

Übersichtsarbeiten

Pharmakotherapie bei chronischen Rückenschmerzen

Pharmacotherapy for chronic low back pain

Zusammenfassung

Chronischen Rückenschmerzen sind häufig und schwer zu behandeln. Die Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerzen empfiehlt eine multimodale Therapie mit Schwerpunkt auf nichtpharmakologisch Maßnahmen. Die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pharmakotherapien insbesondere in der Langzeitverordnung ist gering. Dies macht ein regelmäßiges Monitoring und eine individualisierte Entscheidungsfindung über den Nutzen und die Risiken mit den Patienten notwendig. Empfohlen werden Nichtsteroidale Antirheumatika und bei unzureichender Wirkung ein Therapieversuch mit einem Opioid. Die Behandlung mit Antidepressiva wird nur bei nachgewiesener depressiver Komorbidität empfohlen.

Chenot, J.-F.

Abstract

Chronic low back pain is common and difficult to treat. The national guideline for managing low back pain recommends multimodal therapy with emphasise on non-pharmacological interventions. Evidence for effectiveness and safety of pharmacotherapy, especially for long term treatment, is limited. Therefore continuous monitoring and an individualised decision making about benefits and harms with patients is necessary. Non-steroidal anti-inflammatory drugs or opioids, in case of limited effectiveness, are recommended. Antidepressants should only be used if presence of comorbid depression is established.

Chronische Rückenschmerzen sind definiert als Schmerzen im Bereich des Rückens über zwölf Wochen (1). Diese pragmatische Definition reflektiert nicht die Praxis, in der viele Menschen rezidivierende Rückenschmerzen oder chronische Schmerzen mit fluktuierender Intensität und funktioneller Beeinträchtigung haben. In Bevölkerungssurveys in Deutschland geben ca. 10 % der Bevölkerung chronische Rückenschmerzen an (2;3). Dabei muss beachtet werden, dass nicht alle Menschen mit chronischen Rückenschmerzen für diese professionelle Hilfe suchen und damit zu Schmerzpatienten werden. Chronische Schmerzen sind schwer zu behandeln und die meisten Maßnahmen haben nur eine geringe Effektivität. Ein Review im Auftrag des *American College of Physicians* (ACP) hat erstmals systematisch die Effektstärke auf Schmerzen und Funktionseinschränkung untersucht und fand fast nur geringe Effekte (4;5) (Tabelle 1 und 2). Monomodale Ansätze, wie nur Pharmakotherapie, sind bei chronischen Schmerzen wenig erfolgversprechend. Es besteht ein Konsens, dass multimodale Ansätze am ehesten geeignet sind, chronische Schmerzen

Tabelle 1: Bewertung der Effekte bei Übertragung der Effekte auf Schmerz oder Funktionsbeeinträchtigung als absolute Verbesserung auf einer Skala von 0–100 nach ACP (4)

	gering	moderat	bedeutend
Schmerz	5–10	> 10–20	> 20
Funktion	5–10	> 10–20	> 20

Tabelle 2: Effektstärke von Medikamenten bei chronischen Rückenschmerzen, modifiziert nach ACP (4)

Medikamentengruppe	Schmerzen			Funktionseinschränkung		
	Effektstärke	Evidenz	Evidenzstärke	Effektstärke	Evidenz	Evidenzstärke
nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)	gering bis moderat	1 SR (4 RCTs), 2 RCTs	moderat	keine bis gering	4 RCTs	niedrig
starke Opiode	gering	1 SR (6 RCTs), 2 RCTs	niedrig-moderat	gering	1 SR (6 RCTs), 2 RCTs	moderat
Tramadol	moderat	1 SR (5 RCTs), 2 RCTs	moderat	gering	1 SR (5 RCTs), 2 RCTs	ungenügend
Muskelrelaxanzien	nicht abschätzbar	1 SR (2 RCTs)	moderat	–	–	–
Tetrazepam	keine Besserung	1 SR (2 RCTs)	niedrig	–	–	–
nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer (z. B. Amitriptylin)	kein Effekt	1 SR (4 RCTs)	moderat	kein Effekt	1 SR (4 RCTs)	niedrig
selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer	kein Effekt	1 SR (3 RCTs)	moderat	–	–	–
Duloxetin	gering	3 RCTs	moderat	gering	3 RCTs	moderat
Gabapentin / Pregabalin	nicht abschätzbar	2 RCTs	ungenügend	nicht abschätzbar	2 RCTs	ungenügend

SR: systematic review (systematisches Review), RCT: randomised controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie).

und dadurch bedingte Funktionseinschränkungen zu verbessern (1). Die Erfolgsraten, gemessen am Kriterium Arbeitsfähigkeit, liegen hier bei ca. 50 %.

Trotzdem wird vielen Patienten mit chronischen Rückenschmerzen nur eine Pharmakotherapie angeboten. Es gibt zum Teil elaborierte pathophysiologische Vorstellungen zur Genese chronischer Rückenschmerzen und darauf basierende spezifische Medikationsempfehlungen (6). Weder die Fähigkeit der Differenzierung von Subtypen von Rückenschmerzen noch der klinische Nutzen einer darauf basierenden Therapieauswahl ist bisher belegt worden. Viele der empfohlenen Medikamente sind obsolet und grundsätzlich ist die jeweilige Zulassung zu beachten.

Nichtopioide Schmerzmittel

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

NSAR sind die wichtigste und am häufigsten verordnete Medikamentengruppe bei Rückenschmerzen, doch die nachgewiesene Wirksamkeit ist nur gering (Tabelle 2) (4;7-9). Die Qualität der Studien ist schwach und die Übersichtsarbeiten betonen die Abwägung von Nutzen und Risiken. Es gibt keine Hinweise, dass ein bestimmtes NSAR wirksamer als andere ist (9). Neben den gastrotoxischen Nebenwirkungen ist ihr Einsatz bei eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/min) bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure oder oralen Antikoagulanzen problematisch (10). Nicht nur bei selektiven COX-Hemmern, sondern auch bei NSAR werden kardiotoxische Nebenwirkungen angenommen (11). Ob Naproxen wirklich kardiovaskuläre Vorteile gegenüber anderen NSAR oder Coxiben hat, ist unsicher.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure zur Thrombozytenaggregationshemmung sollte diese zwei Stunden vor Einnahme eines NSAR eingenommen werden, um eine Konkurrenz um die Plättchencyclooxygenase zu vermeiden. Auch wenn es formal keine Beschränkung der Einnahmedauer gibt, sind NSAR aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils für eine Dauertherapie bei chronischen Schmerzen wenig geeignet. Lediglich bei Spondylarthropathien wird eine Dauereinnahme empfohlen (12). In der Praxis nehmen die meisten Patienten NSAR vor allen bei Bedarf, eine Dauereinnahme ist bei Rückenschmerzen relativ selten. Der Einsatz als Bedarfsmedikation bei Exazerbation chronischer Rückenschmerzen erscheint vertretbar.

Coxibe

Im Vergleich zu Placebo oder Paracetamol zeigen Coxibe geringe Effekte bei chronischen Rückenschmerzen (13-15). Keine Studie ging länger als 24 Wochen. Direkte Vergleiche zwischen Coxiben und NSAR zeigten keinen Unterschied in der Wirksamkeit. Beim Einsatz von Coxiben müssen die Kontraindikationen beachtet werden, insbesondere eine nachgewiesene koronare Herzkrankheit (KHK) oder erhöhtes Risiko für eine KHK werden in der Packungsbeilage als Kontraindikation bewertet, auch wenn neue Metaanalysen nur bei Rofecoxib ein erhöhtes Risiko bestätigen (12).

Paracetamol

Basierend auf Analogschlüssen bei anderen muskuloskelettalen Schmerzen wurde Paracetamol als Behandlungsoption empfohlen. Paracetamol wird nach mehreren negativen placebokontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei Kreuzschmerzen nun als unwirksam eingestuft und darum nicht mehr empfohlen (NVL-Empfehlung 6-7) (16).

Metamizol

Metamizol ist unspezifisch zur Behandlung von Schmerzen zugelassen ohne eine zeitliche Begrenzung. Zur Wirksamkeit bei akuten Rückenschmerzen liegt nur eine ältere Studie mit obsoletter i.m. Applikation bei akuten Rückenschmerzen vor (17), zu chronischen Rückenschmerzen gibt es keine Studien. Trotz der mangelnden Evidenz hat die NVL Metamizol eine optionale Empfehlung gegeben bei Kontraindikationen gegen NSAR oder Coxibe (Empfehlung NVL 6-6). Für die Anwendung sprechen, dass Metamizol z. B. bei oraler Antikoagulation einsetzbar und dass keine Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion notwendig ist. Eine deutsche Arbeitsgruppe sieht aber Hinweise auf eine Abschwächung der Wirkung von ASS durch Metamizol (18;19). Diese Hinweise bedürfen aber der Kontrolle durch größere klinische Studien. Eine seltene, aber gefürchtete Nebenwirkung ist die Agranulozytose, die auch nach längerer Einnahme auftreten kann, weswegen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft bei Langzeitanwendung eine regelmäßige Kontrolle des Blutbilds empfiehlt (20). Es werden aber keine konkreten Kontrollintervalle genannt. Gegen eine Dauertherapie spricht die kurze Halbwertszeit von ca. drei bis vier Stunden.

Opioide

Opioide werden mittlerweile hauptsächlich für Nichttumorschmerzen verordnet. Sie werden meist als letzter Strohhalm eingesetzt. Im Rahmen der Entwicklung der sog. LONTS-Leitlinie wurde deutlich, wie schlecht die Datenlage zu Wirkung und Sicherheit bei Langzeiteinnahme von Opioiden ist (21). Der Nutzen der Opioide bei chronischen Rückenschmerzen wird zunehmend kritisch gesehen. Neben der nur als gering eingeschätzten Wirkung sind Nebenwirkungen (Übelkeit, Verstopfung) und das Abhängigkeitspotenzial die wichtigsten Gründe gegen sie. Die NVL empfiehlt Opioide im Sinne eines Behandlungsversuchs, wenn Nichtopioide keine ausreichende Wirkung haben (NVL-Empfehlung 6-9). Es werden eine zeitliche Begrenzung auf vier bis zwölf Wochen und eine regelmäßige Reevaluation explizit empfohlen (NVL-Empfehlung 6-10 und 11). Die meisten Studien zu Opioiden bei chronischen Rückenschmerzen hatten nur eine kurze Dauer von vier bis zu zwölf Wochen. Langzeitstudien fehlen bisher. In systematischen Übersichtsarbeiten zu Opioiden bei chronischem Kreuzschmerz im Vergleich zu Placebo waren diese dem Placebo überlegen, aber wurden häufiger nicht gut vertragen. Sichere Aussagen zu schweren unerwünschten Wirkungen lassen sich aufgrund der Studiengrößen nicht machen (4;22;23). Nur bei nachweislichen Effekten wird eine längerfristige Therapie empfohlen (NVL-Empfehlung 6-12). Ältere Reviews sahen keinen oder nur einen geringen gesicherten Nutznachweis von Opioiden bei chronischen Rückenschmerzen (7;24). In einer nach Abschluss der Recherchen für die NVL erschienenen Metaanalyse wird kein ausreichender Wirksamkeitsnachweis für Opioide bei Rückenschmerzen gesehen (25). Das reflektiert teilweise höhere Anforderungen an die Studienqualität für den Nutznachweis. Das ACP-Review basierend auf 14 Studien bewertete Tramadol als moderat wirksam zu Schmerzreduktion (4). Ein älteres Review von drei Studien, das nur eine Studie aus dem ACP-Review umfasste, sah nur geringe, statistisch nicht signifikante Effekte auf Schmerzen (26).

Tapentadol ist ein Opioid, das neben seiner Wirkung auf Morphinrezeptoren auch als Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (NRI) wirkt, wie auch Tramadol. Es ist geringfügig besser als Placebo bei der Linderung chronischer Rückenschmerzen (27). Es soll etwas weniger Verstopfung machen. Wegen dieser zusätzlichen NRI soll Tapentadol insbesondere bei gleichzeitiger neuropathischer Schmerzkomponente wirksamer sein als andere Opioide. Die Studie dazu war nicht verblindet (28). Für eine Bevorzugung dieses Opioids gibt es keine ausreichenden Belege (29).

Muskelrelaxanzien

Die Hypothese, dass Muskelverspannungen bei Rückenschmerzen eine große Rolle spielen, ist populär. Eine systematische Übersichtsarbeit sieht zwar eine Wirksamkeit bei Muskelrelaxanzien, diese lässt sich aber nicht auf die Versorgung in Deutschland übertragen, da sie zum großen Teil auf in Deutschland nicht zugelassenen Substanzen basiert (30); speziell zu chronischen Rückenschmerzen wurden keine Studien gefunden (7). Die NVL macht eine negative Empfehlung zu Muskelrelaxanzien bei akuten und chronischen Rückenschmerzen (NVL-Empfehlung 6-16 und 17). Zur Langzeitbehandlung (> 30 Tage) muskuloskelettaler Schmerzen sind nur die Muskelrelaxanzien Tizanidin und Pridinol zu-

gelassen. Da es keine veröffentlichten kontrollierten Studien zur Wirksamkeit bei chronischen Rückenschmerzen gibt, sind die Substanzen im Review nicht berücksichtigt. Wegen mangelnden Wirkungsnachweises macht die NVL eine gesonderte Negativempfehlung für Flupirtin. Die Anwendung wurde wegen Hepatotoxizität auf zwei Wochen begrenzt und ist daher für chronische Schmerzen kaum geeignet. Weil die zeitliche Therapiebegrenzung nicht eingehalten wurde, erfolgte 2018 die Marktrücknahme. Die Zulassung des Benzodiazepins Tetrazepam ruht zurzeit.

Antiepileptische Medikamente

Schon länger wird bei chronischen Rückenschmerzen neben der nozizeptiven eine neuropathische Komponente postuliert. Diese wird auch als „mixed pain“ bezeichnet. Daher liegt es nah, dass neuropathische Therapieansätze bei chronischen Rückenschmerzen effektiv sein könnten. Die Grundlagen für klinische Konsequenzen auf dieser Annahme sind aber noch unzureichend (31). Die NVL macht deshalb eine Negativempfehlung für Gabapentin, Pregabalin, Topiramaten und Carbamazepin (NVL-Empfehlung 6-20) wegen mangelnder Evidenz. Diese Einschätzung wurde durch eine nach dem Recherchezeitraum erschienene negative randomisierte kontrollierte Studie zur Wirksamkeit von Pregabalin bei chronischen Rückenschmerzen mit radikulärer Reizung (32) und eine systematische Übersichtsarbeit (33) bestätigt. Diese Übersicht bestätigt auch den klinischen Eindruck einer hohen Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie Schwindel, Müdigkeit und Sehstörungen. Pregabalin hat ein Abhängigkeits- und Missbrauchspotenzial (34).

Antidepressiva

Die in der Vergangenheit empfohlene Verordnung von NSMRI (nichtselektive Monoamin-Wiederaufnahmehemmer), wie z. B. Amitriptylin als Koanalgetikum bei chronischen Schmerzen, unabhängig vom Vorliegen einer Depression, gilt heute als obsolet (NVL-Empfehlung 6-18) (35). Eine Behandlung mit einem Antidepressivum wird nur bei einer nachgewiesenen Depression empfohlen (NVL-Empfehlung 6-19). Eine Depression ist sowohl ein Risikofaktor als auch eine mögliche Folge chronischer Schmerzen. Wird eine begleitende Depression diagnostiziert, gibt es keine ausreichende Grundlage für eine Präferenz für NSMRI oder SSNRI (Selektive Serotonin-/Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer) wie z. B. Duloxetin (36) gegenüber Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (7).

Prinzipien bei der Pharmakotherapie chronischer Rückenschmerzen

Die NVL macht, orientiert an der LONTS, konkrete Empfehlungen für die Opioidtherapie bei Rückenschmerzen. Diese lassen sich modifiziert auf die gesamte Pharmakotherapie von chronischen Rückenschmerzen erweitern. Dazu gehören:

- Schmerzmessung und Dokumentation bei Beginn der Therapie entweder mit einer numerischen Ratingskala oder einer visuellen Analogskala
- Festlegung eines (realistischen) Therapieziels
- regelmäßiges Überprüfen des Erreichens des Therapieziels, Dosisanpassung und Kontrolle auf Vorliegen von Nebenwirkungen

- Auslassversuch planen
- Therapieabbruch bei Nichterreichen des Therapieziels trotz Dosisanpassung
- Kombination mit nichtpharmakologischen Maßnahmen, insbesondere körperliche Aktivität
- Mitberücksichtigung psychosozialer Faktoren
- NSAR, Coxibe, Metamizol können als Bedarfsmedikamente für Schmerzspitzen eingesetzt werden.
- Gastrotoxizität und Kardiotoxizität sollten bei der Verordnung erwogen und durch Komedikation oder geeignete Einnahmeschema minimiert werden.
- Opioide sind Medikamente der zweiten Wahl, wenn NSAR, Coxibe, Metamizol unzureichend helfen oder nicht vertragen werden.
- Opioide sollten nicht als Bedarfsmedikation eingesetzt werden.
- Antidepressiva sollten nur bei einer Depression verordnet werden.

Fazit für die Praxis

Die Pharmakotherapie spielt bei der Therapie chronischer Rückenschmerzen nur eine untergeordnete Rolle. Die Evidenzlage zur Wirksamkeit und Sicherheit insbesondere in der Langzeitverordnung ist gering. Dies

macht ein regelmäßiges Monitoring und eine individualisierte Entscheidungsfindung über den Nutzen und die Risiken mit den Patienten notwendig.

Literatur

- 1 Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien: Nationale VersorgungsLeitlinie Kreuzschmerzen. 2. Auflage 2017: <http://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/kreuzschmerz/kreuzschmerz-2aufl-vers1-lang.pdf>. Letzter Zugriff: 14. November 2018.
- 2 Schmidt CO, Raspe H, Pflugsten M et al.: Back pain in the German adult population: prevalence, severity, and socio-demographic correlates in a multiregional survey. *Spine* 2007; 32: 2005-2011.
- 3 Neuhauser H, Ellert U, Ziese T: Chronische Rückenschmerzen in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland 2002/2003: Prävalenz und besonders betroffene Bevölkerungsgruppen. *Gesundheitswesen* 2005; 67: 685-693.
- 4 Chou R, Deyo R, Friedly J et al.: Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166: 480-492.
- 5 Chou R, Deyo R, Friedly J et al.: Nonpharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166: 493-505.
- 6 Strohmeier M. [IGOST guideline for pharmacotherapy of low back pain]. *MMW Fortschr Med* 2010; 152: 44-46.
- 7 Kuijpers T, van Middelkoop M, Rubinstein SM et al.: A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain. *Eur Spine J* 2011; 20: 40-50.
- 8 Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 10: CD012382.
- 9 Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 2: CD012087.
- 10 Nderitu P, Doos L, Jones PW et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Fam Pract* 2013; 30: 247-255.
- 11 Gunter BR, Butler KA, Wallace RL et al.: Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 27-38.
- 12 Kiltz U, Sieper J, Kellner H et al.; Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie: DGRh-S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen – 8.4 Medikamentöse Therapie, 8.5 Evaluation des Therapieerfolgs medikamentöser Maßnahmen. *Z Rheumatol* 2014; 73 (Suppl. 2): 78-96.
- 13 Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR et al.; Etoricoxib Protocol 042 Study Group: Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability – a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003; 4: 307-315.
- 14 Pallay RM, Seger W, Adler JL et al.: Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 257-266.
- 15 Bedaiwi MK, Sari I, Wallis D et al.: Clinical efficacy of celecoxib compared to acetaminophen in chronic nonspecific low back pain: results of a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2016; 68: 845-852.

(Zitate 16–36 siehe folgende Seite.)

Interessenkonflikte

Der Autor war Vertreter für die DEGAM bei der NVL und Sachverständiger für das DMP chronischer Rückenschmerz beim Gemeinsamen Bundesausschuss und hat für Beratungstätigkeiten im Bereich Rückenschmerzen vom AOK-Bundesverband, und der Bertelsmann-Stiftung Honorare erhalten.

Prof. Dr. med. Jean-François Chenot, Greifswald
jchenot@uni-greifswald.de

- 16 Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML et al.: Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; Issue 6: CD012230.
- 17 Babej-Dölle R, Freytag S, Eckmeyer J et al.: Parenteral dipyrrone versus diclofenac and placebo in patients with acute lumbago or sciatic pain: randomized observer-blind multicenter study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 204-209.
- 18 Achilles A, Mohring A, Dannenberg L et al.: Analgesic medication with dipyrrone in patients with coronary artery disease: relation to MACCE. *Int J Cardiol* 2017; 236: 76-81.
- 19 Dannenberg L, Erschoff V, Bönner F et al.: Dipyrrone co-medication in a. spirin treated stroke patients impairs outcome. *Vascul Pharmacol* 2016; 87: 66-69.
- 20 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Agranulozytose nach Einnahme von Metamizol. *AkdÄ Drug Safety Mail* 2017-37 vom 15. November 2017.
- 21 Deutsche Schmerzgesellschaft: Langzeitanwendung von Opioiden zur Behandlung bei nicht tumorbedingten Schmerzen – „LONTS“: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/145-003.html> (letzter Zugriff: 14. November 2018). AWMF-Register Nr. 145/003; Stand: 29. September 2014.
- 22 Petzke F, Welsch P, Klose P et al.: Opioid bei chronischem Kreuzschmerz. Systematische Übersicht und Metaanalyse der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit in randomisierten, placebokontrollierten Studien über mindestens 4 Wochen. *Schmerz* 2015; 29: 60-72.
- 23 Chaparro LE, Furlan AD, Deshpande A et al.: Opioids compared to placebo or other treatments for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 8: CD004959.
- 24 Deshpande A, Furlan A, Mailis-Gagnon A et al.: Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 3: CD004959. Update: *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 8: CD004959.
- 25 Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA et al.: Efficacy, tolerability, and dose-dependent effects of opioid analgesics for low back pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 958-968.
- 26 Chung JW, Zeng Y, Wong TK: Drug therapy for the treatment of chronic nonspecific low back pain: systematic review and meta-analysis. *Pain Physician* 2013; 16: E685-704.
- 27 Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al.: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled Phase III study. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 1787-1804.
- 28 Baron R, Kern U, Müller M et al.: Effectiveness and tolerability of a moderate dose of tapentadol prolonged release for managing severe, chronic low back pain with a neuropathic component: an open-label continuation arm of a randomized phase 3b study. *Pain Pract* 2015; 15: 471-486.
- 29 Santos J, Alarcão J, Fareleira F et al.: Tapentadol for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; Issue 5: CD009923.
- 30 Abdel Shaheed C, Maher CG, Williams KA, McLachlan AJ: Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 2017; 21: 228-237.
- 31 Harrison SA, Stynes S, Dunn KM, Foster NE, Konstantinou K: Neuropathic pain in low back-related leg pain patients: what is the evidence of prevalence, characteristics, and prognosis in primary care? A systematic review of the literature. *J Pain* 2017; 18: 1295-1312.
- 32 Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ et al.: Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica. *N Engl J Med* 2017; 376: 1111-1120.
- 33 Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M et al.: Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2017; 14: e1002369.
- 34 Bonnet U, Scherbaum N: How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017; 27: 1185-1215.
- 35 Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW et al.: Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Issue 1: CD001703.
- 36 Schukro RP, Oehmke MJ, Geroldinger A et al.: Efficacy of duloxetine in chronic low back pain with a neuropathic component: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Anesthesiology* 2016; 124: 150-158.