt er der ikke beskrevet anticholinerge bivirkninger for chlorzoxazon, hvilket gør det mere velegnet til f.eks. patienter i psykofarmakologisk behandling. Vi fraråder dog også chlorzoxazon til patienter med øget faldrisiko. Aktuelt markedsføres chlorzoxazon som tabletter i styrken 250 mg i pakninger med 25 eller 100 tabletter med generelt tilskud ved akutte lænderygsmærter (24), hvor førstnævnte vil være passende i langt de fleste tilfælde.

Baclofen

Baclofen er ikke indregistreret til brug mod akutte lænderygsmærter i Danmark. Vi har fundet et enkelt studie af moderat kvalitet, som finder en beskeden effekt på smerter, der ikke skønnes klinisk relevant og samtidigt har patienterne uacceptabelt mange bivirkninger. Vi kan derfor ikke anbefale baclofen til behandling af akutte lænderygsmærter.

Kørsel

Hverken behandling med tizanidin (22) eller chlorzoxazon (24) er foreneligt med bilkørsel i de anbefalede doser, hvorfor målgruppen må være patienter med så svære smerter og/eller hæmmet funktionsniveau, at de er hindrede i almindelig daglig funktion og ikke kan passe deres arbejde pga. smerterne.

Konklusion

Centralt virkende muskelrelaksantia kan overvejes som supplement til behandlingen ved akutte lænderygsmærter, hvor muskelspasmer dominerer symptombilledet og hvor paracetamol og NSAID (såfremt dette tåles) ikke er tilstrækkeligt.

Tizanidin har ofte bivirkninger i form af sedation, svimmelhed og anticholinerge bivirkninger. Chlorzoxazon har også bivirkninger i form af sedation og svimmelhed, men ikke i samme grad som tizanidin. Derfor bør chlorzoxazon foretrækkes frem for tizanidin, hvis pt. er i psykofarmakologisk behandling eller af anden årsag dårligt tåler yderligere anticholinerg belastning. Patienter med øget faldrisiko bør hverken behandles med tizanidin eller chlorzoxazon.

Vælges behandling med centralt virkende muskelrelaksantia anbefales som førstevalg til ellers raske patienter: Tabl. Tizanidin 2 mg x3-4 (kan øges til maksimalt 4 mg x3) i højst 3-5 dage i alt.

Alternativt kan vælges: Tabl. Chlorzoxazon 250 mg x3 (kan øges til maksimalt 500 mg x3) i højst 7 dage i alt.

Baclofen kan ikke anbefales til behandling af akutte lænderygsmærter.

Referencer

1. **Mairey, I, et al.** Sygdomsbyrden i Danmark - sygdomme. *Statens Institut for Folkesundhed. Sundhedsstyrelsen*. 2022.
2. **Dansk Selskab for Almen Medicin.** *Diagnostik og behandling af lændesmerter i almen praksis*. 2006.
3. **Sundhedsstyrelsen.** *Behandling af nyopståede lænderygsmærter*. 2019.
4. **National Institute of Health and Care Excellence (NICE).** *Low back pain and sciatica in over 16s*. 2016, sidst opdateret i 2020.
5. **Qaseem, A, et al.** Noninvasive Treatments for Acute, Subacute and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 166, 2017, 514-530.
6. **Chang, W.** Muscle Relaxants for Acute and Chronic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 31, 2020, 245-254.
7. **Centralt virkende muskelrelaksantia. Pro.medicin.dk.** [Online] [Citeret: 20. september 2023.] <https://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/219000>.
8. **Witenko, C, et al.** Considerations for the Appropriate Use of Skeletal Muscle Relaxants for the Management On Acute Low Back Pain. *P&T*. 39(6), 2014, 427-435.
9. **Patel, HD, et al.** Efficacy and Safety of Combination of NSAIDs and Muscle Relaxants in the Management of Acute Low Back Pain. *Pain Ther*. 8, 2019, 121-132.
10. **Corts Giner, JR.** Estudio D 103-282: Relajante Muscular en Lumbalgia Aguda o Lumbago (Estudio Doble Ciego de Tizanidina + Paracetamol Vs Placebo + Paracetamol). *Rev. Esp. de Cir. Ost*. 1989, 119-124.
11. **Ketenci, A, Ozcan, E og Karamursel, S.** Assessment of efficacy and psychomotor performances of thiocolchicoside and tizanidine in patients with acute low back pain. *Int J Clin Pract*. 59(7), 2005, 764-770.
12. **Lepistö, P.** A comparative trial of DS 103-282 and placebo in the treatment of acute skeletal muscle spasms due to disorders of the back. *Current Therapeutic Research*. 26(4), 1979, 454-459.
13. **Berry, H og Hutchinson, DR.** Tizanidine and Ibuprofen in Acute Low-back Pain: Results of a Double-blind Multicentre Study in General Practice. *The Journal of International Medical Research*. 16, 1988, 83-91.
14. **—.** A Multicentre Placebo-controlled Study in General Practice to Evaluate the Efficacy and Safety of Tizanidine in Acute Low-back Pain. *The Journal of International Medical Research*. 16, 1988, 75-82.
15. **Friedmann, BW, Irizarry, E, et al.** A randomized, placebo controlled trial of ibuprofen + metaxalone, tizanidine, or baclofen for acute low back pain. *Ann Emerg Med*. 74(4), 2019, 512-520.
16. **Pareek, A, et al.** Aceclofenac-tizanidine in the treatment of acute low back pain: a double-blind, double-dummy, randomizes, multicentric, comparative study against aceclofenac alone. *Eur Spine J*. 18, 2009, 1836-1842.

17. Sirdalud Terneline Asia-Pacific Study Group. Efficacy and gastroprotective effects of tizanidine plus diclofenac versus placebo plus diclofenac in patients with painful muscle spasms. *Current Therapeutic Research*. 59(1), 1998, 13-22.

18. Dapas, F, et al. Baclofen for the Treatment of Acute Low-Back Syndrome. *Spine*. 10(4), 1985, 345-349.

19. Dansk Reumatologisk Selskab. NBV - Uspecifikke lænderygsmærter. [Online] <https://danskreumatologi.dk/nbv/sygdomme/laenderygsmærter/>.

20. UpToDate. *Treatment of acute low back pain*. [Online] opdateret 18/08/2023. [Citeret:] https://www-uptodate-com.ez-rmu.statsbiblioteket.dk/contents/treatment-of-acute-low-back-pain?search=lower%20back%20pain%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#.

21. Pro.medicin.dk. Kodimagnyl. [Online] [Citeret:] <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/682>.

22. Pro medicin - tizanidin. [Online] <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/6708>.

23. Jackson, J og Anania, FA. Chlorzoxazone as a Cause of Acute Liver Failure Requiring Liver Transplantation. *Dig Dis Sci*. 52, 2007, 3389-3391.

24. Pro.medicin.dk . chlorzoxazon. [Online] <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/638>.

Bilag 1: Søgestrategi

Systematisk søgning i PubMed d. 13/09-2023

1) Centralt virkende muskelrelaksantia

((Central Muscle Relaxants[MeSH Terms]) OR (Baclofen[MeSH Terms]) OR (Chlorzoxazone[MeSH Terms]) OR (tizanidine[Supplementary Concept])) OR ((Muscle Relaxant*[Title/Abstract]) OR (Baclofen[Title/Abstract]) OR (Chlorzoxazone[Title/Abstract]) OR (tizanidine[Title/Abstract]))

MeSH-termer – 13.896 hits

Title/abstract 20.304 hits

Både MeSH og title/abstract: 23,686 hits

2) Lænderygsmærter

((low back pain[MeSH Terms]) OR (low back pain*[Title/Abstract]) OR (low back ache*[Title/Abstract]))

MeSH – 26.833 hits

Title/abstract – 35.017 hits

Både MeSH og title/abstract: 42,887 hits

3) Akut eller subakut

((acute[Title/Abstract]) OR (subacute[Title/Abstract]))

Acute - 1,451,955 hits

Subacute – 42.698 hits

Begge: 1,476,617 hits

Samlet søgning:

((Central Muscle Relaxants[MeSH Terms]) OR (Baclofen[MeSH Terms]) OR (Chlorzoxazone[MeSH Terms]) OR (tizanidine[Supplementary Concept]) OR (Muscle Relaxant*[Title/Abstract]) OR (Baclofen[Title/Abstract]) OR (Chlorzoxazone[Title/Abstract]) OR (tizanidine[Title/Abstract])) AND ((low back pain[MeSH Terms]) OR (low back pain*[Title/Abstract]) OR (low back ache*[Title/Abstract])) AND ((acute[Title/Abstract]) OR (subacute[Title/Abstract]))

1) + 2) + 3) = 150 hits

Bilag 2: Audit af behandlingsvejledninger/instrukser – muskelrelaksantia ved akutte lænderygsmærter – 27.09.2023

	Region	Hospital/afdeling	Population	Sidst opdateret	Anbefales muskelrelaksantia?	Hvilket?	Dosis	Varighed	Kommentarer
1	Sundhedsstyrelsen, National Klinisk Retningslinje		Akutte lænderygsmærter (<12 uger)	2019	Nej	-	-	-	Der tages ikke stilling til, om muskelrelaksantia kan anbefales.
2	DSAM, Klinisk Vejledning – Diagnostik og behandling af lænderygsmærter i almen praksis.		Akutte lænderygsmærter	2006	Ja Ved manglende effekt af paracetamol/NSAID	Ikke specificeret.	-	-	
3	Dansk Reumatologisk Selskab, national behandlingsvejledning.		Uspecifikke lænderygsmærter	2015?	Nej Muskelrelaksantia frarådes pga. risiko for afhængighed. Menes benzodiazepiner?	-	-	-	"Muskelrelaxantia har dokumenteret effekt ved akutte rygsmærter, men anbefales generelt ikke pga. risiko for afhængighed."
4	Region Midtjylland	Fælles instruks	Lænderygsmærter	06/2023	Nej	-	-	-	Henviser til SST's vejledning om smertebehandling (2019)
5	Region Midtjylland	Hospitalsenhed Midt, Diagnostisk Center	Akutte rygsmærter	03/2023	Nej	-	-	-	Henvises til fællesregional instruks om smærter, som igen henviser til SST's vejledning om smertebehandling (2019).
6	Region Midtjylland	Hospitalsenhed Midt, Regionshospitalet Viborg	-	-	-	-	-	-	Ingen lokal instruks.
7	Region Midtjylland	Regionshospitalet Horsens, Akutafdelingen	Akutte rygsmærter (<3 uger)	03/2021	Ja, hvis muskelspændinger er fremtrædende	Tizanidin, alternativt chlorzoxazon	2 mg x2-4 (250 mg x3-4)	Max 4 uger	Henviser til UpToDate, hvor muskelrelaksantia fremgår
8	Region Midtjylland	Aarhus Universitetshospital, Akutafdelingen	Akutte rygsmærter	2015	Nej	-	-	-	-
9	Region Midtjylland	Regionshospitalet Randers, Medicinsk Afdeling	Rygsmærter	03/2021	Nej	-	-	-	-
10	Region Midtjylland	Regionshospitalet Gødstrup	-	-	-	-	-	-	Ingen lokal instruks.
11	Region Nordjylland	-	-	-	-	-	-	-	Ikke muligt at finde hverken fælles eller lokale instrukser omkring behandling af rygsmærter.
12	Region Syddanmark	Fælles	Akutte rygpatienter	02/2023	Nej	-	-	-	Som 4)
13	Region Hovedstaden og Region Sjælland	Fællesregional instruks	Akutte rygsmærter	10/2021	Nej	-	-	-	Som 4)
14	Region Hovedstaden	Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, Akutmodtagelsen	Akutte rygsmærter	05/2022	?	?	?	?	Spl. har delegeret ordination på tabl. chlorzoxazon 500 mg eo. Til voksne med atraumatiske rygsmærter, men ikke muligt at finde instruks herfor.
15	Region Hovedstaden	Rigshospitalet, Rygkirurgi, Led- og Bindevævssygdomme	Akutte rygsmærter	07/2023	Ja, undtagelsesvist ved udtalte muskelspændinger	Chlorzoxazon	250-500 mg x3 (afh. af vægt)	-	
16	Region Sjælland	Sjællands Universitetshospital Køge, Akutafdelingen	Akutte rygsmærter	2017	Ja, "kan forsøges".	Chlorzoxazon, alternativt tizanidin	250 mg x4 (2 mg x4)	Max 4 uger	

Bilag 3: Litteraturgennemgang

Studium	Land	Population	Antal deltagere	Intervention	Dosis	Kontrol	Primært outcome	Sekundære outcomes
Corts Giner et al (10)	Spanien (artikel på spansk)	RCT Voksne med akutte lænderygsmærter /lumbago. Ingen eksklusionskriterier, ikke forholdt til røde flag/rod irritation.	N=50 (intervention N=26, placebo N=24)	Tizanidin med paracetamol fast i 7 dage	Tizanidin 4 mg x3 + paracetamol 500 mg x3	Placebo+ paracetamol 500 mg x3	Smerter ved hvile, aktivitet og natligt på skala fra 0-3: (0=ingen smerter, 1=lette, 2=moderat, 3=svære Hvilesmerter: Intervention 1,808 ved baseline, 0,615 ved 3 dage og 0,231 efter 7 dage. Placebo: 1,708 ved baseline, 1,208 ved 3 dage og 1,000 ved 7 dage.	Muskelspænding: Intervention 2,077 ved baseline, 1,154 ved 3 dage og 0,296 ved 7 dage. Placebo: 2,125 ved baseline, 1,708 ved 3 dage og 1,522 ved 7 dage. Bivirkninger: Intervention: 3/26 somnolens, 4/26 muskelsvaghed, 6 GI-symptomer. Placebo: 20/24 GI-symptomer (12 mavesmerter og 8 pyrosis).
Ketenci et al. (11)	Tyrkiet	RCT 20-60 årige med <i>acute lower back pain</i> (onset <72 t) og objektive muskelspasmer (synlig spasme +/- beskyttelsesadfærd)	N = 97 (TCC: N=38, TZ N=32, placebo=27)	Tizanidin (TZ), thiocolchicocid (TCC) eller placebo	Tizanidin 6 mg nocte + placebo mane. TCC 8 mg x2. 7 dage.	Placebo x2	VAS (0-100), hvilesmerter 0, 3 og 7 dage. VAS (hvile, 7d): 60,6 (21,0) -> 18,6 (16,6) for TZ, 55,6 (22,3) -> 43,7 (27,9). p = 0,0088	Synlig muskelspasme efter 7 dage: TZ 15,6% (95% CI: 7%;38%) mod 44,4% (95% CI 25%;78%) for placebo. CNS-bivirkninger (VAS 0-100), særligt svimmelhed, træthed, sedation. Eks: TZ(sedation, baseline vs. 7 dage): 2,2 (7,9) -> 20,3 (26,7). Placebo: 3,4 (9,3) -> 5,3 (13,7)
Lepistö D (12)	Finland	RCT Voksne indlagt med <i>acute muscle spasm</i> , flertallet med discusprolaps.	N=30 (15 intervention, 15 placebo)	Tizanidin fast i 7 dage	Tizanidin 2 mg x3 dagligt	Placebo, lignende kapsler x3 dagligt. Ikke andet smertestillen de.	Smerter, ømhed og muskelspasme. 4-point NRS ved baseline og ændring efter 2, 3, 5 og 7 dage. Statistisk signifikant større forbedring i muskelspænding og ømhed i interventionsgruppen efter 2 og 3 dage, men ikke efter 5 dage.	Bivirkninger hos 5/15 i intervention (let somnolens) og 6/15 i placebo.

Muskelrelaksantia ved akutte lænderygsmærter – er der evidens?

Berry et al (13)	Storbritannien	RCT 7 praktiserende læger, 18-65-årige med <i>recent onset</i> lænderygsmærter med begrænset bevægelighed pga. smerter.	N = 95 Intervention (N=51) og kontrol (N=54)	Tizanidin og ibuprofen sammenlignet med ibuprofen + placebo	Tizanidin 4 mg x3 + ibuprofen 400 mg x3 i 7 dage	Ibuprofen 400 mg x3 + placebo x3 i 7 dage	Moderate/svære hvilesmerter I tizanidin-gruppen: 24/51 ved baseline, 5/51 ved 3 dage og 3/46 ved 7 dage. I placebo-gruppen: 30/54 ved baseline, 15/54 ved 3 dage og 12/52 ved 7 dage. Risikoen for moderate lænderygsmærter faldt med 78,7% efter 3 dage i tizanidin-gruppen, mens det faldt 50% i kontrolgruppen. Fra 3 til 7 dage faldt risikoen yderligere hhv. 3,3% og 4,7%. Natlige smerter og ved bevægelse tilsvarende.	I tizanidin-gruppen angav 45/50 (90%) af patienterne, at de tålte behandlingen godt, mens det var 51/54 (94%) i placebo-gruppen. 10/51 (20%) i tizanidin-gruppen havde "drowsiness".
Berry H (14)	Storbritannien	RCT 20 praktiserende læger. 18-70-årige med lænderygsmærter med <i>recent onset</i> og begrænset bevægelighed.	N=112 (intervention N=59 og placebo N=53)	Tizanidin med pn. Aspirin i 7 dage	Tizanidin 4 mg x3 fast.	Placebo med pn. Aspirin (300 mg pn. Max x8)	Der var ikke signifikant forskel mellem interventionsgruppen og placebo-gruppen på smerter i hvile, aktivitet og natligt ved baseline, 3 dage og 7 dage, men begge grupper fik betydeligt færre smerter.	AE: 25/59 for intervention (19 drowsiness, 1 dyspepsi og 5 andre), og 12/53 i placebo (5 drowsiness, 7 dyspepsi og 0 andre). Totalt aspirin-forbrug hos ptt, der ikke havde taget smertestillende før inklusion, var lavere i interventionsgruppen efter 3 dage (3,4 tabl.) ift. kontrolgruppen (6,2 tabl.)
Friedman et al (15)	USA	RCT. 18-64 årige med uspecifikke rygsmærter <2 uger og RMDQ >5. Patienter i skadestue.	N=320 80 i hver af 4 forsøgsarme	Tizanidin, metaxalole eller baclofen ved behov højst 3 gange dagligt sammen med ibuprofen 600 mg ved behov højst 3 gange dagligt.	Tizanidin 2-4 mg Baclofen: 10-20 mg	Placebo-kapsel og ibuprofen 600 mg ved behov højst 3 gange dagligt	Ingen forskel i RMDQ-ændring mellem grupperne efter 7 dage. Alle grupper bedres	Ingen forskel i RMDQ-ændring efter 2 dage, smerteintensitet- og hyppighed efter 7 dage, ikke flere bivirkninger i interventionsgruppen end i placebo.

Muskelrelaksantia ved akutte lænderygsmærter – er der evidens?

Pareek et al (16)	Indien	RCT 18-70 årige med uspecifikke rygsmerter med associeret degenerativ årsag. VAS >6. Max 30 dages varighed.	N=197 (101 intervention og 96 kontroller)	Aceclofenac og tizanidin sammenlignet med aceclofenac alene.	Tizanidin 2 mg og aceclofenac 100 mg x2 dagligt	Aceclofenac 100 mg x2 dagligt (placebo-tablet)	Gennemsnitlige ændring i VAS-score er lavere for både smerter i hvile, ved aktivitet og om natten efter både 3 og 7 dage. Hvilesmerter efter 7 dage for interventionsgruppen - 5,88 (95% CI -5,44;-6,31) mod -4,35 (95% CI -3,93;-4,77) i kontrolgruppen	60% af patienterne beskriver interventionsbehandlingen "excellent" mod ca. 10% af kontrolgruppen beskriver behandlingen "excellent". 12-13% af patienterne oplever bivirkninger, ingen forskel mellem grupperne.
Sirdalud (17)	Indien, Sydkorea, Pakistan, Filippinerne og Taiwan	RCT, dobbeltblindet. Voksne, generelt muskelspasmer i ryg, nakke og skuldre. Ikke taget højde for røde flag eller rodirritation.	N = 405 inkluderet, men 361 gennemførte studiet Intervention (N=185) og placebo (N=176)	Tizanidin og diclofenac fast i 7 dage	Tizanidin 2 mg x2 og diclofenac 50 mg x2	Placebo x2 + diclofenac 50 mg x2	4-point NRS-skala for smerter i hvile, aktivitet og natligt samt ømhed ved baseline, 4 og 8 dage. Signikant lavere NRS-score efter 4 og 8 dage på alle parametre. Begge grupper har gennemsnitligt "milde smerter, NRS = 1" efter 4 og 8 dage.	18% i interventionsgruppen har CNS-bivirkninger (somnolens, svimmelhed, hovedpine) mod 10% i placebo. 12% i interventionsgruppen har GI-bivirkninger (smerter, kvalme, dyspepsi) mod 32% i placebogruppen.
Patel et al (9)	Indien	Open label, prospektivt. 18-60 årige med uspecifikke rygsmerter med påvist muskelspasme	N=406 (203 intervention og 203 kontroller)	Chlorzoxazon og ibuprofen sammenlignet med ibuprofen alene.	Chlorzoxazon 500 mg + ibuprofen 400 mg x3 i 7 dage	Ibuprofen 400 mg x3 i 7 dage	VAS-score (0-100) faldt efter 7 dage statistisk signifikant i interventionsgruppen ift. kontrollerne: Hhv. 62,39 (95% CI 59,8 ;64,5) og 57,3 (95% CI 55,1;59,6); p=0,004.	Let-moderat smerte i hvile efter 7 dage ved hhv. 9,4% og 17,7% i interventionsgruppen og kontrolgruppen. ARD = 8,3% (95% CI 1,7%; 14,9%). Bivirkninger hos hhv. 6/203 og 9/203.
Dapas F et al (18)	USA	RCT Voksne med <i>acute lower back syndrome</i> , <14 dage. Røde flag/rodirritation ekskluderes.	N=200 (100 intervention, 100 placebo)	Baclofen fast i 12 dage	Baclofen 20 mg x4, dosisreduktion ved bivirkninger eller fuld remission undervejs	Placebo, Ikke tilladt med andre smertestillende.	Smerter, ømhed, muskelspasme ved baseline, 4 og 10 dage. Signifikant effekt på alle parametre fraset paravertebrale spasmer og foroverbøjning efter 4 dage. Fordelingen af NRS-scores fremgår ikke og de gennemsnitlige ændringer synes ikke klinisk relevante.	En del bivirkninger: I interventionsgruppen havde 49% træthed (21% placebo), 28% svimmelhed (2% placebo) og 38% kvalme (13% placebo)