

Kort- og langtidsffekten av kombinert spinal manipulasjon og trening versus trening alene på smerte og funksjon ved uspesifikke korsryggsmerter: En systematisk oversikt og meta-analyse

Av Daniel Aurdal Iversen



Masteroppgave ved det medisinske fakultet. Institutt for global helse og samfunnsmedisin.

Universitetet i Bergen

November 2024

Antall ord: 9422

Innhold

.....	1
Sammendrag	3
Abstract.....	4
1. Introduksjon og teori	5
1.1: Bakgrunn	5
1.2. Teori.....	6
1.2.1. Manuell terapi og spinal manipulasjon	6
1.2.2: Treningsintervensjon.....	7
1.3 Tidligere forskning på området	8
2. HENSIKT OG PROBLEMSTILLING.....	9
3. METODE.....	9
3.1. Valg av forskningsdesign.....	9
3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier.....	10
3.3. Litteratursøk	10
3.4. Analyse.....	11
4. Ethiske betraktninger	12
5. Resultater	13
5.1: Seleksjon.....	13
5.2. Ekskluderte artikler.....	14
5.3 Inkluderte studier.....	15
5.4: Risiko for bias.....	18
5.5 Sammendrag av resultater	23
6. Diskusjon	25
6.1 Sammendrag av evidensen.....	25
6.2 Utfallsmål.....	25
6.3 Begrensninger i denne oppgaven	30
6.3.1 Metodisk.....	30
6.3.2. Metodologisk og statistisk heterogenitet	30
6.3.3 Metodiske styrker ved denne oppgaven	33
7. Konklusjon.....	34
Implikasjoner for praksis	34
Implikasjoner for videre forskning	35
Interessekonflikter og finansiering	35
Referanseliste.....	38

Sammendrag

Design: Systematisk oversikt og meta-analyse

Bakgrunn: Uspesifikke korsryggsmerter er den vanligste muskel- og skjelettlidelsen, og tilstanden utgjør den største årsak til funksjonsnedsettelse på verdensbasis. Spinal manipulasjon er ett hyppig brukt tiltak for å behandle uspesifikke korsryggsmerter og i nyere anbefalinger er det anbefalt å benytte som adjunkt tiltak til treningsterapi.

Hensikt: Studiens hensikt er å undersøke effekten av spinal manipulasjon kombinert med treningsbehandling på smerte og funksjon hos pasienter med uspesifikke korsryggsmerter.

Metode: Den 25.04.2024 ble systematisk søk i PubMed og Embase gjennomført for å identifisere randomiserte kontrollerte studier som sammenlignet spinal manipulasjon med treningsbehandling mot treningsbehandling alene. Utfallsmålene var pasientrapportert smerte og funksjon. Risk of bias ble vurdert med 10-poeng Physiotherapy Evidence Database (PEDro) skalaen. En random effects meta-analyse ble utført.

Resultater: 7 studier (n = 1178) ble inkludert i meta-analysen, hvorav risk of bias var moderat i to studier og lav i resterende. Analysen av smerte viste en statistisk signifikant forskjell i favør manipulasjon og trening ved endt behandling (SMD = 0,33 [95% CI: 0,07 til 0,59]; $I^2 = 67%$; n = 961) men ikke ved oppfølging 40-48 uker senere (SMD = 0,10 [95% CI: -0,07 til 0,28]; $I^2 = 33%$; n = 863). Der var ingen signifikant gruppeforskjell i funksjon, hverken ved endt behandling (SMD = 0,12 [95% CI: -0,11 til 0,35]; $I^2 = 54%$; n = 914) eller 40 uker senere (SMD = 0,01 [95% CI: -0,13 til 0,15]; $I^2 = 0%$; n = 794).

Konklusjon: Spinal manipulasjon som tilleggsbehandling ved trening gir bedre effekt på smertelindring på kort sikt enn treningsbehandling alene. Spinal manipulasjon ga ingen tilleggseffekt på funksjon eller smerter på lang sikt.

Abstract

Design: Systematic review and meta-analysis

Background: Non-specific low back pain is the most common musculoskeletal disorder and represents the greatest disease burden worldwide. Spinal manipulation is a frequently used intervention for treating non-specific low back pain, and recent guidelines recommend its use as an adjunct to exercise therapy.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the effect of spinal manipulation combined with exercise therapy on pain and function in patients with non-specific low back pain.

Methods: A systematic search in PubMed and Embase was conducted to identify randomized controlled trials comparing spinal manipulation combined with exercise therapy versus exercise therapy alone. The outcome measures were patient-reported pain and function.

Results: Seven studies (n=1178) were included in the meta-analysis, with a risk of bias assessed as moderate in two studies and low in the others. Six studies were available for analysis of patient-reported pain postintervention, and four were available 40–48 weeks after treatment completion. The overall result showed a statistically significant difference favoring manipulation with exercise over exercise alone (SMD = 0.22 [95% CI: 0.05 to 0.38]). There was a statistically significant difference at postintervention in favor of manipulation and exercise compared to exercise alone (SMD = 0.33 [95% CI: 0.07 to 0.59]), but there was no difference between the groups in the long term. For patient-reported function, six studies were available for analysis, and there was no statistically significant difference between the groups. There were no adverse events, and no difference between the groups regarding short-term pain exacerbation after treatment.

Conclusion: Spinal manipulation as an adjunct treatment to exercise provides better short-term pain relief than exercise alone. Spinal manipulation did not yield any additional effects on function or pain in the long term.

1. Introduksjon og teori

1.1: Bakgrunn

Korsryggsmerter er en vanlig og ofte funksjonsbegrensende tilstand. Det er den ledende årsak til langvarig funksjonsnedsettelse på verdensbasis (Lipton et al., 2016) og er den ledende årsak til sykefravær og uførhet i Norge, samtidig er trenden økende (Lærum et al., 2013). Livstidsprevalensen ligger mellom 58-84% (Parsons et al., 2011).

Korsryggsmerter deles i akutte og kroniske korsryggplager. Hvor en varighet på over 3 måneder klassifiserer smertene som kroniske korsryggsmerter (Treede et al., 2019).

Korsryggsmerter kan stamme fra ulike anatomiske strukturer: skjelett, intervertebral disk-facettledd, ligament, muskulatur, nerver og blodkar (Deyo, 2001). Det er som regel ikke mulig å fastslå en klar patoanatomisk årsak og derfor defineres de fleste korsryggsmerter som uspesifikke, opp mot 90% (Koes et al., 2006). Hos færre enn 10% som oppsøker primærhelsetjenesten finner man en spesifikk patologi som forklarer pasientens plager; som kompresjonsfraktur, spinal stenose, visceral sykdom, tumor, metastase eller infeksjon (Deyo, 2001).

Klinikere møter utfordringer ved behandling av uspesifikke korsryggsmerter da det finnes en stor mengde forskjellige behandlingstilnærminger hvor det også er begrenset og motstridende evidensgrunnlag for behandlingseffekt (Chou et al., 2017). I tillegg til fysikalske behandlinger blir medikamentell og operativ behandling benyttet. Mellom 1999 – 2013 så man en økning i bruken av operativ behandling på korsryggsmerter i Norge (Grotle et al., 2019). Nyere retningslinjer er derimot tydelige på at de aller fleste bør unngå operasjon for korsryggsmerter (de Campos, 2017). Når det gjelder medikamentell behandling gir dette kun små fordeler sammenlignet med placebo og alle har potensielle bivirkninger (Jones et al., 2024). Det er faktisk tydelig demonstrert at prognosen for bedring av korsryggsmerter blir lavere ved bruk av opioider for smertelindring (Sjøgren et al., 2010), men på tross av tydelig evidens for risikoene ved opioider og manglende evidensen for at smertelindrende medikamenter jevnt over fungerer bedre enn placebo brukes det hyppig for å lindre korsryggsmerter (Mathieson et al., 2018). Dette belyser behovet for effektive behandlinger som ikke innebærer medikamenter eller operasjon. Spinal manipulasjon er en hyppig brukt intervensjon som brukes for å lindre smerter og bedre funksjon ved korsryggsmerter. Retningslinjer anbefaler i førstelinje informasjon og treningsbehandling, og at man primært benytter manuell behandling som en tilleggsbehandling (de Campos, 2017; Lin et al., 2020). Dette er ett

resultat av at det har blitt ett økt fokus på tilnærminger som legger til rette for egenmestring og å unngå behandlingsavhengighet (Lin et al., 2020).

Intensjonen med denne studien er å oppsummere resultater fra randomiserte kontrollerte studier som undersøker effekten av spinal manipulasjon som tilleggsbehandling ved trening slik oppdaterte retningslinjer anbefaler.

1.2. Teori

1.2.1. Manuell terapi og spinal manipulasjon

Manuell terapi omfatter ulike teknikker der terapeuten bruker hendene for å gi ett mekanisk stimuli med en terapeutisk intensjon (Smith, 2007). Målet er ofte økt bevegelsesutslag, redusert muskelspenning, redusert smerte og bedre funksjon (Bialosky et al., 2009). I det norske manuellterapi miljøet er vanlige former for manuell terapi ulike mobilisering- og manipulasjonsteknikker. Det er flere studier som demonstrerer smertelindrende og funksjonsbedrende effekt av manuell terapi for korsryggsmerter (Coulter et al., 2018).

Spinal manipulasjon er en spesifikk behandlingsmetode der terapeuten utfører en kontrollert bevegelse av ryggspylen. Denne bevegelsen er ofte hurtig og av lav amplitude, kjent som high velocity thrust (Pickar & Bolton, 2012). Behandlingen kan føre til en lyd, omtalt som kavitasjon. Lyden har tidligere blitt assosiert med å korrigere feilstillinger i ryggspylen, såkalte subluksasjoner. Denne teorien har blitt forkastet siden (Mirtz et al., 2009). Lyden oppstår som et resultat av luftbobler i leddet når leddet strekkes hurtig eller på grunn av små vakuumbobler som dannes i synovialvæsken og deretter raskt kollapser (Unsworth et al., 1971).

Virkningsmekanismene for at spinal manipulasjon lindrer smerter er ikke fullstendig forstått, men både biomekaniske og nevropsykologiske mekanismer antas å spille en rolle.

Sannsynligvis kan mekanisk stimuli fra spinal manipulasjon initiere en kjedereaksjon av biomekaniske effekter og nevrofysiologiske endringer som involverer både det perifere- og sentrale nervesystem. Dette inkluderer biomekaniske endringer, samt påvirkning av inflammasjon, smertestyringen via spinal- og supraspinale mekanismer. Samspillet mellom disse faktorene kan bidra til å forklare hvorfor spinal manipulasjon gir smertelindring, selv om varige strukturelle endringer ikke er påvist (Bialosky et al., 2009).

Etter manuell terapi er det demonstrert normalisert muskelaktivitet, bedret muskulær utholdenhet, redusert mekanosensitivitet og hypoalgesi, men underliggende mekanismer foreslås altså å være nevropsykologiske (Aguirrebeña et al., 2016). De siste årene har det vært økt fokus på top-down medierte faktorer, særlig pasientens forventninger til behandlingen (Tiemann et al., 2015). Forventning om bedring kan føre til økt produksjon av endogene opioder som endorfin og dopamin, noe som gir grunnlag for smertelindring gjennom forventningsmekanismer (Amanzio et al., 2013; Benedetti & Amanzio, 2013). Det er for eksempel ingen effekt av manuell terapi under anestesi som tyder på at effekten av behandlingen er avhengig av en aktiv modulering av sentralnervesystemet, inkludert kognitive prosesser, og ikke bare av påvirkning på perifere vev (Auer et al., 2016; Digiorgi, 2013). På den annen side, når pasienten forventer forverring og dårligere resultater, aktiveres CCK-reseptorer noe kan bidra til en økt smerteopplevelse, kjent som en nocebo-effekt (Benedetti & Amanzio, 2013).

1.2.2: Treningsintervensjon

Treningsbehandling kan defineres som en individuelt tilpasset plan med fysisk aktivitet, utformet for å oppnå spesifikke terapeutiske mål som å redusere smerter og forbedre funksjon. Det kan innebære styrke-, stabilitets- og eller utholdenhetsøvelser eller andre former for aktivitet (Chodzko-Zajko et al., 2009). Selv om treningsbehandling har vist seg å redusere smerte og forbedre funksjon, er ingen spesifikk treningsbehandling blitt dokumentert som overlegne i forhold til andre (Hayden et al., 2021).

Opprinnelig ble det antatt at fysiske faktorer som forbedret styrke, utholdenhet og motorisk kontroll kunne forklare endringer i funksjon og smertereduksjon (Rainville et al., 2004). De siste årene har det imidlertid vært økt fokus også på sentralnervøse virkningsmekanismer som bidrar til treningsindusert smertelindring (Lima et al., 2017; Sluka, Law, et al., 2018). I tillegg er det evidens for at fysisk aktivitet påvirker immunsystemet ved å redusere inflammatoriske cytokiner og øker antall anti-inflammatoriske cytokiner, og derav også kan påvirke smerter (Sluka, Frey-Law, et al., 2018).

Videre er det dokumentert endringer i psykologiske faktorer som depresjon, angst, katastrofetanker, bevegelsesfrykt og mestringsstro (Carek et al., 2011; Wertli et al., 2014). Dette er faktorer som er assosiert med smerteintensitet og prognose ved behandling (Linton & Shaw, 2011). Indirekte kan også fysisk aktivitet ha virkning på livsstilsfaktorer som søvn og stress, som igjen kan påvirke smerteopplevelsen (O'Sullivan et al., 2018). I likhet med spinal

manipulasjon er også forventningsmekanismer relevante for treningsintervensjoner (Lindheimer et al., 2015).

Treningsbehandling og spinal manipulasjon er altså ofte anvendte behandlingsmetoder for korsryggsmerter både ved akutte og kroniske plager. Klinikere kombinerer ofte behandlingsformene, noe som også anbefales i retningslinjer (de Campos, 2017). Likevel finnes ingen systematisk oversiktsartikkel som undersøker tilleggseffekt av spinal manipulasjon med trening sammenlignet med treningsbehandling alene. I den sammenheng ønsker jeg å utforske hvilken effekt spinal manipulasjon har som tilleggsbehandling kombinert med trening.

1.3 Tidligere forskning på området

Forskningen på uspesifikke korsryggsmerter er omfattende, med mange randomiserte kontrollerte studier som undersøker effekten av ulike intervensjoner. Dette har kumulert i en rekke systematiske oversiktsartikler. Når det gjelder treningsbehandling er det gjort flere randomiserte kontrollerte studier på forskjellige treningsintervensjoner og dette oppsummeres i en stor Cochrane review, hvor man ser at det ikke er forskjell på ulike treningsbehandlinger, men at alle kan ha effekt på smerter og funksjon (Hayden et al., 2021).

Når det gjelder spinal manipulasjon har det blitt utført systematiske oversiktsartikler som vurderer effekten av manipulasjon- og/eller mobiliseringsteknikker sammenlignet mot andre behandlingsformer eller placebo. Disse studiene viser generelt en positiv effekt av manuell terapi på smerter og funksjon (Coulter et al., 2018). En systematisk oversikt fra 2010 fokuserte spesifikt på manuell terapi med trening, men denne studien var mer opptatt av såkalte «spesifikke behandlinger» og undersøkte ikke direkte effekten av kombinasjon av manuell terapi og trening mot trening alene (Kent et al., 2010).

Videre er det publisert flere oversiktsartikler som har analysert effekten av manuell terapi og trening sammenlignet med kun trening for tilstander som nakke- og skuldersmerter, her med varierende resultater (Fredin & Lorås, 2017; Hidalgo et al., 2017; Peek et al., 2015). Disse studiene indikerer at selv om manuell terapi kan ha positive effekter, er det behov for mer konsistent forskning for å forstå effekten av kombinasjon av manuell terapi og trening på korsryggsmerter.

Til tross for omfattende forskning på korsryggsmerter har det ikke blitt gjennomført en systematisk oversiktsartikkel som spesifikt undersøker spinal manipulasjon som en tilleggsbehandling i kombinasjon med treningsbehandling. Derfor er det nødvendig å utforske hvordan spinal manipulasjon kan påvirke effekten av treningsintervensjon for pasienter med uspesifikke korsryggsmerter.

2. HENSIKT OG PROBLEMSTILLING

Det finnes per nå ingen systematisk oversiktsstudie som undersøker tilleggseffekten av spinal manipulasjon i kombinasjon med treningsbehandling på uspesifikke korsryggsmerter.

Hensikten med denne studien er derfor å undersøke om spinal manipulasjon som tilleggsbehandling kan redusere smerte og bedre funksjon ytterligere sammenlignet med kun treningsbehandling. Dette er en behandlingskombinasjon som hyppig anvendes av terapeuter og det er derfor verdi i å kartlegge effekten av dette systematisk.

Basert på dette ble følgende problemstilling valgt:

Hva er den kortsiktige og langsiktige effekten på selv-rapportert smerte og funksjon av spinal manipulasjon og treningsbehandling mot treningsbehandling alene hos pasienter med uspesifikke korsryggsmerter?

3. METODE

3.1. Valg av forskningsdesign

For å besvare problemstillingen ble systematisk oversikt benyttet som forskningsdesign. En systematisk oversikt egner seg for å oppsummere og konkludere relevante forskningsresultater rundt en konkret problemstilling. En systematisk oversikt er en viktig studiedesign for å bygge evidensgrunnlag for klinisk praksis og for å oppdage områder som trenger mer forskning (Pollock & Berge, 2018). PRISMA sjekklister ble benyttet som hjelpemiddel under prosessen for å øke reliabilitet og reproduserbarhet til oppgaven (Moher et al., 2015; PRISMA, 2021).

3.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å sikre at relevante artikler ble identifisert ble inklusjon- og eksklusjonskriterier definert på forhånd. Kriteriene ble utviklet ved hjelp av PICOS-rammeverket (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design) (Chandler et al., 2019).

Egnede artikler måtte være randomiserte kontrollerte studier som omhandlet pasienter med uspesifikke korsryggsmerter. Det ble ikke satt noen begrensning med hensyn til smertevarighet. Kun studier som sammenlignet spinal manipulasjon i kombinasjon med treningsbehandling mot treningsbehandling alene ble vurdert til inklusjon. Studiene måtte benytte pasientrapportert smerte- eller pasientrapportert funksjon etter endt behandling og etter ca ett år som utfallsmål. Studier som omhandlet pasienter med underliggende kjent patologi som kreft, inflammatoriske tilstander og blandet populasjonsstudier (for eksempel samtidig nakke- og korsryggsmerter), ble ekskludert. Artikler skrevet på andre språk enn engelsk og skandinavisk ble ekskludert. Tabell 1 viser oversikt over inklusjon- og eksklusjonskriterier.

Tabell 1 – inklusjon og eksklusjonskriterier:

PICOS inklusjonskriterier
<ul style="list-style-type: none">• Deltakere: Pasienter med uspesifikke korsryggsmerter• Intervensjon: Treningsbehandling + Spinal manipulasjon• Kontrollgruppe Treningsbehandling• Utfallsmål: Pasientrapportert smerter eller pasientrapportert funksjon etter endt behandling og etter ett år.• Studiedesign: Randomisert kontrollert studie
Eksklusjonskriterier:
<ul style="list-style-type: none">• Deltakere: Pasienter med underliggende kjent patologi som fraktur, kreft, inflammatoriske tilstander og blandet populasjons studier (for eksempel nakkesmerter og samtidig korsryggsmerter).• Språk: Andre språk enn engelsk og skandinavisk.

3.3. Litteratursøk

For å sikre grundig og helhetlig søk og for å inkludere relevante artikler ble Embase og PubMed valgt som databaser. Embase og Pubmed er anerkjent for god dekning innen medisinsk litteratur og dekker ett vidt spenn av fagfelleverderte tidsskrifter, Embase har unikt innhold som ikke finnes i PubMed og dermed utfyller de to hverandre (Chandler et al., 2019). Den 25.04.2024 ble søket gjennomført i både Pubmed og Embase. Søkestrategi i Embase er vedlagt (**vedlegg 1**). PubMed søkestrengen var:

(Back pain[MeSH Terms] OR Back pain[Title/Abstract] OR Backache[Title/Abstract] OR Lumbago[Title/Abstract] OR Spinal pain[Title/Abstract]) AND (Manual therapy[MeSH Terms] OR Manual therapy[Title/Abstract] OR Mobilization*[Title/Abstract] OR Mobilisation*[Title/Abstract] OR Manipulation*[Title/Abstract] OR Massage[Title/Abstract] OR Traction[Title/Abstract]) AND (Randomized controlled trial[MeSH Terms] OR Randomi*[Title/Abstract])

For å supplere databasesøket ble referanselister til inkluderte artikler og referanselister til systematiske oversiktsstudier som har sett på manipulasjon ved korsryggsmerter lest for å se etter andre relevante artikler.

Studieseleksjon:

Forfatter utførte studieseleksjon alene. Ved tvil ble veileder involvert. Alle identifiserte artikler ble vurdert for egnethet basert på screening av tittel/sammendrag. Alle artikler som ikke kunne ekskluderes på bakgrunn av tittel/sammendrag ble lastet ned og vurdert for relevans i fulltekstformat. Artikler som ikke tilfredstilte inklusjonskriteriene, ble ekskludert og listet opp med begrunnelse.

3.4. Analyse

Risk-of-bias analyse:

De inkluderte artiklene ble vurdert av forfatter med PEDro-skala. PEDro-skalaen er validert som vurderingsskala ved kritisk vurdering av RCT-studier (De Morton, 2009) og har en akseptert inter-rater reliabilitet (Yamato et al., 2017). Det er kun forfatter alene som har vurdert med PEDro-skala og det er derfor sammenlignet egne vurderinger med PEDro sin database vurdering. Usikkerhet angående scoring er diskutert med veileder og endelig score er satt i samråd. Dersom et studie får ≤ 3 poeng regnes det som lav metodisk kvalitet, 4-5 regnes som moderat mens dersom et studie får mellom 6-10 poeng så regnes det som høy metodisk kvalitet ut ifra PEDro-skalaen (Cashin & McAuley, 2019).

Data ekstraksjon og meta-analyse

Følgende data ble ekstrahert av forfatter alene: Årstall for publikasjon, antall deltakere randomisert til spinal manipulasjon + trening og kontrollgruppe, type og varighet på intervensjon, tidspunkt for datainnsamling, karakteristikker for deltakere (alder, kjønn, BMI, baseline smerter, funksjon) og rapportering om uønskede hendelser.

I samarbeid med veileder ble data til meta-analyse ekstrahert fra de inkluderte artiklene. Standarddeviasjonene til meta-analysen ble ekstrahert eller estimert på bakgrunn av standard error, konfidensintervall eller interkvartil range i denne prioriterte rekkefølgen (Chandler et al., 2019). Utfallsmålene i meta-analysen er pasient-rapportert smerte og pasient-rapportert funksjon. Det ble gjennomført en meta-analyse ved bruk av random effects modell for å ta hensyn til variasjon mellom de inkluderte studiene. «Standardized Mean Difference» (SMD) ble brukt som effektmål og analysen var basert på final scores. SMD ble videre i oppgaven tolket som følgende: SMD på 0 betyr at intervensjon og kontroll er lik. SMD mellom 0,2 – 0,5 indikerer lav effekt, mellom 0,5 - 0,8 moderat effekt og over 0,8 indikerer en stor forskjell mellom gruppene (Cohen, 2013).

For å vurdere heterogenitet mellom de inkluderte studiene ble I^2 -statistikk benyttet. I^2 -verdien gir en prosentvis indikasjon på hvor stor del av den totale variasjonen i effektstørrelser som kan tilskrives heterogenitet. Nivå på heterogenitet kategoriseres som lavt (25%), moderat (50%) og høyt (75%) (Higgins et al., 2003). Statistisk heterogenitet kan skyldes at studiene i meta-analysen f.eks. ikke er like i forhold til populasjon, intervensjon, utfallsmål og metodisk kvalitet. I motsetning til fixed effects-modellen vil random effects-modellen ta hensyn til heterogenitet ved å tildele studiene mer like statistiske vektorer (Chandler et al., 2019).

Analyseverktøy

Gjennomføring av meta-analysen ble gjort med Review Manager versjon 5.4.

4. Etiske betraktninger

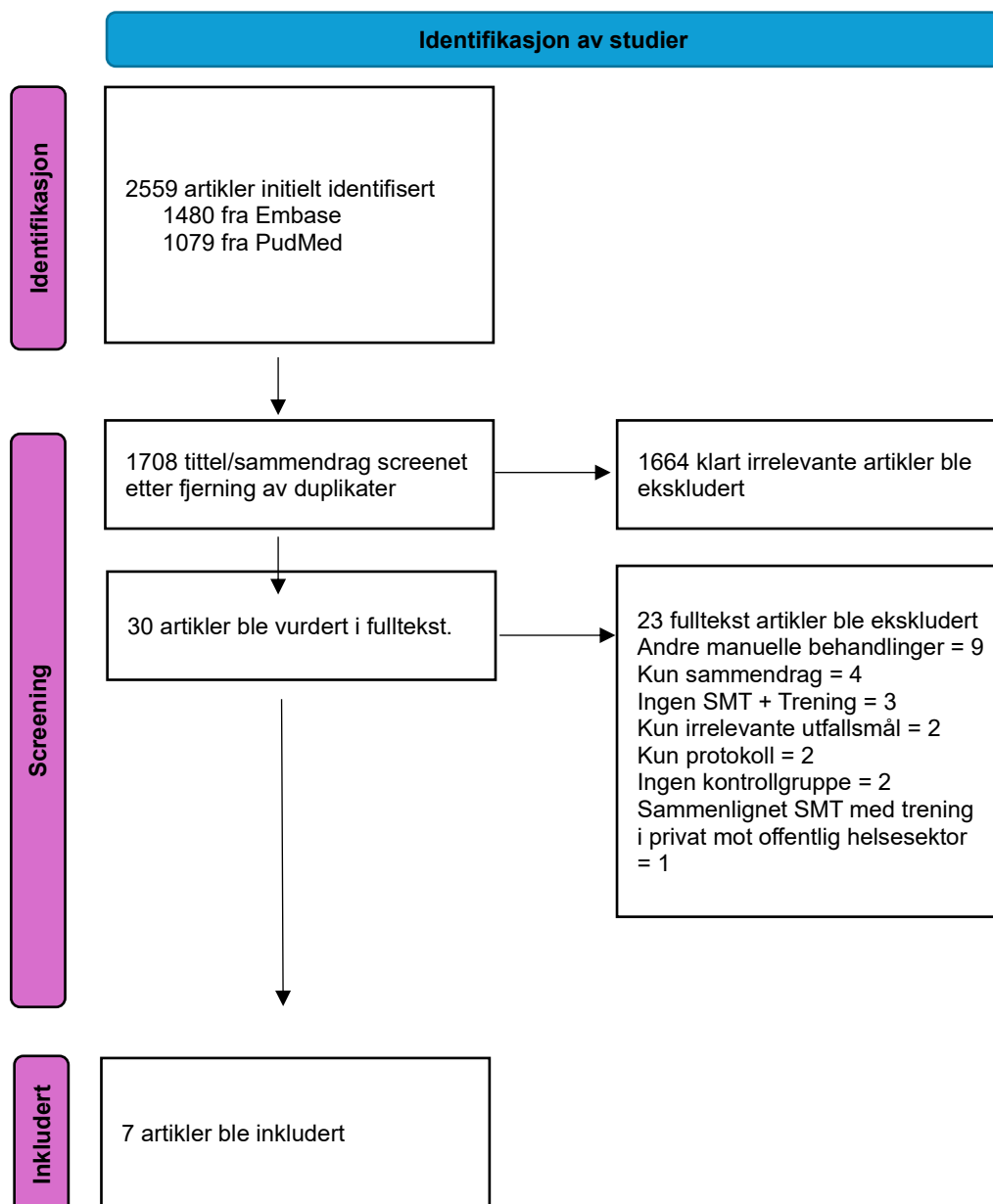
Det er ingen etiske problemstillinger med denne oppgaven. Oppgaven benytter kun allerede offentlig data og har ikke behandlet eller innhentet egne pasientdata. Det er heller ingen interessekonflikter for dette prosjektet.

5. Resultater

5.1: Seleksjon

Flow chart (figur 1) demonstrerer studieidentifikasjonsprosessen. Totalt 2559 artikler ble identifisert ved søk. 30 artikler ble vurdert i fulltekst, hvorav 23 ble ekskludert (tabell 2) og 7 inkludert (tabell 3).

Figur 1: Flow chart som illustrerer studieidentifikasjonsprosessen



Figur 1: Prisma 2020 flow-chart (Page et al., 2021).

5.2. Ekskluderte artikler

Tabell 2: Studier ekskludert etter fulltekstevaluering

Første forfatter, referanse	Begrunnelse for ekskludering
Belavy et al. (2022)	Ikke relevante utfallsmål
Brealey et al. (2003)	Protokoll
Bronfort et al. (2011)	Ingen manipulasjon + øvelse gruppe (kun manipulasjon vs trening)
Bronfort et al. (2017)	Abstract
Bronfort et al. (2023)	Protokoll
Cairns et al. (2006)	Andre manuelle teknikker
De Oliveira Meirelles et al. (2020)	Ingen manipulasjon + øvelse gruppe (kun manipulasjon vs trening)
Fink et al. (2012)	Abstract
Grunnesjo et al. (2004)	Ingen kontrollgruppe med trening
Hemmila et al. (2002)	Ingen manipulasjon + øvelse gruppe (kun manipulasjon vs trening)
Ibrahim et al. (2023)	Andre manuelle teknikker
Jacobson et al. (2015)	Andre manuelle teknikker
Nazzal et al. (2013)	Andre manuelle teknikker
Niemisto et al. (2003)	Ingen kontrollgruppe med trening
Owen et al. (2020)	Ikke relevante utfallsmål
Saracoglu et al. (2022)	Andre manuelle teknikker
Simsek and Yagci (2019)	Abstract
Tagliaferri et al. (2020)	Andre manuelle teknikker
Teychenne et al. (2019)	Andre manuelle teknikker
Underwood (2004)	Sammenlignet manipulasjon + trening i privat vs offentlig helse
Venegas-Rios et al. (2011)	Abstract
Vismara et al. (2012)	Andre manuelle teknikker
Zaworski and Latosiewicz (2021)	Andre manuelle teknikker

5.3 Inkluderte studier

Deltakere, språk, kjønn, behandling

Alle 7 inkluderte studier var publisert på engelsk. Totalt var det 1178 deltakere i de relevante gruppene. Fordelingen var 600 deltakere i spinal manipulasjon med treningsintervensjon og 578 deltakere fikk kun treningsintervensjon. Gjennomsnittsalderen på deltakerne i de 7 inkluderte studiene varierte fra 15,5 til 72,5 år med ett overordnet gjennomsnitt på 42,8 år. Det var 511 menn (43,4%) og 667 kvinner (56,6 %) på tvers av studiene. Det er en blanding mellom akutte og kroniske korsryggsmerter i de inkluderte artiklene. Tre artikler er gjort på akutte korsryggsmerter (Erhard et al., 1994; J. M. Hallegraeff et al., 2009; Morton, 1999), en studie har en blandet populasjon hvorav en overvekt (57-58%) hadde kroniske smerter (BMJ, 2004). De tre siste studiene hadde utelukkende kroniske korsryggsmerter (Evans et al., 2018; Rasmussen et al., 2008; Schulz et al., 2019). Alle de inkluderte studiene brukte spinal manipulasjon kombinert med trening som intervensjon sammenlignet med treningsintervensjon alene.

Varighet på studie og behandlingsoppfølging med frekvens

Varigheten på studiene og tidspunkt for siste retest varierte fra 4 uker til 52 uker. Det var stor variasjon i varighet på behandling i studiene; fra 1 uke til 12 uker. Erhard (1994) gjennomførte behandlingen over én uke med tre behandlinger, mens Morton (1999) hadde en behandlingsperiode på fire uker med totalt åtte behandlinger. Studien fra BMJ (2004) rapporterte en 12 ukers behandlingsperiode med åtte behandlinger totalt. Rasmussen (2008) hadde en behandlingsperiode på fire uker med tre behandlinger. Hallegraeff (2009) gjennomførte behandlingen over 2,5 uke med fire behandlinger, mens Evans (2018) og Schulz (2019) benyttet en behandlingsperiode på 12 uker med mellom 8–16 og 8–20 behandlinger.

Utfallsmål

Seks av sju inkluderte studier hadde selvrapportert smerte som utfallsmål. VAS ble benyttet av tre (J. M. Hallegraeff et al., 2009; Morton, 1999; Rasmussen et al., 2008). Numerisk smerteskala ble benyttet av to (Evans et al., 2018; Schulz et al., 2019). BMJ-studien benyttet en modifisert Von Korff skala for smerte (BMJ, 2004). Seks av sju inkluderte artikler hadde selvrapportert funksjon som utfallsmål. To studier brukte Oswestry (Erhard et al., 1994; J. M. Hallegraeff et al., 2009), tre brukte Roland Morris Disability index (BMJ, 2004; Evans et al., 2018; Morton, 1999), én artikkel brukte modifisert Roland Morris skala (Schulz et al., 2019).

Studier som har andre armer

BMJ (2004) hadde fire forskjellige grupper i studien: 1) general practice care, 2) treningsintervensjon, 3) kun spinal manipulasjon, 4) Spinal manipulasjon + trening. Manipulasjon + trening gruppen var videre delt opp i om behandlingen foregikk i privat eller offentlig helsevesen. Siden denne oppgaven fokuserer på effekten av manipulasjon + trening mot kun trening ble manipulasjonsgruppen og general practice care gruppen ikke tatt med til vurdering i denne oppgaven. De to gruppene som fikk manipulasjon + trening ble summert sammen til en felles gruppe. Schulz 2019 hadde også tre grupper i studien sin. 1) Spinal manipulasjon + superviserte hjemmeøvelser, 2) supervisert trening + supervisert hjemmeøvelser og 3) superviserte hjemmeøvelser. I dette tilfelle ble gruppen som fikk supervisert trening + hjemmeøvelser ikke brukt i oppgaven da det ikke ble gjort samme trening i denne gruppen som i manipulasjon + hjemmetreningsgruppen.

Tabell 1: Karakteristikk til inkluderte studier

Første forfatter	Intervensjon gruppe ved baseline	Kontroll gruppe ved baseline	Intervensjon versus kontroll	Utfallsmål, og uke for retest
Erhard et al. (1994)	N: 12 Kjønn: 8 menn, 4 kvinner Alder: 47 år (SD = 15) BMI: - Baselise smerte: - Smertevarighet: 20 dager (SD = 23)	N: 12 Kjønn: 7 menn, 5 kvinner Alder: 41 år (SD = 15) BMI: - Baseline smerte: - Smertevarighet: 22 dager (SD = 17)	1 uke med 3 behandlinger. Manipulasjonsgruppen fikk spinal manipulasjon i lumbosakral-region, etterfulgt av superviserte hjemmeøvelser. Kontrollgruppen gjorde ekstensjonsøvelser (McKenzie) etterfulgt av superviste hjemmeøvelser.	Funksjon: Oswestry Low Back Pain Questionnaire Retest: 3 og 5 dager etter behandling, og 4 uker
Morton (1999)	N: 15 Kjønn: 4 menn, 11 kvinner Alder: 42,9 år (SD = 9,1) BMI: 25,26 (SD = 5,17) Baselise smerte: 49,73 (VAS) (SD = 23,62) Smertevarighet: 10 dager	N: 14 Kjønn: 6 menn, 8 kvinner Alder: 46,4 år (SD = 9,0) BMI: 26,47 (SD = 4,98) Baselise smerte: 46,57 (VAS) (SD = 25,10) Smertevarighet: 14,64 dager	4 uker med 2 ganger behandlinger ukentlig. Totalt 8 behandlinger. Begge gruppene fikk supervisert treningsterapi med progressive stabiliseringsøvelser. Manipulasjonsgruppen fikk i tillegg spinal manipulasjon i lumbosakral-region.	Smerte: VAS Funksjon: Roland Morris Disability Index Retest: Uke: 1, 2, 3, 4, 8 og 12.

Tabell 1: Karakteristikk til inkluderte studier

Første forfatter	Intervensjon gruppe ved baseline	Kontroll gruppe ved baseline	Intervensjon versus kontroll	Utfallsmål, og uke for retest
BMJ (2004)	N: 333 Kjønn: 56,8% kvinner Alder: 43,1 (SD = 11,85) Baselise smerte 60,1 (SD = 18) Smertevarighet: >90 dager (58,5%)	N: 310 Kjønn: 55% kvinner Alder: 44 år (SD = 11) Baselise smerte 60,8 (SD = 17,6) Smertevarighet: >90 dager (57%)	Intervensjonsgruppen fikk 8 behandlinger, 20 minutter over 12 uker med spinal manipulasjon. Begge grupper fikk 8 timer x 60 minutter over 4-8 uker med gruppetrening. Treningen foregikk i grupper med fokus på styrke- og kondisjonstrening.	Smerte: Modifisert von Korff skala Funksjon: Roland Morris Disability Index + Modifisert von Korff skala Livskvalitet: Euro QoL, SF36 Retest: 4, 12 og 52 uker.
Rasmussen et al. (2008)	N: 35 Kjønn: 49% kvinner Alder: 38 år (26-57) Baselise smerte: 5 (VAS 0-10) Smertevarighet: 17 måneder (6-47)	N: 37 Kjønn: 57% kvinner Alder: 42 år (27-65) Baselise smerte 5 (VAS 0-10) Smertevarighet: 8 måneder (4-41)	Intervensjonsgruppen fikk 3 behandlinger over 4 uker. Spinal manipulasjon ble gjennomført «blindet» i slutten av en manuell undersøkelse. Begge gruppene fikk superviserte hjemmeøvelser med ekstensjonsøvelser, anbefalt 3-5x daglig.	Smerte: VAS 0-10 Retest: 2 og 4 uker
H. J. Hallegraef et al. (2009)	N: 31 Kjønn: 14 kvinner, 17 menn Alder: 38 år (median) Baseline smerte: 42,7 (SD = 18,4) Smertevarighet: <4 uker	N: 33 Kjønn: 15 kvinner, 18 menn Alder: 40 år (median) Baseline smerte: 54 (SD = 17,5) Smertevarighet: <4 uker	4 behandlinger over 2.5 uke med manipulasjon + informasjon og superviserte øvelser. Kontrollgruppen fikk «standard fysioterapi» som defineres som supervisert trening og informasjon.	Smerte: VAS 0-100 Funksjon: Oswestry Disability Questionnaire Retest: 2 og 5 uker etter oppstart
Evans et al. (2018)	N: 93 Kjønn: 65 kvinner (69,9%) Alder: 15,5 år (SD = 1,6) BMI: 23,5 (SD = 5,3) Baseline smerte: 5,3 (SD = 1,4) Smertevarighet: Kronisk (93,5%)	N: 92 Kjønn: 62 kvinner (67,4%) Alder: 15,3 år (SD = 1,8) BMI: 23 (SD = 5,2) Baseline smerte: 5,3 (SD = 1,4) Smertevarighet: Kronisk (97,8%)	8 – 16 behandlinger over 12 uker. Begge gruppene fikk supervisert treningsterapi kombinert med superviserte hjemmeøvelser. Intervensjonsgruppen fikk i tillegg manipulasjon i lumbosakral-region.	Smerte: 11-box NRS Funksjon: Roland Morris Disability Questionnaire Retest: Uke 4, 8, 12, 26 og 52
Schulz et al. (2019)	N: 81 Kjønn: 46 kvinner (56,8%) Alder: 72,5 år	N: 80 Kjønn: 40 kvinner (50%) Alder: 74,7 år	Manipulasjonsgruppen fikk opptil 20 behandlinger over 12 uker. Maks 2 ganger ukentlig. Kontrollgruppen fikk 4 behandlinger med 60 minutters	Smerte: 11-box NRS Funksjon: 23-item modified Roland

Tabell 1: Karakteristikk til inkluderte studier

Første forfatter	Intervensjon gruppe ved baseline	Kontroll gruppe ved baseline	Intervensjon versus kontroll	Utfallsmål, og uke for retest
	(SD = 5,6) BMI: 29 (SD = 6,4) Baseline smerte: 5,07 (SD = 1,60) Smertevarighet: Kronisk (13,7 år)	(SD = 5,6) BMI: 28,7 (SD = 4,3) Baseline smerte: 5,14 (SD = 1,43) Smertevarighet: Kronisk (12,9 år)	superviserte øvelser. Begge gruppene gjennomførte superviserte hjemmeøvelser.	scale Retest: Uke 4, 12, 26 og 52

5.4: Risiko for bias

Samlet risiko for bias er lav for de inkluderte artiklene. Blinding av terapeut og pasient var ikke mulig i noen av studiene gitt behandlingsformens karakter. Flere studier rapporterer også at de ikke har blindet eksaminator, men tre studier oppgir at de har blindet eksaminator (Evans et al., 2018; Morton, 1999; Schulz et al., 2019). Disse studiene har benyttet pasientrapportert smerte- og funksjon som utfallsmål. I henhold til PEDro sin utvidede forklaring på vurdering av punktet om eksaminator er kun dette punktet betraktet som oppfylt dersom subjektet var blindet, siden subjektet på sett og vis er sin egen eksaminator (PEDRO, 1999). Pasienten har ikke vært blindet og forfatter har derfor konkludert med at punkt 7 ikke tilfredsstilles for noen av studiene.

To studier scoret 5 av 10 og defineres som moderat metodisk kvalitet (Erhard et al., 1994; Morton, 1999). Øvrige inkluderte artikler scoret over 6 poeng som defineres som høy metodisk kvalitet (Cashin & McAuley, 2019) hvorav to scoret 6 poeng, tre scoret 7 poeng. Oversikt over vurdering ses i tabell 2. Forklaring på hver enkelt PEDro vurdering ligger i tabell 3-9.

Tabell 2: PEDro vurdering av inkluderte artikler:

Forfatter År	PEDro sjekkliste											Total score:
	Ekstern validitet = 1				Intern validitet= 2-11							
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Erhard, 1994 Egen vurdering:	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Ja	Ja	5/10
PEDro vurdering:	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Ja	Ja	5/10
Morton, 1999 Egen vurdering:	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Nei	Ja	Ja	5/10
PEDro vurdering:	Ja	Ja	Nei	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Nei	Ja	Ja	6/10
BMJ, 2004 Egen vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	6/10
PEDro vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	6/10
Hallegraeff, 2009 Egen vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10
PEDro vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10
Rasmussen, 2008: Egen vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Nei	6/10
PEDro vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Nei	6/10
Evans, 2018 Egen vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10
PEDro vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	8/10
Schulz, 2019 Egen vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10
PEDro vurdering:	Ja	Ja	Ja	Ja	Nei	Nei	Nei	Ja	Ja	Ja	Ja	7/10

1: The criteria for study participation are specified. 2: Participants are randomly assigned to a group. 3: The group assignment is concealed from the participant. 4: The groups have similar characteristics at the start of the study. 5: Participants are blinded. 6: The therapist is blinded. 7: The outcome assessor is blinded. 8: Outcome measurements for a central outcome measure are obtained for 85% of the participants. 9: Data from all participants are analyzed as if they remained in their assigned group, even if they withdrew from the study. 10. Comparison of at least one outcome measure between the participant groups. 11. Analysis for at least one outcome measure was conducted

Tabell 3: Erhard. (1994). Begrunnelse PEDro vurdering.

Type of bias	Judgement	Support for judgment
Eligibility criteria were specified	Ja	P.1095
Subjects were randomly allocated to groups	Ja	P.1094. Flip/coin
Allocation was concealed	Nei	P1094
The groups were similar at baseline	Ja	P1095
There was blinding of all subjects	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all therapists	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all assessors	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
Measures of at least one key outcome obtained > 85% of the participants	Ja	P1097
Intention to treat analysis	Nei	Ikke omtalt
The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	Ja	P1098. Figur 2
The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Ja	SD, figur 2 og tabell 4. P1098.

Total score 5 av 10. Samstemmer med PEDro databasen

Tabell 4: Morton (1999). Begrunnelse PEDro vurdering.

Type of bias	Judgement	Support for judgment
Eligibility criteria were specified	Ja	P.185
Subjects were randomly allocated to groups	Ja	P.185, 186, 187 Flip/coin
Allocation was concealed	Nei	P185
The groups were similar at baseline	Ja	P185
There was blinding of all subjects	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all therapists	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all assessors	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
Measures of at least one key outcome obtained > 85% of the participants	Ja	Ingen dropout
Intention to treat analysis	Nei	Ikke omtalt
The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	Ja	Figur 1,2 og 3. Tabell 1, 2, og 3. P.186+187
The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Ja	SD for samtlige utfallsmål. Figur 1,2 og 3. Tabell 1, 2, og 3. P.186+187

Total score 5 av 10. Samstemmer ikke med PEDro databasen. Uoverstemmelse gjeldende blinding av outcome assessor.

Tabell 5: BMJ (2004). Begrunnelse PEDro vurdering.

Type of bias	Judgement	Support for judgment
Eligibility criteria were specified	Ja	P.3
Subjects were randomly allocated to groups	Ja	P.3
Allocation was concealed	Ja	P.3. Randomiseringstjeneste. Data.
The groups were similar at baseline	Ja	P.4, tabell 1.
There was blinding of all subjects	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all therapists	Nei	Ikke mulig å gjennomføre

There was blinding of all assessors	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
Measures of at least one key outcome obtained > 85% of the participants	Nei	Under 85% fullførte 3 og 12 mnd followup.
Intention to treat analysis	Ja	P.4.
The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	Ja	P.5. Tabell 2 + 3. Side 6, figure 2.
The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Ja	P.5 + 6. Tabell 2 og 3. Figur 2.

Total score 6 av 10. Samstemmer med PEDro databasen

Tabell 6: Hallegraeff, 2009. Begrunnelse PEDro vurdering.

Type of bias	Judgement	Support for judgment
Eligibility criteria were specified	Ja	Side 199.
Subjects were randomly allocated to groups	Ja	Side 198. Randomisert dataprogram.
Allocation was concealed	Ja	Side 198. Randomisert dataprogram.
The groups were similar at baseline	Ja	Side 202. Tabell 1.
There was blinding of all subjects	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all therapists	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all assessors	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
Measures of at least one key outcome obtained > 85% of the participants	Ja	Ingen dropouts oppgitt
Intention to treat analysis	Ja	Side, 201.
The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	Ja	Side, 203. Tabell 2.
The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Ja	Side 203. Tabell 2. SD.

Total score 7 av 10. Samstemmer med PEDro databasen

Tabell 7: Rasmussen, 2008. Begrunnelse PEDro vurdering.

Type of bias	Judgement	Support for judgment
Eligibility criteria were specified	Ja	Side 709
Subjects were randomly allocated to groups	Ja	Side 709. Lukket konvolutt til behandler.
Allocation was concealed	Ja	Side 709
The groups were similar at baseline	Ja	P1095
There was blinding of all subjects	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all therapists	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all assessors	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
Measures of at least one key outcome obtained > 85% of the participants	Ja	Flow chart. Side 709.
Intention to treat analysis	Ja	Side 710
The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	Ja	Side 719. Tabell 2.
The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Nei.	Ingen SD.

Total score 6 av 10. Samstemmer med PEDro databasen

Tabell 8: Evans, 2018. Begrunnelse PEDro vurdering.

Type of bias	Judgement	Support for judgment
Eligibility criteria were specified	Ja	Side 1298
Subjects were randomly allocated to groups	Ja	Side 1298. «Computerised dynamic allocation».
Allocation was concealed	Ja	Side 1298
The groups were similar at baseline	Ja	Tabell 1. Side 1300.
There was blinding of all subjects	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all therapists	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all assessors	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
Measures of at least one key outcome obtained > 85% of the participants	Ja	Flow chart. Side 1299.
Intention to treat analysis	Ja	Side 1300
The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	Ja	Side 1301. Tabell 2 og figure 2. Side 1304, tabell 4.
The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Ja	Flere utfallsmål til point measure. SD til variabilitet.

Total score 7 av 10. Samstemmer ikke PEDro databasen. Uoverstemmelse gjeldende blinding av outcome assessor.

Tabell 9: Schulz, 2019. Begrunnelse PEDro vurdering.

Type of bias	Judgement	Support for judgment
Eligibility criteria were specified	Ja	Side 2
Subjects were randomly allocated to groups	Ja	Side 2. Lukket konvolutt
Allocation was concealed	Ja	Side 2
The groups were similar at baseline	Ja	Tabell 2. Side 6.
There was blinding of all subjects	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all therapists	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
There was blinding of all assessors	Nei	Ikke mulig å gjennomføre
Measures of at least one key outcome obtained > 85% of the participants	Ja	Side 4. Flowchart.
Intention to treat analysis	Ja	Side 5
The results of between-group statistical comparisons are reported for at least one key outcome	Ja	Figur 2, side 7. Side 8-9 og tabell 3.
The study provides both point measures and measures of variability for at least one key outcome	Ja	Ingen SD. Flere utfallsmål til point measure, SD til variabilitet. Figur 2 side 7, tabell 3 side 8-9.

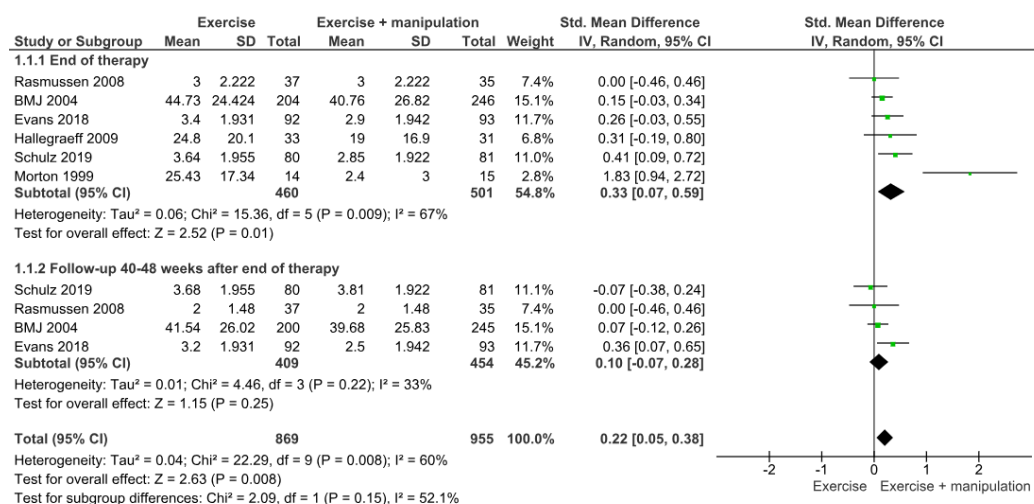
Total score 7 av 10. Samstemmer med PEDro databasen.

5.5 Sammendrag av resultater

Meta-analyse

Pasient-rapportert smerte

6 av de inkluderte studiene var tilgjengelig for analyse av pasient-rapportert smerte etter endt behandling og 4 var tilgjengelig 40-48 uker etter avsluttet behandling. Endringer fra baseline til postintervensjon og ved 40-48 uker oppgis i figur 1. Det er en statistisk signifikant forskjell ved avsluttet behandling i favør manipulasjon med trening i forhold til trening alene (SMD = 0,33 [95% CI: 0,07 til 0,59]; $I^2 = 67\%$; $n = 961$; PEDro = 6,3). Smerteresultatene 40-48 uker etter avsluttet behandling viser også favør manipulasjon med trening, men ikke signifikante forskjeller (SMD = 0,10 [95% CI: -0,07 til 0,28]; $I^2 = 33\%$; $n = 863$; PEDro = 6,5). Det totale resultatet av begge subgruppeanalysene demonstrerer en statistisk signifikant forskjell i favør manipulasjon med trening fremfor trening alene (SMD = 0,22 [95% CI: 0,05 til 0,38]; $I^2 = 60\%$, $n = 1824$).



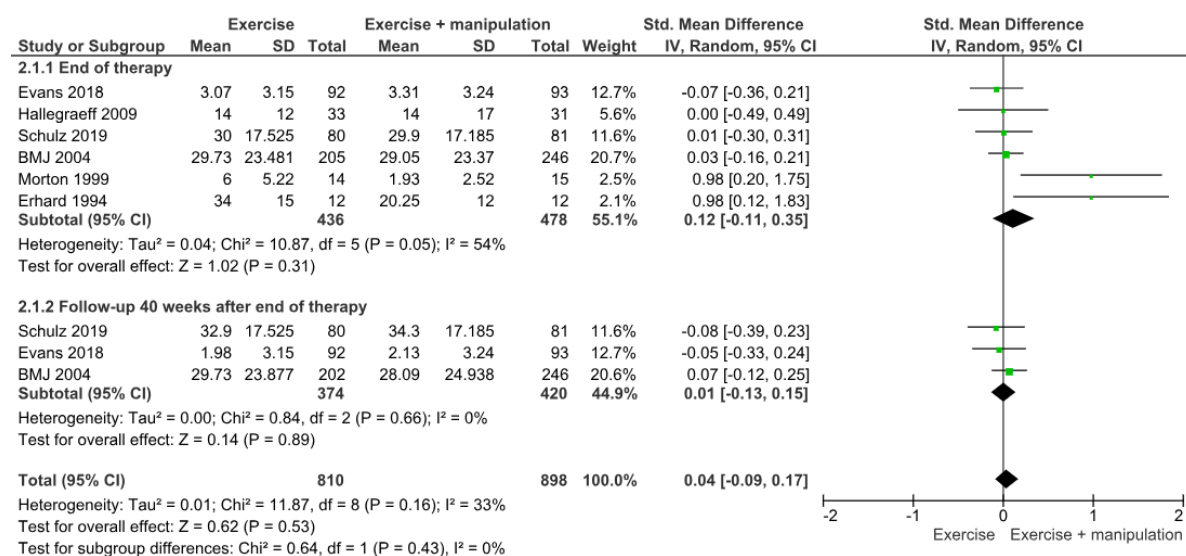
Figur 1: Pasient-rapportert smerte

Pasient-rapportert funksjon

6 av de inkluderte studiene var tilgjengelig for analyse av pasient-rapportert funksjon etter endt behandling, hvorav 3 av disse var tilgjengelig for analyse ved 40 uker etter behandling. Endring fra baseline til postintervensjon og ved 40-48 uker etter behandling oppgis i figur 2.

Etter avsluttet behandling var det ingen signifikant forskjell mellom gruppene, men en svak positiv trend i retning spinal manipulasjon med trening sammenlignet med kun trening (SMD = 0,12 [95% CI: -0,11 til 0,35]; $I^2 = 54\%$; $n = 914$; PEDro = 6,2). Ved 40 uker oppfølging etter avsluttet behandling er det heller ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene (SMD

= 0,01 [95% CI: -0,13 til 0,15]; $I^2 = 0\%$; $n = 794$; PEDro = 6,7). Det totale resultat av begge subgruppeanalysene viser igjen at det ikke er noe signifikant forskjell mellom gruppene (SMD = 0,02 [95% CI: -0,08 til 0,12]; $I^2 = 2\%$. $n = 1684$).



Figur 2: Pasient-rapportert funksjon

Publikasjonsbias

Det er generelt anbefalt å ha minst 10 inkluderte artikler i analysen for å utarbeide en funnelplot for publikasjonsbias (Sterne et al., 2011). I denne reviewen var det 7 inkluderte artikler og dette er dermed ikke gjennomført.

Uønskede hendelser

Uønskede hendelser ble inkonsekvent rapportert på tvers av de inkluderte studiene. To studier oppgir ingen informasjon om uønskede hendelser (Erhard et al., 1994; J. M. Hallegraef et al., 2009). Resten av studiene har registrert uønskede hendelser. Det rapporteres ingen alvorlige behandlingsrelaterte hendelser i noen av studiene (BMJ, 2004; Evans et al., 2018; Morton, 1999; Rasmussen et al., 2008; Schulz et al., 2019). To studier har dokumentert forverring av smerter som mindre uønskede hendelser. I Rasmussen (2008), rapporterte 4 pasienter i spinal manipulasjon med trening forverring av smerter etter fire uker mot 3 pasienter som fikk en forverring i treningsgruppen. Evans (2018) dokumenterte også forverringer i smerte hos noen pasienter: Hvor 25 deltakere i treningsgruppen fikk en forverring av smerter i løpet av 12-ukers behandlingsperioden, og 20 deltakere i spinal manipulasjon med trening fikk en forverring i samme periode.

6. Diskusjon

6.1 Sammendrag av evidensen

Hensikten med denne oppgaven var å utforske effekten av spinal manipulasjon som tilleggshandling ved uspesifikke korsryggsmerter. Det ble identifisert 1806 studier hvorav 7 studier ble inkludert. Alle studiene hadde en intervensjonsgruppe som benyttet spinal manipulasjon kombinert med treningsintervensjon sammenlignet med treningsintervensjon alene som kontrollgruppe. Det varierte i metodisk kvalitet, men samlet risiko for bias var lav. To studier scoret 5 av 10, mens øvrige scoret mellom 6-7 av 10 poeng. Det ble gjort en meta-analyse på pasient-rapportert smerte og funksjon ved endt behandling og 40-48 uker etter avsluttet behandling. 6 studier ble inkludert i meta-analyse av smerter etter endt behandling som demonstrerte statistisk signifikant effekt i favør spinal manipulasjon med trening. Etter 40-48 uker var det ikke statistisk signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt smerter. For pasientrapportert funksjon var det verken statistisk signifikante forskjeller ved endt behandling eller 40-48 uker etter. Det var ingen alvorlige uønskede hendelser i noen av studiene.

6.2 Utfallsmål

Pasient-rapportert smerte

Subgruppeanalyse kortsikt

Meta-analysen ved post-intervensjon demonstrerte statistisk signifikant fordel spinal manipulasjon med treningsintervensjon mot treningsintervensjon alene (SMD = 0,33 [95% CI: 0,07 til 0,59]; $I^2 = 67\%$; $n = 961$). En SMD på 0,33 defineres som en liten effekt (Cohen, 2013). Å supplere treningsintervensjon med spinal manipulasjon kan altså gi en liten tilleggseffekt når det gjelder smertereduksjon. Selv om effekten er liten kan det være at den oppfattes meningsfull av pasienter i klinisk praksis. Det kan samtidig poengteres at begge gruppene fikk en betydelig bedring. Den minimale kliniske betydningsfulle forskjellen (MCID) defineres som 1,5 poeng bedring ved 0-11 skala eller 15 poeng bedring ved en 0-100 skala både for akutte- og kroniske korsryggsmerter (Hayden et al., 2021; Kovacs et al., 2007). Begge gruppene i de inkluderte studiene har oppnådd denne endringen etter behandlingsperioden, noe som antyder at treningsintervensjon alene har betydelig effekt. Derfor vil enhver tilleggshandling ha en mindre relativ effekt.

Klinisk erfaring tilsier at det er stor variasjon i respons på spinal manipulasjon hos pasienter. En studie undersøkte faktorer assosiert med respondere fant særlig at de som forventet effekt av spinal manipulasjon hadde høyere sannsynlighet for å få smertelindring og samtidig større

smertelindring (Pasquier et al., 2022). I vår meta-analyse var det som nevnt en liten fordel ved smertelindring. Blant disse vil det sannsynligvis være en fordeling mellom pasienter som responderte svært godt på spinal manipulasjon, og pasienter som responderte mindre eller ingenting på behandlingen. I klinisk praksis kan funnene fra denne meta-analysen antyde at det jevnt over kan gi en smertelindring ved spinal manipulasjon, men basert på klinisk erfaring og Pasqueir sine funn vil noen pasienter kunne få en betydelig større effekt, og noen muligens ikke responderer på behandlingen i det hele tatt. Forventning om smertelindring via spinal manipulasjon er sannsynligvis en viktig faktor for effekt. Og mye av tilleggseffekten vi har observert kan tilskrives forventningseffekt som påvirker nevrofysiologiske virkningsmekanismer for smertelindring (Testa & Rossetini, 2016).

Lignende resultater er demonstrert i en annen systematisk oversiktsartikkel der spinal manipulasjon ble sammenlignet med andre aktive behandlinger (Coulter et al., 2018). Her oppnådde spinal manipulasjonsgruppen bedre smertelindring enn de aktive kontrollene. Som i vår egen meta-analyse er det også hos Coulter et al. (2018) en høy heterogenitet som kan indikere variabilitet. Selv om spinal manipulasjon har effekt hos mange, ser det ut til at den kliniske signifikansen er avhengig av individuelle pasientfaktorer. Resultatene fra vår studie og Coulter et al. (2018) antyder at spinal manipulasjon kan ha en kortsiktig fordel, men at effektene er variable.

Selv om spinal manipulasjon kan gi kortsiktig smertelindring, er det også viktig å vurdere effekten av treningsbehandling alene. Når man sammenligner resultatene fra vår meta-analyse med de fra en systematisk oversikt med fokus på treningsbehandling mot andre konservative behandlinger ser man at treningsbehandling alene også er effektivt for smertelindring på kort sikt (Hayden et al., 2021). Dette belyser at trening som eneste behandling kan gi betydelig kortsiktig effekt sammenlignet med andre konservative behandlinger. Når man tar i betraktning resultatene fra denne studien og fra Hayden et al. (2021) kan det se ut til at å legge til spinal manipulasjon til trening gir en liten tilleggseffekt for enkelte pasienter, men at trening som eneste tiltak også kan være en effektiv tilnærming for kortsiktig smertelindring.

Subgruppeanalyse smerter langsikt

Ved oppfølging mellom 40-48 uker etter avsluttet behandling var det en svak fordel spinal manipulasjon kombinert med trening sammenlignet med trening alene. Likevel er det ingen signifikant forskjell mellom gruppene når det gjaldt endring i smerteintensitet (SMD = 0,10 [95% CI: -0,07 til 0,28]; I²=33%; n=863). Begge gruppene oppnådde forbedringer som overgår MCID for akutte- og kroniske korsryggsmerter, forbedringene flatet ut og vedvarte ved langtidsoppfølging. Dette indikerer at spinal manipulasjon som tilleggsbehandling ikke gir noen tilleggseffekt på lengre sikt, og at effekten primært er kortsiktig. Denne kortsiktige effekten kan forklares gjennom virkningsmekanismer der spinal manipulasjon fører til midlertidige nevropsykologiske endringer i det perifere- og sentrale nervesystemet som skaper en kortsiktig reduksjon i mekanosensitivitet og hypoalgesi (Aguirrebeña et al., 2016; Bialosky et al., 2009).

Funnene i vår analyse samsvarer med Hayden et al. (2021) sin analyse som heller ikke fant signifikante forskjeller på langsikt mellom trening og andre konservative behandlinger. Det kan tyde på at det på lang sikt generelt er mindre forskjell mellom ulike behandlingsformer for uspesifikke korsryggsmerter, og at tilstandens naturlige utviklingen spiller en større rolle. Imidlertid står Coulter et al. (2018) sine funn i kontrast til dette, da de rapporterte økende smertelindring ved både 3-måneder og 6-måneder i gruppen som fikk spinal manipulasjon (Coulter et al., 2018). En annen systematisk review med meta-analyse av spinal manipulasjon sammenlignet med andre anbefalte behandlinger viser derimot ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene etter 12 måneder (Rubinstein et al., 2019). Dette støtter våre funn og Hayden et al (2021) sine funn om at langsiktige forskjeller mellom behandlinger er små. Den manglende forskjellen på lang sikt indikerer at tilleggsbehandling med spinal manipulasjon har større relevans for kortsiktig smertelindring, men trening alene kan være like effektivt på lang sikt.

Pasient-rapportert funksjon

Pasient-rapportert funksjon etter behandlingsperioden ble betydelig bedre i både spinal manipulasjon med trening og treningsgruppen alene. Men det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene verken på kort sikt (SMD =0,12) eller på lang sikt (SMD = 0,01). Spinal manipulasjon som tilleggsbehandling gir altså ingen tilleggseffekt på selvrapportert funksjon.

Med unntak av gruppen som fikk kombinert spinal manipulasjon og trening i Evans et al. (2018), oppnådde alle gruppene i de inkluderte studiene en klinisk betydningsfull bedring i funksjon på kort sikt. Minimal klinisk betydelig bedring (MCID) defineres som minst 2,5 poeng bedring ved Roland-Morris-Questionnaire og 10,5 poeng bedring ved Oswestry Disability index (Kovacs et al., 2007; Solomito et al., 2024). På lang sikt var forbedringene i funksjon generelt opprettholdt i alle gruppene. Bemerkningsverdig er Evans et al (2018) som demonstrerte en videre forbedring i begge gruppene ved siste retest, hvor gruppen som fikk spinal manipulasjon med trening som opprinnelig var under MCID grensen hadde økt til en forbedring på 2,77 poeng og ved retest og derav oppnådde en klinisk betydningsfull effekt på sikt. BMJ (2004) rapporterte relativt like resultater ved siste retest, mens Schulz et al. (2019) hadde en svak reduksjon i pasient-rapportert funksjon, likevel over grensen for å ha klinisk signifikant effekt.

Når man sammenligner resultatene i vår meta-analyse med tidligere studier finner man noen forskjeller. For eksempel fant meta-analysen til Coulter et al. (2018) med tre inkluderte studier at spinal manipulasjon alene hadde signifikant bedre effekt på funksjon sammenlignet med andre aktive behandlinger både ved endt behandling (SMD = 0,86) og ved 6-mnd follow-up (SMD = 0.71). En annen systematisk oversikt med langt flere inkluderte studier og deltakere i sin meta-analyse av spinal manipulasjon sammenlignet med andre anbefalte behandlinger fant kun en liten statistisk fordel på funksjon ved kortsikt i favør spinal manipulasjon, men ingen forskjell i gruppene ved ett år (Rubinstein et al., 2019). Til sammenligning fant Cochrane-reviewen av Hayden et al. (2021) som fokuserte på treningsintervensjon en moderat fordel av trening over andre konservative behandlinger på kortsikt, men ingen forskjell i gruppene på langsikt.

Dette understreker at sannsynligvis både spinal manipulasjon og trening vil kunne bedre funksjon på kort sikt. Ved kombinasjonsbehandling ser det ikke ut til at man oppnår tilleggseffekt. På lang sikt er det derimot mer samstemmelse mellom vår analyse og to av de tre nevnte studiene hvor forskjellene mellom ulike behandlinger avtar over tid.

Metodiske forskjeller

Coulter et al. (2018) sine funn antyder at spinal manipulasjon alene kan ha betydelig effekt på å bedre funksjon på kort og lang sikt, dette står i kontrast med våre funn hvor spinal manipulasjon som tilleggshandling til trening ikke ga noe tilleggseffekt på enten kort eller lang sikt. For å forstå hvorfor denne studien oppnådde betydelig bedre resultater er det nødvendig å ta en nærmere vurdering av metodiske forskjeller mellom studiene i deres meta-

analyse og vår. De tre studiene i Coulter sin analyse har hatt relativt like pasientkarakteristikk og behandlingsteknikker. I tillegg er risk of bias 6 av 10 poeng i alle de tre studiene (Aure et al., 2003; Balthazard et al., 2012; Cecchi et al., 2010). Dette er sammenlignbart med våre inkluderte studier. Det er en moderat statistisk heterogenitet av analysen på kort sikt ($I^2 = 46\%$), og ifølge forfatterne ingen statistisk heterogenitet ved 6-måneder, men de oppgir kun dette i løpende tekst og har ikke meta-analysen tilgjengelig i artikkelen.

En viktig faktor for forskjellige resultater kan være størrelsen på utvalg. Coulter's meta-analyse på funksjonsendring inkluderte tre studier med totalt 114 deltakere i manipulasjonsgruppen og 111 i kontrollgruppen. Sample størrelsen er betydelig mindre enn vår analyse som hadde 424 deltakere i treningsgruppen og 466 i manipulasjon + treningsgruppen. Dette kan ha påvirket resultatet, særlig siden den artikkelen som bidro med mest statistisk power i Coulter sin analyse hadde svært store funksjonelle bedringer (Cecchi et al., 2010). Både kontrollgruppen og manipulasjonsgruppen oppnådde en klinisk betydningsfull effekt slik at den observerte favøren til manipulasjon ikke kan forklares ved at kontrollgruppen ikke fikk en bedring. Funksjonsbedringen i manipulasjonsgruppen er bemerkningsverdig høy på 5,9 poeng ved Roland-Morris. I våre studier har ikke manipulasjon gitt noe tilleggseffekt på funksjon, men det er ingen klare holdepunkter for hvordan denne store forskjellen ble oppnådd i denne studien. Det som derimot kan ha innvirket er at det ble rapportert at pasienter som fikk spinal manipulasjon i etterkant av oppfølgingsperioden oppsøkte langt mer behandling enn kontrollgruppen som kan være med å forklare bedre effekt på lang sikt, men forklarer likevel ikke forskjellene rett etter endt behandling. I Balthazard et al. (2012) er ODI-score hos kontrollgruppen høyere ved baseline og endret seg ingenting etter behandling. Lite effektiv kontrollgruppe kan altså være med å forklare favor spinal manipulasjon i akkurat denne studien, men det er ellers ingen tydelige forklaringer på hvorfor resultatene i disse tre studiene overgår våre resultater.

Uønskede hendelser:

De fem studiene som oppga uønskede hendelser (BMJ, 2004; Evans et al., 2018; Morton, 1999; Rasmussen et al., 2008; Schulz et al., 2019) fant ingen alvorlige behandlingsrelaterte hendelser assosiert verken med spinal manipulasjon kombinert med trening eller trening alene. Det ble rapportert hendelser med midlertidige smerteforverring hos ett mindretall av pasienter, men det er ikke mer prevalent ved kombinasjon av trening og spinal manipulasjon sammenlignet med kun trening (Evans et al., 2018; Rasmussen et al., 2008). Ellers i litteraturen er spinal manipulasjon av korsrygg generelt ansett å være trygt, i en systematisk

review med over 1600 deltakere på tvers av 41 inkluderte studier var det kun ett enkelt tilfelle av en uønsket hendelse som muligens kan kobles til behandlingen (Rubinstein et al., 2019). Derfor kan man anta at spinal manipulasjon kan benyttes trygt som en adjunkt behandling til treningsintervensjon. Dette gir klinikker fleksibilitet i behandlingsvalg uten å risikere alvorlige komplikasjoner.

6.3 Begrensninger i denne oppgaven

6.3.1 Metodisk

Denne oppgaven er ikke forhåndsregistrert i PROSPERO dette reduserer studiens transparens og øker risikoen for bias. PROSPERO har ikke ressurser til å registrere mindre reviews som for eksempel en masteroppgave (York, 2022) og dette er derfor ikke gjennomført.

Det anbefales å være to forskere som selekterer studier uavhengig av hverandre før man til slutt diskuterer og enes om endelig inklusjon (Tawfik et al., 2019). Gitt rammene til masteroppgaven ble dette gjennomført av forfatter alene noe som gir økt risiko for å gjøre feil og overse studier som burde vært inkludert. Det samme gjelder ekstraksjon av data fra de inkluderte studiene som er gjort alene. Forfatter har også gjennomført kvalitetsvurdering av de inkluderte artiklene alene. Dette anbefales i utgangspunktet også å gjennomføres uavhengig av to forskere for å redusere risiko for feil (Tawfik et al., 2019). For å redusere risikoen for egne feil ble PEDro databasen sin scoring brukt som en «forsker nummer 2», og ved uoverstemmelse ble veileder benyttet for avklaring.

For å heve oppgavens kliniske relevans ville det vært nyttig å inkludere ytterligere utfallsmål utover smerte og funksjon. For eksempel kunne mål på livskvalitet gi en mer helhetlig vurdering av hvordan behandlingene påvirker pasientens dagligliv. I tillegg er det økende fokus på ulike psykologiske faktorer sine sammenhenger med korsryggsmerter som for eksempel bevegelsesfrykt og mestringsstro. Ved å inkludere slike utfallsmål kunne man fått en mer nyansert forståelse av behandlingsmetodens totale effekt. Rent praktisk var dette derimot ikke mulig da det kun var BMJ studien som benyttet livskvalitet som utfallsmål, øvrige studier benyttet kun funksjon og smerte som utfallsmål.

6.3.2. Metodologisk og statistisk heterogenitet

Meta-analysen av smerte viser spesielt høy statistisk heterogenitet på kort sikt ($I^2 = 67\%$) og moderat heterogenitet på lang sikt ($I^2 = 33\%$). Den totale heterogeniteten i analysen er høy (I^2

= 60%), noe som indikerer betydelig variasjon mellom studiene. Dette er en utfordring når man skal tolke generaliserbarheten til funnene. Årsaken kan eksempelvis være ulike pasientkarakteristikk, målemetoder av smerte og ulike oppfølgingsperioder, men det er for få studier til å kunne bevise dette. Generelt sett er det mer heterogenitet i analysen av smerte enn i analysen av funksjon. Det er kun en moderat heterogenitet på kortsikt ved analyse av funksjon ($I^2 = 36\%$), men ved langsikt er det ingen heterogenitet ($I^2 = 0\%$). Det lave nivået av statistisk heterogenitet i langtidsresultatene indikerer at fremtidige studier ikke vil endre punkttestimatene vesentlig.

Ulike målemetoder

De inkluderte studiene benyttet forskjellige metoder for å måle selv-rapportert funksjon; Oswestry og Roland-Morris spørreskjemaer, men disse anses som å samsvare godt (Davidson & Keating, 2002).

Når det gjelder pasient-rapportert smerte benyttet tre av de inkluderte studiene VAS (J. M. Hallegraeff et al., 2009; Morton, 1999; Rasmussen et al., 2008) og to NRS (Evans et al., 2018; Schulz et al., 2019). Disse to skalaene er unidimensjonale og generelt regnet som å korrespondere godt med hverandre (Hjermstad et al., 2011). BMJ-studien skiller seg derimot ut ved å ha benyttet en modifisert Von Korff-skala fra 0-100. Skalaen bruker tre spørsmål angående smerter: Intensitet i dag, på sitt verste de siste fire uker og gjennomsnitt de siste fire uker (Underwood et al., 1999), deretter har forfatterne av BMJ-studien utregnet en median basert på de tre spørsmålene og multiplisert med 10 for å få en 0-100 skala. BMJ sin variasjon i valg av målemetode av smerte kan ha bidratt til heterogenitet i analysen og resultatene. Særlig også de ulike tidsaspektene for smerterapporteringen kan ha påvirket sammenlignbarheten på tvers av studiene da det varierte mellom verste smerte de siste 48 timene (Rasmussen et al., 2008), gjennomsnitt smerte de siste 24 timer (J. M. Hallegraeff et al., 2009) og typiske smerter de siste 24 timer (Evans et al., 2018; Schulz et al., 2019). De ulike tidsaspektene i spørsmålene kan ha påvirket sammenlignbarheten i studiene og økt heterogeniteten i vår analyse. Det er også uklart hva pasientene har blitt spurt om ved VAS eller NRS. Samlet er dette, de ulike tidsaspektene og bruken av Modifisert Von Korff skala i BMJ studien en svakhet i vår analyse da det kan ha påvirket resultatet i meta-analysen og er en begrensning når man skal tolke betydningen av resultatene. På grunn av de metodologiske uklarhetene er det en styrke å bruke SMD i analysen istedenfor MD. Dette kan bidra til å redusere påvirkningen av variasjon i måten spørsmålene ble stilt på.

Smertevarighet

Den metodologiske heterogeniteten i de inkluderte studiene er også uttalt når det gjelder varighet av korsryggsmertene. Dette er en svakhet ved analysen, ettersom akutte og kroniske smerter ofte har ulike naturlige forløp hvorav akutte smerter blir bedre spontant i løpet av noen uker (Koes et al., 2006). Tre av studiene fokuserte utelukkende på akutte smerter (117 deltakere), mens BMJ-studien inkluderte en blandet populasjon, der kroniske smerter utgjorde hovedtyngden (57-58% av 643 deltakere). De resterende tre studiene undersøkte utelukkende kroniske smerter (418 deltakere). Blandingen på smertevarighet kompliserer tolkningen av resultatene og er en svakhet for analysen. Samtidig er det en klar overvekt av kroniske pasienter i analysen og av de tre enkeltstudiene som så på akutte korsryggssmerter var det Morton et al. (1999) og Erhard et al. (1994) som skilte seg betydelig ut når det gjaldt resultater og disse har hatt svært lav vektning i meta-analysen. Denne oppgaven har likevel fokusert på tilleggseffekten av spinal manipulasjon ved trening. Ved å sammenligne spinal manipulasjon og trening med kun trening vil de naturlige forbedringer følge en lignende tidslinje i begge grupper. Dermed kan man anta at en eventuell forskjell i resultater som favoriserer kombinasjonsbehandling kan tilskrives tilleggseffekt av spinal manipulasjon snarere enn den naturlige utviklingen.

Alder

Variasjonen i aldersgrupper i de inkluderte studiene kan også hatt innflytelse på resultatene. For eksempel fokuserte Evans et al. (2018) på ungdom (12-18 år), mens Schulz et al. (2019) så på eldre over 65 år. Øvrige studier omhandlet voksne (18-65 år). Ulik respons på intervensjoner basert på aldersgrupper er en potensiell kilde til variabilitet. Men i denne analysen var det relativt homogene resultater på tvers av aldersgruppene, og det er dermed lite sannsynlig at aldersvariasjonen er en svakhet i analysen.

Intervensjon og oppfølging

Det er betydelig variasjon i lengde på behandlingsperioder og frekvens av behandlinger, noe som kan ha påvirket resultatene. For eksempel tilbød Morton et al (1999) 8 behandlinger over 4 uker, mens BMJ (2004) ga 8 behandlinger spredt over 12 uker. Ulike behandlingstidspunkter kan være relevante, da akutte smerter ofte krever kortere, intensiv behandling, mens kroniske smerter kan ha nytte av færre, men mer spredte behandlinger. Denne variasjonen i behandlingsprosedyrer er en svakhet ved analysen og kompliserer muligheten til å trekke

klare konklusjoner. Det eksisterer likevel ingen gullstandard for antall behandlinger, behandlingsfrekvens eller lengde på behandlingsperiode som man kan sammenligne med.

Generelt har intervensjonsgruppen i studiene mottatt spinal manipulasjon kombinert med treningsintervensjonen. De har fått mer tid sammen med terapeut som kan ha påvirket resultatene. Når man skal forsøke å konkludere med om spinal manipulasjon gir en tilleggseffekt til trening er det utfordrende å si om den tilleggseffekten man så i analysen skyldes selve behandlingen eller om det kan være andre forklaringer for eksempel medmenneskelig interaksjon, økt betrygging og bedre pasienttilfredshet. Det kan også tenkes at mer tid med terapeut har en fasiliterende effekt og gi økt motivasjon til hjemmetrening. Dette ble målt i Schulz et al. (2019) og Evans et al. (2018) sine studier, hvor man oppdaget at compliance til trening var likt mellom gruppene. Økt compliance for hjemmetrening er altså ikke en sannsynlig mekanisme for bedre effekt i kombinasjonsgruppen.

Det er også en betydelig heterogenitet i treningsintervensjonen på tvers av de inkluderte studiene, som kan ha påvirket resultatene og tolkningen. Det var variasjon i hvordan treningsbehandlingen ble levert, fra gruppetreninger til individualisert og supervisert hjemmetrening. I tillegg varierte selve innholdet i treningen fra stabilitetstrening til styrke- og utholdenhetstrening, som potensielt adresserer ulike adaptasjonsmekanismer. Variabilitet i treningsintervensjonen gjør det vanskelig å trekke entydige konklusjoner. Tidligere systematiske oversikter har imidlertid vist at ulike treningsintervensjoner ikke nødvendigvis gir bedre resultater enn andre (Hayden et al., 2021). Dermed er det usikkert i hvilken grad en standardisert treningsprotokoll på tvers av studiene og tydeligere sammenligning ville ha gitt andre resultater.

6.3.3 Metodiske styrker ved denne oppgaven

Inkludering av en meta-analyse i denne systematiske oversikten er en styrke da den kombinerer data fra flere studier og gir et mer presist estimat av behandlingseffekter. Dette øker den statistiske kraften og gjør det enklere å sammenligne med tidligere forskning noe som gir et evidensgrunnlag for kliniske beslutninger (Sauerland & Seiler, 2005).

Anvendelsen av anerkjente vurderingsverktøy er også en styrke i oppgaven. Inkludering av PEDro-skalaen for vurdering av risiko for bias har hjulpet å identifisere metodisk kvalitet i de inkluderte studiene, noe som hjelper i prosessen med å konkludere rundt påliteligheten av funnene i meta-analysen. Videre har bruken av PRISMA-sjekklisten sikret at oppgaven har fulgt anbefalte retningslinjer for gjennomføring av systematiske oversikter.

Gitt rammene for oppgaven er det også gjennomført ett omfattende litteratursøk med over 1700 screenede artikler. Dette grundige søket sikrer at det er vurdert ett bredt spekter av artikler og økt sjansen for å inkludere relevante studier.

En annen styrke i oppgaven er dens kliniske relevans. Behandlingskombinasjonen som er undersøkt er hyppig benyttet av terapeuter i klinisk praksis. Samtidig er pasientpopulasjonen i de inkluderte studiene heterogene. Det er både ungdom, eldre og voksne, jevn fordeling mellom kvinner og menn og en fordeling mellom akutte og kroniske plager noe som gjenspeiler pasienter man ofte møter i klinisk praksis. Ved å undersøke en såpass bred pasientgruppe kan resultatene av denne meta-analysen gi mer generaliserbare og anvendelige funn for terapeuter i ulike settinger.

7. Konklusjon

Implikasjoner for praksis

Denne studien viser at spinal manipulasjon i kombinasjon med treningsbehandling kan gi en bedre smertelindring på kort sikt enn treningsbehandling alene. Det er ingen alvorlige hendelser assosiert med spinal manipulasjon som tilleggshandling på tvers av de inkluderte studiene og det var heller ikke økt forekomst av smerteforverring blant pasientene som fikk manipulasjon i tillegg til trening. Dette betyr at man i klinisk praksis med trygghet kan benytte spinal manipulasjon som tilleggshandling for smertelindring på kort sikt for både ungdom, voksne og friske eldre. Spinal manipulasjon som tilleggshandling til trening gir derimot ingen statistisk signifikant effekt sammenlignet med trening alene når det gjelder smertereduksjon på lang sikt eller funksjonsforbedringer verken på kort eller lang sikt.

Pasienter bør informeres om mulig tilleggseffekt på kort sikt, samtidig er det viktig å tydeliggjøre at treningsbehandling alene vil være like effektivt på lengre sikt. Pasienter med forventninger om at spinal manipulasjon vil lindre smerter vil sannsynligvis oppleve økt effekt av behandlingen (Pasquier et al., 2022). Dette understreker betydningen av å vurdere pasientens preferanser når man overveier spinal manipulasjon som behandlingsalternativ i tillegg til trening. Samtidig er fordelene ved spinal manipulasjon såpass moderate at det er uproblematisk å unngå behandlingen dersom pasienten ikke ønsker den.

Implikasjoner for videre forskning

Til tross for den utbredte bruken av behandlingskombinasjonen spinal manipulasjon og trening har det vært lite randomiserte studier som har undersøkt dette de siste årene. Flere av studiene i denne oppgaven er over 15 år gamle. Noe som understreker behovet for flere oppdaterte RCT-studier for å konkludere med effektiviteten av behandlingskombinasjonen. For å få bedre konklusjoner rundt effekten av behandlingskombinasjonen bør det lages flere studier som skiller tydelig på akutte og kroniske korsryggsmerter. Dette vil gi grunnlag for å gjøre en subgruppering av akutte og kroniske uspesifikke korsryggsmerter hver for seg.

Videre bør nye RCT-studier inkludere utfallsmål som måler psykologiske faktorer knyttet til smerter som for eksempel bevegelsesfrykt og mestringstro. Gitt økende bevissthet rundt deres betydning for prognose (O'Sullivan et al., 2018). Spinal manipulasjon som tiltak ved korsryggsmerter er også ofte kritisert for å redusere pasientens selvstendighet og skape avhengighet til behandling. Imidlertid er dette ikke kartlagt når det gjelder spinal manipulasjon som adjunkt tiltak ved trening. Fremtidig forskning bør derfor inkludere spørsmål om hvor mange som etter behandlingsperioden har oppsøkt behandling og om det er forskjell i mestringstro hos pasienter som har fått kombinasjonsbehandling eller treningsbehandling alene.

Interessekonflikter og finansiering

Forfatter av denne studien har ingen interessekonflikt og har ikke mottatt finansiering.

PRISMA sjekkliste

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	Forside
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	Side 3-4
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	Side 8-9
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	Side 9-10
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	Ikke gjort
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	Side 9 -10
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	Side 10 - 11
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	Side 10 - 11 Vedlegg 1
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	Side 10 - 11
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Side 11
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	Side 10 Tabell 1
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	Side 11

Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	Side 12
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I ²) for each meta-analysis.	Side 12
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	Ikke gjort
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	Ikke gjort
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Side 13 Figur 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	Side 15 – 18 Tabell 1
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	Side 18 - 19 Tabell 2
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Side 23 – 24 Figur 1 - 2
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Side 23 -24 Figur 1 -2
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Ikke gjort
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Ikke gjort
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	Side 25
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	Side 25 - 34
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	Side 34 – 35
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	Side 35

Referanseliste

- Aguirrebeña, I. L., Newham, D., & Critchley, D. J. (2016). Mechanism of Action of Spinal Mobilizations: A Systematic Review. *Spine (Phila Pa 1976)*, *41*(2), 159-172. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001151>
- Amanzio, M., Benedetti, F., Porro, C. A., Palermo, S., & Cauda, F. (2013). Activation likelihood estimation meta-analysis of brain correlates of placebo analgesia in human experimental pain. *Human brain mapping*, *34*(3), 738-752.
- Auer, C. J., Glombiewski, J. A., Doering, B. K., Winkler, A., Laferton, J. A. C., Broadbent, E., & Rief, W. (2016). Patients' Expectations Predict Surgery Outcomes: A Meta-Analysis. *International Journal of Behavioral Medicine*, *23*(1), 49-62. <https://doi.org/10.1007/s12529-015-9500-4>
- Aure, O. F., Nilsen, J. H., & Vasseljen, O. (2003). Manual therapy and exercise therapy in patients with chronic low back pain: a randomized, controlled trial with 1-year follow-up. In: LWW.
- Balthazard, P., de Goumoens, P., Rivier, G., Demeulenaere, P., Ballabeni, P., & Dériaz, O. (2012). Manual therapy followed by specific active exercises versus a placebo followed by specific active exercises on the improvement of functional disability in patients with chronic non specific low back pain: a randomized controlled trial. *BMC musculoskeletal disorders*, *13*, 1-11.
- Belavy, D. L., Miller, C. T., Owen, P. J., Rantalainen, T., Connell, D., Hahne, A. J., Ford, J. J., & Trudel, G. (2022). Exercise may impact on lumbar vertebrae marrow adipose tissue: Randomised controlled trial. *Bone*, *157*, 116338. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2022.116338>
- Benedetti, F., & Amanzio, M. (2013). Mechanisms of the placebo response. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, *26*(5), 520-523.
- Bialosky, J. E., Bishop, M. D., Price, D. D., Robinson, M. E., & George, S. Z. (2009). The mechanisms of manual therapy in the treatment of musculoskeletal pain: a comprehensive model. *Manual therapy*, *14*(5), 531-538.
- BMJ. (2004). United Kingdom back pain exercise and manipulation (UK BEAM) randomised trial: effectiveness of physical treatments for back pain in primary care. *Bmj*, *329*(7479), 1377.
- Brealey, S., Burton, K., Coulton, S., Farrin, A., Garratt, A., Harvey, E., Letley, L., Martin, J., Klaber, M. J., Russell, I., Torgerson, D., Underwood, M., Vickers, M., Whyte, K., & Williams, M. (2003). UK Back pain Exercise And Manipulation (UK BEAM) trial--national randomised trial of physical treatments for back pain in primary care: objectives, design and interventions [SRCTN32683578]. *BMC Health Serv Res*, *3*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-3-16>
- Bronfort, G., Delitto, A., Schneider, M., Heagerty, P. J., Chou, R., Connett, J., Evans, R., George, S., Glick, R. M., Greco, C., Hanson, L., Keefe, F., Leininger, B., Licciardone, J., McFarland, C., Meier, E., Schulz, C., & Turk, D. (2023). Effectiveness of spinal manipulation and biopsychosocial self-management compared to medical care for low back pain: a randomized trial study protocol. *BMC Musculoskeletal Disorders*, *24*(1), 415. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/s12891-023-06549-w>
- Bronfort, G., Evans, R., Haas, M., Leininger, B., & Schulz, C. (2017). Spinal manipulation and exercise for adolescent low back pain. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *17*(Supplement 1). <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/s12906-017-1782-4> (World Congress Integrative Medicine and Health 2017. Berlin Germany.)
- Bronfort, G., Maiers, M. J., Evans, R. L., Schulz, C. A., Bracha, Y., Svendsen, K. H., Grimm, R. H., Jr., Owens, E. F., Jr., Garvey, T. A., & Transfeldt, E. E. (2011). Supervised exercise, spinal manipulation, and home exercise for chronic low back pain: a randomized clinical trial. *Spine J*, *11*(7), 585-598. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2011.01.036>

- Cairns, M. C., Foster, N. E., & Wright, C. (2006). Randomized controlled trial of specific spinal stabilization exercises and conventional physiotherapy for recurrent low back pain. *Spine*, 31(19), E670-E681.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1097/01.brs.0000232787.71938.5d>
- Carek, P. J., Laibstain, S. E., & Carek, S. M. (2011). Exercise for the treatment of depression and anxiety. *The international journal of psychiatry in medicine*, 41(1), 15-28.
- Cashin, A. G., & McAuley, J. H. (2019). Clinimetrics: Physiotherapy Evidence Database (PEDro) Scale. *Journal of physiotherapy*, 66(1), 59-59.
- Cecchi, F., Molino-Lova, R., Chiti, M., Pasquini, G., Paperini, A., Conti, A. A., & Macchi, C. (2010). Spinal manipulation compared with back school and with individually delivered physiotherapy for the treatment of chronic low back pain: a randomized trial with one-year follow-up. *Clinical rehabilitation*, 24(1), 26-36.
- Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. (2019). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *Hoboken: Wiley*.
- Chodzko-Zajko, W. J., Proctor, D. N., Singh, M. A. F., Minson, C. T., Nigg, C. R., Salem, G. J., & Skinner, J. S. (2009). Exercise and physical activity for older adults. *Medicine & science in sports & exercise*, 41(7), 1510-1530.
- Chou, R., Deyo, R., Friedly, J., Skelly, A., Hashimoto, R., Weimer, M., Fu, R., Dana, T., Kraegel, P., & Griffin, J. (2017). Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Annals of internal medicine*, 166(7), 493-505.
- Cohen, J. (2013). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. routledge.
- Coulter, I. D., Crawford, C., Hurwitz, E. L., Vernon, H., Khorsan, R., Booth, M. S., & Herman, P. M. (2018). Manipulation and mobilization for treating chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *The Spine Journal*, 18(5), 866-879.
- Davidson, M., & Keating, J. L. (2002). A comparison of five low back disability questionnaires: reliability and responsiveness. *Physical therapy*, 82(1), 8-24.
- de Campos, T. F. (2017). Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management NICE Guideline [NG59]. *J Physiother*, 63(2), 120.
- De Morton, N. A. (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Australian Journal of Physiotherapy*, 55(2), 129-133.
- De Oliveira Meirelles, F., De Oliveira Muniz Cunha, J. C., & Da Silva, E. B. (2020). Osteopathic manipulation treatment versus therapeutic exercises in patients with chronic nonspecific low back pain: A randomized, controlled and double-blind study. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 33(3), 367-377.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.3233/BMR-181355>
- Deyo, R. (2001). Weinstein. *Primary care: Low back pain*. *N Engl J Med*, 344(5), 363-370.
- Digiorgi, D. (2013). Spinal manipulation under anesthesia: a narrative review of the literature and commentary. *Chiropr Man Therap*, 21(1), 14-14. <https://doi.org/10.1186/2045-709X-21-14>
- Erhard, R. E., Delitto, A., & Cibulka, M. T. (1994). Relative effectiveness of an extension program and a combined program of manipulation and flexion and extension exercises in patients with acute low back syndrome. *Phys Ther*, 74(12), 1093-1100.
<https://doi.org/10.1093/ptj/74.12.1093>
- Evans, R., Haas, M., Schulz, C., Leininger, B., Hanson, L., & Bronfort, G. (2018). Spinal manipulation and exercise for low back pain in adolescents: A randomized trial. *Pain*, 159(7), 1297-1307. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001211>
- Fink, H., Schulz, C., Bangerter, A., Frizelle, S., Baines-Simon, A., Noorbaloochi, S., & Bronfort, G. (2012). Education plus exercise vs. education, exercise and chiropractic care for veterans with chronic low back pain: A pilot randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12(SUPPL. 1).
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=>

[70907656](#) (International Research Congress on Integrative Medicine and Health 2012. Portland, OR United States.

(var.pagings).)

- Fredin, K., & Lorås, H. (2017). Manual therapy, exercise therapy or combined treatment in the management of adult neck pain—a systematic review and meta-analysis. *Musculoskeletal Science and Practice*, 31, 62-71.
- Grotle, M., Småstuen, M. C., Fjeld, O., Grøvle, L., Helgeland, J., Storheim, K., Solberg, T. K., & Zwart, J.-A. (2019). Lumbar spine surgery across 15 years: trends, complications and reoperations in a longitudinal observational study from Norway. *BMJ open*, 9(8), e028743.
- Grunnesjo, M. I., Bogefeldt, J. P., Svardsudd, K. F., & Blomberg, S. I. E. (2004). A randomized controlled clinical trial of stay-active care versus manual therapy in addition to stay-active care: Functional variables and pain. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 27(7), 431-441.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jmpt.2004.06.001>
- Hallegraeff, H. J., de Greef, M., Winters, J. C., & Lucas, C. (2009). Manipulative therapy and clinical prediction criteria in treatment of acute nonspecific low back pain. *Perceptual and motor skills*, 108(1), 196-208.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.2466/PMS.108.1.196-208>
- Hallegraeff, J. M., de Greef, M., Winters, J. C., & Lucas, C. (2009). Manipulative therapy and clinical prediction criteria in treatment of acute nonspecific low back pain. *Percept Mot Skills*, 108(1), 196-208. <https://doi.org/10.2466/pms.108.1.196-208>
- Hayden, J. A., Ellis, J., Ogilvie, R., Malmivaara, A., & van Tulder, M. W. (2021). Exercise therapy for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), Cd009790.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD009790.pub2>
- Hemmila, H. M., Keinanen-Kiukaanniemi, S. M., Levoska, S., & Puska, P. (2002). Long-term effectiveness of bone-setting, light exercise therapy, and physiotherapy for prolonged back pain: A randomized controlled trial. *Journal of manipulative and physiological therapeutics*, 25(2), 99-104. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1067/mmt.2002.122329>
- Hidalgo, B., Hall, T., Bossert, J., Dugeny, A., Cagnie, B., & Pitance, L. (2017). The efficacy of manual therapy and exercise for treating non-specific neck pain: A systematic review. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 30(6), 1149-1169.
- Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., & Altman, D. G. (2003). Measuring inconsistency in meta-analyses. *bmj*, 327(7414), 557-560.
- Hjermstad, M. J., Fayers, P. M., Haugen, D. F., Caraceni, A., Hanks, G. W., Loge, J. H., Fainsinger, R., Aass, N., Kaasa, S., & Collaborative, E. P. C. R. (2011). Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *Journal of pain and symptom management*, 41(6), 1073-1093.
- Ibrahim, A. M., Howeid, M. S., Elkeblawy, M. M., Grase, M. O., & Aneis, Y. M. (2023). Effect of Maitland mobilization on lumbar proprioception, pain, and disability in patients with chronic nonspecific low back pain. *Physiotherapy Quarterly*, 31(3).
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.5114/pq.2023.125167>
- Jacobson, E. E., Meleger, A. L., Bonato, P., Wayne, P. M., Langevin, H. M., Kaptchuk, T. J., & Davis, R. B. (2015). Structural integration as an adjunct to outpatient rehabilitation for chronic nonspecific low back pain: A randomized pilot clinical trial. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 813418.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1155/2015/813418>
- Jones, C. M., Underwood, M., Chou, R., Schoene, M., Sabzwari, S., Cavanagh, J., & Lin, C.-W. C. (2024). Analgesia for non-specific low back pain. *BMJ*, 385.

- Kent, P., Mjøsumd, H. L., & Petersen, D. H. (2010). Does targeting manual therapy and/or exercise improve patient outcomes in nonspecific low back pain? A systematic review. *BMC medicine*, 8(1), 1-15.
- Koes, B. W., Van Tulder, M., & Thomas, S. (2006). Diagnosis and treatment of low back pain. *Bmj*, 332(7555), 1430-1434.
- Kovacs, F. M., Abreira, V., Royuela, A., Corcoll, J., Alegre, L., Cano, A., Muriel, A., Zamora, J., del Real, M. T. G., & Gestoso, M. (2007). Minimal clinically important change for pain intensity and disability in patients with nonspecific low back pain. *Spine*, 32(25), 2915-2920.
- Lima, L. V., Abner, T. S., & Sluka, K. A. (2017). Does exercise increase or decrease pain? Central mechanisms underlying these two phenomena. *The Journal of physiology*, 595(13), 4141-4150.
- Lin, I., Wiles, L., Waller, R., Goucke, R., Nagree, Y., Gibberd, M., Straker, L., Maher, C. G., & O'Sullivan, P. P. (2020). What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review. *British journal of sports medicine*, 54(2), 79-86.
- Lindheimer, J. B., O'Connor, P. J., & Dishman, R. K. (2015). Quantifying the placebo effect in psychological outcomes of exercise training: a meta-analysis of randomized trials. *Sports Medicine*, 45, 693-711.
- Linton, S. J., & Shaw, W. S. (2011). Impact of psychological factors in the experience of pain. *Physical therapy*, 91(5), 700-711.
- Lipton, R., Schwedt, T., & Friedman, B. (2016). GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388(10053), 1545-1602.
- Lærum, E., Brage, S., Ihlebæk, C., Johnsen, K., Natvig, B., & Aas, E. (2013). Et muskel-og skjelettrengskap. *Forekomst og kostnader knyttet til skader, sykdommer og plager i muskel-og skjelettsystemet*.
- Mathieson, S., Valenti, L., Maher, C. G., Britt, H., Li, Q., McLachlan, A. J., & Lin, C.-W. C. (2018). Worsening trends in analgesics recommended for spinal pain in primary care. *European Spine Journal*, 27, 1136-1145.
- Mirtz, T. A., Morgan, L., Wyatt, L. H., & Greene, L. (2009). An epidemiological examination of the subluxation construct using Hill's criteria of causation. *Chiropractic & Osteopathy*, 17, 1-7.
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., & Group, P.-P. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic reviews*, 4, 1-9.
- Morton, J. E. (1999). Manipulation in the treatment of acute low back pain. *Journal of Manual and Manipulative Therapy*, 7(4), 182-189.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1179/106698199790811546>
- Nazzal, M. E., Saadah, M. A., Saadah, L. M., Al-Omari, M. A., Al-Oudat, Z. A., Nazzal, M. S., El-Beshari, M. Y., Al-Zaabi, A. A., & Alnuaimi, Y. I. (2013). Management options of chronic low back pain. A randomized blinded clinical trial. *Neurosciences (Riyadh)*, 18(2), 152-159.
- Niemisto, L., Lahtinen-Suopanki, T., Rissanen, P., Lindgren, K. A., Sarna, S., & Hurri, H. (2003). A randomized trial of combined manipulation, stabilizing exercises, and physician consultation compared to physician consultation alone for chronic low back pain. *Spine*, 28(19), 2185-2191.
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1097/01.BRS.0000085096.62603.61>
- O'Sullivan, P. B., Caneiro, J., O'Keeffe, M., Smith, A., Dankaerts, W., Fersum, K., & O'Sullivan, K. (2018). Cognitive functional therapy: an integrated behavioral approach for the targeted management of disabling low back pain. *Physical therapy*, 98(5), 408-423.

- Owen, P. J., Miller, C. T., Rantalainen, T., Simson, K. J., Connell, D., Hahne, A. J., Trudel, G., Ford, J. J., & Belavy, D. L. (2020). Exercise for the intervertebral disc: a 6-month randomised controlled trial in chronic low back pain. *European Spine Journal*, 29(8), 1887-1899. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1007/s00586-020-06379-7>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., & Brennan, S. E. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *bmj*, 372.
- Parsons, S., Ingram, M., Clarke-Cornwell, A., & Symmons, D. (2011). A Heavy Burden: the occurrence and impact of musculoskeletal conditions in the United Kingdom today.
- Pasquier, M., Young, J. J., Lardon, A., & Descarreaux, M. (2022). Factors associated with clinical responses to spinal manipulation in patients with non-specific thoracic back pain: a prospective cohort study. *Frontiers in Pain Research*, 2, 742119.
- PEDRO. (1999). PEDro Scale. <https://pedro.org.au/english/resources/pedro-scale/>
- Peek, A. L., Miller, C., & Heneghan, N. R. (2015). Thoracic manual therapy in the management of non-specific shoulder pain: a systematic review. *Journal of Manual & Manipulative Therapy*, 23(4), 176-187.
- Pickar, J. G., & Bolton, P. S. (2012). Spinal manipulative therapy and somatosensory activation. *Journal of electromyography and kinesiology*, 22(5), 785-794.
- Pollock, A., & Berge, E. (2018). How to do a systematic review. *International Journal of Stroke*, 13(2), 138-156.
- PRISMA. (2021). Welcome to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website!
- Rainville, J., Hartigan, C., Jouve, C., & Martinez, E. (2004). The influence of intense exercise-based physical therapy program on back pain anticipated before and induced by physical activities. *The Spine Journal*, 4(2), 176-183.
- Rasmussen, J., Laetgaard, J., Lindecrona, A. L., Qvistgaard, E., & Bliddal, H. (2008). Manipulation does not add to the effect of extension exercises in chronic low-back pain (LBP). A randomized, controlled, double blind study. *Joint Bone Spine*, 75(6), 708-713. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.12.011>
- Rubinstein, S. M., De Zoete, A., Van Middelkoop, M., Assendelft, W. J., De Boer, M. R., & Van Tulder, M. W. (2019). Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *bmj*, 364.
- Saracoglu, I., Arik, M. I., Afsar, E., & Gokpinar, H. H. (2022). The effectiveness of pain neuroscience education combined with manual therapy and home exercise for chronic low back pain: A single-blind randomized controlled trial. *Physiotherapy Theory and Practice*, 38(7), 868-878. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1080/09593985.2020.1809046>
- Sauerland, S., & Seiler, C. M. (2005). Role of systematic reviews and meta-analysis in evidence-based medicine. *World journal of surgery*, 29, 582-587.
- Schulz, C., Evans, R., Maiers, M., Schulz, K., Leininger, B., & Bronfort, G. (2019). Spinal manipulative therapy and exercise for older adults with chronic low back pain: A randomized clinical trial. *Chiropractic and Manual Therapies*, 27(1), 21. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1186/s12998-019-0243-1>
- Simsek, S., & Yagci, N. (2019). Efficacy of Mulligan mobilisation technique in chronic non-specific low back pain. *Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation*, 30(2), S110. http://www.turkjphysiotherrehabil.org/Assets/Upload/Dergi/fttr_302-pdf19092019041454.pdf
- <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed20&NEWS=N&AN=631084438> (Kronik non-spesifik bel agrisinde Mulligan mobilizasyon yonteminin etkinligi

- 7th National Physiotherapy and Rehabilitation Congress. Ankara Turkey.)
- Sjøgren, P., Grønæk, M., Peuckmann, V., & Ekholm, O. (2010). A population-based cohort study on chronic pain: the role of opioids. *The Clinical journal of pain*, 26(9), 763-769.
- Sluka, K. A., Frey-Law, L., & Bement, M. H. (2018). Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *pain*, 159, S91-S97.
- Sluka, K. A., Law, L. F., & Bement, M. H. (2018). Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain*, 159(Suppl 1), S91.
- Smith, A. R. (2007). Manual therapy: The historical, current, and future role in the treatment of pain. *ScientificWorldJournal*, 7, 109-120. <https://doi.org/10.1100/tsw.2007.14>
- Solomito, M. J., Kia, C., & Makanji, H. (2024). The Minimal Clinically Important Difference for the Oswestry Disability Index Substantially Varies Based on Calculation Method: Implications to Value Based Care. *Spine*, 10.1097.
- Sterne, J. A., Sutton, A. J., Ioannidis, J. P., Terrin, N., Jones, D. R., Lau, J., Carpenter, J., Rücker, G., Harbord, R. M., & Schmid, C. H. (2011). Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *bmj*, 343.
- Tagliaferri, S. D., Miller, C. T., Ford, J. J., Hahne, A. J., Main, L. C., Rantalainen, T., Connell, D. A., Simson, K. J., Owen, P. J., & Belavy, D. L. (2020). Randomized trial of general strength and conditioning versus motor control and manual therapy for chronic low back pain on physical and self-report outcomes. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1-16. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.3390/jcm9061726>
- Tawfik, G. M., Dila, K. A. S., Mohamed, M. Y. F., Tam, D. N. H., Kien, N. D., Ahmed, A. M., & Huy, N. T. (2019). A step by step guide for conducting a systematic review and meta-analysis with simulation data. *Tropical medicine and health*, 47, 1-9.
- Testa, M., & Rossetini, G. (2016). Enhance placebo, avoid nocebo: How contextual factors affect physiotherapy outcomes. *Manual therapy*, 24, 65-74.
- Teychenne, M., Lamb, K. E., Main, L., Miller, C., Hahne, A., Ford, J., Rosenbaum, S., & Belavy, D. (2019). General strength and conditioning versus motor control with manual therapy for improving depressive symptoms in chronic low back pain: A randomised feasibility trial. *PLoS One*, 14(8), e0220442. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0220442>
- Tiemann, L., May, E. S., Postorino, M., Schulz, E., Nickel, M. M., Bingel, U., & Ploner, M. (2015). Differential neurophysiological correlates of bottom-up and top-down modulations of pain. *Pain*, 156(2), 289-296.
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., & First, M. B. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 160(1), 19-27.
- Underwood, M. (2004). United Kingdom back pain exercise and manipulation (UK BEAM) randomised trial: Effectiveness of physical treatments for back pain in primary care. *British Medical Journal*, 329(7479), 1377-1381. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38282.669225.AE>
- Underwood, M. R., Barnett, A. G., & Vickers, M. R. (1999). Evaluation of two time-specific back pain outcome measures. *Spine*, 24(11), 1104-1112.
- Unsworth, A., Dowson, D., & Wright, V. (1971). 'Cracking joints'. A bioengineering study of cavitation in the metacarpophalangeal joint. *Annals of the rheumatic diseases*, 30(4), 348.
- Venegas-Rios, H., Ortiz, A., Santiago, D., Bayron, F., Singh, K., Bae, S., & Chen, S. (2011). Effectiveness of spinal manipulative therapy in patients from the worker's compensation system with chronic low back pain. *Physiotherapy (United Kingdom)*, 97(SUPPL. 1), eS1305-eS1306. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.physio.2011.04.002> (World Physical Therapy 2011. Amsterdam Netherlands.

(var.pagings.)

Vismara, L., Cimolin, V., Menegoni, F., Zaina, F., Galli, M., Negrini, S., Villa, V., & Capodaglio, P. (2012). Osteopathic manipulative treatment in obese patients with chronic low back pain: A pilot study. *Manual therapy*, 17(5), 451-455.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.math.2012.05.002>

Wertli, M. M., Burgstaller, J. M., Weiser, S., Steurer, J., Kofmehl, R., & Held, U. (2014). Influence of catastrophizing on treatment outcome in patients with nonspecific low back pain: a systematic review. *Spine*, 39(3), 263-273.

Yamato, T. P., Maher, C., Koes, B., & Moseley, A. (2017). The PEDro scale had acceptably high convergent validity, construct validity, and interrater reliability in evaluating methodological quality of pharmaceutical trials. *Journal of clinical epidemiology*, 86, 176-181.

York. (2022). *Prospero. International prospective register of systematic reviews.*

. <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>

Zaworski, K., & Latosiewicz, R. (2021). The effectiveness of manual therapy and proprioceptive neuromuscular facilitation compared to kinesiotherapy: a four-arm randomized controlled trial. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(2), 280-287.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06344-9>

Vedlegg

Vedlegg 1: Embase Søkehistorikk: (25.04.2024)

Søk nr.	Søkeord	Antall treff
1	exp backache/di [Diagnosis]	6947
2	Backache.ti. or Backache.ab. or Backache.kw.	3272
3	Back pain.ti. or Back pain.ab. or Back pain.kw.	87201
4	Lumbago.ti. or Lumbago.ab. or Lumbago.kw.	1890
5	Spinal pain.ti. or Spinal pain.ab. or Spinal pain.kw.	2987
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	95762
7	exp manipulative medicine/	45194
8	Manual therapy.ti. or Manual therapy.ab. or Manual therapy.kw.	4583
9	Mobilization.ti. or Mobilization.ab. or Mobilization.kw.	79270
10	Mobilisation.ti. or Mobilisation.ab. or Mobilisation.kw.	10972
11	Manipulation.ti. or Manipulation.ab. or Manipulation.kw.	143943
12	Massage.ti. or Massage.ab. or Massage.kw.	16268
13	Traction.ti. or Traction.ab. or Traction.kw.	32027
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	307391
15	exp randomized controlled trial/	820744
16	Randomized.ti. or Randomized.ab. or Randomized.kw.	100713
17	Randomised.ti. or Randomised.ab. or Randomised.kw.	200484
18	15 or 16 or 17	1421934
19	6 and 14 and 18	1480