

Chemonukleolyse und intradiskale Elektrotherapie

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 21a
ISSN online 1998-0469

Chemonukleolyse und intradiskale Elektrotherapie

Systematischer Review



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, Februar 2009

Institut für Health Technology Assessment
der Ludwig Boltzmann Gesellschaft

AutorInnen: Rosemarie Felder-Puig
Michael Gyimesi
Sabine Geiger-Gritsch

Literaturrecherche: Tarquin Mittermayr

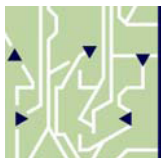
Wien, Februar 2009

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Operngasse 6/5, Stock, A-1010 Wien
<http://www.lbg.ac.at/de/lbg/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:



Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisongasse 7/20, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessments.

Die Decision Support Documents des LBI-HTA erscheinen ausschließlich online und werden der Öffentlichkeit über den Dokumentenserver „<http://eprints.hta.lbg.ac.at>“ zur Verfügung gestellt.

Decision Support Document Nr. 21a
ISSN online 1998-0469

<http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/dsd.html>

© 2009 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Inhalt	3
1 Chemonukleolyse und intradiskale Elektrotherapie	5
1.1 Hintergrund	5
1.2 Beschreibung der Leistungen	5
1.3 Indikation und therapeutisches Ziel	6
1.4 Kosten	6
2 Literatursuche und -auswahl	7
2.1 Fragestellung	7
2.2 Einschlusskriterien	7
2.3 Literatursuche	7
2.4 Literaturauswahl	9
3 Beurteilung der Qualität der Studien.....	11
4 Datenextraktion.....	11
4.1 Darstellung der Studienergebnisse.....	11
4.2 Wirksamkeit.....	17
4.3 Sicherheit	19
5 Stärke der Evidenz	21
6 Diskussion.....	25
7 Empfehlung.....	27
8 Literaturverzeichnis.....	29
9 Englischsprachige Extraktionstabellen	33

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien.....	7
Tabelle 4.1-1: Darstellung der Ergebnisse aus systematischen Reviews zur Chemonukleolyse mit Chymopapain oder Kollagenase	12
Tabelle 4.1-2: Darstellung der Ergebnisse aus kontrollierten Studien für die O ₂ O ₃ -Nukleolyse	13
Tabelle 4.1-3: Darstellung der Ergebnisse aus systematischen Reviews zur intradiskalen Elektrotherapie (IDET).....	14
Tabelle 4.1-4: Darstellung der Ergebnisse aus kontrollierten Studien zur intradiskalen Elektrotherapie (IDET).....	16
Tabelle 5-1: Evidenzprofil – Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der Chemonukleolyse	22
Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der intradiskalen Elektrotherapie (IDET).....	23
Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage	27
Table 9-1: Results of systematic reviews on chemonucleolysis using chymopapain or collagenase.....	33
Table 9-2: Results of controlled studies on O ₂ O ₃ -nucleolysis	34
Table 9-3: Results of systematic reviews on intradiscal electrothermal therapy (IDET).....	35
Table 9-4: Results of controlled studies on intradiscal electrothermal therapy (IDET).....	36

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree)	9
---	---

1 Chemonukleolyse und intradiskale Elektrotherapie

1.1 Hintergrund

Wenn konservative Maßnahmen zur Behandlung von Rückenbeschwerden nicht zum gewünschten Erfolg führen, stellt sich die Frage einer operativen Intervention. Aus dem Wunsch der Minimierung des Operationstraumas durch die Wahl eines möglichst kleinen Zugangsweges entwickelten sich zahlreiche minimal-invasive Verfahren [1]. Diese sollen eine schnellere Rehabilitation der PatientInnen, eine kürzere Verweildauer im Krankenhaus und eine damit verbundene Kosteneinsparung ermöglichen.

Zwei dieser Verfahren, die zur Behandlung von diskogenen Schmerzen eingesetzt werden – die Chemonukleolyse und die intradiskale Elektrotherapie – werden in diesem Assessment evaluiert.

**Minimal-invasive
Verfahren zur
Behandlung von
Rückenbeschwerden**

**Chemonukleolyse und
intradiskale
Elektrotherapie**

1.2 Beschreibung der Leistungen

Die Chemonukleolyse, die von *Smith* erstmals 1964 vorgestellt wurde [2], ist das älteste minimal-invasive Verfahren zur Behandlung einer symptomatischen Bandscheibenhernie. Unter Röntgenkontrolle wird eine lytische oder quelldruckmindernde Substanz in den Nucleus pulposus der betroffenen Bandscheibe injiziert [3]. Dadurch sollen sich intradiskaler osmotischer Druck und Flüssigkeitsansammlungen und damit auch die Kompressionen der Bandscheibe reduzieren.

Als Substanz wurde früher vorwiegend das Enzym Chymopapain, das zu einer Depolymerisation der Bandscheibenmatrix mit Spaltung von Glykosaminoglykanen aus Proteoglykanaggregaten führt [4], verwendet. Wegen möglicher allergischer Reaktionen und weil es keinen Hersteller mehr dafür gibt, ist Chymopapain aber nicht mehr erhältlich [5, 6]. Alternativ wurde z.B. das Enzym Kollagenase verwendet, dieses konnte sich aber wegen des höheren Preises nicht durchsetzen [3]. In europäischen Ländern kommt heute meist ein Ozon-Sauerstoff (O₂O₃)-Gemisch, dessen allergenisierende Potenz als eher gering eingestuft wird, zum Einsatz [3, 4, 6]. Das O₂O₃-Gemisch oxydiert die sauren Mukopolysaccharide im Nucleus pulposus, wodurch eine Dehydratation im Gallertkern einsetzt, das Volumen abnimmt und die Kompression der nervalen Strukturen reduziert werden soll.

Die intradiskale Elektrotherapie (IDET) wurde von *Saal & Saal* entwickelt und im Jahr 2000 erstmals publiziert [7]. Hierbei wird in die betroffene Bandscheibe uni- oder bilateral eine Thermospirale eingebracht, die über ca. 12 Minuten auf bis zu 90° erhitzt und dann weitere 4-5 Minuten auf dieser Temperatur gehalten wird. Durch die Thermokoagulation sollen einerseits lokale Nozizeptoren zerstört und andererseits durch die Kollagenschrumpfung der Anulus fibrosus stabilisiert werden [1, 4, 8].

Chemonukleolyse

**Nukleolyse mittels
Chymopapain,
Kollagenase oder eines
Ozon-Sauerstoff
(O₂O₃)-Gemisches**

**Intradiskale
Elektrotherapie (IDET)**

1.3 Indikation und therapeutisches Ziel

allgemeine Indikationen für beide Verfahren	Allgemein werden beide minimal-invasive Verfahren für die Therapie von Rückenschmerzen diskogenen Ursprungs, deren konservative Behandlung keinen Erfolg zeigte, empfohlen.
Spezifische Indikationen für den Einsatz der Chemonukleolyse	Die Chemonukleolyse kommt bei Bandscheibenhernien mit ausstrahlenden Schmerzen (radikulärer Symptomatik /Ischialgie) zum Einsatz. <i>Kim et al.</i> sowie <i>Muto et al.</i> nennen auf Basis von 3.000 bzw. 2.900 analysierten Fällen als wichtigste Voraussetzung für die Wahl des Verfahrens eine kritische Auswahl der PatientInnen, dabei sind speziell die folgenden Kriterien zu beachten [9, 10]: <ul style="list-style-type: none"> ✿ Der Beinschmerz sollte stärker sein als der Rückenschmerz. ✿ Es liegt ein positives Lasègue-Zeichen vor. ✿ Es besteht eine mittels Bildgebung nachgewiesene Bandscheibenhernie.
Spezifische Indikationen für den Einsatz der IDET	Indikationen für die IDET sind weniger klar definiert [4]. Sie wird als Alternative zur chirurgischen Fusionstherapie bei degenerativer Bandscheibenerkrankung, bei innerer Bandscheibenruptur (<i>internal disc disruption</i>) bzw. bei chronischen Kreuzschmerzen oder diskogenen Schmerzen beschrieben [1, 4-6, 8, 11]. Die äußere Bandscheibenkontur sollte erhalten sein und der Höhenverlust des Zwischenwirbelraums im seitlichen Röntgenbild max. 25% betragen.
Schmerzreduktion, Funktionsfähigkeit, Arbeitsfähigkeit	Bei beiden Verfahren steht für die PatientInnen die kurz- und langfristige Schmerzreduktion bzw. -freiheit im Mittelpunkt. Parallel dazu soll die Lebensqualität der PatientInnen verbessert und deren Funktions- und Arbeitsfähigkeit rasch wieder hergestellt werden.

1.4 Kosten

LKF-Punkte	Beide Interventionen sind im österreichischen Leistungskatalog mit 2.931 LKF-Punkten bewertet.
-------------------	--

2 Literatursuche und -auswahl

2.1 Fragestellung

Wie wirksam und sicher ist die Chemonukleolyse bei PatientInnen mit diskogenen Schmerzen in Bezug auf Schmerzreduktion, Verbesserung von Funktionalität und Lebensqualität und in Bezug auf die Vermeidung von Komplikationen im Vergleich zu Placebo oder anderen Therapieformen?

PIKO-Frage für die Chemonukleolyse

Wie wirksam und sicher ist die intradiskale Elektrotherapie bei PatientInnen mit diskogenen Schmerzen in Bezug auf Schmerzreduktion, Verbesserung von Funktionalität und Lebensqualität und in Bezug auf die Vermeidung von Komplikationen im Vergleich zu Placebo oder anderen Therapieformen?

PIKO-Frage für die intradiskale Elektrotherapie

2.2 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien für relevante Studien sind in Tabelle 2.2-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Studien

Tabelle 2.2-1: Einschlusskriterien

Population	PatientInnen mit diskogenen Schmerzen
Intervention	(1) Chemonukleolyse (2) Intradiskale Elektrotherapie (IDET)
Kontrollintervention	Placebo-Behandlung oder konservative Behandlung oder andere Therapie
Outcomes (Zielvariablen)	Schmerzminderung (z.B. gemäß VAS) Funktionalität (z.B. gemäß Oswestry Disability Index) Lebensqualität (z.B. gemäß SF-36) Arbeitsfähigkeit Unerwünschte Wirkungen / Komplikationen
Studiendesign	Systematische Reviews Kontrollierte Studien

2.3 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 10.01.2009 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✿ Medline via Ovid
- ✿ Embase via Ovid
- ✿ All EBM Reviews via Ovid
- ✿ HTA-Datenbank des CRD York
- ✿ NHS EED-Datenbank des CRD York

systematische Literatursuche in Datenbanken und Websites

Darüber hinaus wurde auf folgenden Websites nach Assessments gesucht:

- ✿ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
(<http://www.cadth.ca/index.php/en/home>)
- ✿ National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
(<http://www.hta.nhsweb.nhs.uk/>)
- ✿ NHS Institute for Health and Clinical Excellence
(<http://guidance.nice.org.uk/>)
- ✿ Comité d'Evaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques
(http://cedit.aphp.fr/index_pub.html)

**Literatursuche
eingeschränkt auf
Zeitraum 2003-2009**

Die Suche wurde auf den Zeitraum 2003-2009 eingeschränkt und in Medline auch auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingegrenzt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 92 bibliographische Zitate vor. Die genaue Suchstrategie kann auf Anfrage beim LBI-HTA angefordert werden.

**keine Hersteller-
informationen**

Es wurden keine Firmen wegen der Übermittlung aktueller Studiendaten kontaktiert.

**Ingesamt 126 Arbeiten
identifiziert**

Durch Handsuche wurden zusätzliche 34 Arbeiten identifiziert, was die Gesamtzahl der Treffer auf 126 erhöhte.

2.4 Literatúrauswahl

Insgesamt standen 126 Arbeiten für die Literatúrauswahl zur Verfügung. Die Literatur wurde von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abb. 2.4-1 dargestellt:

Literatúrauswahl

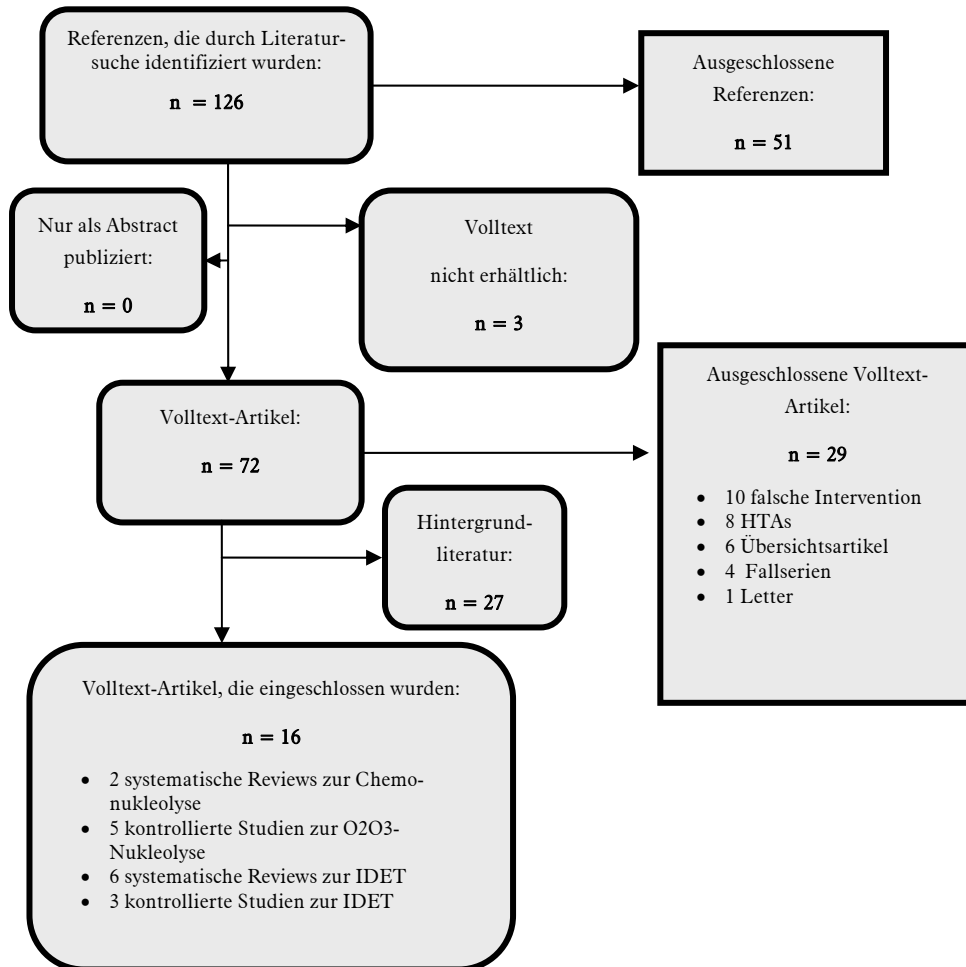


Abbildung 2.4-1: Darstellung des Auswahlprozesses (QUOROM tree)

3 Beurteilung der Qualität der Studien

Die Beurteilung der internen Validität der Studien erfolgte durch zwei WissenschaftlerInnen, unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Eine genaue Auflistung der Kriterien, die für die Beurteilung der internen Validität einzelner Studientypen verwendet wurden, ist im Internen Manual des LBI-HTA zu finden [12].

Qualitätsbeurteilung der Studien

4 Datenextraktion

Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt. Eine zweite, unabhängige Person überprüfte die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.

Datenextraktion

4.1 Darstellung der Studienergebnisse

Die Ergebnisse zur Chemonukleolyse sind in Tab. 4.1-1 und 4.1-2 dargestellt. Zur Intervention, bei der Chymopapain oder Kollagenase zum Einsatz kamen, konnten zwei systematische Reviews [13, 14], die die Ergebnisse aus kontrollierten Studien zusammenfassen, identifiziert werden. Publierte HTA-Berichte, wie z.B. [15], werden hier nicht dargestellt, da sie im Wesentlichen die Ergebnisse des in Tab. 4.1-1 präsentierten Cochrane-Reviews (Update aus 2007 [13], Erstfassung aus 1999 [16]) replizieren. Zur O₂O₃-Nukleolyse konnte kein systematisches Review gefunden werden. Die 5 identifizierten kontrollierten Studien zur O₂O₃-Nukleolyse [17-21], davon 2 RCTs, sind in Tab. 4.1-2 aufgelistet.

systematische Reviews und kontrollierte Studien zur Chemonukleolyse

Tabelle 4.1-1: Darstellung der Ergebnisse aus systematischen Reviews zur Chemonukleolyse mit Chymopapain oder Kollagenase

ErstautorIn Jahr [Ref]	Gibson 2007 [13]	Couto 2007 [14]
Land	Großbritannien	Brasilien
Fachdisziplin ErstautorIn	Orthopädie	Präventivmedizin
Sponsor	Cochrane Collaboration	Wissenschaftsfonds
Ausgewählte Studien/-typen	5 RCTs mit Kontrollintervention Plazebo (446 Pat.), 5 RCTs mit Kontrollintervention Diskektomie (680 Pat.), 1 RCT Chymopapain vs. Kollagenase (100 Pat.)	5 RCTs mit Kontrollintervention Plazebo (409 Pat.), 4 RCTs Chymopapain vs. Kollagenase (450 Pat.), 6 RCTs mit Kontrollintervention Diskektomie (751 Pat.), 6 Kohortenstudien mit Kontrollintervention Diskektomie (875 Pat.)
Studien publiziert im Zeitraum	1976-1992	1973-2001
Beobachtungsdauer	3 – 12 Monate	6 – 60 Monate
Wirksamkeit	<p>Klare Wirksamkeit von Chymopapain im Vergleich zu Plazebo: gepoolte OR = 0,24 (95% KI 0,12-0,49) für Outcome „no success“ gemäß Patientenurteil, 0,40 (95% KI 0,21-0,75) gemäß Arzturteil; weniger Zuweisungen zu Diskektomie nach Chemonukleolyse: gepoolte OR 0,41 (95% KI 0,25-0,68).</p> <p>Chemonukleolyse mit Chymopapain aber weniger wirksam als Diskektomie (gemischte Resultate); das Risiko eines Zweiteingriffs ist bei Chemonukleolyse größer als bei Diskektomie: gepoolte OR = 0,07 (95% KI 0,02-0,18).</p> <p>Chymopapain und Kollagenase gleich wirksam.</p>	<p>Klare Wirksamkeit von Chymopapain im Vergleich zu Plazebo: gepoolte RR = 1,51 (95% KI 1,27-1,80).</p> <p>Unterschiedliche Ergebnisse beim Vergleich Chemonukleolyse und Diskektomie, insgesamt Diskektomie wirksamer als Chemonukleolyse: gepoolte RR = 0,93 (95% KI 0,88-0,98)</p> <p>Kein Unterschied zwischen Chymopapain oder Kollagenase: gepoolte RR = 1,07 (95% KI 0,95-1,20).</p>
Komplikationen	NV	NV
Konklusio der AutorInnen	hohe Evidenz für Wirksamkeit der Chemonukleolyse; weniger invasiv als Diskektomie; die Substanz Chymopapain wird aber nicht mehr verwendet	Chemonukleolyse mit Chymopapain oder Kollagenase ist wirksam

NV = nicht verfügbar bzw. nicht dargestellt, Pat. = PatientInnen, OR = odds ratio, RR = risk ratio, KI = Konfidenzintervall

Tabelle 4.1-2: Darstellung der Ergebnisse aus kontrollierten Studien für die O₂O₃-Nukleolyse

ErstautorIn Jahr [Ref]	Andreula 2003 [17]	Paradiso 2005 [18]	Buric 2005 [19]	Bonetti 2005 [20]	Gallucci 2007 [21]
Land	Italien	Italien	Italien	Italien	Italien
Sponsor	NV	NV	NV	NV	akademisch
Fachrichtung ErstautorIn	Radiologie	Neurochirurgie	Wirbelsäulenchirurgie	Radiologie	Radiologie
Studientyp	prospektive Kohortenstudie	retrospektive Kohortenstudie	prospektive Kohortenstudie	RCT	RCT
Intervention (I)	O ₂ O ₃ -Nukleolyse	O ₂ O ₃ -Nukleolyse	O ₂ O ₃ -Nukleolyse	O ₂ O ₃ -Nukleolyse	O ₂ O ₃ -Nukleolyse mit intraforaminaler und intradiskaler Applikation von Kortikosteroiden und Lokalanästhetikum
Kontrollintervention (K)	O ₂ O ₃ -Nukleolyse und periganglionäre Applikation von Kortikosteroiden und Lokalanästhetikum	Mikrodiskektomie	Mikrodiskektomie	periradikuläre Applikation von Kortikosteroiden	intraforaminale und intradiskale Applikation von Kortikosteroiden und Lokalanästhetikum
Einschlusskriterien für PatientInnen	lumbale BS-Protrusion und Ischialgie; konservative Therapie über mind. 3 M. erfolglos; keine schwerwiegende neurologische Symptomatik	lumbale BS-Hernie; in beiden Gruppen ca. 67% Protrusion, 30% Prolaps und 3% Sequester	lumbaler BS-Prolaps; konservative Therapie über mind. 1 M. erfolglos; keine schwerwiegende neurologische Symptomatik	lumbale BS-Hernie (Bulging Disc, Protrusion oder Prolaps) und Ischialgie; keine bilateralen Schmerzen; keine schwerwiegende neurologische Symptomatik	lumbale BS-Hernie und Ischialgie; Schmerzen seit mind. 8 W., konservative Therapie über mind. 2 W. erfolglos; keine schwerwiegende neurologische Symptomatik
Patientenanzahl	I 300 vs. K 300	I 150 vs. K 150	I 30 vs. K 15	I 86 vs. K 80	I 82 vs. K 77
Patientenalter	20-80 J.	I: 33% < 30 J., 48% 30-60 J., 19% > 60 J. K: 30% < 30 J., 45% 30-60 J., 25% > 60 J.	Ø 45 J. (19-77 J.)	Ø 48 J. (26-72 J.)	I: Ø 40 J. K: Ø 41 J. (18-71 J.)
Drop-Out	I 0% vs. K 0%	I 0% vs. K 0%	I 7% vs. K 0%	I 0% vs. K 0%	I 0% vs. K 0%
Outcome nach...	½ Jahr	3 Jahren	1½ Jahren	½ Jahr	½ Jahr
Schmerzreduktion (% der PatientInnen bzw. Veränderung VAS-Score)	NV	I 79% vs. K 85%	I 90% vs. K 93% I Ø 4,4 vs. K Ø 4,1	NV	NV
Verbesserung Funktionalität (% der PatientInnen bzw. Veränderung Score)	I 70% vs. K 78%* (MacNab)	I 86% vs. K 87% (Bewegungsfähigkeit)	I 90% vs. K 87% I Ø 6,7 vs. K Ø 10,3 (Roland-Morris)	I 74% vs. K 58%* (MacNab)	I 74% vs. K 47%* (ODI)
Komplikationen	I 0% vs. K 1%	NV	NV	I 0% vs. K 0%	I 0% vs. K 0%

NV = nicht verfügbar bzw. nicht dargestellt, I = Intervention, K = Kontrollintervention; BS = Bandscheibe(n); J. = Jahr/e, M. = Monat/e, W. = Woche/n,

* = statistisch signifikanter Unterschied

Beschreibung Messinstrumente VAS, MacNab, Roland-Morris, ODI – siehe Text Kap. 4.2

Tabelle 4.1-3: Darstellung der Ergebnisse aus systematischen Reviews zur intradiskalen Elektrotherapie (IDET)

ErstautorIn Jahr [Ref]	Gibson 2005 [22]	Appleby 2006 [23]	Andersson 2006 [24]	Freeman 2006 [25]	Urrútia 2007 [26]	Derby 2008 [27]
Land	Großbritannien	USA	USA	Großbritannien	Spanien	USA
Fachdisziplin ErstautorIn	Orthopädie	Medizintechnik	Orthopädie	Orthopädie	Evidence-based Medicine	Anästhesie
Sponsor	Cochrane Collaboration	Smith & Nephew Inc.	Smith & Nephew Inc.	NV	Cochrane Collaboration	akademisch
Ausgewählte Studien/-typen	3 RCTs (149 Pat.)	17 großteils unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien	18 Studien; davon 2 RCTs (121 Pat.), 2 Kohortenstudien (53 Pat.), 11 unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien (350 Pat.), 3 Fallserien (164 Pat.)	16 großteils unkontrollierte Vorher-Nachher-Studien (635 Pat.); 2 RCTs (121 Pat.)	nur kontrollierte Studien, 2 nicht-randomisiert (95 Pat.), 2 randomisiert (121 Pat.)	3 RCTs (149 Pat.), 2 Kohortenstudien (95 Pat.), 20 Fallserien (1120 Pat.)
Studien publiziert im Zeitraum	2001-2005	2000-2004	2000-2005	2000-2005	2002-2005	2000-2006
Beobachtungsdauer	2 – 6 M.	6 – 34 M.	Ø 12 M. (3-28 M.)	7 – 34 M.	3 M., 6 M., 12 M., 24 M.	NV
Wirksamkeit						
nicht-randomisierte Studien	NV	meta-analytisch gepoolte Schmerzreduktion um 3 VAS-Scores bzw. 18 SF-36 Scores, Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit um 21 SF-36 Scores, Verbesserung im ODI um 7 Scores	Schmerzreduktion (VAS) um Ø 22%-71% (11 Studien), Verbesserung der Funktionsfähigkeit (ODI) um Ø 7%-24% (3 Studien), Verbesserung der Lebensqualität (SF-36) um Ø 22%-76% (6 Studien)	Schmerzreduktion um Ø 3,4 VAS-Scores (range 1,4-6,5), Verbesserung der Funktionsfähigkeit um Ø 5,2 ODI-Scores (range 4,0-6,4)	Schmerzreduktion um Ø 5 VAS-Scores in IDET-Gruppe bis zu 24 M., keine Schmerzreduktion in Gruppe, denen IDET verweigert wurde; In IDET-Gruppe um Ø 22 PDI-Scores mehr Schmerzreduktion als in Gruppe mit intradiskaler Radiofrequenztherapie	unterschiedliche Ergebnisse; Interpretation der AutorInnen: bei ca. 1/3 der Pat. führt IDET zu einer wesentlichen Besserung, bei einem 1/3 zu einer leichten Besserung und bei 1/3 zu keiner Veränderung oder Verschlechterung
randomisierte Studien	In 2 RCTs keine Unterschiede zwischen IDET und Placebo; in 1 RCT stärkere Schmerzreduktion und bessere Funktionsfähigkeit (ODI) in IDET-Gruppe als in Placebogruppe	NV	Schmerzreduktion (VAS) um Ø 36% (1 RCT), Verbesserung der Funktionsfähigkeit (ODI) um Ø 20% (2 RCTs, range 4%-35%), Verbesserung der Lebensqualität (SF-36) um Ø 17% (2 RCTs, range 7%-27%)	In 1 RCT keine Unterschiede zwischen IDET und Placebo; in 1 RCT stärkere Schmerzreduktion und bessere Funktionsfähigkeit (ODI) in IDET-Gruppe als in Placebogruppe	In 1 RCT keine Unterschiede zwischen IDET und Placebo; in 1 RCT stärkere Schmerzreduktion und bessere Funktionsfähigkeit (ODI) in IDET-Gruppe als in Placebogruppe; keine Verbesserung im SF-36 in beiden Gruppen und beiden RCTs	In 2 RCTs keine Unterschiede zwischen IDET und Placebo; in 1 RCT stärkere Schmerzreduktion und bessere Funktionsfähigkeit (ODI) in IDET-Gruppe als in Placebogruppe

Fortsetzung Tabelle 4.1-3

ErstautorIn Jahr [Ref]	Gibson 2005 [22]	Appleby 2006 [23]	Andersson 2006 [24]	Freeman 2006 [25]	Urrútia 2007 [26]	Derby 2008 [27]
Komplikationen	NV	0,8% (95% KI 0,2-1,4%)	in 11/14 Studien: 0% in 3/14 Studien: 9%-16%	0%-15%; einzelne Case-reports, die über schwere Komplikatio- nen berichten	nur wenige leichte Neben- wirkungen in RCTs; in Kohor- tenstudien wurden Neben- wirkungen nicht dargestellt	3% in großer Fallserie mit 1675 Pat.; einzelne Case- reports über schwerere Komplikationen
Konklusio der AutorIn- nen	widersprüchliche Evi- denz für Wirksamkeit der IDET	schlüssige Evidenz für Wirk- samkeit und Sicherheit der IDET	ausreichende Evidenz für Wirksamkeit der IDET	schwache Evidenz für Wirk- samkeit der IDET	keine Evidenz für Wirksam- keit der IDET	Evidenz für mäßige Wirk- samkeit der IDET; da mini- mal-invasiv, kostengünstig und sicher, für bestimmte PatientInnen zu empfehlen

*NV = nicht verfügbar bzw. nicht dargestellt, M. = Monat/e., KI = Konfidenzintervall
Beschreibung Messinstrumente VAS, ODI, SF-36 – siehe Text Kap. 4.2*

Tabelle 4.1-4: Darstellung der Ergebnisse aus kontrollierten Studien zur intradiskalen Elektrotherapie (IDET)

ErstautorIn Jahr [Ref]	Bogduk 2002 [29]	Pauza 2004 [30]	Freeman 2005 [31]
Land	Australien	USA	Australien
Sponsor	Oratec Interventions	Smith & Nephew Inc.	Oratec Interventions Smith & Nephew Inc.
Fachrichtung ErstautorIn	Orthopädie	Orthopädie	Orthopädie
Studientyp	prospektive Kohortenstudie	RCT	RCT
Intervention (I)	IDET	IDET	IDET
Kontrollintervention (K)	keine IDET (von Versicherung nicht bezahlt)	Placebo (Scheinintervention)	Placebo (Scheinintervention)
Einschlusskriterien für PatientInnen	chronische Kreuzschmerzen (seit 12-72 M.); konservative Therapie erfolglos; Anulusfissur, erhaltene äußere BS-Kontur	chronische Kreuzschmerzen; keine radikulären Schmerzen; konservative Therapie für mind. 6 W. erfolglos; keine BS-Hernie > 4 mm; < 20% Höhenverlust; kein Krankengeldbezug; keine Depression; posteriore Anulusfissur	chronische Kreuzschmerzen; konservative Therapie für mind. 6 W. erfolglos; funktionelle Einschränkungen; keine größere BS-Hernie; < 50% Höhenverlust; < 3 symptomatische Bandscheiben; BS-Degeneration oder posteriore/posterolaterale Anulusfissur
Patientenanzahl	I 36 vs. K 17	I 32 vs. K 24	I 38 vs. K 19
Patientenalter	I: Ø 39 J. (31-50 J.) K: Ø 45 J. (34-49 J.)	I: Ø 42 J. (20-55 J.) K: Ø 40 J. (27-54 J.)	I: Ø 38 J. (20-55 J.) K: Ø 40 J. (27-54 J.)
Drop-Out	I 3% vs. K 0%	I 9% vs. K 8%	I 4% vs. K 0%
Outcome nach...	1 Jahr	½ Jahr	½ Jahr
Schmerzreduktion	I Ø 5,0 vs. K Ø 0,5 * (VAS)	I Ø 2,4 vs. K Ø 1,1 * (VAS) I Ø 17 vs. K Ø 9 (SF-36)	I 0% vs. K 0% (≥ 7 Punkte auf LBOS-Skala)
Verbesserung Funktionalität	NV	I Ø 11 vs. K Ø 4 * (ODI) I Ø 15 vs. K Ø 11 (SF-36)	I 8% vs. K 16% (≥ 1 SD auf SF-36 Skalen)
Komplikationen	NV	I 0% vs. K 0%	I 0% vs. K 1%

I = Intervention, K = Kontrollintervention, J. = Jahr/Jahre, M. = Monat/Monate, W. = Woche/Wochen

* = statistisch signifikanter Unterschied

Beschreibung Messinstrumente VAS, ODI, SF-36, LBOS – siehe Text Kap. 4.2

Zur IDET konnten 6 systematische Reviews [22-27], zwei davon von AutorInnen der *Cochrane Collaboration* und zwei gesponsert von einer Herstellerfirma, gefunden werden (Tab. 4.1-3). Diese fassen sowohl unkontrollierte als auch kontrollierte Studien zusammen. Die zahlreichen HTAs, die zur IDET durchgeführt wurden (einen guten Überblick bietet z.B. [28]) werden hier nicht präsentiert, da sie entweder veraltet sind oder im Wesentlichen den Cochrane-Report von *Gibson et al.* [22] (siehe Tab. 4.1-3) replizieren. Von den vielen klinischen Studien zur IDET konnten wir nur 3 mit einer sinnvollen Kontrollintervention identifizieren [29-31]. Diese sind in Tab. 4.1-4 dargestellt.

In die kontrollierten Studien zur O₂O₃-Nukleolyse wurden PatientInnen mit radiologisch verifizierten Bandscheibenhernien (meist mit radikulären Schmerzen), deren konservative Therapie über eine bestimmte Zeit erfolglos blieb und die keine schwerwiegende neurologische Symptomatik zeigten, eingeschlossen. Für die IDET galten bei den kontrollierten Studien unterschiedliche Einschlusskriterien. Alle PatientInnen wiesen jedoch chronische Kreuzschmerzen, deren konservative Therapie über eine bestimmte Zeit keinen Erfolg zeigte, auf. Weiters galten eine innere Bandscheibenruptur und/oder degenerative Veränderungen an den Bandscheiben als Aufnahmekriterien. Dass es sich um diskogene Schmerzen handelte, wurde meist mittels Diskografie verifiziert. Beide Verfahren wurden an PatientInnen aller Altersgruppen durchgeführt, das Durchschnittsalter betrug 40-50 Jahre.

Ausgeschlossen wurden alle allgemein akzeptierten Notfallindikationen für einen chirurgischen Eingriff (z.B. Cauda-Equina-Syndrom), zudem PatientInnen, die folgende Merkmale aufwiesen: schwerwiegende neurologische Symptomatik, Schwangerschaft, psychiatrisches Zustandsbild, Drogenabusus, spinale Pathologien wie Tumore oder Infektionen oder eine vorangegangene Wirbelsäulenoperation.

4.2 Wirksamkeit

Die eingeschlossenen systematischen Reviews sind methodisch gut durchgeführt und inkludieren eine Qualitätsbeurteilung der berücksichtigten Studien. Während die Ergebnisse der beiden Reviews für die Chemonukleolyse [13, 14] – siehe Tab. 4.1-1 - mehr oder weniger ident sind, zeigt sich bei den systematischen Reviews für die IDET ein heterogenes Bild (Tab. 4.1-3): die Konklusion der AutorInnen (Bewertung der Evidenz) variiert in Abhängigkeit der berücksichtigten Studien: während die beiden firmengesponserten Arbeiten [23, 24] den Ergebnissen aus unkontrollierten Studien größeres Gewicht geben, stützt sich die Bewertung der Evidenz in 3 anderen Arbeiten [22, 25, 26] primär auf RCTs. Die AutorInnen des rezentesten Reviews aus 2008 [27], die sich auf die selben RCTs wie [22] beziehen, argumentieren, dass auf Grund widersprüchlicher Ergebnisse aus den vorliegenden RCTs die IDET möglicherweise nur für eine selektive Patientengruppe geeignet und insgesamt wahrscheinlich nur mäßig wirksam ist.

Im Cochrane-Review von *Gibson et al.* [22] und im Review von *Derby et al.* [27] wurden auch der RCT von *Barendse et al.* aus 2001 [32] mit eingeschlossen. Diese Studie, die keine Wirksamkeit für die Intervention zeigte, evaluierte aber nicht die IDET, sondern die intradiskale Radiofrequenz-Thermokoagulation, bei der statt Strom Radiofrequenzenergie verwendet

systematische Reviews und kontrollierte Studien zur IDET

**Studienpopulation
Einschlusskriterien**

**Studienpopulation
Ausschlusskriterien**

**Qualitätsbeurteilung
der systematischen
Reviews**

**in zwei systematische
Reviews wurden 3
RCTs, in die anderen nur
2 inkludiert**

und der Katheter zentral in die Bandscheibe anstatt in den Anulus geschoben wird [26].

Messung der Outcome-Variablen in kontrollierten Studien

Bevor auf die Ergebnisse aus den kontrollierten Studien eingegangen wird, sollen einige Messinstrumente, die zur Evaluierung der Outcome-Variablen verwendet wurden, kurz erklärt werden:

VAS-Schmerzscore und LBOS Kreuzschmerz-Fragebogen

Der VAS (*visual analogue scale*)-Score bildet die subjektiv empfundene Schmerzintensität auf einer 10 cm Linie ab. Über Vorher-Nachher-Messung werden die Unterschiede in der von den PatientInnen empfundenen Schmerzintensität erfasst. Es gibt verschiedene Empfehlungen darüber, ab welchem VAS-Score Unterschied eine Intervention zu einer klinisch relevanten Verbesserung führt. In einem rezenten Konsensuspapier einer multidisziplinären Arbeitsgruppe zu chronischen Schmerzen wird z.B. vorgeschlagen, eine Veränderung von ≥ 4 VAS-Punkten (= 4 cm auf VAS-Linie) bzw. von $\geq 50\%$ als sehr gute Besserung bzw. sehr guten Behandlungserfolg und eine Veränderung von ≥ 2 VAS-Punkten bzw. von $\geq 30\%$ als akzeptable Besserung bzw. akzeptablen Behandlungserfolg zu werten [33]. Eine Differenz von 1,2 VAS-Punkten gilt als die Mindest-Schmerzreduktion, die bei Rückenbeschwerden erreicht werden sollte [34]. In einer der evaluierten Studien wurde der *Low Back Pain Questionnaire* (LBOS) verwendet. Dies ist ein Fragebogen bei Kreuzschmerzen, der aus 5 Items besteht. *Freeman et al.* führen eine Score-Differenz von 7 Punkten an, die mindestens erreicht werden muss, um von einem Behandlungserfolg zu sprechen [31].

Oswestry Disability Index (ODI) und Roland-Morris Fragebogen zur Messung der Funktionsfähigkeit

Der *Oswestry Disability Index* (ODI) bildet den Grad der funktionellen Beeinträchtigung ab. Der Fragebogen, der aus 10 Items besteht, wird bei Rückenbeschwerden verwendet und von den PatientInnen selbst ausgefüllt. In einer rezenten Arbeit wurde ein Unterschied von 12 ODI-Punkten berechnet, der mindestens erreicht werden muss, um von klinisch relevanter Verbesserung der Funktionsfähigkeit bei Rückenbeschwerden zu sprechen [34]. Ein ähnliches Instrument ist der *Roland-Morris* Fragebogen, der aus 24 Items besteht.

Lebensqualitätsfragebogen SF-36 und MacNab als Kriterium für den Behandlungserfolg

Der *SF-36* ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Von allen Lebensqualitätsinstrumenten wird er weltweit am häufigsten eingesetzt. In den vorliegenden Studien wurden die Skalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Körperliche Schmerzen“ des SF-36 verwendet. Das *MacNab* Schema wird von ÄrztInnen verwendet, um den Behandlungserfolg an Hand von 4 Kategorien (exzellent, gut, mittel, schlecht) zu beurteilen. „Exzellente“ bedeutet z.B. keine Schmerzen, keine funktionellen Einschränkungen, und „schlecht“ bedeutet keine oder unzureichende Besserung, weitere Behandlung nötig. Die Rate der PatientInnen, die in Tab. 4.1-2 angeführt ist, erzielte eine „exzellente“ MacNab-Beurteilung.

Qualitätsbeurteilung der kontrollierten Studien zur O₂O₃-Nukleolyse

Die kontrollierten Studien für die Nukleolyse mittels O₂O₃ sind in Tab. 4.1-2 dargestellt. Eine der drei Kohortenstudien [17-19] wurde retrospektiv durchgeführt [18], zwei Studien sind RCTs [20, 21]. Zwei Arbeiten verglichen die interessierende Intervention mit der Mikrodiskektomie, die drei anderen mit der Verwendung alternativer Substanzen. Keine der Studien ist placebo-kontrolliert. Die Ergebnisdarstellung ist in den Arbeiten, die übrigens alle aus Italien stammen, z.T. mangelhaft. Bei einer Studie ist unklar, ob die Outcome-Parameter durch Patienten- oder Arzturteile zustande kamen, ebenso ist hier, da retrospektiv durchgeführt, ein Bias durch eine selektive Auswahl von PatientInnen, die bei beiden Interventionen gut ab-

schnitten, möglich [18]. Bei zwei Studien [17, 20] wurden nur Arzturteile zur Bewertung herangezogen. In den beiden RCTs [20, 21] fehlen nähere Angaben zur Randomisierung, eine Verblindung fand aber bei beiden statt. Die zuletzt durchgeführte Studie von *Gallucci et al.* [21] ist die qualitativ beste.

Zwar erscheint auf Basis der vorliegenden Studien die O₂O₃-Nukleolyse ebenso wirksam oder wirksamer als alternative Interventionen, kritisch für den Wirksamkeitsnachweis ist jedoch das Fehlen von placebo-kontrollierten Studien, wie sie z.B. für die Nukleolyse mittels Chymopapain (siehe Tab. 4.1-1) durchgeführt wurden. Ebenso schwierig ist es, eine Aussage darüber zu treffen, welchen Effekt die Intervention auf das Befinden der PatientInnen hat, da großteils nur die Rate der PatientInnen, die eine Besserung zeigten, angegeben wurde, jedoch nicht die erzielten Veränderungen der Scores in den verwendeten Messinstrumenten.

Zur Bewertung der Ergebnisse aus kontrollierten Studien für die IDET wurden Daten aus 3 Publikationen extrahiert (siehe Tab. 4.1-4). In einigen Übersichtsarbeiten ist von einer zusätzlichen kontrollierten Studie von Karasek et al. [35] zu lesen, allerdings handelt es sich dabei um die Vorläuferstudie der Publikation von Bogduk et al. [29] mit den identen PatientInnen, die in Tab. 4.1-4 zu finden ist. Auch auf die Darstellung der Ergebnisse einer Kohortenstudie, die sehr ähnliche Techniken (intradiskale Elektrotherapie vs. intradiskale Radiofrequenztherapie) [36] verglich, wurde verzichtet. Bei den 3 ausgewählten Studien handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie [29] und zwei RCTs [30, 31]. Beide RCTs sind in ihrer Durchführung als auch Ergebnisdarstellung als qualitativ hochwertig zu betrachten, allerdings ist die Zahl der eingeschlossenen PatientInnen ziemlich klein. Bei der Kohortenstudie wurde eine Kontrollgruppe verwendet, denen die Intervention verweigert wurde, was zu einem möglichen Bias beim Outcome geführt haben könnte.

In der Kohortenstudie [29] wurde eine klinisch relevante Besserung der PatientInnen durch die IDET erreicht, während es in der Kontrollgruppe zu keiner Besserung kam. Im 2004 publizierten RCT [30] kam es durch die IDET zu einer statistisch signifikanten Verbesserung in den VAS- und ODI-Scores, während die Unterschiede in den Scores der SF-36 Skalen nicht signifikant waren. Die AutorInnen des 2005 publizierten RCTs [31] hatten à priori Score-Unterschiede für die verwendeten Messinstrumente definiert, die mindestens erreicht werden mussten, um von einer klinisch relevanten Verbesserung zu sprechen. Diese Unterschiede zeigten sich in Bezug auf die Schmerzreduktion bei keinem einzigen Patienten, weder in der IDET- noch in der Kontrollgruppe, und in Bezug auf die Verbesserung der Funktionsfähigkeit war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant.

4.3 Sicherheit

Da Chymopapain, u.a. wegen der gefürchteten Neurotoxizität [1], nicht länger verwendet wird, erübrigt sich hier eine Sicherheitsbewertung. In den evaluierten kontrollierten Studien zur O₂O₃-Nukleolyse zeigte sich nur bei 2 PatientInnen [17] eine kurze Sensitivitätsbeeinträchtigung im Unterschenkel, wobei aber nicht klar ist, ob diese durch O₂O₃ oder das parallel dazu ver-

Wirksamkeit der O₂O₃-Nukleolyse im Vergleich zu alternativen Therapien, allerdings kein placebo-kontrollierter Nachweis

Qualitätsbewertung der kontrollierten Studien zur IDET

Ergebnisse der kontrollierten Studien zur IDET

wenig Daten zur Sicherheit der O₂O₃-Nukleolyse

wendete Kortikosteroid / Lokalanästhetikum verursacht wurde. In zwei der fünf kontrollierten Studien wurden Sicherheitsaspekte überhaupt nicht erwähnt. Ein systematischer Review zur O₂O₃-Nukleolyse, in dem Sicherheitsdaten präsentiert werden, ist nicht bekannt. In einer italienischen Fallserie, in der die Ergebnisse von 2.900 PatientInnen aufgearbeitet wurden, wird berichtet, dass in keinem einzigen Fall Komplikationen auftraten [10]. Es gibt aber Case-reports, die von Komplikationen nach O₂O₃-Nukleolyse berichten (z.B. [37, 38]). Ein möglicher Publikationsbias ist nicht auszuschließen.

0% - 15%
Komplikationen bei der
IDET

Für die IDET gibt es hingegen aussagekräftigere Daten. In den systematischen Reviews ist von 0% bis 15% Komplikationen die Rede [23-27]. Darunter fallen Katheterbrüche, leichte Nervenwurzelverletzungen, Schmerzen, Beeinträchtigung der Sensitivität in den Beinen und Bandscheibenhernien. In 3 Case-reports wurde von Cauda equina Syndrom nach IDET berichtet [25]. In den evaluierten kontrollierten Studien kam es zu keinen durch die IDET verursachten Komplikationen [29-31].

5 Stärke der Evidenz

Zur Beurteilung der Stärke der Evidenz wird das Schema der GRADE Working Group verwendet (siehe [12]). GRADE benutzt folgende Klassifizierungen und Definitionen, um die Stärke der Evidenz zu beurteilen:

- ✦ hoch: Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben werden
- ✦ mittel: Neue Studien werden möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ niedrig: Neue Studien werden sehr wahrscheinlich einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben
- ✦ sehr niedrig: Jegliche Einschätzung des Effektes ist sehr unsicher

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegende Fragestellung ist in den Tabellen 5.1 und 5.2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Wirksamkeit der O₂O₃-Nukleolyse als mittel und für die IDET als niedrig einzustufen, während es sich für die Sicherheit genau umgekehrt verhält.

**Stärke der Evidenz nach
GRADE**

**niedrige bis mittlere
Evidenzstärke für
Interventionen**

Tabelle 5-1: Evidenzprofil – Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der Chemonukleolyse

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren**	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Wirksamkeit: Nukleolyse mit Chymopapain oder Kollagenase							
2/ 2485	systematischer Review (15 RCTs und 6 Kohortenstudien)	sehr gut	ja	ja	wirksam im Vergleich zu Placebo; weniger wirksam als Diskektomie; kein Unterschied zwischen Chymopapain und Kollagenase*	keine	hoch
Wirksamkeit: O₂O₃-Nukleolyse							
3/ 945	Kohortenstudie	eingeschränkt; bei 3 Studien keine Randomisierung	ja	ja	gleich wirksam wie Mikrodiskektomie (in 80%-90% der PatientInnen); O ₂ O ₃ wirksamer als Kortikosteroide (75% vs. ~50%)	tlw. unpräzise Daten	mittel†
2/ 325	RCT	(davon 1 retrospektiv), keine Studie placebo-kontrolliert					
Sicherheit: O₂O₃-Nukleolyse							
1/ 600	Kohortenstudie	eingeschränkt; bei 3 Studien keine Randomisierung	ja	ja	keine Komplikationen durch O ₂ O ₃	tlw. unpräzise Daten, niedrige Ereignisrate	niedrig
2/ 325	RCT	keine Studie placebo-kontrolliert					

* detaillierte Effektgrößen siehe Tab. 4.1-1

** niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

† auf Grund des indirekten Vergleichs zur Nukleolyse mittels Chymopapain, für die die Evidenz der Wirksamkeit hoch ist, erfolgt ein Upgrading der Evidenzstärke von „niedrig“ auf „mittel“

Tabelle 5-2: Evidenzprofil - Vergleichende Wirksamkeit und Sicherheit der intradiskalen Elektrotherapie (IDET)

Anzahl der Studien/ Patienten	Design	Methodische Qualität	Konsistenz der Ergebnisse	Direktheit	Größe des Effektes	andere modifizierende Faktoren**	Stärke der Gesamtheit der Evidenz
Wirksamkeit							
6/ > 1300	systematischer Review	gut	nein	ja	Wirksamkeit in Fallserien und nicht-randomisierten Studien größtenteils gegeben; widersprüchliche Wirksamkeit in RCTs*	keine	niedrig
1/ 53	Kohortenstudie	eingeschränkt, keine Randomisierung	---	ja	klinisch relevante Schmerzreduktion nach IDET vs. keine Schmerzreduktion (5,0 vs. 0,5 VAS-Scores)	keine	
2 / 113	RCT	gut	nein	ja	in einem RCT ist IDET wirksam, allerdings mit geringen Effekten (Ø 1,3 VAS-Scores und 7 ODI-Scores), im anderen RCT nicht (0% vs. 0% LBOS, SF-36 Verbesserung 8% IDET vs. 16% Placebo)	keine	
Sicherheit							
5/ > 1300	systematischer Review	gut	ja	ja	0%-15% Komplikationen	keine	mittel
2/ 113	RCT	gut	ja	ja	0% Komplikationen	keine	

* detaillierte Effektgrößen siehe Tab. 4.1-3

** niedrige Ereignisrate oder unpräzise Daten; starke oder sehr starke Assoziation; hohes Risiko von Reporting Bias; Dosis-Wirkungs Gradient; Residual Confounding plausibel

6 Diskussion

Während es für die Chemonukleolyse mit Chymopapain oder Kollagenase qualitativ hochwertige placebo-kontrollierte RCTs gibt, wurde die O₂O₃-Nukleolyse bis dato nicht in dieser Form evaluiert. Das dürfte vielleicht damit zu tun haben, dass es für Chymopapain einen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis gibt und sich daher keine Forschergruppe veranlasst sah, die O₂O₃-Nukleolyse klinisch weiter zu untersuchen. Wissenschaftliche Publikationen zur O₂O₃-Nukleolyse gibt es bis dato hauptsächlich aus Italien, im praktischen Einsatz ist sie v.a. in europäischen Ländern [10, 39]. Der Amerikaner *Johnson* weist in einem AJNR-Editorial darauf hin und regt weitere Studien an [39]. Vor allem Sicherheitsaspekte sollten seiner Meinung nach noch besser erforscht werden, da intraforaminale Injektionen per se nicht ungefährlich sind. Wünschenswert wäre auch die Durchführung einer placebo-kontrollierten Studie, die den endgültigen Wirksamkeitsnachweis erbringen könnte. Der Vorteil der O₂O₃-Nukleolyse liegt u.a. darin, dass die Patientengruppe, für die sie bestimmt ist, klar definiert ist: konservativ therapieresistente Ischialgie mit einer radiologisch verifizierten Bandscheibenhernie [3, 10].

Nach dem Erscheinen der beiden präsentierten hochqualitativen RCTs zur IDET, die auf den ersten Blick widersprüchliche Resultate erbrachten, kam es in der Fachliteratur zu einem intensiven Diskurs zwischen Befürwortern und Kritikern der IDET (z.B. [4, 5, 8, 11, 40-44]). Die Befürworter kritisierten an dem von *Freeman et al.* durchgeführten RCT, dass dort auch PatientInnen eingeschlossen waren, für die die IDET eigentlich gar nicht gedacht ist (degenerative Veränderungen an mehreren Bandscheiben, Übergewicht oder Krankengeldbezug) [42]. Tatsächlich hatten die AutorInnen der Studie aber auf Verlangen einer Herstellerfirma eine nachträgliche Subgruppenanalyse durchgeführt, die keine Gruppe von PatientInnen identifizieren konnte, bei denen die IDET im Vergleich zu einer anderen Gruppe wirksamer war [31]. Der andere RCT, der striktere Einschlusskriterien für die PatientInnen hatte und bessere Ergebnisse erbrachte, zeigt bei näherer Betrachtung, dass auch nur ca. 40% der mit IDET behandelten PatientInnen durch eine maßgebliche Schmerzreduktion vom Eingriff profitierten [41]. *Sibell & Fleisch* bemerken zusammenfassend, dass für die IDET noch die passende Patientengruppe zu suchen ist, im Moment es aber Evidenz dafür gibt, dass die Intervention nicht wesentlich besser als Plazebo ist [41].

**Nukleolyse mit
Chymopapain oder O₂O₃**

IDET

7 Empfehlung

Auf Basis der vorliegenden Evidenz würde die O₂O₃-Nukleolyse von uns *mit Einschränkung* für die Aufnahme in den Leistungskatalog empfohlen werden. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der Intervention hin, neue Studien, v.a. placebo-kontrollierte RCT's, werden aber möglicherweise einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effekts haben. In Tab. 7-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlung stützt.

Empfehlung für die O₂O₃-Nukleolyse : Aufnahme in den Leistungskatalog mit Einschränkung

Auf Basis der vorliegenden Evidenz würde die IDET von uns derzeit *nicht* für die Aufnahme in den Leistungskatalog empfohlen werden. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

Empfehlung für die IDET: keine Aufnahme in den Leistungskatalog

Tabelle 7-1: Schema für Empfehlungen auf Basis der Evidenzlage

1	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention.
2	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz belegt eindeutig, dass <i>kein</i> Netto-Nutzen der evaluierten Intervention vorhanden ist.
3	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet auf einen Netto-Nutzen der evaluierten Intervention hin, neue Studien werden möglicherweise aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Effektes haben. Eine neuerliche Evaluierung der Evidenz zu einem späteren Zeitpunkt wird empfohlen.
4	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit <i>nicht</i> empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen der evaluierten Intervention beurteilen zu können.

8 Literaturverzeichnis

- [1] Röllinghoff M, Sobottke R, Koy T, Delank K, Eysel P. Minimalinvasive Operationen an der Lendenwirbelsäule. *Z Orthop Unfall*. 2008;146:267-80.
- [2] Smith L. Enzyme dissolution of the nucleus pulposus in humans. *JAMA*. 1964;187:137-40.
- [3] Lehnert T, Mundackatharappel S, Schwarz W, Bisdas S, Wetter A, Herzog C, et al. Nukleolyse beim Bandscheibenvorfall. *Radiologe*. 2006;46:513-9.
- [4] Raj PP. Intervertebral disc: Anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract*.2008;8:18-44.
- [5] Kelekis AD, Somon T, Yilmaz H, Bize P, Brountzos EN, Lovblad K, et al. Interventional spine procedures. *Eur J Radiol*.2005;55:362-83.
- [6] Teh J, Ostlere S. Percutaneous spinal procedures. *Imaging*.2005;17:258-67.
- [7] Saal JA, Saal JS. Management of chronic discogenic low back pain with a thermal intradiscal catheter: a preliminary report. *Spine*. 2000;25:382-8.
- [8] Chou LH, Lew HL, Coelho PC, Slipman CW. Intradiscal electrothermal annuloplasty. *Am J Phys Med Rehabil*.2005;84:538-49.
- [9] Kim YS, Chin DK, Cho YE, Jin BH, Yoon DH. Predictors of successful outcome for lumbar chemonucleolysis: analysis of 3000 cases during the past 14 years. *Neurosurgery*. 2002;52:123-9.
- [10] Muto M, Ambrosiano G, Guarniere G, Capobianco E, Piccolo G, Annunziata G, et al. Low back pain and sciatica: treatment with intradiscal-intraforaminal O₂-O₃ injection. Our experience. *Radiol med*. 2008;113:695-706.
- [11] Singh K, Ledet E, Carl A, Singh K, Ledet E, Carl A. Intradiscal therapy: a review of current treatment modalities. *Spine*. 2005;30:S20-6.
- [12] Gartlehner G. Methodenmanual des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment. 2007; <http://hta.lbg.ac.at>.
- [13] Gibson JN, Waddell G, Gibson JNA, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review. *Spine*. 2007;32:1735-47.
- [14] Couto JM, Castilho EA, Menezes PR, Couto JMC, Castilho EAd, Menezes PR. Chemonucleolysis in lumbar disc herniation: a meta-analysis. *Clinics*. 2007;62:175-80.
- [15] Lühmann D, Burkhardt-Hammer T, Borowski C, Raspe H. Minimal-invasive Verfahren zur Behandlung des Bandscheibenvorfalles. Köln: DAHTA@DIMDI 2005.
- [16] Gibson JN, Grant IC, Waddell G, Gibson JN, Grant IC, Waddell G. The Cochrane review of surgery for lumbar disc prolapse and degenerative lumbar spondylosis. *Spine*. 1999 ;24:1820-32.
- [17] Andreula CF, Simonetti L, de Santis F, Agati R, Ricci R, Leonardi M. Minimally invasive oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation. *AJNR*. 2003;24:996-1000.
- [18] Paradiso R, Alexandre A, Paradiso R, Alexandre A. The different outcomes of patients with disc herniation treated either by microdiscectomy, or by intradiscal ozone injection. *Acta Neurochir*. 2005;92:139-42.
- [19] Buric J. Ozone chemyonucleolysis vs microdiscectomy. Prospective controlled study with 18 months follow-up. *Rivista Italiana di Ossigeno-Ozonoterapia*.2005;4:49-54.

- [20] Bonetti M, Fontana A, Cotticelli B, Volta GD, Guindani M, Leonardi M, et al. Intraforaminal O(2)-O(3) versus periradicular steroidal infiltrations in lower back pain: randomized controlled study. *AJNR*. 2005;26:996-1000.
- [21] Gallucci M, Limbucci N, Zugaro L, Barile A, Stavroulis E, Ricci A, et al. Sciatica: treatment with intradiscal and intraforaminal injections of steroid and oxygen-ozone versus steroid only. *Radiology*. 2007;242:907-13.
- [22] Gibson JNA, Waddell G. Surgery for degenerative lumbar spondylosis. Updated Cochrane Review. *Spine*. 2005;30:2312-20.
- [23] Appleby D, Andersson G, Totta M, Appleby D, Andersson G, Totta M. Meta-analysis of the efficacy and safety of intradiscal electrothermal therapy (IDET). *Pain Med*. 2006;7:308-16.
- [24] Andersson GB, Mekhail NA, Block JE, Andersson GBJ, Mekhail NA, Block JE. Treatment of intractable discogenic low back pain. A systematic review of spinal fusion and intradiscal electrothermal therapy (IDET). *Pain Physician*. 2006;9:237-48.
- [25] Freeman BJ, Freeman BJC. IDET: a critical appraisal of the evidence. *Eur Spine J*. 2006;15:S448-57.
- [26] Urrutia G, Kovacs F, Nishishinya MB, Olabe J, Urrutia G, Kovacs F, et al. Percutaneous thermocoagulation intradiscal techniques for discogenic low back pain. *Spine*. 2007;32:1146-54.
- [27] Derby R, Baker RM, Lee CH, Anderson PA, Derby R, Baker RM, et al. Evidence-informed management of chronic low back pain with intradiscal electrothermal therapy. *Spine J*. 2008;8:80-95.
- [28] Banken R. Intradiscal electrothermal therapy for discogenic low back pain. Montreal: Agence d'Evaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Sante (AETMIS) 2005.
- [29] Bogduk N, Karasek M. Two-year follow-up of a controlled trial of intradiscal electrothermal anuloplasty for chronic low back pain resulting from internal disc disruption. *Spine J*. 2002;2:343-50.
- [30] Pauza KJ, Howell S, Dreyfuss P, Peloza JH, Dawson K, Bogduk N, et al. A randomized, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. *Spine J*. 2004;4:27-35.
- [31] Freeman BJ, Fraser RD, Cain CM, Hall DJ, Chapple DC, Freeman BJC, et al. A randomized, double-blind, controlled trial: intradiscal electrothermal therapy versus placebo for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Spine*. 2005;30:2369-77.
- [32] Barendse GA, van Den Berg SG, Kessels AH, Weber WE, van Kleef M. Randomized controlled trial of percutaneous intradiscal radiofrequency thermocoagulation for chronic discogenic back pain: lack of effect from a 90-second 70° lesion. *Spine*. 2001;26:287-92.
- [33] Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *J Pain*. 2008;9:105-21.
- [34] Copay AG, Glassman SD, Subach BR, Berven S, Schuler TC, Carreon LY. Minimum clinically important difference in lumbar spine surgery patients: a choice of methods using the Oswestry Disability Index, Medical Outcomes Study questionnaire Short Form 36, and pain scales. *Spine J*. 2008;8:968-74.
- [35] Karasek M, Bogduk N. Twelve-month follow-up of a controlled trial of intradiscal thermal anuloplasty for back pain due to internal disc disruption. *Spine*. 2000;25:2601-7.

- [36] Kapural L, Hayek S, Malak O, Arrigain S, Mekhail N, Kapural L, et al. Intradiscal thermal annuloplasty versus intradiscal radiofrequency ablation for the treatment of discogenic pain: a prospective matched control trial. *Pain Med.* 2005;6:425-31.
- [37] Ginanneschi F, Cervelli C, Milani P, Rossi A. Ventral and dorsal root injury after oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation. *Surg Neurol.* 2006;66:619-20.
- [38] Gazzeri R, Galarza M, Neroni M, Esposito S, Alfieri A. Fulminating septicemia secondary to oxygen-ozone therapy for lumbar disc herniation: case report. *Spine.* 2007;32:e121-e3.
- [39] Johnson BA. Therapeutic periradicular injections: it's a gas! *AJNR.* 2005;26:988-9.
- [40] Kapural L. Indications for minimally invasive disk and vertebral procedures. *Pain Med.*2008;9:S65-S72.
- [41] Sibell DM, Fleisch JM. Intervention for low back pain: What does the evidence tell us? *Curr Pain Headache Rep.*2007;11:14-9.
- [42] Kapural L, Mekhail N. A randomized, double-blind, controlled trial: intradiscal electrothermal therapy versus placebo for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Spine.*2006;31:1636; author reply -7.
- [43] Andersson GB, Mekhail NA, Block JE. A randomized, double-blind, controlled trial: intradiscal electrothermal therapy versus placebo for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Spine.*2006;31:1637-8; author reply 8.
- [44] Andersson GB, Block JE, Andersson GBJ, Block JE. Re: Urrutia G, Kovacs F, Nishishinya MB, et al. Percutaneous thermocoagulation intradiscal techniques for discogenic low back pain. *Spine* 2007;32: 2927-8; author reply 8-9.

9 Englischsprachige Extraktionstabellen

Table 9-1: Results of systematic reviews on chemonucleolysis using chymopapain or collagenase

First author year [ref]	Gibson 2007 [13]	Couto 2007 [14]
Country	Great Britain	Brasilia
Discipline of first author	Orthopaedics	Preventive Medicine
Sponsor	Cochrane Collaboration	Scientific foundations
Selected studies/ study types	5 placebo-controlled RCTs (446 pat.), 5 RCTs with control discectomy (680 pat.), 1 RCT comparing chymopapain and collagenase (100 pat.)	5 placebo-controlled RCTs (409 pat.), 4 RCTs comparing chymopapain and collagenase (450 pat.), 6 RCTs with control discectomy (751 pat.), 6 cohort studies with control discectomy (875 pat.)
Studies published during	1976-1992	1973-2001
Follow-up	3 – 12 months	6 – 60 months
Efficacy	<p>Chymopapain is clearly more effective than placebo: random OR for outcome “no success” = 0,24 (95% CI 0,12-0,49) –when rated by patients, 0,40 (95% CI 0,21-0,75) - when rated by surgeons; fewer patients after chymopapain injection proceeded to open discectomy: random OR 0,41 (95% CI 0,25-0,68).</p> <p>Chymopapain less effective than discectomy (mixed results); a second procedure is more likely after chymopapain as compared to discectomy: random OR = 0,07 (95% KI 0,02-0,18).</p> <p>No difference between chymopapain and collagenase</p>	<p>Chymopapain is clearly more effective than placebo: overall effect estimate RR = 1,51 (95% CI 1,27-1,80).</p> <p>Mixed results when comparing chymopapain and discectomy, overall discectomy more effective than chymopapain: RR = 0,93 (95% CI 0,88-0,98).</p> <p>No difference between chymopapain and collagenase: overall effect estimate RR = 1,07 (95% CI 0,95-1,20).</p>
Complications	NA	NA
Conclusion of authors	strong evidence for efficacy of chemonucleolysis; less invasive than discectomy; chymopapain no longer used	Chemonucleolysis using chymopapain or collagenase is effective

NA = information not available or not shown, pat. = patients, OR = odds ratio, RR = risk ratio, CI = confidence interval

Table 9-2: Results of controlled studies on O₂O₃-nucleolysis

First author year [ref]	Andreula 2003 [17]	Paradiso 2005 [18]	Buric 2005 [19]	Bonetti 2005 [20]	Gallucci 2007 [21]
Country	Italy	Italy	Italy	Italy	Italy
Sponsor	NA	NA	NA	NA	academic
Discipline first author	Radiology	Neurosurgery	Spinal Surgery	Radiology	Radiology
Type of study	prospective cohort study	retrospective cohort study	prospective cohort study	RCT	RCT
Intervention (I)	O ₂ O ₃ -nucleolysis	O ₂ O ₃ -nucleolysis	O ₂ O ₃ -nucleolysis	O ₂ O ₃ -nucleolysis	O ₂ O ₃ -nucleolysis and intraforaminal injections of steroid and anesthetic
Control intervention (C)	O ₂ O ₃ - nucleolysis and additionally a periganglionic injection of corticosteroid and anesthetic	microdiscectomy	microdiscectomy	periradicular steroidal infiltration	intraforaminal injections of steroid and anesthetic
Inclusion criteria for patients	lumbar contained disc herniation and positive signs of nerve root involvement; resistant to conservative therapy for at least 3 m; no major neurologic deficit	lumbar disc herniation; in both groups approx. 67% contained, 30% extruded and 3% migrated	lumbar non-contained disc herniation; resistant to conservative therapy for at least 1 m; no major neurologic deficit	lumbar disc herniation (bulging disc, contained or non-contained disc) and sciatic nerve pain; no bilateral lower back pain; no major neurologic deficit	lumbar disc herniation and radicular pain; pain since at least 8 w, resistant to conservative therapy for at least 2 w; no major neurologic deficit
Number of patients	I 300 vs. C 300	I 150 vs. C 150	I 30 vs. C 15	I 86 vs. C 80	I 82 vs. C 77
Age of patients	20-80 y	I: 33% < 30 y, 48% 30-60 y, 19% > 60 y. C: 30% < 30 y, 45% 30-60 y, 25% > 60 y	Ø 45 y (19-77 y)	Ø 48 y (26-72 y)	I: Ø 40 y C: Ø 41 y (18-71 y)
First author year [ref]	Andreula 2003 [17]	Paradiso 2005 [18]	Buric 2005 [19]	Bonetti 2005 [20]	Gallucci 2007 [21]
Drop-Out	I 0% vs. C 0%	I 0% vs. C 0%	I 7% vs. C 0%	I 0% vs. C 0%	I 0% vs. C 0%
Outcome after...	½ year	3 years	1½ years	½ year	½ year
Pain reduction (% of patients or change of VAS-score)	NA	I 79% vs. C 85%	I 90% vs. C 93% I Ø 4,4 vs. C Ø 4,1	NA	NA
Improvement of function (% of patients or change of score)	I 70% vs. C 78%* (MacNab)	I 86% vs. C 87% (motor deficit)	I 90% vs. C 87% I Ø 6,7 vs. C Ø 10,3 (Roland-Morris)	I 74% vs. C 58%* (MacNab)	I 74% vs. C 47%* (ODI)
Complications	I 0% vs. C 1%	NA	NV	I 0% vs. C 0%	I 0% vs. C 0%

NA = information not available or not shown, I = intervention, C = control-intervention; y = year/s, m = month/s, w = week/s.

* = statistically significant difference

Table 9-3: Results of systematic reviews on intradiscal electrothermal therapy (IDET)

First author year [ref]	Gibson 2005 [22]	Appleby 2006 [23]	Andersson 2006 [24]	Freeman 2006 [25]	Urrútia 2007 [26]	Derby 2008 [27]
Country	Great Britain	USA	USA	Great Britain	Spain	USA
Discipline first author	Orthopaedics	Medical Devices	Orthopaedics	Orthopaedics	Evidence-based Medicine	Anesthesiology
Sponsor	Cochrane Collaboration	Smith & Nephew Inc.	Smith & Nephew Inc.	NA	Cochrane Collaboration	academic
Selected studies / study types	3 RCTs (149 pat.)	17 mostly uncontrolled before-after studies	18 studies; of which 2 RCTs (121 pat.), 2 cohort studies (53 Pat.), 11 uncontrolled before-after studies (350 pat.), 3 case series (164 pat.)	16 mostly uncontrolled before-after studies (635 pat.); 2 RCTs (121 pat.)	only controlled studies, 2 non-randomised (95 pat.), 2 randomised (121 pat.)	3 RCTs (149 pat.), 2 cohort studies (95 pat.), 20 case series (1120 Pat.)
Studies published during	2001-2005	2000-2004	2000-2005	2000-2005	2002-2005	2000-2006
Follow-up	2 – 6 m	6 – 34 m	Ø 12 m (3-28 m)	7 – 34 m	3 m, 6 m, 12 m, 24 m	NA
Efficacy						
Non-randomised studies	NA	overall mean improvement of 3 VAS-scores or 18 SF-36 scores, improvement of function of 21 SF-36 scores, mean improvement of 7 ODI scores	pain reduction (VAS) of Ø 22%-71% (11 studies), improvement of function (ODI) of Ø 7%-24% (3 studies), improvement of quality of life (SF-36) of Ø 22%-76% (6 studies)	pain reduction of Ø 3.4 VAS-scores (range 1.4-6.5), improvement of function of Ø 5.2 ODI-scores (range 4.0-6.4)	pain reduction of Ø 5 VAS-Scores in IDET-group up to 24 m, no pain reduction in group that was denied IDET; in IDET-group Ø 22 PDI-scores more pain reduction than in group treated with intradiscal radiofrequency thermocoagulation	mixed results; interpretation of authors: after IDET, one third of treated patients are much better, one third are slightly better, and one third are the same or worse
Randomised studies	In 2 RCTs no difference between IDET and placebo; in 1 RCT larger pain reduction and improvement of function (ODI) in IDET-group as compared to placebo-group	NA	pain reduction (VAS) of Ø 36% (1 RCT), improvement of function (ODI) of Ø 20% (2 RCTs, range 4%-35%), improvement of quality of life (SF-36) of Ø 17% (2 RCTs, range 7%-27%)	in 1 RCT no difference between IDET and placebo; in 1 RCT larger pain reduction and improvement of function (ODI) in IDET-group as compared to placebo-group	in 1 RCT no difference between IDET and placebo; in 1 RCT larger pain reduction and improvement of function (ODI) in IDET-group as compared to placebo-group; no improvement in SF-36 scores in both groups and both RCTs	in 2 RCTs no difference between IDET and placebo; in 1 RCT larger pain reduction and improvement of function (ODI) in IDET-group as compared to placebo-group
Complications	NV	0,8% (95% CI 0,2-1,4%)	in 11/14 studies: 0% in 3/14 studies: 9%-16%	0%-15%; some case-reports about severe complications	only few minor complications in RCTs; in cohort studies complications were not reported	3% in large case series including 1675 pat.; some case-reports about severe complications
Conclusion of authors	conflicting evidence of efficacy of IDET	compelling evidence of efficacy and safety of IDET	sufficient evidence of efficacy of IDET	weak evidence of efficacy of IDET	no evidence of efficacy of IDET	evidence of modest efficacy of IDET; since minimally invasive, cheap and safe, IDET to be recommended for specific patients

NA = information not available or not shown, pat. = patients, m = month/s, CI = confidence interval

Table 9-4: Results of controlled studies on intradiscal electrothermal therapy (IDET)

First author year [ref]	Bogduk 2002 [29]	Pauza 2004 [30]	Freeman 2005 [31]
Country	Australia	USA	Australia
Sponsor	Oratec Interventions	Smith & Nephew Inc.	Oratec Interventions Smith & Nephew Inc.
Discipline first author	Orthopaedics	Orthopaedics	Orthopaedics
Type of study	prospective cohort study	RCT	RCT
Intervention (I)	IDET	IDET	IDET
Control intervention (C)	no IDET (not paid for by insurance)	placebo (sham)	placebo (sham)
Inclusion criteria for patients	chronic low back pain (since 12-72 m); resistant to conservative therapy; internal disc disruption; outer perimeter of the annulus intact	chronic low back pain; no radicular pain; resistant to conservative therapy for at least 6 w; no disc herniation > 4 mm; < 20% disc height narrowing on radiographs; no workman's compensation; no depression; posterior annulus tear	chronic low back pain; resistant to conservative therapy for at least 6 w; marked functional limitation; no larger disc herniation; < 50% loss of disc height; < 3 symptomatic disc levels; degenerative lumbar disc disease or posterior/posterolateral annular tear
Number of patients	I 36 vs. C 17	I 32 vs. C 24	I 38 vs. C 19
Age of patients	I: Ø 39 y (31-50 y) C: Ø 45 y (34-49 y)	I: Ø 42 y (20-55 y) C: Ø 40 y (27-54 y)	I: Ø 38 y (20-55 y) K: Ø 40 y (27-54 y)
Drop-Out	I 3% vs. c 0%	I 9% vs. C 8%	I 4% vs. C 0%
Outcome after...	1 year	½ year	½ year
Reduction in pain	I Ø 5,0 vs. C Ø 0,5* (VAS)	I Ø 2,4 vs. C Ø 1,1* (VAS) I Ø 17 vs. C Ø 9 (SF-36)	I 0% vs. C 0% (≥ 7 points improvement on LBOS)
Improvement of function	NA	I Ø 11 vs. C Ø 4* (ODI) I Ø 15 vs. C Ø 11 (SF-36)	I 8% vs. C 16% (≥ 1 SD improvement on SF-36)
Complications	NA	I 0% vs. C 0%	I 0% vs. C 1%

NA = information not available or not shown, I = intervention, C = control-intervention; y = year/s, m = month/s., w = week/s.

* = statistically significant difference