

Perkutane Volumenreduktion der Bandscheibe mit Fokus auf Chemonukleolyse

Systematischer Review

Update 2017



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 21/Update 2017
ISSN online: 1998-0469

Perkutane Volumenreduktion der Bandscheibe mit Fokus auf Chemonukleolyse

Systematischer Review

Update 2017



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2017

Project Team

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ med. Katharina Hawlik, MSc

Projektbearbeitung: Univ. Ass. Mag. rer. nat. Thomas Semlitsch, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung; Medizinische Universität Graz
Dr.ⁱⁿ med. Nicole Posch, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung; Medizinische Universität Graz

Project Support

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Priv.-Doz. Dr.med.univ. Roman Radl, Universitätsklinik für Orthopädie und Traumatologie, Graz

Interne Begutachtung: Dr.ⁱⁿ med. Katharina Hawlik, MSc

Korrespondenz

Katharina Hawlik, katharina.hawlik@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Semlitsch, Th., Posch N. Perkutane Volumenreduktion der Bandscheibe mit Fokus auf Chemonukleolyse. Decision Support Dokument Nr. 21/Update 2017; 2017. Wien: Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment.

Interessenskonflikt

Alle beteiligten AutorInnen erklären, dass keine Interessenskonflikte im Sinne der Uniform Requirements of Manuscripts Statement of Medical Journal Editors (www.icmje.org) bestehen.

Im **Auftrag des österreichischen Gesundheitsministeriums** wurde unter anderen die in diesem Manuskript beschriebene Intervention als Entscheidungsgrundlage zur Aufnahme in den Leistungskatalog systematisch bewertet.

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

Ludwig Boltzmann Gesellschaft GmbH
Nußdorferstraße 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<http://hta.lbg.ac.at/page/imprin>

Für den Inhalt verantwortlich:

Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment (LBI-HTA)
Garnisonsgasse 7/20, A-1090 Vienna
<http://hta.lbg.ac.at/>

Die LBI-HTA-Projektberichte erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Ludwig Boltzmann Instituts für Health Technology Assessment.

Die Berichte erscheinen in geringer Auflage im Druck und werden über das Internetportal <http://eprints.hta.lbg.ac.at> der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt

Decision Support Document Nr.: 21/Update 2017

ISSN-online: 1998-0469

© 2017 LBI-HTA – All rights reserved

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	7
1 Hintergrund und Leistungsbeschreibung	9
2 Zusammenfassung der Reviews 2009	11
2.1 Fragestellung, Einschlusskriterien	11
2.2 Wirksamkeit und Sicherheit	12
2.3 Empfehlung	13
3 Update 2017	15
3.1 Literatursuche und -auswahl	15
3.2 Darstellung der Studienergebnisse	18
3.3 Beschreibung des PatientInnenkollektivs	33
3.4 Wirksamkeit	37
3.5 Sicherheit	42
3.6 Qualität der Evidenz	45
3.7 Diskussion	53
4 Recommendation	55
5 Literaturverzeichnis	57
Anhang 1	61
Suchstrategien	61
Medline®	61
Embase.com	62
CRD (DARE – NHS EED – HTA)	63
The Cochrane Library (via Wiley)	64
PubMed	65
Zusätzliche Suchstrategien	66
Medline®	66
Embase.com	67
The Cochrane Library (via Wiley)	67
PubMed	68
Anhang 2	69
Im Volltext ausgeschlossene Studien	69
Sekundärliteratur	69
Primärliteratur	71
Anhang 3	72
Oxman & Guyatt Bewertungsbogen	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3-1: Darstellung des Auswahlprozesses für systematische Reviews & Meta-Analysen (PRISMA Flow Diagramm)	17
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Inclusion criteria Decision Support Document Nr. 21a 2009	11
Tabelle 2-2: Inclusion criteria Decision Support Document Nr. 21b 2009	12
Tabelle 3-1: Inclusion criteria for studies on chemonucleolysis; Update 2017	15
Tabelle 3-2: Inclusion criteria for SR on percutaneous nucleotomy, percutaneous laser disc decompression or IDET; Update 2017.....	16
Tabelle 3-3 [Chemonucleolysis]: Results from systematic reviews/meta-analyses.....	19
Tabelle 3-4: [Chemonucleolysis]: Results from randomized controlled trials	22
Tabelle 3-5: [Percutaneous nucleotomy]: Results from systematic reviews/meta-analyses	25
Tabelle 3-6 [Percutaneous laser disc decompression]: Results from systematic reviews/meta-analyses	27
Tabelle 3-7 [Percutaneous laser disc decompression]: Results from randomized controlled trials	29
Tabelle 3-8 [Intradiscal electrothermal therapy (IDET)]: Results from systematic reviews/meta-analyses.....	31
Tabelle 3-9 [Chemonucleolysis]: Controlled trials included in systematic reviews	35
Tabelle 3-10 [Percutaneous nucleotomy]: Controlled trials included in systematic reviews	36
Tabelle 3-11 [Percutaneous laser disc decompression]: Controlled trials included in systematic reviews	36
Tabelle 3-12 [Intradiscal electrothermal therapy (IDET)]: Controlled trials included in systematic reviews	37
Tabelle 3-13: Oxman & Guyatt Index for included systematic reviews	45
Tabelle 3-14: Evidence profile: efficacy and safety of [Chemonucleolysis in patients with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain].....	47
Tabelle 3-15: Evidence profile: efficacy and safety of [automated percutaneous mechanical lumbar discectomy in patients with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain]	50
Tabelle 3-16: Evidence profile: efficacy and safety of [Percutaneous laser disc decompression in patients with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain].....	51
Tabelle 3-17: Evidence profile: efficacy and safety of [Intradiscal electrothermal therapy in patients with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain].....	52
Tabelle 4-1: Schema für Empfehlungen zur Chemonukleolyse auf Basis der Evidenzlage	55
Tabelle 4-2: Schema für Empfehlungen zu weiteren perkutane Interventionen zur Volumenreduktion der Bandscheibe (perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression, bzw. IDET) auf Basis der Evidenzlage	55

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Der vorliegende Bericht ist das erste Update der 2009 erstellten systematischen Reviews „Chemonukleolyse und intradiskale Elektrotherapie“ bzw. „Perkutane Nukleotomie und perkutane Laserdiskusdekompression“. Primäres Ziel dieses Updates war die Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit der Chemonukleolyse im Vergleich zu keiner Intervention, zu konservativer Behandlung oder zu anderen Therapieformen bei PatientInnen mit Bandscheibenhernien, -protrusionen, -prolaps und assoziierter Schmerzsymptomatik. Darüber hinaus wurden auch Wirksamkeit und Sicherheit der weiteren perkutanen Interventionen zur Volumenreduktion der Bandscheibe aus den Berichten 2009 (perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression sowie intradiskale Elektrotherapie) neuerlich untersucht.

Methode

Seit den Berichten 2009 wurden zahlreiche systematische Übersichten zu den untersuchten Interventionen publiziert. Dieses Update erfolgte daher im Wesentlichen als Overview of Reviews. Für die Interventionen perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression und intradiskale Elektrotherapie wurden daher in erster Linie systematische Übersichten (SRs) und Meta-Analysen eingeschlossen. Für die Chemonukleolyse, welche das vorrangige Thema dieses Berichts-Update darstellt, wurden sowohl systematische Übersichten und Meta-Analysen als auch rezente randomisierte kontrollierten Studie (RCTs) bzw. nicht-randomisierte kontrollierte Studien eingeschlossen. Die systematischen Recherchen nach Reviews bzw. kontrollierten Studien erfolgten in 4 bibliografischen Datenbanken (Medline/PubMed, Embase, Cochrane, CRD). Ergänzend erfolgten eine Suche in Studienregistern sowie eine unsystematische Handsuche. Der Studienein- und -ausschluss erfolgte durch zwei AutorInnen unabhängig voneinander. Die Datenextraktion wurde von einer Person durchgeführt und von einer zweiten Person kontrolliert. Die Bewertung der methodischen Qualität der systematischen Reviews erfolgte anhand des Qualitätsindex nach Oxman & Guyatt. Die Gesamtbeurteilung der Qualität der Evidenz wurde mit der Grading Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)-Methode vorgenommen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden zur Chemonukleolyse 2 systematische Reviews sowie 4 zusätzliche rezente RCTs eingeschlossen. Ein SR berichtete dabei Ergebnisse aus RCTs zur Chemonukleolyse mit Chymopapain im Vergleich zu Placebo oder zu chirurgischen Interventionen, der zweite Review schloss neben RCTs auch weitere kontrollierte Studien zu den Vergleichen Chemonukleolyse vs. Placebo, vs. chirurgische Interventionen, vs. epidurale Injektion bzw. vs. osteopathische Manipulation ein. Der untersuchte Wirkstoff war hierbei mehrheitlich Chymopapain. Von den 4 zusätzlichen rezenten RCTs untersuchten 2 die Sauerstoff-Ozon (O₂-O₃) Nukleolyse. Jeweils ein RCT untersuchte die Chemonukleolyse mit Chymopapain bzw. Condoliase. Im Vergleich zu Placebo zeigten die SRs für Chymopapain insgesamt einen Vorteil hinsichtlich eines Therapieerfolgs bei keinem Unterschied in den unerwünschten Ereignissen. Im Vergleich zu anderen Interventionen zeigte sich weder hinsichtlich der

Primär untersuchte Intervention:
Chemonukleolyse

weitere Interventionen:
perkutane Nukleotomie, Laserdiskusdekompression, IDET

systematische Suche

Studienregister Handsuche

Oxman & Guyatt Qualitätsindex für SR

Qualität der Evidenz mit GRADE

Chemonukleolyse:
2 SRs und 4 RCTs

untersuchte Wirkstoffe:
Chymopapain
O₂-O₃
Condoliase

<p>Vorteil Chymopapain bzw. Condoliase vs. Placebo</p> <p>Vorteil O₂-O₃ vs. Steroidinjektion</p> <p>kein Unterschied zu Diskektomie</p> <p>AEs: wenig Evidenz. kein Unterschied</p> <p>perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression und IDET: 6 SRs und 1 RCT</p> <p>nur wenige kontrollierte Studien</p> <p>keine neue Evidenz seit 2009</p>	<p>Wirksamkeit noch der Sicherheit ein signifikanter Unterschied. Zur O₂-O₃-Nukleolyse konnten keine Placebo-kontrollierten Studien identifiziert werden. Im Vergleich zu chirurgischen Interventionen zeigte auf Basis der Ergebnisse eines RCTs kein Unterschied, in Kombination mit einer Steroidinjektion zeigte sich im Vergleich zur Steroidinjektion alleine, auf Basis eines RCTs, ein Vorteil im Hinblick auf den Therapieerfolg. Für Condoliase zeigten die Ergebnisse eines weiteren RCTs nach einem Jahr einen signifikanten Vorteil im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf Schmerzintensität und funktionelle Einschränkungen. Unerwünschte Ereignisse wurden in den Studien nur vereinzelt berichtet, ohne Unterschied zwischen Intervention- und Kontrollgruppe.</p> <p>Zur perkutanen Nukleotomie, perkutanen Laserdiskusdekompression und intradiskalen Elektrotherapie konnten insgesamt 6 SRs eingeschlossen werden: 2 SRs zur automatisierten lumbalen Nukleotomie, 1 SR zur perkutanen Laserdiskusdekompression sowie 3 SRs zur intradiskalen Elektrotherapie. Zusätzlich fand sich in der Handsuche ein rezenter RCT zur perkutanen Laserdiskusdekompression welcher ebenfalls im Bericht berücksichtigt wurde. Insgesamt wurden in den SRs zu den drei Interventionen nur wenige Ergebnisse aus kontrollierten Studien berichtet, wobei diese in überwiegender Zahl bereits in den Berichten 2009 Berücksichtigung fanden. Dabei zeigte sich für die automatisierten lumbalen Nukleotomie tendenziell ein Nachteil in der Wirksamkeit im Vergleich zu anderen Interventionen. Zur manuellen perkutanen Nukleotomie lagen keine Ergebnisse vor. Insgesamt keinen Unterschied hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit berichteten zum einen der SR und der rezente RCT zur perkutanen Laserdiskusdekompression im Vergleich zu einer chirurgischen Intervention, zum anderen auch die drei SR zur intradiskalen Elektrotherapie im Vergleich zu einer Scheinbehandlung.</p>
---	---

Schlussfolgerung und Empfehlungen

<p>O₂-O₃-Nukleolyse: Aufnahme in den Leistungskatalog mit Einschränkungen empfohlen</p> <p>Chymopapain und Condolise nicht mehr am Markt verfügbar bzw. noch derzeit noch nicht zugelassen</p> <p>perkutane Nukleotomie, Laserdiskusdekompression bzw. IDET: Aufnahme in den Leistungskatalog nicht empfohlen</p>	<p>Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz wird eine Aufnahme der O₂-O₃-Nukleolyse in den Leistungskatalog mit Einschränkung empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet drauf hin, dass die O₂-O₃-Nukleolyse alleine oder in Kombination mit einer Steroidinjektion gleich sicher und dabei tendenziell wirksamer ist als die Vergleichsintervention einer alleinigen Steroidinjektion. Im Vergleich zur chirurgischen Verfahren erscheint sie gleich wirksam und sicher zu sein. Die Einschränkung ergibt sich aus der Tatsache, dass nach wie vor keine Placebo-kontrollierten zu dieser Intervention vorliegen. Für Chymopapain bzw. Condoliase entfällt die Empfehlung, da die genannten Wirkstoffe entweder nicht mehr am Markt verfügbar oder derzeit noch nicht zugelassen sind.</p> <p>Auf Basis der derzeit verfügbaren Evidenz wird eine Aufnahme der perkutanen Nukleotomie, der perkutanen Laserdiskusdekompression sowie der intradiskalen Elektrotherapie in den Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen. Zu allen 3 Interventionen fanden sich seit den Berichten 2009 keine neuen aussagekräftigen Kontrollgruppenstudien. Die vorhandene Evidenz ist daher weiterhin nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit der perkutanen Nukleotomie, der perkutanen Laserdiskusdekompression sowie der intradiskalen Elektrotherapie abschließend beurteilen zu können. Eine neuerliche Evaluierung der Chemonukleolyse wird nach erfolgter Zulassung des Wirkstoffs Condoliase, frühestens jedoch 2025 empfohlen. Für die anderen untersuchten perkutanen Verfahren wird eine Re-Evaluierung derzeit nicht empfohlen.</p>
--	---

Executive Summary

Background and research question

This report is the first update of the systematic reviews ‘Chemonukleolyse und intradiskale Elektrotherapie’ and ‘Perkutane Nukleotomie und perkutane Laserdiskusdekompression’ compiled in 2009. The primary aim of this systematic review was to assess the efficacy and safety of chemonucleolysis compared to placebo, conventional treatment or other interventions for patients with disc herniation, -protrusion, -prolapse and associated pain. Furthermore we assessed the efficacy and safety of percutaneous nucleotomy, percutaneous laser disc decompression and intradiscal electrothermal therapy, the other 3 interventions first assessed in the reports 2009.

Methods

Since the reports in 2009 numerous systematic reviews on the relevant topics had been published. Therefore, for percutaneous nucleotomy, for percutaneous laser disc decompression and for intradiscal electrothermal therapy an overview of reviews was done for the current update, including systematic reviews (SRs) and meta-analyses relevant on these topics. Concerning chemonucleolysis, the main topic of this update-report, systematic reviews and meta-analyses as well as most recent randomized controlled trials (RCTs) and controlled studies were included. A systematic literature search for reviews and RCTs in 4 databases (Medline, Embase, Cochrane, CRD) was complemented by a search in trial registries an unsystematic hand search. Two review authors independently included and excluded studies. One author extracted the data and a second author controlled the extracted data. We assessed the methodologic quality of systematic reviews using the quality-index by Oxman & Guyatt. The overall judgement on the quality of evidence was done according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

Results

In total, we included 2 SRs and 4 RCTs for the evaluation of efficacy and safety of chemonucleolysis. One SR reported results from RCTs on chemonucleolysis with chymopapain compared to placebo or to disc surgery. The second review included all types of controlled trials on chemonucleolysis vs. placebo, vs. disc surgery, vs. epidural injection, and vs. osteopathic manipulation, respectively. Chymopapain was the investigated substance in most of studies included in this review. Two of the additional most recent RCTs assessed Oxygen-Ozone (O₂-O₃)-nucleolysis. The other two trials evaluated chymopapain and condoliase, respectively. Compared to placebo, the SRs showed superior results for chymopapain regarding successful treatment, with no difference in adverse events. Compared to disc surgery no difference in efficacy and safety was reported. For O₂-O₃-nucleolysis no placebo-controlled trials could be identified. One RCT showed no difference in efficacy and safety between O₂-O₃-nucleolysis and disc surgery, while a second RCT reported significant better results for O₂-O₃-nucleolysis in combination with steroid injections compared to steroid injections alone. For condoliase the included RCT showed a significant benefit compared to placebo regarding pain intensity and functional disability after one year. Only few adverse events were reported in these trials, with no difference between intervention and control.

primary evaluation:
chemonucleolysis

other Interventions:
percutaneous
nucleotomy, laser disc
decompression, IDET

systematic search
trial registry
hand search

Oxman & Guyatt index
for SR

quality of evidence
according to GRADE

chemonukleolyse:
2 SRs and 4 RCTs

evaluated substances:
chymopapain
O₂-O₃
condoliase

advantage chymopapain
or condoliase vs. placebo

advantage O₂-O₃ vs.
steroid injections

no difference vs.
discectomy
AEs: sparse evidence,
no difference

percutaneous nucleotomy, laser disc decompression, IDET: 6 SRs and 1 RCT

only few controlled trials

no new evidence since 2009

For the evaluation of efficacy and safety of percutaneous nucleotomy, percutaneous laser disc decompression and for intradiscal electrothermal therapy 6 SRs were included: 2 SRs for percutaneous nucleotomy, 1 SR for percutaneous laser disc decompression and 3 SRs for intradiscal electrothermal therapy. From hand-search one additional most recent RCT on percutaneous laser disc decompression was identified, which's results were also included in this report. In total the SRs on these 3 interventions only reported few results from controlled studies and most of these studies had already been taken into account in the previous reports in 2009. For automated lumbar nucleotomy the SRs showed a trend towards a disadvantage compared to other interventions. For manual percutaneous nucleotomy no results were reported. No difference in efficacy and safety was reported in one SR and one RCT for percutaneous laser disc decompression compared to disc surgery, and in 3 SRs for intradiscal electrothermal therapy compared to sham therapy.

Conclusion and recommendation

O₂-O₃ nucleolysis: inclusion in hospital benefit catalogue recommended with restrictions

chymopapain and condoliase withdrawn from market or no current regulatory approval

percutaneous nucleotomy, laser disc decompression, IDET: inclusion in hospital benefit catalogue not recommended

Based on the current evidence, the inclusion of O₂-O₃-nucleolysis into the hospital benefit catalogue is recommended with restrictions. Current evidence suggests a benefit in efficacy for O₂-O₃-nucleolysis alone or in combination with steroid injections vs. steroid injections alone, with no difference regarding safety. In addition it seems to be equal in efficacy and safety compared to disc surgery. The restriction is based on the fact, that still no placebo-controlled trials for O₂-O₃-nucleolysis are available. For chymopapain and condoliase no recommendations were made, since these substances were either withdrawn from sale or have no current regulatory approval.

Based on the current evidence, the inclusion of percutaneous nucleotomy, percutaneous laser disc decompression, and intradiscal electrothermal therapy, respectively into the hospital benefit catalogue is not recommended. For all 3 interventions no significant new controlled studies have been identified since the previous reports in 2009. Therefore the evidence is still insufficient to assess the efficacy and safety of percutaneous nucleotomy, percutaneous laser disc decompression, and intradiscal electrothermal therapy, respectively. For chemonucleolysis a new evaluation is recommended after approval of condoliase, but no earlier than 2025. A re-evaluation of the other assessed percutaneous interventions is currently not recommended.

1 Hintergrund und Leistungsbeschreibung

Aus internationalen Daten geht hervor, dass Rückenschmerz einer der am häufigsten angegebenen Schmerzen ist [1, 2]. Ein lumbaler Bandscheibenvorfall ist dabei in ca. 5 % für isolierte Rückenschmerzen verantwortlich und stellt die mit Abstand häufigste Ursache für radikuläre Schmerzausstrahlungen dar. Aus Übersichtsarbeiten geht hervor, dass degenerative Wirbelsäulenveränderungen (Bandscheibenvorfall, Spinalkanalstenose, Spondylarthrose usw.) in 15-45 % der Fälle die spezifische Ursache für Rückenschmerzen darstellen [3, 4]. In den meisten Fällen stellt eine konservative Behandlung primär die Therapie der Wahl dar, wobei diese im Zeitraum von 6-8 Wochen zu einer deutlichen Verbesserung der Schmerzen und einer Zunahme der Belastbarkeit führen sollte. Anderenfalls stellt sich die Frage einer Umstellung der Therapie im Hinblick auf eine operative Maßnahme [5, 6]. Indikationen für eine primäre operative Behandlung stellen das Kaudasyndrom oder signifikante und progrediente Paresen dar [7]. In Leitlinien werden dabei derzeit folgende Methoden angeführt:

- ✿ Offene Operationen
- ✿ Perkutane Verfahren
- ✿ Fusionen
- ✿ Künstliche Bandscheiben
- ✿ Interspinöse Interponate

Ziel zahlreicher minimal-invasiver Verfahren war dabei die Minimierung des Operationstraumas durch die Wahl eines möglichst kleinen Zugangsweges [8]. Darüber hinaus sollen diese eine schnellere Rehabilitation der PatientInnen, eine kürzere Verweildauer im Krankenhaus und eine damit verbundene Kosteneinsparung ermöglichen.

Zu den perkutanen Verfahren, die als Ergänzung bzw. als Ersatz zur offenen Bandscheibenoperation entwickelt wurden, zählen die Chemonukleolyse, die intradiskale Elektrotherapie (IDET), die perkutane Nukleotomie sowie die perkutane Laserdiskusdekompression.

Die Chemonukleolyse, ist das älteste minimal-invasive Verfahren zur Behandlung einer symptomatischen Bandscheibenhernie [9]. Unter Röntgenkontrolle wird dabei eine lytische oder quelldruckmindernde Substanz in den Nucleus pulposus der betroffenen Bandscheibe injiziert [10], wodurch sich intradiskaler osmotischer Druck und Flüssigkeitsansammlungen und damit auch die Kompressionen der Bandscheibe reduzieren sollen. Als Substanz wurde anfangs vorwiegend das Enzym Chymopapain verwendet, welches jedoch 2003 vom Hersteller vom Markt genommen wurde. Alternativ kommt heute in erster Linie ein Ozon-Sauerstoff (O₂-O₃)-Gemisch zum Einsatz [10-12].

Die intradiskale Elektrotherapie (IDET) wurde 1997 als eine Therapie zur Behandlung chronischer, diskogener Lumbalgien entwickelt [13]. Hierbei wird eine Wärmesonde perkutan in die betroffene Bandscheibe eingeführt und anschließend erwärmt. Durch die Thermokoagulation sollen einerseits lokale Nozizeptoren zerstört und andererseits durch die Kollagenschrumpfung der Anulus fibrosus stabilisiert werden [8, 11, 14].

Rückenschmerz häufig

**degenerative
Wirbelsäulen-
veränderungen:
Ursache in 15-45 %**

**konservative Therapie
ist 1. Wahl**

operative Verfahren

perkutanen Verfahren

Chemonukleolyse

IDET

**perkutane
Nukleotomie**

Bei der perkutanen Nukleotomie, die erstmals 1975 vorgestellt wurde [15], wird eine Kanüle zwischen die betroffenen Wirbel in die Bandscheibe eingeführt und das Gewebe mechanisch entfernt. Es gibt dabei zwei unterschiedliche Verfahren. Bei der manuellen perkutanen Nukleotomie wird mit Fasszangen Nukleus- bzw. Anulusgewebe abgetragen. Bei der automatisierten perkutanen lumbalen Nukleotomie wird ein Nukleotom eingesetzt, das mit einem Schneideblatt Gewebe abtrennt, welches dann durch Unterdruck abgesaugt wird [8, 11, 16].

**perkutane Laserdiskus-
dekompression**

Bei der perkutanen Laserdiskusdekompression, die 1987 von Choy eingeführt wurde [17], wird elektromagnetische Laserenergie, z. B. durch einen Holmium-YAG-Laser, der Bandscheibe perkutan durch eine Nadel zugeführt. Die Vaporisation zieht eine Herabsetzung des intradiskalen Drucks nach sich, wodurch die Beschwerdefreiheit erreicht werden soll [8, 11, 18, 19].

Therapieziele

Ziel der Interventionen ist in allen Fällen eine kurz- bzw. langfristige Schmerzreduktion bzw. -freiheit. Parallel dazu soll die Lebensqualität der PatientInnen verbessert und deren Funktions- und Arbeitsfähigkeit rasch wieder hergestellt werden.

2 Zusammenfassung der Reviews 2009

Die systematischen Reviews „Chemonukleolyse und intradiskale Elektrotherapie“ sowie „Perkutane Nukleotomie und perkutane Laserdiskusdekompression“ wurden im Jahr 2009 vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment im Auftrag des österreichischen Bundesministeriums für Gesundheit und in Kooperation mit dem Medizinischen Dienst des Spitzenverbandes/MDS (Deutschland) erarbeitet und evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit der Chemonukleolyse, der intradiskalen Elektrotherapie, der perkutanen Nukleotomie sowie der perkutanen Laserdiskusdekompression als perkutanen Interventionen zur Volumenreduktion der Bandscheibe [20, 21]. Diese Berichte stellen die Grundlage für das vorliegende Update dar. Nachfolgend werden die Fragestellungen, Einschlusskriterien sowie die wichtigsten Ergebnisse und die Empfehlungen aus den Berichten 2009 zusammengefasst.

**Systematische Reviews
2009**

2.1 Fragestellung, Einschlusskriterien

Wie wirksam und sicher ist die Chemonukleolyse bzw. 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?

PICO-Fragen 2009

Wie wirksam und sicher ist die perkutane Nukleotomie bzw. perkutane Laserdiskusdekompression bei PatientInnen mit symptomatischen Bandscheibenhernien in Bezug auf Schmerzreduktion, Verbesserung von Funktionalität und Lebensqualität und in Bezug auf die Vermeidung von Komplikationen im Vergleich zu Placebo oder anderen Therapieformen?

In Tabelle 2-1 und Tabelle 2-2 werden die verwendeten Einschlusskriterien für relevante Studien zusammengefasst.

**Einschlusskriterien
für Studien**

Tabelle 2-1: Inclusion criteria Decision Support Document Nr. 21a 2009

Population	Patients with discogenic pain
Intervention	(1) Chemonucleolysis (2) Intradiscal electrothermal therapy (IDET)
Control	Placebo or conservative treatment or other therapies
Outcomes	Pain relief (e.g. VAS-Score) Functionality (e.g. Oswestry Disability Index) Quality of life (e.g. SF-36) Return to work Adverse events/complications
Study design	Systematic Reviews Controlled trials

Tabelle 2-2: Inclusion criteria Decision Support Document Nr. 21b 2009

Population	Patients with symptomatic disc herniations
Intervention	(1) Percutaneous nucleotomy (2) Percutaneous laser disc decompression
Control	Placebo or conservative treatment or conventional discectomy or microdiscectomy
Outcomes	Pain relief (e.g. VAS-Score) Functionality (e.g. Oswestry Disability Index) Quality of life (e.g. SF-36) Return to work Adverse events/complications
Study design	Systematic Reviews Controlled trials

2.2 Wirksamkeit und Sicherheit

- ✦ 2 SRs und 5 CS zu Chemonukleolyse
 - ✦ 6 SRs und 3 CS zu IDET
 - ✦ 3 SRs zu perkutane Nukleotomie
 - ✦ 4 SRs zu Laserdiskusdekompression
- Chymopapain wirksamer als Placebo
O₂-O₃: gleich wirksam oder wirksamer als andere Interventionen

IDET: heterogene Ergebnisse

perkutane Nukleotomie: wenige kontrollierte Studien, weniger wirksam als Vergleichsinterventionen

Im Jahr 2009 lagen zur Beantwortung der unterschiedlichen Fragestellungen insgesamt folgende Publikationen vor

- ✦ Chemonukleolyse: 2 SRs und 5 kontrollierte Studien (CS)
- ✦ Intradiskale Elektrotherapie: 6 SRs und 3 kontrollierte Studien
- ✦ Perkutane Nukleotomie: 3 SRs
- ✦ Perkutane Laserdiskusdekompression: 4 SRs

Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigten die systematischen Reviews einen klaren Vorteil einer Nukleolyse mit Chymopapain im Vergleich zu Placebo, jedoch einen Nachteil im Vergleich zur Diskektomie. Die O₂-O₃-Nukleolyse erschien auf Basis der kontrollierten Studien ebenso wirksam oder wirksamer als alternative Interventionen, wobei jedoch Placebo-kontrollierte Studien fehlten. Eine Sicherheitsbewertung für Chymopapain wurde nicht durchgeführt, da es schon 2009 nicht mehr eingesetzt wurde. Für die O₂-O₃-Nukleolyse war die Sicherheitslage unklar, da kein systematischer Review vorlag, der Sicherheitsdaten zu dieser Intervention präsentiert und auch die eingeschlossenen kontrollierten Studien Sicherheitsaspekte nur ungenügend berichteten.

Für die intradiskale Elektrotherapie zeigte die verfügbare Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit ein heterogenes Bild. Von den beiden in allen SRs eingeschlossenen 2 RCTs zeigte eine Studie einen Vorteil im Vergleich zu einer Scheintherapie, die 2. Studie hingegen berichtete keinen Unterschied. In Bezug auf Sicherheitsaspekte wurde in den systematischen Reviews berichtet, dass bei 0 % bis 15 % der PatientInnen mit IDET Komplikationen auftraten. In den evaluierten kontrollierten Studien kam es zu keinen, durch die IDET verursachten, Komplikationen.

Für die perkutane Nukleotomie lag aus den inkludierten systematischen Reviews eine Vielzahl von Fallserien, jedoch nur wenige kontrollierte Studien vor. Zur perkutanen manuellen Nukleotomie war überhaupt keine kontrollierte Studie identifizierbar. Die perkutane automatisierte Nukleotomie wurde in 4 RCTs im Vergleich zu Chemonukleolyse bzw. Mikrodiskektomie untersucht. In allen Fällen schnitt die perkutane automatisierte Nukleotomie schlechter ab.

Für die perkutane Laserdiskusdekompression wurden in den Reviews Ergebnisse aus 4 kontrollierten Studien zusammengefasst. Dabei zeigte sich kein Unterschied zur epiduralen Injektionstherapie. Im indirekten Vergleich zur Standarddiskektomie und im direkten Vergleich zur Chemonukleolyse wurde eine geringere Wirksamkeit berichtet. Die Ergebnisse zur Sicherheit der beiden Verfahren waren noch schlechter zusammenfassbar als die Wirksamkeitsergebnisse. Daten aus Fallserien deuteten jedoch darauf hin, dass die Raten ernsthafter Komplikationen selten (ca. 1 %) und mit den Raten bei Standardeingriffen vergleichbar waren.

perkutane Laserdiskusdekompression: kein Unterschied zu Injektionstherapie, weniger wirksam als Diskektomie oder Chemonukleolyse

2.3 Empfehlung

Für die O₂-O₃-Nukleolyse wurde 2009 eine Aufnahme in den Leistungskatalog mit Einschränkungen empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutete auf einen Netto-Nutzen der Intervention hin. Neue Studien, vor allem Placebo-kontrollierte RCTs könnten jedoch einen wesentlichen Einfluss auf diese Einschätzung haben.

O₂-O₃-Nukleolyse: Aufnahme in den Leistungskatalog mit Einschränkungen empfohlen; perkutane Nukleotomie, Laserdiskusdekompression bzw. IDET: Aufnahme in den Leistungskatalog nicht empfohlen

Eine Aufnahme der IDET, der perkutanen Nukleotomie sowie der perkutanen Laserdiskusdekompression in den Leistungskatalog wurde 2009 nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz wurde als nicht ausreichend erachtet, um Wirksamkeit und Sicherheit dieser Interventionen beurteilen zu können.

3 Update 2017

3.1 Literatursuche und -auswahl

Fragestellung

Wie wirksam und sicher ist die Chemonukleolyse bei PatientInnen mit Bandscheibenhernien, -protrusionen, -prolaps und assoziierter Schmerzsymptomatik im Vergleich zu Placebo, einer konservativen Behandlung oder anderen Therapieformen hinsichtlich der Schmerzreduktion, einer Verbesserung von Funktionalität und Lebensqualität und in Bezug auf die Vermeidung von Komplikationen?

PICO-Frage für Chemonukleolyse

Wie wirksam und sicher sind weitere perkutane Interventionen zur Volumenreduktion der Bandscheibe (perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression bzw. intradiskale Elektrotherapie (IDET)) bei PatientInnen mit Bandscheibenhernien, -protrusionen, -prolaps und assoziierter Schmerzsymptomatik im Vergleich zu Placebo, einer konservativen Behandlung oder anderen Therapieformen hinsichtlich der Schmerzreduktion, einer Verbesserung von Funktionalität und Lebensqualität und in Bezug auf die Vermeidung von Komplikationen?

PICO-Frage für perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression bzw. IDET

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für relevante Studien zur Chemonukleolyse sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Einschlusskriterien für Chemonukleolyse

Tabelle 3-1: Inclusion criteria for studies on chemonucleolysis; Update 2017

Population	Adults ≥ 18 years with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain
Intervention	Chemonucleolysis for percutaneous disc volume reduction
Control	Placebo, conservative therapy or other active treatments (e.g. discectomy, epidural injections)
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Pain relief (e.g. VAS-Score) ✦ Functionality (e.g. Oswestry Disability Index) ✦ Quality of life (e.g. SF-36) ✦ Return to work ✦ Necessity of (re-)operation
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✦ All-cause mortality ✦ Serious adverse events (SAE) ✦ Overall adverse events/complications
Study design	Systematic Reviews, meta-analyses or Health Technology Assessment (HTA) reports based on results of RCTs or controlled trials RCTs or controlled trials

Im Vergleich zu den Einschlusskriterien der Berichte 2009 [20, 21] erfolgte im vorliegenden Update 2017 die Beantwortung der Fragestellung zu den weiteren perkutanen Interventionen zur Volumenreduktion der Bandscheibe

(perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression, bzw. IDET) als Overview of Reviews auf Basis von Ergebnissen aus systematischen Reviews (SRs) bzw. Meta-Analysen.

Einschlusskriterien für perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression und IDET

Dieses Vorgehen wurde gewählt, da Vorrecherchen ergeben haben, dass einerseits eine ausreichende Anzahl von qualitativ hochwertigen systematischen Übersichten zu diesen Interventionen vorliegt, und andererseits keine wesentlichen neuen Primärstudien zu erwarten sind.

Die Einschlusskriterien für relevante SRs zu perkutanen Nukleotomie, perkutanen Laserdiskusdekompression, bzw. IDET sind in Tabelle 3-2 zusammengefasst.

Tabelle 3-2: Inclusion criteria for SR on percutaneous nucleotomy, percutaneous laser disc decompression or IDET; Update 2017

Population	Adults ≥ 18 years with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Intervention for percutaneous disc volume reduction: ✦ Percutaneous nucleotomy ✦ Percutaneous laser disc decompression ✦ Intradiscal electrothermal therapy (IDET)
Control	Placebo, conservative therapy or other active treatments (e.g. discectomy, epidural injections)
Outcomes	
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> ✦ Pain relief (e.g. VAS-Score) ✦ Functionality (e.g. Oswestry Disability Index) ✦ Quality of life (e.g. SF-36) ✦ Return to work ✦ Necessity of (re-)operation
Safety	<ul style="list-style-type: none"> ✦ All-cause mortality ✦ Serious adverse events (SAE) ✦ Overall adverse events/complications
Study design	Systematic Reviews, meta-analyses or Health Technology Assessment (HTA) reports based on results of RCTs or controlled trials

Literatursuche

systematische Literatursuche in Datenbanken

Die systematische Literatursuche wurde am 22.12.2016 (systematische Reviews zu allen Interventionen) bzw. am 10.01.2017 (kontrollierte Studien zu Chemonukleolyse) in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- ✦ Medline via Ovid
- ✦ Embase
- ✦ The Cochrane Library
- ✦ CRD (DARE, NHS-EED, HTA)
- ✦ PubMed

Die systematische Suche wurde auf den Zeitraum 2009 – Recherchedatum sowie – unter Anwendung von studienspezifischen Suchfiltern – auf systematische Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bzw. klinische Studien eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 154 (für SRs) bzw. 47 (für kontrollierte Studien) bibliographische Zitate vor. Die genauen Suchstrategien befinden sich in Anhang 1.

Darüber hinaus erfolgte am 19.01.2017 eine Suche in folgenden Studienregistern für alle Indikationen:

- ✧ ClinicalTrials.gov
- ✧ WHO-ICTRP

Durch Handsuche in den Referenzlisten der eingeschlossenen systematischen Reviews bzw. kontrollierten Studien wurden zusätzlich 3 weitere Arbeiten zu einem potenziell relevanten RCT identifiziert.

Suche in Studienregistern

Handsuche

Literaturauswahl

Insgesamt standen aus der Recherche nach Sekundärliteratur 154 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Aus der ergänzenden Recherche nach RCTs zu Chemonukleolyse standen 47 Quellen für die Literatursuche zur Verfügung. Über die Suche in Studienregistern konnten zusätzlich 7 potenziell relevante Studien zur Chemonukleolyse identifiziert werden, 3 Publikationen zu einem weiteren potenziell relevanten RCT standen aus der Handsuche zur Verfügung. Die Literatur wurde in allen Fällen von zwei Personen unabhängig voneinander begutachtet. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 3-1 dargestellt:

Literatursuche:
Sekundärliteratur
154 Quellen
Primärliteratur
47 Quellen
Studienregister und Handsuche
10 Quellen

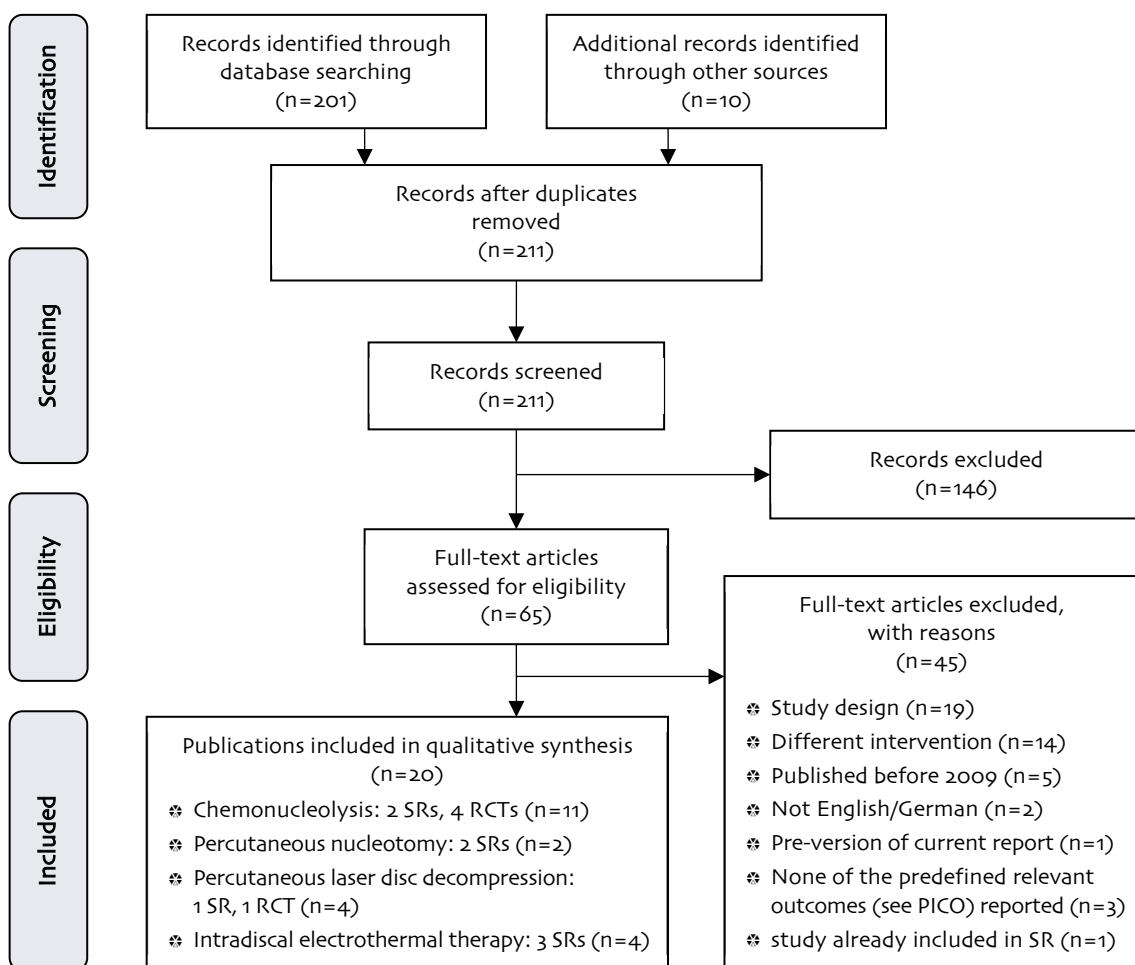


Abbildung 3-1: Darstellung des Auswahlprozesses für systematische Reviews & Meta-Analysen (PRISMA Flow Diagramm)

3.2 Darstellung der Studienergebnisse

Datenextraktion	Die Datenextraktion wurde von einer Person (TS) durchgeführt. Eine zweite Person (NP) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten.
7 SRs und 5 RCTs zu den 4 Interventionen	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung liegen insgesamt 7 SRs und 5 RCTs zu den vier untersuchten Interventionen vor:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Chemonukleolyse: 2 SRs [22, 23] sowie 4 zusätzliche RCTs [24-32] ✿ Perkutane Nukleotomie: 2 SRs [33, 34] ✿ Perkutane Laserdiskusdekompression: 1 SR [35] sowie 1 zusätzlicher RCT [36-38] ✿ Intradiskale Elektrotherapie (IDET): 3 SRs [23, 39-41]
ausgeschlossene Publikationen	<p>Im Volltext ausgeschlossene Publikationen (Sekundär- bzw. Primärliteratur) finden sich in Anhang 2.</p> <p>Die Charakteristika und Ergebnisse der 2 SRs zu Chemonukleolyse sind in Tabelle 3-3 zusammengefasst, die Studiencharakteristika und -ergebnisse der zusätzlichen 4 RCTs in Tabelle 3-4. Die Charakteristika und Ergebnisse der 2 SRs zu perkutaner Nukleotomie sind in Tabelle 3-3 dargestellt. Die Charakteristika und Ergebnisse des SRs zu perkutaner Laserdiskusdekompression sind in Tabelle 3-6, jene des zusätzlichen RCTs in Tabelle 3-7 und jene der 3 SRs zu IDET sind in Tabelle 3-8 dargestellt.</p>
wichtige Endpunkte	<p>Folgende wichtige Endpunkte wurden aus den Studien extrahiert und in den Tabellen dargestellt.</p> <p><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Behandlungserfolg ✿ Schmerzen (allgemein bzw. Rücken oder Bein) ✿ Funktionelle Beeinträchtigung ✿ Lebensqualität ✿ Zeit bis Rückkehr zur Arbeit/normalen Aktivitäten ✿ (Re-)operationen <p><i>Sicherheit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Schwere unerwünschte Ereignisse/Komplikationen ✿ Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ✿ Alle unerwünschten Ereignisse/Komplikationen ✿ Allergische Reaktionen
entscheidende Endpunkte	<p>Als Evidenzgrundlage zu der Empfehlung (siehe Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-17) wurden folgende entscheidende Endpunkte herangezogen:</p> <p><i>Wirksamkeit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Behandlungserfolg ✿ Schmerzen (allgemein bzw. Rücken oder Bein) ✿ Funktionelle Beeinträchtigung ✿ Lebensqualität <p><i>Sicherheit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ✿ Schwere unerwünschte Ereignisse/Komplikationen ✿ Alle unerwünschten Ereignisse/Komplikationen

Tabelle 3-3 [Chemonucleolysis]: Results from systematic reviews/meta-analyses

Author, year, reference number	Lewis 2011 [22]	Chou 2009 [23]
Title	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of management strategies for sciatica: systematic review and economic model	Nonsurgical Interventional Therapies for Low Back Pain
Sponsor	Health Technology Assessment (HTA) programme, National Institute for Health Research, UK	Professional Organization funds
Oxman & Guyatt scores	7/7	3/3
relevant Intervention (I)/Products	Chemonucleolysis with chymopapain, chymodiactin, collagenase or ozone-oxygen/NR	Chemonucleolysis with chymopapain/NR
relevant Comparators (C)/ Products	Alternative interventions (disc-surgery, epidural injection, inactive control, manipulation)	Placebo or alternative interventions (discectomy, epidural injection, chemonucleolysis with different substances)
Study design	SR, MA, economic model	SR
Number of relevant studies/pts	vs. disc surgery: 9 RCTs, 3 non-RCTs, 14 CCS/4553 vs. epidural/intradiscal injection: 3 RCTs, 1 non-RCT/339 vs. inactive control: 5 RCTs/446 vs. manipulation: 1 RCT/40	vs. discectomy: 9 RCTs/1194 vs. epidural/intradiscal injection: 2 RCTs/140 vs. placebo: 6 RCTs/476
Search/search date	Medline, EMBASE, CINAHL, AMED, British Nursing Index, Health Management Information Consortium, PsychINFO, Cochrane Databases, NHS EED, System for Information on Grey Literature In Europe, SCI, SSCI, ISTP, PEDro, BIOSIS, National Research Register and various trials registries; hand search in reference lists/December 2009	Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials; hand search in reference lists, citations suggested by experts/July 2008
Inclusion criteria	RCTs, non-RCTs, cohort studies, case-control studies, before/after studies and economic evaluations; adult patients with sciatica or lumbar nerve root pain diagnosed clinically or confirmed by imaging; any intervention or comparator used to treat sciatica; relevant patient-based outcomes such as pain, disability, adverse effects, etc.	RCTs or SR; non-pregnant adults with low (lumbar or sacral) back pain of any duration, alone or with leg pain; nonsurgical interventional therapies; reporting at least one of the following outcomes: back specific function, generic health status, pain, work disability, or patient satisfaction; English language
Mean age of patients, yrs (SD)	vs. disc surgery: 33.5 (NR) to 46 (NR) vs. epidural injection: 37 (NR) to 42 (NR) vs. inactive control: 36.2 (15.4) to 42.5 (NR) vs. manipulation: 41.9 (10.6)	NR
Male, %	vs. disc surgery: 41 to 90 % vs. epidural injection: 54 to 67 % vs. inactive control: 49 to 67 % vs. manipulation: 48 %	NR
Primary endpoints SR	Global effect (successful treatment) Reduction in pain intensity (scale 0-100) Improvement in condition-specific outcome measures (CSOMs) Adverse effects	Overall improvement Back specific functional status

Author, year, reference number	Lewis 2011 [22]	Chou 2009 [23]
Follow-up (months)	short term (≤ 6 weeks) medium term (> 6 weeks to 6 months) long term (> 6 months)	NR
Outcomes (I vs. C)		
Efficacy		
Successful treatment, OR (95 %CI)	<p>vs. disc surgery: ≤ 6 wk: 0.94 (0.63 to 1.41); p=NR; I²=36.7 % [1 RCT, 1 non-RCT, 4 CCS] > 6 wk to 6 mo: 0.63 (0.34 to 1.16); p=NR; I²=83.4 % [1 RCT, 2 non-RCTs, 5 CCS] > 6 mo: 0.77 (0.53 to 1.13); p=NR; I²=77.4 % [6 RCTs, 1 non-RCT, 11 CCS]</p> <p>vs. epidural injection: ≤ 6 wk: 1.20 (0.45 to 3.21); p=NR; I²=n.a. [1 RCT] > 6 wk to 6 mo: 0.73 (0.26 to 2.11); p=NR; I²=77.2 % [3 RCTs] > 6 mo: 8.25 (1.15 to 59.00); p=NR; I²=n.a. [1 non-RCT]</p> <p>vs. inactive control: ≤ 6 wk: 2.17 (0.93 to 5.04); p=NR; I²=64.3 % [4 RCTs] > 6 wk to 6 mo: 2.56 (1.59 to 4.12); p=NR; I²=20.2 % [5 RCTs] > 6 mo: 2.24 (0.22 to 23.30); p=NR; I²=88.5 % [2 RCTs]</p>	<p>vs. discectomy: 12 mo: 1.64 (0.81 to 3.33); p=NR; I²=NR [2 RCTs]¹</p> <p>vs. placebo: 12 mo: 0.24 (0.12 to 0.49); p=NR; I²=NR [2 RCTs]²</p>
Pain intensity, WMD (95 %CI)	<p>vs. disc surgery: ≤ 6 wk: 2.41 (-13.83 to 18.65); p=NR; I²=86.1 % [2 RCTs, 1 CCS] > 6 wk to 6 mo: -0.91 (-18.45 to 16.64); p=NR; I²=87.5 % [2 RCTs, 1 CCS] > 6 mo: -2.44 (-11.26 to 6.38); p=NR; I²=52.4 % [1 RCT, 1 non-RCT]</p> <p>vs. inactive control: ≤ 6 wk: -9.90 (-25.33 to 5.53); p=NR; I²=n.a. [1 RCT] > 6 wk to 6 mo: -5.40 (-27.83 to 17.03); p=NR; I²=n.a. [1 RCT]</p> <p>vs. manipulation: ≤ 6 wk: 0.63 (-13.72 to 14.98); p=NR; I²=n.a. [1 RCT] > 6 mo: 2.30 (-19.62 to 24.22); p=NR; I²=n.a. [1 RCT]</p>	NR

¹ result for patients with „worse or unchanged“ outcome

² result for patients with “no success”

Author, year, reference number	Lewis 2011 [22]	Chou 2009 [23]
Functional disability (CSOMs), SMD (95 %CI)	<p>vs. disc surgery:</p> <p>≤ 6 wk: 0.28 (-0.29 to 0.84); p=NR; I²=77.3 % [2 RCTs]</p> <p>> 6 wk to 6 mo: 0.07 (-0.50 to 0.65); p=NR; I²=78.2 % [3 RCTs]</p> <p>> 6 mo: -0.07 (-0.38 to 0.24); p=NR; I²=0.0 % [2 RCTs, 1 non-RCT]</p> <p>vs. manipulation:</p> <p>≤ 6 wk: 0.52 (-0.14 to 1.17); p=NR; I²=n.a. [1 RCT]</p> <p>> 6 mo: 0.22 (-0.50 to 0.94); p=NR; I²=n.a. [1 RCT]</p>	NR
Quality of life (SF-36 score), MD (95 %CI)	NR	NR
Return to work or normal activities (Time)	NR	NR
Subsequent (re)surgery, OR (95 %CI)	NR	<p>vs. discectomy:</p> <p>14.29 (5.56 to 50.0); p=NR; I²=NR [4 RCTs]</p> <p>vs. placebo:</p> <p>0.41 (0.25 to 0.68); p=NR; I²=NR [5 RCTs]</p>
Safety		
Serious AEs, n (%)	NR	NR
AEs leading to discontinuation, n (%)	NR	NR
Overall AEs, OR (95 %CI)	<p>vs. disc surgery:</p> <p>1.50 (0.72 to 3.14); p=NR; I²=86.4 % [8 RCTs, 2 non-RCTs, 12 CCS]</p> <p>vs. epidural injection:</p> <p>0.00 (0.00 to 0.04); p=NR; I²=n.a. [1 RCT]</p> <p>vs. inactive control:</p> <p>3.43 (0.70 to 16.86); p=NR; I²=60.7 % [4 RCTs]</p> <p>vs. manipulation:</p> <p>0.73 (0.15 to 3.49); p=NR; I²=n.a. [1 RCT]</p>	NR
Allergic reactions, %	NR	2 to 12 % vs. NR

Significant results are in **bold**.

Abbreviations: AE, adverse events; n, number; n.a., not applicable; NR, not reported; pts, patients; vs, versus; yrs, years; SR, systematic review; MA, Metaanalysis; RCT, randomised controlled trial; OR, odds ratio; I, Interventionsgroup; C, Controlgroup; wks, weeks; n, number; CCS, Case-controll study MD, mean difference; SD, standard deviation; CI, confidence interval; ns, not significant;

Tabelle 3-4: [Chemonucleolysis]: Results from randomized controlled trials

Author, year, reference number	Chiba (2015) [25, 26]	Perri (2015) [29, 30]	Wu (2009) [24]	Wardlaw (2013) [27, 28, 31, 32]
Country	Japan	Italy	China	UK
Sponsor	Seikagaku Corporation, Tokyo, Japan	No funding	NR	No funding
Risk of bias (Cochrane RoB)	High	High	Low	High
Intervention/Product	Chemonucleolysis with condoliase (1.25U)/Seikagaku, Kaken Pharmaceutical, Japan	Percutaneous steroid treatment + intradiscal discolysis with oxygen-ozone (10mL (28µg/ml concentration))/OZO2Futura; Alnitec, Cremosano, Italy	Chemonucleolysis with oxygen-ozone (10–15ml (35–45µg/ml) + collagenase (1200U)/Shanghai Qianyuan Medical Company + Herrmann Apparatebau GmbH, Germany	Chemonucleolysis with chymopapain/Discase by Smith Laboratories Inc., Maple Grove, MN
Comparator	Placebo	Percutaneous steroid treatment	Conventional discectomy	Conventional discectomy
Study design	Prospective double-blind RCT, 35 centres, 2 study arms (chemonucleolysis (I) vs. placebo (C))	Prospective double-blind RCT, single centre, 2 study arms (percutaneous steroid treatment + O ₂ -O ₃ (I) vs. percutaneous steroid treatment alone (C))	Prospective double-blind RCT, single centre, 2 study arms (chemonucleolysis (I) vs. surgery (C))	Prospective RCT, single centre, 2 study arms (chemonucleolysis (I) vs. surgery (C))
Number of pts	163 I: 82 C: 81	154 I: 77 C: 77	216 I: 108 C: 108	100 I: 48 C: 52
Inclusion criteria	Patients aged 20 to 70 years, with a contained disc herniation at L4-L5 or L5-S1 and a positive straight leg raising test, who showed no improvement of their symptoms after at least 6 weeks of conservative treatment	Patients with lumbar disc protrusion or herniation documented by magnetic resonance or computed tomography examinations according to the American guidelines	Patients aged 20 to 70 years; low back pain with one or two leg pain; evidence of discogenic disease on CT or Magnetic Resonance Imaging scan indicating the single level non-contained herniation; failure of non-surgical therapies in the prior 6 months, including physical therapy, non-steroidal anti-inflammatory medicines, epidural steroidal treatment	Patients with sciatica due to soft disc herniation proven by myelogram, venogram or CT scan, who failed 3 months of conservative care
Age of patients (yrs)	39.5 (11.1) vs. 39.2 (12.4), p=NR	43.8 (11.2) vs. 44.4 (9.5), p=0.72	46.5 (1.85) vs. 46.2 (1.29), p=0.168	NR
Male, n (%)	51 (62) vs. 48 (59), p=NR	42 (55) vs. 47 (61), p=0.45	58 (54) vs. 65 (60), p=0.336	27 (56) vs. 33 (63), p=NR
Level affected, n (%)	I vs. C, p=NR L3-L4 0 vs. 0 L4-L5 45 vs. 37 L5-S1 36 vs. 40 L5-L6 1 vs. 4	I vs. C, p=0.74 0 vs. 0 31 vs. 33 46 vs. 44 0 vs. 0	I vs. C, p=0.490 17 (16) vs. 16 (15) 66 (61) vs. 62 (57) 25 (23) vs. 30 (28) 0 vs. 0	I vs. C, p=NR 1 vs. 1 22 vs. 29 21 vs. 20 0 vs. 0
Herniation type	NR	I vs. C 25 vs. 24, p=0.88 26 vs. 32, p=0.90 26 vs. 21, p=NR	NR	NR

Author, year, reference number	Chiba (2015) [25, 26]	Perri (2015) [29, 30]	Wu (2009) [24]	Wardlaw (2013) [27, 28, 31, 32]
Disc degeneration				
MRI classification	NR	I vs. C, p=0.70	NR	NR
Grade I-II		29 vs. 24		
Grade III-IV		28 vs. 28		
Grade V		20 vs. 25		
Mean preoperative disc height, %	NR	NR	NR	84.4 % vs. 83.1 % ³
Disc degeneration				
81-100 % (mild), n				13 vs. 16
61-80 % (moderate), n				15 vs. 16
20-60 % (severe), n				15 vs. 13
Primary endpoint	Changes of worst leg pain (VAS 100 mm) over past 24 h, from baseline to week 13	Treatment response (pain reduction) using a visual analog scale (VAS) ranging from 0 to 10	Treatment response according to MacNab criteria	Treatment response according to MacNab criteria
Follow-up	13 weeks 52 weeks	6 months	2 weeks 3 months 12 months	12 months 10-13 years 24-27 years
Loss to follow-up, n (%)	NR	0 vs. 0	NR	12 mo: 3 (6) vs. 1 (2) 10-13 yrs: 16 (33) vs. 23 (44) 24-27 yrs: 24 (50) vs. 31 (60)
Outcomes (I vs. C)				
Efficacy				
Successful treatment, n (%)	NR	Pain score; VAS ≤ 2: 2 mo: 15 (19.5) vs. 14 (18.1), p=0.86 4 mo: 31 (40.2) vs. 25 (32.4), p=0.32 6 mo: 58 (75.3) vs. 30 (38.9), p<0.01	MacNab criteria (excellent/good/fair/poor): 2 wks: 33(31)/23(21)/34(31)/18(17) vs. 76(70)/16(15)/10(9)/6(6), p=NR 3 mo: 80(74)/13(12)/8(7)/7(6) vs. 84(78)/16(15)/5(5)/3(3), p=0.123 12 mo: 83(77)/13(12)/6(6)/6(6) vs. 86(80)/17(16)/3(3)/2(2), p=0.08	MacNab criteria (excellent/good/fair/poor): 12 mo: 42(93)/0/3(7) vs. 49(96)/0/2(4), p=ns 10-13 yrs: 23(72)/5(12)/4(12.5) vs. 21 (72)/4(14)/4(14), p=ns 24-27 yrs: 15(63)/3(12.5)/6(25) vs. 14(67)/4(19)/3(15), p=ns
Pain intensity				
Back pain (VAS score), mean (range)	13 wks: I vs. C: -7.1 (-15.0; 0.8), p=0.0765 ⁴ 52 wks: I vs. C: -9.4 (-17.6; -1.3), p=0.0227⁴	NR	NR	24-27 yrs: 2 (0-7) vs. 2.2 (0-8), p=NR

³ myelographic findings available in 88 patients

⁴ 95% CI

Author, year, reference number	Chiba (2015) [25, 26]	Perri (2015) [29, 30]	Wu (2009) [24]	Wardlaw (2013) [27, 28, 31, 32]
Leg pain (VAS score), mean (range)	NR	NR	NR	24-27 yrs: 1.46 (0-9) vs. 1.25 (0-8), p=NR
Changes in worst back pain (VAS score), MD (95 %CI)	13 wks: I vs. C: -15.2 (-24.2; -6.2), p=0.001	NR	NR	NR
Functional disability (ODI score), MD (95 %CI)	13 wks: I vs. C: -5.6 (-10.7; -0.4), p=0.0355 52 wks: I vs. C: -6.7 (-12.6; -0.9), p=0.0250	NR	NR	NR
Quality of life (SF-36 score), MD (95 %CI)	13 wks: I vs. C: 5.5 (1.1; 10.0), p=0.0139 52 wks: I vs. C: 6.1 (1.0; 11.1), p=0.0186	NR	NR	NR
Return to work or normal activities (Time)	NR	NR	NR	I vs. C, p=ns
Subsequent (re)surgery, OR (95 %CI)	NR	NR	NR	NR
Safety				
Serious AEs, n (%) anaphylaxis cauda equina syndrome dural tear deep wound infection	4 (4.9) vs. 6 (7.4), p=NR	0 vs. 0	0 vs. 0	1 (2) vs. 2 (4), p=NR 0 vs. 0 1 (2) vs. 0, p=NR 0 vs. 1 (2), p=NR 0 vs. 1 (2), p=NR
AEs leading to discontinuation, n (%)	0 vs. 5 (6.2), p=NR	0 vs. 0	NR	NR
Overall AEs, n (%)	NR	NR	NR	NR
Minor AEs, n (%)	NR	0 vs. 0	NR	NR
Most frequent AEs, n (%) back pain	30 (36.6) vs. 27 (33.3), p=NR	0 vs. 0	NR	NR
Allergic reactions, n (%)	NR	NR	NR	NR

Significant results are in **bold**.

Abbreviations: AE, adverse events; n, number; n.a., not applicable; NR, not reported; pts, patients; vs, versus; yrs, years; SR, systematic review; MA, Metaanalysis; RCT, randomised controlled trial; OR, odds ratio; I, Interventionsgroup; C, Controlgroup; wks, weeks; n, number; MD, mean difference; SD, standard deviation; CI, confidence interval; ns, not significant; RoB, Risk of bias

Tabelle 3-5: [Percutaneous nucleotomy]: Results from systematic reviews/meta-analyses

Author, year, reference number	Manchikanti 2013 [33]	Hirsch 2009 [34]
Title	An Updated Review of Automated Percutaneous Mechanical Lumbar Discectomy for the Contained Herniated Lumbar Disc	Automated Percutaneous Lumbar Discectomy for the Contained Herniated Lumbar Disc: A Systematic Assessment of Evidence
Sponsor	No funding	No funding
Oxman & Guyatt scores	5/6	4/5
relevant Intervention (I)/ Products	Automated percutaneous mechanical lumbar discectomy/NR	Automated percutaneous mechanical lumbar discectomy/NR
relevant Comparators (C)/ Products	Microendoscopic discectomy (MED), laminotomy or chemonucleolysis/NR	Microdiscectomy, conventional discectomy or chemonucleolysis/NR
Study design	SR	SR
Number of relevant studies/pts	vs. microendoscopic discectomy: 1 CCS/205 vs. laminotomy vs. chemonucleolysis (3 study arms): 1 CCS/300 + 17 uncontrolled observational studies	vs. chemonucleolysis: 2 RCTs/163 vs. microdiscectomy: 1 RCT/71 vs. conventional discectomy: 1 RCT/27 + 12 uncontrolled observational studies
Search/search date	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, NGC, clinicaltrials.gov; hand search in systematic reviews and reference lists/September 2012	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, DARE; hand search in reference lists/April 2009
Inclusion criteria	RCTs, observational studies, case reports and reviews (for adverse events); adults aged at least 18 years with chronic low back and lower extremity pain of at least 3 months duration, who failed previous pharmacotherapy, exercise therapy, injection therapy, etc.; automated percutaneous mechanical lumbar discectomy as intervention; minimum of 12 months follow-up; for nonrandomized observational studies: patient population at least 50 total or 25 in each group; for RCTs: trial must meet at least 50 % of the Cochrane review criteria	RCTs, observational studies; patients with lumbar disc related pain of at least 3 months duration; treatment with automated percutaneous mechanical lumbar discectomy; minimum of 12 months follow-up; for nonrandomized observational studies: patient population at least 50 total; trials must meet at least 50 % of quality criteria (Cochrane review criteria for RCTs, AHRQ criteria for observational studies)
Mean age of patients, yrs (SD)	NR	NR
Male, %	NR	NR
Primary endpoints SR	Pain relief	Pain relief
Follow-up (months)	≥ 12 months	≥ 12 months

Author, year, reference number	Manchikanti 2013 [33]	Hirsch 2009 [34]
Outcomes (I vs. C)		
Efficacy		
Successful treatment, %	MacNab criteria excellent or good vs. MED: ≥ 12 mo: 75.96 % vs. 84.15 %; p=0.0402 [1 CCS]	vs. microdiscectomy: 12 mo: 29 % vs. 80 %; p=NR [1 RCT] vs. conventional discectomy: 6 mo: 41 % vs. 40 %; p=NR [1 RCT] vs. chemonucleolysis: 12 mo: 37 % vs. 66 %; p=NR [1 RCT]; no significant difference [1 RCT]
Pain intensity (VAS score), mean (SD)	NR	NR
Functional disability (ODI score), mean (SD)	vs. MED: ≥ 12 mo: 6.97 (NR) vs. 4.89 (NR); p=NR [1 CCS]	NR
Quality of life (SF-36 score), mean (SD)	vs. MED: ≥ 12 mo: 75.88 (NR) vs. 81.86 (NR); p=0.0582 [1 CCS]	NR
Return to work or normal activities, %	vs. laminotomy: ≥ 12 mo: 84 % vs. 79 %; p=NR [1 CCS] vs. chemonucleolysis: ≥ 12 mo: 84 % vs. 58 %; p=NR [1 CCS]	NR
Subsequent (re)surgery, OR (95 %CI)	NR	NR
Safety		
Serious AEs, n (%)	NR	NR
AEs leading to discontinuation, n (%)	NR	NR
Overall AEs, n (%)	NR	NR
Long-term complications, %	vs. MED: 0 % vs. 2.44 %; p=NR [1 CCS]	NR
Allergic reactions, n (%)	NR	NR

Significant results are in **bold**.

Abbreviations: AE, adverse events; CCS, case-control study; MED, microendoscopic discectomy; n, number; n.a., not applicable; NR, not reported; pts, patients; vs, versus; yrs, years; SR, systematic review; MA, Metaanalysis; RCT, randomized controlled trial; OR, odds ratio; I, Interventionsgroup; C, Controlgroup; wks, weeks; n, number; MD, mean difference; SD, standard deviation; CI, confidence interval; ns, not significant;

Tabelle 3-6 [Percutaneous laser disc decompression]: Results from systematic reviews/meta-analyses

Author, year, reference number	Singh 2013 [35]
Title	Percutaneous Lumbar Laser Disc Decompression: An Update of Current Evidence
Sponsor	No funding
Oxman & Guyatt scores	6/6
relevant Intervention (I)/Products	Percutaneous lumbar laser disc decompression/NR
relevant Comparators (C)/Products	Microdiscectomy/NR
Study design	SR
Number of relevant studies/pts	vs. microdiscectomy: 1 CCS/500 + 14 uncontrolled observational studies
Search/search date	PubMed, EMBASE, Cochrane Library, NGC, clinicaltrials.gov; hand search in systematic reviews and reference lists/September 2012
Inclusion criteria	RCTs, observational studies, case reports and reviews (for adverse events); adults aged at least 18 years with chronic low back and lower extremity pain of at least 3 months duration, who failed previous pharmacotherapy, exercise therapy, injection therapy, etc.; lumbar laser disc decompression as intervention; minimum of 12 months follow-up; for nonrandomized observational studies: patient population at least 50 total or 25 in each group; trials must meet at least 50 % of quality criteria (Cochrane review criteria for RCTs, Newcastle-Ottawa Scale for observational studies)
Mean age of patients, yrs (SD)	NR
Male, %	NR
Primary endpoints SR	Pain relief
Follow-up (months)	≥ 12 months

Author, year, reference number	Singh 2013 [35]
Outcomes (I vs. C)	
Efficacy	
Successful treatment, %	MacNab criteria excellent or good vs. microdiscectomy: ≥ 12 mo: 84 % vs. 85.6 %; p=NR [1 CCS]
Pain intensity (VAS score), mean (SD)	NR
Functional disability (ODI score), mean (SD)	NR
Quality of life (SF-36 score), mean (SD)	NR
Return to work or normal activities, %	NR
Subsequent (re)surgery, OR (95 %CI)	NR
Safety	
Serious AEs, n (%)	NR
AEs leading to discontinuation, n (%)	NR
Overall AEs, %	vs. microdiscectomy: 0 % vs. 2.2 %; p=NR [1 CCS]
Allergic reactions, n (%)	NR

Significant results are in **bold**.

Abbreviations: AE, adverse events; CCS, case-control study; MED, microendoscopic discectomy; n, number; n.a., not applicable; NR, not reported; pts, patients; vs, versus; yrs, years; SR, systematic review; MA, Metaanalysis; RCT, randomized controlled trial; OR, odds ratio; I, Interventionsgroup; C, Controlgroup; wks, weeks; n, number; MD, mean difference; SD, standard deviation; CI, confidence interval; ns, not significant;

Tabelle 3-7 [Percutaneous laser disc decompression]: Results from randomized controlled trials

Author, year, reference number	Brouwer (2015) [36-38]
Country	Netherlands
Sponsor	Healthcare Insurance Board of the Netherlands
Risk of bias (Cochrane RoB)	High
Intervention/Product	Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD)/Diode laser, Biolitec, Germany
Comparator	Conventional open discectomy
Study design	Prospective open RCT, single centre, 2 study arms (PLDD (I) vs. discectomy (C))
Number of pts	115 I: 57 C: 58
Inclusion criteria	Patients aged 18 to 70 years, with sciatica since 6–8 weeks. A disc herniation < 1/3 of the spinal canal has to be shown by MRI.
Age of patients (yrs)	43.2 (11.8) vs. 43.7 (9.7), p=ns
Male, n (%)	36 (65) vs. 34 (58), p=ns
Level affected, n (%)	I vs. C, p=ns
L2-L3	1 (2) vs. 0
L3-L4	5 (9) vs. 3 (5)
L4-L5	21 (39) vs. 25 (44)
L5-S1	26 (48) vs. 28 (49)
L6-S1	1 (2) vs. 1 (2)
Primary endpoint	patient's self-reported functional disability with Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)
Follow-up	8 weeks 52 weeks
Loss to follow-up, n (%)	2 (4) vs. 1 (2)

Author, year, reference number	Brouwer (2015) [36-38]
Outcomes (I vs. C)	
Efficacy	
Successful treatment, OR (95 %CI)	7-point Likert scale for recovery 52 wks: 0.81 (0.4; 1.9), p=ns
Pain intensity	
Back pain (VAS score), MD (95 %CI)	8 wks: I vs. C: -6.3 (-15.5; 2.9), p=ns 52 wks: I vs. C: -7.6 (-16.9; 1.7), p=ns
Leg pain (VAS score), MD (95 %CI)	8 wks: I vs. C: -5.7 (-15.0; 3.7), p=ns 52 wks: I vs. C: -5.7 (-15.2; 3.8), p=ns
Functional disability (RDQ score), MD (95 %CI)	8 wks: I vs. C: -0.1 (-2.3; 2.1), p=ns 52 wks: I vs. C: -1.1 (-3.4; 1.1), p=ns
Quality of life (SF-36 physical functioning score), MD (95 %CI)	8 wks: I vs. C: -5.6 (-13.9; 2.7), p=ns 52 wks: I vs. C: 3.2 (-5.2; 11.6), p=ns
Return to work or normal activities (Time)	NR
Subsequent (re)surgery, OR (95 %CI)	NR
Safety	
Serious AEs, n (%)	NR
AEs leading to discontinuation, n (%)	NR
Overall AEs, n (%)	3 (5) vs. 6 (11), p=ns
nerve root injury	3 (5) vs. 1 (2)
dural tear/CSF leak	0 vs. 3 (5)
micturition problem	0 vs. 1 (2)
surgery at wrong level	0 vs. 1 (2)
Allergic reactions, n (%)	NR

Significant results are in **bold**.

Abbreviations: AE, adverse events; CCS, case-control study; MED, microendoscopic discectomy; n, number; n.a., not applicable; NR, not reported; pts, patients; vs, versus; yrs, years; SR, systematic review; MA, Metaanalysis; RCT, randomized controlled trial; OR, odds ratio; I, Interventionsgroup; C, Controlgroup; wks, weeks; n, number; MD, mean difference; SD, standard deviation; CI, confidence interval; ns, not significant; RoB, Risk of bias

Tabelle 3-8 [Intradiscal electrothermal therapy (IDET)]: Results from systematic reviews/meta-analyses

Author, year, reference number	Lu 2014 [39]	Helm 2012 [40, 41]	Chou 2009 [23]
Title	Nonoperative management of discogenic back pain: a systematic review	Effectiveness of thermal annular procedures in treating discogenic low back pain	Nonsurgical Interventional Therapies for Low Back Pain
Sponsor	NIH/NIAMS grants	No funding	Professional Organization funds
Oxman & Guyatt scores	2/2	5/6	3/3
relevant Intervention (I)/Products	Intradiscal electrothermal therapy (IDET)/NR	Intradiscal electrothermal therapy (IDET)/NR	Intradiscal electrothermal therapy (IDET)/NR
relevant Comparators (C)/Products	Sham therapy	Sham therapy, restorative injections	Sham therapy, conventional rehabilitation
Study design	SR	SR	SR
Number of relevant studies/pts	vs. sham therapy: 2 RCTs/113	vs. sham therapy: 2 RCTs/113 vs. restorative injections: 1 CCS/109 + 11 uncontrolled observational studies	vs. sham therapy: 2 RCTs/113 vs. conventional rehabilitation: 1 non-RCT/53
Search/search date	PubMed, EMBASE, CENTRAL/31. December 2012	Medline, EMBASE, Cochrane Review Database, and Google Scholar; Clinical Trial Registry; hand search in systematic reviews, narrative reviews and reference lists/December 2011	Medline, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials; hand search in reference lists, citations suggested by experts/July 2008
Inclusion criteria	RCTs; English language; patients with discogenic back pain; comparing nonoperative treatments vs. placebo or sham therapy; patient reported outcomes (pain, disability, functional status)	RCTs and observational studies; English language; adults aged 18 or older, suffering with chronic intractable low back pain for at least 6 months due to intradiscal disorder failed conservative therapy, including medication management and physical therapy; percutaneous thermal annular procedures; at least 6 months follow-up;	RCTs or SR; nonpregnant adults with low (lumbar or sacral) back pain of any duration, alone or with leg pain; nonsurgical interventional therapies; reporting at least one of the following outcomes: back specific function, generic health status, pain, work disability, or patient satisfaction; English language
Mean age of patients, yrs (SD)	NR	NR	NR
Male, %	NR	NR	NR
Primary endpoints SR	Improvement in pain Improvement in disability	Pain relief	Overall improvement Back specific functional status
Follow-up (months)	NR	≥ 6 months	NR
Outcomes (I vs. C)			
Efficacy			
Successful treatment, %	NR	NR	NR
Pain intensity			
Pain (VAS score), mean (SD)	NR	NR	vs. conventional rehabilitation: 3 mo: 3.5 (NR) vs. 8.0 (NR), p<0.0005 [1 non-RCT] 24 mo: 3.0 (NR) vs. 7.5 (NR), p=0.028 [1 non-RCT]

Author, year, reference number	Lu 2014 [39]	Helm 2012 [40, 41]	Chou 2009 [23]
Pain improvement (VAS score)	vs. sham: no significant difference [1 RCT]; sig. benefit for IDET [1 RCT]	vs. sham: ≥ 50 % improvement: 40 % vs. 33 %, p=sig. [1 RCT] vs. restorative injections: mean improvement: 1.27 vs. 2.2, p=NR [1 CCS] ≥ 50 % improvement: 0 % vs. 0 % [1 CCS]	vs. sham: mean improvement: 2.4 vs. 1.1, p=0.0045 [1 RCT] ≥ 2 pts improvement: 56 % vs. 38 %, p=NR [1 RCT] no sig. difference [1 RCT]
Functional disability			
ODI Score, mean (SD)	vs. sham: no significant difference [1 RCT]; sig. benefit for IDET [1 RCT]	vs. sham: no significant difference [1 RCT]	vs. sham: no sig. difference [1 RCT]
Improvement in ODI Score	NR	vs. restorative injections: ≥ 40 % improvement: 0 % vs. 0 % [1 CCS]	vs. sham: mean improvement: 11 (NR) vs. 4 (NR), p=0.050 [1 RCT]
Quality of Life (SF-36)	vs. sham: no significant difference [2 RCTs]	vs. sham: no significant difference [2 RCTs]	vs. sham: no sig. difference [2 RCTs]
Return to work or normal activities (Time)	NR	NR	NR
Subsequent (re)surgery, OR (95 %CI)	NR	NR	NR
Safety			
Serious AEs, n (%)	NR	NR	NR
AEs leading to discontinuation, n (%)	NR	NR	NR
Overall AEs, n (%)	NR	NR	NR
Mild AEs, %	NR	NR	0 % to 15 % vs. NR [2 RCTs, 1 non-RCT]
Post-procedure complications, n (%)	0 vs. 0 [1 RCT]	NR	NR
Allergic reactions, n (%)	NR	NR	NR

Significant results are in **bold**.

Abbreviations: AE, adverse events; CCS, case-control study; MED, microendoscopic discectomy; n, number; n.a., not applicable; NR, not reported; pts, patients; vs, versus; yrs, years; SR, systematic review; MA, Metaanalysis; RCT, randomized controlled trial; OR, odds ratio; I, Interventionsgroup; C, Controlgroup; wks, weeks; n, number; MD, mean difference; SD, standard deviation; CI, confidence interval; ns, not significant;

3.3 Beschreibung des PatientInnenkollektivs

Chemonukleolyse

Die 2 SRs aus den Jahren 2011 bzw. 2009 untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Chemonukleolyse zur Behandlung von Ischialgie [22] bzw. unterem Rückenschmerz [23]. Dabei schloss ein Review jede Art von kontrollierten Studien ein (in Summe 18 relevante RCTs, 4 non-RCTs und 14 Fall-Kontroll Studien) [22], während das zweite Review ausschließlich RCTs (19 RCTs) berücksichtigte [23]. Die untersuchte Intervention war in den eingeschlossenen Studien von Lewis 2011 [22] zumeist eine Chemonukleolyse mit Chymopapain. In einer Studie kam Chymopapain oder Kollagenase zu Einsatz, in 2 weiteren Studien wurde eine O₂-O₃-Nukleolyse untersucht. Bei den in der Arbeit von Chou 2009 eingeschlossenen RCTs kam hingegen ausschließlich Chymopapain zum Einsatz. Die untersuchten Vergleichsinterventionen in den eingeschlossenen Studien waren Placebo, chirurgische Verfahren, Injektionstherapie bzw. eine osteopathische Behandlung.

Im SR von Lewis 2011 [22] wird die PatientInnenzahl in den 36 inkludierten Studien mit 22 bis 1085 angegeben. Das mittlere Alter der PatientInnen lag zwischen 33,5 und 46 Jahren, der Anteil an Männern in den Studien lag zwischen 41 und 90 %. Die untersuchte Indikation war in den Studien entweder chronische oder akute Ischialgie, wobei in 84 % der Studien die Diagnose durch bildgebende Verfahren bestätigt war. Die mittlere Follow-up Dauer der eingeschlossenen Studien lag zwischen 3 Monaten und maximal 10 Jahren. Im zweiten SR zu Chemonukleolyse [23] fanden sich lediglich Angaben zur Anzahl der in den inkludierten RCTs untersuchten PatientInnen und zur Indikation. Dies waren zwischen 22 und 173 Personen mit unterem Rückenschmerz. Weitere Informationen zu den Studien wie mittleres Alter, Geschlechterverteilung oder Indikation der PatientInnen sowie zur jeweiligen Follow-up Dauer fehlten.

Die zusätzlichen RCTs zu Chemonukleolyse stammen aus den Jahren 2009 bis 2015 und untersuchten Chymopapain [27, 28, 31, 32] bzw. O₂-O₃ + Kollagenase im Vergleich zu konventioneller Diskektomie [24], O₂-O₃ + Steroidinjektion im Vergleich zu Steroidinjektion alleine [29, 30] sowie Condoliase im Vergleich zu Placebo [25, 26].

Im RCT von Wardlaw 2013 werden Langzeitergebnisse nach 24-27 Jahren Follow-up zum Vergleich Chymopapain versus konventionelle Diskektomie berichtet [27, 28, 31, 32]. Eingeschlossen wurden 100 PatientInnen mit Ischialgie auf Grund von Bandscheibenhernien nach 3-monatiger erfolgloser konservativer Therapie. Das mittlere Alter der StudienteilnehmerInnen war nicht berichtet, der Anteil an Männern lag bei etwa 60 %. Die Drop-Out Rate lag nach 24-27 Jahren Follow-up bei 50 % in der Interventions- bzw. 60 % in der Kontrollgruppe. Der zweite RCT untersuchte Chemonukleolyse mit Condoliase im Vergleich zu Placebo mit einer Follow-up Dauer von 52 Wochen bei 163 Personen mit Bandscheibenhernien und mindestens 6 Wochen erfolgloser konservativer Therapie [25, 26]. Das mittlere Alter lag bei etwa 40 Jahren, der Anteil der Männer bei etwa 60 %. Drop-out Raten wurden in dieser Studie nicht berichtet. Die beiden Studien zur O₂-O₃-Nukleolyse schlossen 216 PatientInnen mit Rücken- und Beinschmerzen auf Grund einer diskogenen Erkrankung [24] bzw. 154 Personen mit lumbalen Bandscheibenprotrusionen oder -hernien ein [29, 30]. Das mittlere Alter lag in beiden Studien bei rund 45 Jahren, der Anteil an Männern wie schon in den zuvor genannten

Chemonukleolyse:
2 SRs mit 36 Studien
bzw. 19 RCTs

untersuchte Substanz
hauptsächlich
Chymopapain

SRs:
22 bis 1085 PatientInnen
33,5 bis 46 J.
41-90 % Männer

Indikation:
Ischialgie bzw.
unterer Rückenschmerz

4 RCTs:
untersuchte
Substanzen:
O₂-O₃, Chymopapain
und Condoliase

RCTs:
100 bis 216 PatientInnen
40-45 J.
60 % Männer

Indikation:
Bandscheibenhernien

Studien bei etwa 60 %. Die Studiendauer war 6 bzw. 12 Monate. Angaben zu Studienabbruchern fanden sich nur in einer der beiden Studien, wobei berichtet wurde, dass alle PatientInnen die Studie beendeten.

Perkutane Nukleotomie

Perkutane Nukleotomie:
 2 SRs mit 4 RCTs und
 2 Fall-Kontroll-Studien

Die beiden SRs zur perkutanen Nukleotomie aus den Jahren 2013 und 2009 befassten sich ausschließlich mit der automatisierten lumbalen Nukleotomie und schlossen einmal 4 RCTs [34] und einmal lediglich 2 Fall-Kontroll-Studien ein [33]. Vergleichsinterventionen in den eingeschlossenen kontrollierten Studien waren andere chirurgische Verfahren bzw. Chemonukleolyse. In der Arbeit von Manchikanti 2013 [33] wurden die 4 oben genannten RCTs explizit ausgeschlossen, da sie entweder die geforderte Mindeststudiendauer von 12 Monaten nicht erreichten oder die geforderten Studienqualitätskriterien nicht erfüllten. In beiden SRs waren neben den angeführten kontrollierten Studien noch zahlreiche nicht kontrollierte Beobachtungsstudien enthalten, die im vorliegenden Bericht jedoch unberücksichtigt blieben.

22 bis 300 PatientInnen

In Manchikanti 2013 [33] lag die Zahl der eingeschlossenen PatientInnen in den beiden relevanten Studien bei 205 bzw. 300 Personen mit lumbalen Bandscheibenhernien. Weitere Angaben zu PatientInnencharakteristika, Follow-up Dauer oder Drop-out Raten wurden in diesem SR nicht gemacht. Die Zahl der PatientInnen der 4 RCTs im SR von Hirsch 2009 [34] lag bei 22 bis 147 Personen. Untersucht wurden dabei PatientInnen mit lumbalen Bandscheibenhernien (3 RCTs) bzw. symptomatischen Bandscheibenläsionen (1 RCT). Angaben zum mittleren Alter bzw. zur Geschlechterverteilung in den Studien fanden sich nicht. Das Follow-up lag in einer Studie bei 6 Monaten, in den übrigen 3 RCTs bei 12 Monaten. Für 2 RCTs wurden Drop-out Raten wegen Therapieversagen berichtet, wobei diese bei 22 bzw. 36 % lagen.

**keine Angaben zu Alter
 und Geschlechter-
 verteilung**

**Indikationen:
 Bandscheibenhernien
 oder -läsionen**

**keine Studie zur
 manuellen Nukleotomie**

Zur manuellen perkutanen Nukleotomie fand sich im Suchzeitraum ab 2009 kein SR mit Ergebnissen auf Basis von kontrollierten Studien.

Perkutane Laserdiskusdekompression

**Perkutane Laserdiskus-
 dekompression:**
 1 SR mit
 1 Fall-Kontroll-Studie

Zur perkutanen Laserdiskusdekompression konnte ein SR aus dem Jahr 2013 eingeschlossen werden [35], in dem Ergebnisse aus einer einzelnen Fall-Kontroll-Studie (Vergleich zu Microdiskektomie), sowie mehreren unkontrollierten Beobachtungsstudien berichtet wurden.

Die eingeschlossene Studie untersuchte insgesamt 1.000 PatientInnen mit radikulärem Schmerz. Nähere Angaben zur Studie wurden nicht gemacht.

**1 RCT:
 115 PatientInnen
 43 J.
 60 % Männer
 Indikation: Ischialgie**

Aus der Handsuche in den Referenzlisten der eingeschlossenen Arbeiten konnte zusätzlich ein rezenter RCT zum Vergleich perkutane Laserdiskusdekompression versus konventionelle offene Diskektomie identifiziert werden [36-38]. Dieser RCT untersuchte 115 PatientInnen mit Ischialgie auf Grund von Bandscheibenhernien. Das mittlere Alter der PatientInnen lag bei etwa 43 Jahren, der Anteil an Männern in den Studien bei rund 60 %. Die Studiendauer war 52 Wochen. Die Zahl der Studienabbrucher wurde mit 2 Personen in der Interventions- und 1 Person in der Kontrollgruppe angegeben.

Intradiskale Elektrotherapie (IDET)

Drei SRs [23, 39-41] mit Publikationsdatum 2014, 2012 bzw. 2009 befassten sich unter anderem mit der IDET, wobei alle 3 Arbeiten Ergebnisse aus denselben zwei RCTs (Vergleich zu einer Schein-Therapie) berichteten. Das Review von Chou 2009 [23] berichtete zusätzlich auch Ergebnisse aus einer nicht-randomisierten kontrollierten Studie mit dem Vergleich IDET vs. konventioneller Rehabilitation, während Helm 2012 [40, 41] eine zusätzliche Fall-Kontrollstudie (Vergleich zu Injektionstherapie) und mehrere unkontrollierte Studien einschloss.

Die PatientInnenzahl in den 2 RCTs [42, 43], welche in allen 3 SRs berücksichtigt wurden, lag bei 57 bzw. 64 Personen. Eingeschlossen waren Personen mit diskogenem unterem Rückenschmerz über einen Zeitraum von 3 bzw. 6 Monaten mit positiver Diskographie. In einem RCT war eine vorangegangene, erfolglose 6-wöchige konservative Therapie als zusätzliches Einschlusskriterium definiert. Die Studiendauer der beiden RCTs lag bei jeweils 6 Monaten. Angaben zum Alter der PatientInnen, zur Geschlechterverteilung oder zu Drop-Out Raten für die beiden Studien fanden sich in keinem der 3 Reviews. In der zusätzlich in Helm 2012 eingeschlossenen Fall-Kontrollstudie wurden 109 PatientInnen mit diskogenem unterem Rückenschmerz nach Versagen einer konservativen Therapie (inkl. IDET) untersucht. Das Follow-up lag bei 6 bis 18 Monaten. Auch für diese Studie wurden keine näheren Angaben zu PatientInnencharakteristika gemacht. Für den in Chou 2009 zusätzlich angeführten Non-RCT fanden sich lediglich Angaben zur PatientInnenzahl (53 Personen) und zur Studiendauer (24 Monate).

Einen Überblick über die in den SRs inkludierten, relevanten Studien geben Tabelle 3-9 bis Tabelle 3-12.

**IDET: 3 SRs mit
2 RCTs und 2 weiteren
kontrollierten Studien**

53 bis 109 PatientInnen

**keine Angaben zu Alter
und Geschlechter-
verteilung**

**Indikation: diskogener
unterer Rückenschmerz**

Tabelle 3-9 [Chemonucleolysis]: Controlled trials included in systematic reviews

Study	Studydesign	Control intervention	Systematic review	
			Lewis 2011 [22]	Chou 2009 [23]
Ejeskar, 1983	RCT	disc surgery	x	x
Crawshaw, 1984	RCT	disc surgery	x	x
Lavignolle, 1987	RCT	disc surgery	x	x
van Alphen, 1989	RCT	disc surgery	x	x
Stula, 1990	RCT	disc surgery	x	
Muralikuttan, 1992	RCT	disc surgery	x	x
Revel, 1993	RCT	disc surgery	x	x
Steffen, 1999	RCT	disc surgery	x	x
Krugluger, 2000	RCT	disc surgery	x	x
Hoogland, 2006	RCT	disc surgery		x
Postacchini, 1987	non-RCT	disc surgery	x	
Watters, 1988	non-RCT	disc surgery	x	
Buric, 2005	non-RCT	disc surgery	x	
Watts, 1975	CCS	disc surgery	x	
Hoogmartens, 1976	CCS	disc surgery	x	
Dabezies, 1978	CCS	disc surgery	x	
Norton, 1986	CCS	disc surgery	x	

Study	Studydesign	Control intervention	Systematic review	
			Lewis 2011 [22]	Chou 2009 [23]
Weinstein, 1986	CCS	disc surgery	x	
Zeiger, 1987	CCS	disc surgery	x	
Alexander, 1989	CCS	disc surgery	x	
Brown, 1989	CCS	disc surgery	x	
Dei-Anang, 1990	CCS	disc surgery	x	
Lagarrigue, 1991	CCS	disc surgery	x	
Tregonning, 1991	CCS	disc surgery	x	
Bonafe, 1993	CCS	disc surgery	x	
Javid, 1995	CCS	disc surgery	x	
Lee, 1996	CCS	disc surgery	x	
Schwetschenau, 1976	RCT	inactive control/placebo	x	x
Fraser, 1982	RCT	inactive control/placebo		x
Javid, 1983	RCT	inactive control/placebo	x	x
Bromley, 1984	RCT	inactive control/placebo		x
Feldman, 1986	RCT	inactive control/placebo	x	x
Dabezies, 1988	RCT	inactive control/placebo	x	x
Gogan, 1992	RCT	inactive control/placebo	x	
Bourgeois, 1988	RCT	injection	x	x
Bontoux, 1990	RCT	injection	x	x
Gallucci, 2007	RCT	injection	x	
Graham, 1976	non-RCT	injection	x	
Burton, 2000	RCT	manipulation	x	

Tabelle 3-10 [Percutaneous nucleotomy]: Controlled trials included in systematic reviews

Study	Studydesign	Control intervention	Systematic review	
			Manchikanti 2013 [33]	Hirsch 2009 [34]
Revel, 1993	RCT	chemonucleolysis		x
Krugluger, 2000	RCT	chemonucleolysis		x
Chatterjee, 1995	RCT	disc surgery		x
Haines, 2002	RCT	disc surgery		x
Swiecicki, 1989	CCS	disc surgery/ chemonucleolysis	x	
Liu, 2010	CCS	disc surgery	x	

Tabelle 3-11 [Percutaneous laser disc decompression]: Controlled trials included in systematic reviews

Study	Studydesign	Control intervention	Systematic review
			Singh 2013 [35]
Tassi, 2006	CCS	disc surgery	x

Tabelle 3-12 [Intradiscal electrothermal therapy (IDET)]: Controlled trials included in systematic reviews

Study	Studydesign	Control intervention	Systematic review		
			Lu 2014 [39]	Helm 2012 [40, 41]	Chou 2009 [23]
Pauza, 2004	RCT	Sham	x	x	x
Freeman, 2005	RCT	Sham	x	x	x
Bogduk, 2002	non-RCT	conventional therapy			x
Derby, 2004	CCS	injection		x	

3.4 Wirksamkeit

Chemonukleolyse

Behandlungserfolg

Beide eingeschlossenen SRs zu Chemonukleolyse [22, 23] sowie 3 [24, 27-32] der 4 zusätzlichen RCTs berichteten Ergebnisse zum Endpunkt Behandlungserfolg. Unter diesem Endpunkt werden unterschiedliche Messparameter zusammengefasst, die im Wesentlichen alle das subjektive Empfinden der PatientInnen erfassen. Dies sind zum Beispiel die MacNab Kriterien zur Erfassung der Zufriedenheit nach einer Behandlung [44]. Die Bewertungsskala reicht dabei von „excellent“ (keine Schmerzen, keine Einschränkungen) bis „poor“ (keine oder nur unzureichende Verbesserung hinsichtlich der körperlichen Einschränkung, weitere operative Intervention notwendig). Darin geben die PatientInnen eine Beurteilung ihres Gesundheitszustandes in Bezug auf Schmerzen und Aktivitätseinschränkung ab. Weitere Endpunkte waren der Anteil der schmerzfreen PatientInnen oder der Anteil an Personen unter einem bestimmten Grenzwert auf einer Messskala (z. B. VAS-Score ≤ 2).

Im SR von Lewis 2011 [22] wurden Ergebnisse aus Meta-Analysen zu kurz- (≤ 6 Wochen), mittel- (> 6 Wochen und ≤ 6 Monate) und langfristigen (> 6 Monate) Effekten für die Vergleiche Chemonukleolyse vs. Placebo, vs. chirurgische Interventionen bzw. vs. Injektionstherapie berichtet. Der zweite SR [23] berichtete Ergebnisse zum Behandlungserfolg für die Vergleiche Chymopapain vs. Placebo bzw. vs. Diskektomie. In beiden Fällen bezieht sich Chou 2009 dabei auf die Meta-Analysen mit jeweils 2 RCTs aus einem Cochrane Review [45].

Im Vergleich zu Placebo zeigte dabei die Meta-Analyse in Lewis 2011 mit 5 RCTs mittelfristig einen signifikanten Vorteil im Behandlungserfolg für die Chemonukleolyse mit Chymopapain. Die entsprechenden Meta-Analysen zu kurz- bzw. langfristigen Effekten mit 2 bzw. 4 RCTs zeigten zwar tendenziell einen Vorteil für Chymopapain, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant. Die Meta-Analyse im SR von Chou 2009 mit 2 RCTs ergab wiederum signifikant weniger PatientInnen ohne Therapieerfolg mit Chymopapain im Vergleich zu Placebo.

Im Vergleich zu chirurgischen Verfahren zeigte keine der Meta-Analysen im SR von Lewis 2011 einen signifikanten Unterschied. Eingeschlossen waren darin 6 bis 18 Studien mit Chemonukleolyse mittels Chymopapain. Unter den eingeschlossenen Studien der langfristigen Meta-Analyse fanden sich 6 RCTs. Auch im SR von Chou 2009 fand sich für den Vergleich von Chymopapain

Behandlungserfolg

Vorteil für Chymopapain vs. Placebo

Chymopapain vs. andere Interventionen: insgesamt kein Unterschied

mit Diskektomie kein Unterschied in der Anzahl jener PatientInnen mit einem unveränderten oder verschlechterten Outcome nach der Therapie. Für den Vergleich zur epiduralen Injektion lagen nur wenige Studien im Review vor. So berichtete Lewis 2011 auf Basis eines einzelnen RCTs mit O₂-O₃-Nukleolyse bzw. einer Meta-Analyse mit 3 RCTs (Chymopapain- bzw. O₂-O₃-Nukleolyse) keinen statistisch signifikanten Gruppenunterschied im kurz- und mittelfristigen Behandlungserfolg. Langfristig wurde ein signifikanter Vorteil für die Chemonukleolyse mit Chymopapain berichtet, dieses Ergebnis beruht jedoch auf einer einzigen nicht-randomisierten Studie aus dem Jahr 1976).

Chymopapain bzw. O₂-O₃ vs. Diskektomie: kein Unterschied

O₂-O₃ vs. Steroidinjektion: signifikanter Vorteil

Im RCT von Wardlaw 2013 [27, 28, 31, 32] wurde sowohl nach 1 Jahr, nach 10-13 Jahren als auch nach 24-27 Jahren Follow-up kein Unterschied im Behandlungserfolg, gemessen an Hand der MacNab-Kriterien, zwischen Chymopapain und Diskektomie berichtet. Die RCTs von Wu 2009 [24] bzw. Perri 2015 [29, 30] untersuchten eine Chemonukleolyse mit O₂-O₃ alleine oder in Kombination mit Steroidinjektionen. Die jeweilige Vergleichsintervention war eine Diskektomie oder eine Steroidinjektion alleine. Hierbei zeigte sich im Vergleich zur Diskektomie kein statistisch signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg nach 2 Wochen, 3 Monaten bzw. 12 Monaten (gemessen an Hand der MacNab Kriterien). Im Vergleich zur Steroidinjektion wurde für eine zusätzliche O₂-O₃-Chemonukleolyse ein signifikanter Vorteil nach 6 Monaten im Anteil der PatientInnen mit einem VAS-Score unter 2 Punkten berichtet. Zu den übrigen Zeitpunkten (2 bzw. 4 Monate) zeigte sich kein Unterschied.

Schmerzsymptomatik

Schmerzsymptomatik

Angaben zum Unterschied in der Schmerzintensität (Rücken- und/oder Beinschmerzen) gemessen mit entsprechenden Skalen (z. B. VAS) fanden sich im SR von Lewis 2011 [22] sowie in den RCTs von Chiba 2015 [25, 26] und Wardlaw 2013 [27, 28, 31, 32].

Chymopapain vs. Placebo oder andere Interventionen: kein Unterschied

Chymopapain vs. Diskektomie: kein Unterschied

Condoliase vs. Placebo: signifikanter Vorteil

Im SR von Lewis 2011 [22] zeigten die Meta-Analysen mit 2 bis 3 Studien, vorwiegend RCTs, für ein kurz-, mittel- und langfristiges Follow-up keine Unterschiede in der Schmerzintensität zwischen Chemonukleolyse und chirurgischen Verfahren. Der untersuchte Wirkstoff war in den Studien in der Regel Chymopapain. Für die Vergleiche Chymopapain vs. Placebo bzw. vs. osteopathische Manipulation war jeweils nur ein RCT in die Analysen eingeschlossen. Auch hier wurden für keine Follow-up Dauer statistisch signifikante Unterschiede berichtet. Im RCT von Wardlaw 2013 [27, 28, 31, 32] zeigte sich für den Vergleich Chymopapain vs. Diskektomie im Langzeit-Follow-up nach 24-27 Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied in der mittleren Schmerzintensität für Rücken- bzw. Beinschmerzen. Ein weiterer RCT [25, 26] untersuchte Chemonukleolyse mit Condoliase im Vergleich zu Placebo und berichtete nach 13 Wochen einen signifikanten Vorteil für Condoliase hinsichtlich der Veränderung des schlimmsten Rückenschmerzes, nicht jedoch für die mittlere Schmerzintensität. Hier zeigte sich jedoch ein signifikanter Vorteil nach 52 Wochen Follow-up. Ergebnisse für die Veränderung des schlimmsten Rückenschmerzes lagen für diesen Zeitpunkt nicht vor.

Funktionelle Beeinträchtigung

Ergebnisse zum Endpunkt „Funktionelle Beeinträchtigung“ fanden sich in einem SR [22] und einem RCT [25, 26]. Diese wurden im Review von Lewis 2011 [22] als condition-specific outcome measures (CSOMs) dargestellt und subsummiert unterschiedliche Messinstrumente in den eingeschlossenen Studien (z. B. Oswestry Disability Index (ODI), Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ)). Der in diesem Bericht eingeschlossene zusätzliche RCT verwendete den ODI [25, 26].

Im SR von Lewis 2013 [22] wurden zu diesem Endpunkt Ergebnisse zu den Vergleichen Chemonukleolyse mit Chymopapain vs. chirurgischen Verfahren sowie Chymopapain vs. osteopathische Manipulation berichtet. Hierbei zeigte sich für keine der untersuchten Follow-up Dauer ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied, wobei für den Vergleich zu osteopathischer Manipulation ein einzelner RCT in die Analysen eingeschlossen war. Im RCT von Chiba 2015 [25, 26] wurde hingegen sowohl nach 13 Wochen als auch nach 52 Wochen Follow-up ein signifikanter Vorteil für die Chemonukleolyse mit Condoliase im Vergleich zu Placebo im Hinblick auf den mittleren ODI berichtet.

Lebensqualität

Zum Endpunkt Lebensqualität lagen nur Ergebnisse aus dem RCT von Chiba 2015 [25, 26] zum Vergleich Condoliase vs. Placebo vor. Hierbei wurde sowohl nach 13 als auch 52 Wochen Follow-up ein signifikant besserer mittlerer SF-36 Score in der Interventionsgruppe berichtet.

Perkutane Nukleotomie

Behandlungserfolg

Beide eingeschlossenen SRs [33, 34] berichteten Ergebnisse zum Behandlungserfolg, gemessen an Hand der MacNab-Kriterien.

Im SR von Manchikanti 2013 [33] zeigte sich dabei im langfristigen Follow-up (Zeitraum > 12 Monate) ein signifikanter geringerer Anteil an PatientInnen mit exzellentem oder gutem Behandlungserfolg für die automatisierte perkutane Nukleotomie (APLD) im Vergleich zur microendoskopischen Diskektomie, wobei das Ergebnis allerdings nur auf einer einzelnen Fall-Kontroll-Studie beruht. Der Review von Hirsch 2009 [34] schloss 4 RCTs zur automatisierten perkutanen Nukleotomie ein. Hierbei zeigte sich im Vergleich zur konventionellen Diskektomie nach 6 Monaten kein Unterschied im Anteil der PatientInnen mit einer erfolgreichen Behandlung. Im Vergleich zur Microdiskektomie wurde im Follow-up nach 12 Monaten hingegen signifikant geringere Raten an PatientInnen mit erfolgreicher Behandlung berichtet. Im Vergleich zur Chemonukleolyse zeigen die beiden im SR eingeschlossenen RCTs heterogene Ergebnisse. So wurde in einem RCT nach 12 Monaten kein signifikanter Unterschied im Behandlungserfolg berichtet, im zweiten RCT zeigte sich hingegen ein signifikanter Nachteil für die automatisierte perkutane Nukleotomie gegenüber der Chemonukleolyse.

Schmerzsymptomatik

Zum Endpunkt Schmerzsymptomatik lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen SRs vor.

**Funktionelle
Beeinträchtigung**

**Chymopapain vs.
andere Interventionen:
kein Unterschied**

**Condoliase vs. Placebo:
signifikanter Vorteil**

**Lebensqualität
Condoliase vs. Placebo:
signifikanter Vorteil**

Behandlungserfolg

**Nachteil für APLD
vs. Diskektomie,
heterogene Ergebnisse
vs. Chemonukleolyse**

**keine Ergebnisse zu
Schmerzsymptomatik**

<p>Funktionelle Beeinträchtigung APLD vs. Diskektomie: kein Unterschied</p>	<p>Funktionelle Beeinträchtigung Zum Endpunkt Funktionelle Beeinträchtigung fanden sich lediglich Ergebnisse im SR von Manchikanti 2013 [33], und hier nur für den Vergleich zu mikroendoskopischen Diskektomie. Dabei wurde auf Basis einer Fall-Kontroll-Studie berichtet, dass der mittlere ODI Score im Langzeit-Follow-up in beiden Studiengruppen gleich war.</p>
<p>Lebensqualität APLD vs. Diskektomie: kein Unterschied</p>	<p>Lebensqualität Zur Lebensqualität fanden sich ebenfalls nur Ergebnisse im SR von Manchikanti 2013 [33]. Wiederum wurden Ergebnisse einer einzelnen Fall-Kontroll-Studie für den Vergleich zu mikroendoskopischen Diskektomie berichtet. Dabei zeigte sich im Langzeit-Follow-up kein statistisch signifikanter Unterschied im SF-36 Gesamtscore zwischen den Studiengruppen.</p>
<p>Laserdiskusdekompression</p>	
<p>Behandlungserfolg Laser vs. Diskektomie: kein Unterschied</p>	<p>Behandlungserfolg Im SR von Singh 2013 [35] wurden Ergebnisse zum Behandlungserfolg, gemessen an Hand der MacNab-Kriterien berichtet. Dabei zeigte sich im langfristigen Follow-up (Zeitraum ≥ 12 Monate) kein signifikanter Unterschied im Anteil an PatientInnen mit exzellentem oder gutem Behandlungserfolg zwischen der perkutanen Laserdiskusdekompression und einer mikroendoskopischen Diskektomie, wobei das Ergebnis allerdings nur auf einer einzelnen Fall-Kontroll-Studie beruht. Im RCT von Brouwer 2015 [36-38] wurde der Behandlungserfolg an Hand einer 7-stufigen Lickert Skala gemessen, welche von „symptomfrei“ bis „schlechter als je zuvor“ reichte, wobei die Analyse nach 52 Wochen keinen Unterschied zwischen Laserdiskusdekompression und konventioneller Diskektomie zeigte.</p>
<p>Schmerzsymptomatik Laser vs. Diskektomie: kein Unterschied</p>	<p>Schmerzsymptomatik Im RCT von Brouwer 2015 [36-38] wurden sowohl die Bein- als auch Rückenschmerzen gemessen mittels VAS-Skala zu den Follow-up Zeitpunkten nach 8 bzw. 52 Wochen berichtet. Dabei zeigte sich zu keinem Analysezeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>
<p>Funktionelle Beeinträchtigung Laser vs. Diskektomie: kein Unterschied</p>	<p>Funktionelle Beeinträchtigung Der Endpunkt funktionelle Beeinträchtigung wurde als primärer Endpunkt in der Studie von Brouwer 2015 [36-38] untersucht. Gemessen wurde durch Patientenbefragung mittels eines modifizierten Roland Disability Questionnaires (RDQ). Hierbei zeigte sich weder nach 8 noch nach 52 Wochen ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.</p>
<p>Lebensqualität Laser vs. Diskektomie: kein Unterschied</p>	<p>Lebensqualität Auch zu diesem Endpunkt lagen lediglich Ergebnisse aus dem RCT von Brouwer 2015 vor [36-38]. Dabei wurde zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Laserdiskusdekompression und konventioneller Diskektomie hinsichtlich des SF-36 Physical Function Scores berichtet.</p>

Intradiskale Elektrotherapie (IDET)

Behandlungserfolg

Zum Endpunkt Behandlungserfolg lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen SRs vor.

**keine Ergebnisse
zu Behandlungserfolg**

Schmerzsymptomatik

In allen 3 eingeschlossenen Reviews [23, 39-41] wurden Ergebnisse zur Verbesserung der Schmerzsymptomatik für den Vergleich IDET vs. Scheintherapie basierend auf denselben beiden RCTs berichtet. Dabei zeigte sich in einer Studie ein signifikanter Vorteil zu Gunsten der IDET, während der zweite RCT keinen signifikanten Unterschied zeigte. Die im Review von Helm 2012 [40, 41] eingeschlossene Fall-Kontrollstudie für den Vergleich IDET vs. Injektionstherapie konnte keinen Unterschied im Hinblick auf die Schmerzintensität zeigen. Der im Review von Chou 2009 [23] eingeschlossene non-RCT berichtete wiederum sowohl nach 3 als auch nach 24 Monaten einen signifikanten Vorteil für IDET im Vergleich zu konventioneller Rehabilitation.

**Schmerzsymptomatik
IDET vs. Scheintherapie:
heterogene Ergebnisse**

Funktionelle Beeinträchtigung

Zum Endpunkt Funktionelle Beeinträchtigung lagen wiederum aus allen 3 Reviews [23, 39-41] Ergebnisse auf Basis derselben beiden RCTs vor. Hierbei wurde in keinem der beiden RCTs ein statistisch signifikanter Unterschied im mittleren ODI Score zwischen den Studiengruppen berichtet. Auch die im Review von Helm 2012 [40, 41] eingeschlossene Fall-Kontrollstudie für den Vergleich IDET vs. Injektionstherapie konnte keinen Unterschied im Hinblick auf die funktionelle Beeinträchtigung zeigen.

**Funktionelle
Beeinträchtigung
IDET vs. Scheintherapie:
kein Unterschied**

Lebensqualität

Zur Lebensqualität lagen ebenfalls aus allen 3 Reviews [23, 39-41] Ergebnisse auf Basis derselben beiden RCTs vor. Auch hier zeigte sich in keinem der beiden RCTs ein statistisch signifikanter Unterschied im SF-36 Score zwischen den Studiengruppen.

**Lebensqualität
IDET vs. Scheintherapie:
kein Unterschied**

3.5 Sicherheit

Chemonukleolyse

Schwere unerwünschte Ereignisse/Komplikationen

SAEs	Angaben zu schweren unerwünschten Ereignissen bzw. Komplikationen fanden sich in beiden Reviews [22, 23] sowie in den 4 RCTs [24-32].
SAEs selten bei Chymopapain, Condoliase oder O₂-O₃, kein Unterschied zu Vergleichsinterventionen	Lewis 2011 [22] berichtete, dass schwere unerwünschte Ereignisse durch Chemonukleolyse in den eingeschlossenen Studien selten (max. 1 bis 2 PatientInnen pro Studie) auftraten und auch kein Unterschied zur jeweiligen Kontrollgruppe vorlag. Darunter waren Nervenwurzelverletzungen, Phlebitis, Diszitis oder Lungenembolien. Im Review von Chou 2009 [23] fanden sich nur unvollständige Angaben zu schweren unerwünschten Ereignissen. So wurde berichtet, dass diese in den Studien nur selten auftraten – ohne Angabe von Fallzahlen – und Subarachnoidalblutungen, schwere Anaphylaxie sowie Paraplegie beinhalteten. Im RCT von Wardlaw 2013 [27, 28, 31, 32] wurde berichtet, dass im Rahmen des Follow-ups in der Interventionsgruppe mit Chymopapain ein (Cauda equina Syndrom) und in der Kontrollgruppe mit Diskektomie 2 schwere unerwünschte Ereignisse (Durariss sowie tiefe Wundinfektion) auftraten. Chiba 2015 [25, 26] berichtete, dass schwere unerwünschte Ereignisse bei 4,9 % der PatientInnen in der Gruppe mit Chemonukleolyse mit Condoliase sowie bei 7,4 % mit Placebo auftraten. In den übrigen 2 RCTs [24, 29, 30] zur O ₂ -O ₃ -Nukleolyse wurde angegeben, dass in keiner der beiden Studiengruppen schwere unerwünschte Ereignisse bzw. schwere Komplikationen auftraten.

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Studienabbruch wegen AEs	Angaben zu Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse lagen nur aus den beiden RCTs von Perri 2015 [29, 30] und Chiba 2015 [25, 26] vor. So berichtete Chiba 2015, dass 6,2 % der PatientInnen in der Placebogruppe die Studie wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendeten, während dies bei keinem/r der PatientInnen in der Chemonukleolysegruppe der Fall war. Perri 2015 wiederum gab an, dass es in keiner der beiden Vergleichsgruppen zu einem Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse kam.
kein Unterschied	

Alle unerwünschten Ereignisse/Komplikationen

AEs	Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen generell fanden sich nur im SR von Lewis 2011 [22] sowie in den RCTs von Perri 2015 [29, 30] und Chiba 2015 [25, 26].
Chymopapain vs. Placebo oder andere Interventionen: kein Unterschied Condoliase vs. Placebo bzw. O₂-O₃ vs. Steroidinjektion: kein Unterschied	Lewis 2011 [22] lieferte Ergebnisse aus Meta-Analysen zu allen unerwünschten Ereignissen für die Vergleiche von Chemonukleolyse vs. Placebo, vs. chirurgische Verfahren, vs. Injektionstherapie sowie vs. osteopathische Manipulation. In keiner der Analysen zeigte sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen, wobei die Ergebnisse zur Injektionstherapie bzw. zur osteopathischen Manipulation jeweils nur auf einem einzelnen RCT beruhen. Im RCT von Perri 2015 [29, 30] für den Vergleich Steroidinjektion + O ₂ -O ₃ -Nukleolyse vs. Steroidinjektion alleine wurde berichtet, dass in keiner der beiden Vergleichsgruppen Komplikationen auftraten. Chiba 2015 [25, 26] gab an, dass Rückenschmerzen als häufigstes unerwünschtes Ereignis nach der Intervention auftraten. Dies war bei 36,6 % der PatientInnen in der Condoliase-Gruppe und bei 33,3 % in der Placebo-Gruppe der Fall.

Allergische Reaktionen

Konkrete Angaben zu allergischen Reaktionen lagen nur aus dem Review von Chou 2009 [23] vor, wobei berichtet wurde, dass diese in den Studien bei 2 bis 12 % der PatientInnen mit Chemonukleolyse auftraten. Angaben zur Häufigkeit in den Vergleichsgruppen fanden sich jedoch nicht.

**Allergische Reaktionen
2-12 % bei Chymopapain**

Perkutane Nukleotomie

Schwere unerwünschte Ereignisse/schwere Komplikationen

Zum Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse bzw. schwere Komplikationen lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen SRs vor.

**keine Ergebnisse
zu SAEs**

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Zum Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen SRs vor.

**keine Ergebnisse
zu Studienabbruch
wegen AEs**

Alle unerwünschten Ereignisse/Komplikationen

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen generell fanden sich in beiden eingeschlossenen SRs [33, 34]. Hierbei berichtete jedoch nur Manchikanti 2013 [33] ein Ergebnis aus einer kontrollierten Studie, wobei angegeben wurde, dass Langzeitkomplikationen bei keiner der PatientInnen in der Gruppe mit automatisierter perkutaner Nukleotomie auftraten, im Vergleich zu 2,4 % in der Gruppe mit mikroendoskopischer Diskektomie. In weiterer Folge wurden in diesem Review wie auch im SR von Hirsch 2009 [34] lediglich Komplikationen aus einzelnen unkontrollierten Studien berichtet, wobei diese durchwegs selten waren.

**AEs
APLD vs. Diskektomie:
kein Unterschied**

Allergische Reaktionen

Zum Endpunkt Allergische Reaktionen lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen SRs vor.

**keine Ergebnisse zu
Allergische Reaktionen**

Laserdiskusdekompression

Schwere unerwünschte Ereignisse bzw. schwere Komplikationen

Zum Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse bzw. schwere Komplikationen lagen keine Ergebnisse aus dem eingeschlossenen SR bzw. RCT vor.

**keine Ergebnisse
zu SAEs**

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

Zum Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse lagen keine Ergebnisse aus dem eingeschlossenen SR bzw. RCT vor.

**keine Ergebnisse zu
Studienabbruch
wegen AEs**

Alle unerwünschten Ereignisse/Komplikationen

Ergebnisse zu allen unerwünschten Ereignissen wurden im SR von Singh 2013 [35] aus einer Fall-Kontroll-Studie sowie einzelnen unkontrollierten Studien berichtet. Für die Vergleichsstudie wurde angegeben, dass keine Komplikationen bei PatientInnen mit perkutaner Laserdiskusdekompression auftraten, im Vergleich zu 2,2 % der PatientInnen mit Microdiskektomie. Angaben zur statistischen Signifikanz fanden sich dazu nicht. Aus den unkontrollierten Studien wurde berichtet, dass unerwünschte Ereignisse bei Laserdiskusdekompression insgesamt selten auftraten, die häufigsten waren dabei Nervenwurzelerletzungen oder Diszitis. Im RCT von Brouwer 2015 [36-38] wurden

**AEs
Laser vs. Diskektomie:
kein Unterschied**

im 52-wöchigen Follow-up insgesamt 3 Komplikationen in der Interventionsgruppe mit perkutaner Laserdiskusdekompression und 6 Komplikationen in der Vergleichsgruppe mit konventioneller Diskektomie berichtet. Am häufigsten traten dabei Nervenwurzelverletzungen (3 vs. 1) auf.

Allergische Reaktionen

keine Ergebnisse zu Allergische Reaktionen

Zum Endpunkt Allergische Reaktionen lagen keine Ergebnisse aus dem eingeschlossenen SR bzw. RCT vor.

Intradiskale Elektrotherapie (IDET)

Schwere unerwünschte Ereignisse bzw. schwere Komplikationen

SAEs selten

Angaben zu schweren unerwünschten Ereignissen bzw. schweren Komplikationen fanden sich nur im Review von Chou 2009 [23], wobei lediglich berichtet wurde, dass in den eingeschlossenen Studien Liquorausstritt, Cauda equina Syndrom oder Knochennekrosen als schwere unerwünschte Ereignisse auftraten, diese jedoch selten waren.

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

keine Ergebnisse zu Studienabbruch wegen AEs

Zum Endpunkt Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen SRs vor.

Alle unerwünschten Ereignisse/Komplikationen

AEs 0-15 % bei IDET

Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen generell fanden sich in 2 der 3 eingeschlossenen Reviews [23, 40, 41]. Chou 2009 [23] gab an, dass leichte unerwünschte Ereignisse wie radikuläre Schmerzen oder Parästhesien bei PatientInnen mit IDET in den eingeschlossenen Studien in 0 % bis 15 % der Fälle auftraten. Angaben zu Häufigkeit in den Kontrollgruppen lagen nicht vor. Helm 2012 [40, 41] gab an, dass in einem der beiden eingeschlossenen RCTs in beiden Gruppen Parästhesien, jedoch keine weiteren Komplikationen auftraten. Aus unkontrollierten Studien wurden darüber hinaus weitere einzelne Komplikationen mit IDET berichtet, diese waren aber durchgehend selten.

Allergische Reaktionen

keine Ergebnisse zu Allergische Reaktionen

Zum Endpunkt Allergische Reaktionen lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen SRs vor.

3.6 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der internen Validität der systematischen Reviews bzw. der Studien erfolgte durch 2 Wissenschaftler (TS, NP) unabhängig voneinander. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsensus oder durch die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Beurteilung der internen Validität der systematischen Reviews erfolgte anhand des validierten Qualitätsindex von Oxman & Guyatt [46-48]. Die Ergebnisse der Beurteilung der methodischen Qualität für die inkludierten systematischen Reviews finden sich in Tabelle 3-13. Die Bewertung des Verzerrungspotentials der zusätzlich identifizierten RCTs erfolgte an Hand der Kriterien im Cochrane Handbuch für systematische Reviews [49].

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 [50], bzw. den Empfehlungen der GRADE Working Group [51] zu entnehmen. Die Ergebnisse der Qualitätsprüfung sind im Evidenzprofil zusammengefasst (Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-17).

Qualität der SR nach Oxman & Guyatt Index

Tabelle 3-13: Oxman & Guyatt Index for included systematic reviews

Systematic review	Untersuchte Interventionen	Oxman-Guyatt-Index	
		Reviewer A	Reviewer B
Lewis 2011	Chemonukleolyse	7	7
Singh 2013	Laserdiskusdekompression	6	6
Manchikanti 2013	Perkutane Nukleotomie	5	6
Helm 2012	IDET	5	6
Hirsch 2009	Perkutane Nukleotomie	4	5
Chou 2009	Chemonukleolyse; IDET	3	3
Lu 2014	IDET	2	2

Die Gesamtbeurteilung der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [51] mit folgenden Kategorien:

- ✳ **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

Qualität der Evidenz nach GRADE

Chemonukleolyse

Die Bewertung der Qualität der beiden systematischen Reviews zur Chemonukleolyse fällt unterschiedlich aus. Während der Review von Lewis 2011 [22] insgesamt von hoher methodischer Qualität ist, weist der Review von Chou 2009 [23] schwere methodische Mängel auf (Oxman & Guyatt Score ≤ 3). Wesentlich waren dabei die fehlende Beschreibung des Studienselktionsprozesses sowie eine unzureichende Darstellung der Methode zur Zusammenfassung der Studienergebnisse.

Qualität der SRs: hoch bzw. gering

Verzerrungspotenzial der Primärstudien **mehrheitlich hoch**

Das Verzerrungspotenzial der in den Reviews eingeschlossenen Studien wurde in Lewis 2011 von den Autoren mehrheitlich als hoch eingestuft. Hauptgründe dafür waren einerseits dass es sich bei einem Großteil der Studien um nicht-randomisierte Studien handelte, andererseits dass bei den eingeschlossenen RCTs unzureichende Angaben zum Vorgehen bei Randomisierung und Gruppenzuteilung vorlagen. In Chou 2009 fanden sich nur Angaben zum Verzerrungspotenzial der Placebo-kontrollierten RCTs, dieses wurde von den Autoren als insgesamt gering eingeschätzt. Das Verzerrungspotenzial der 4 zusätzlich eingeschlossenen RCTs wurde nur für eine Studie als gering eingeschätzt [24]. Bei den übrigen 3 RCTs lag ein hohes Verzerrungspotenzial vor [25-32]. Wesentliche Schwächen waren dabei unzureichende Angaben zum Randomisierungs- und Gruppenzuteilungsprozess bzw. eine fehlende Verblindung bei vorwiegend patientenberichteten Endpunkten.

Perkutane Nukleotomie

Qualität der SRs: **moderat**

Insgesamt war die Qualität der systematischen Reviews zur perkutanen Nukleotomie als moderat anzusehen. Beide SRs wiesen kleine methodische Mängel vor allem hinsichtlich der Beschreibung der verwendeten Analyseverfahren und der Ergebnisdarstellung auf.

Verzerrungspotenzial der Primärstudien **insgesamt hoch**

Die Studienqualität der beiden im Review von Manchikanti 2013 [33] eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studien wurde von den Autoren an Hand der Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale [52] als moderat eingestuft. Das Verzerrungspotenzial der im SR von Hirsch 2009 [34] eingeschlossenen 4 RCTs wurde als mehrheitlich hoch eingeschätzt.

Laserdiskusdekompression

Qualität des SR: **hoch**

Verzerrungspotenzial der Primärstudien **insgesamt hoch**

Die Qualität des systematischen Reviews [35] zur Laserdiskusdekompression ist als hoch mit minimalen methodischen Einschränkungen anzusehen. Die Studienqualität der im Review eingeschlossenen Fall-Kontroll-Studie wurde von den Autoren an Hand der Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale als moderat eingestuft. Das Verzerrungspotenzial des zusätzlichen relevanten RCTs [36-38] ist insgesamt als hoch anzusehen. Eine wesentliche Schwäche der Studie war dabei eine fehlende Verblindung bei vorwiegend patientenberichteten Endpunkten.

Intradiskale Elektrotherapie (IDET)

Qualität der SRs: **gering**

Verzerrungspotenzial der Primärstudien **gering bis moderat**

Die Qualität der 3 systematischen Reviews [23, 39-41] zur intradiskalen Elektrotherapie wurde mehrheitlich als gering bewertet. 2 der 3 Reviews wiesen dabei schwere methodische Mängel auf (eingeschränkte Suche bzw. unzureichende Angaben zur Methode der Ergebnisdarstellung) [23, 39]. Lediglich eine Arbeit wies nur kleine Mängel auf [40, 41].

Das Verzerrungspotenzial der beiden in allen 3 Reviews eingeschlossenen RCTs wurde von den Autoren als gering bis moderat eingestuft.

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegenden Fragestellungen ist in der Tabelle 3-14 bis Tabelle 3-17 dargestellt.

Tabelle 3-14: Evidence profile: efficacy and safety of [Chemonucleolysis in patients with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain]

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
Efficacy							
Successful treatment, > 6 months (<i>Chymopapain vs. placebo</i>)							
2/290	SR including 2 RCTs each	significant more patients with successful treatment for chemonucleolysis in 1 SR, no difference in second SR	o	-1 ⁵	o	-1 ⁶	low
Successful treatment, > 6 months (<i>Chymopapain vs. injection</i>)							
1/23	SR including 1 non-RCT	significant more patients with successful treatment for chemonucleolysis	-1 ⁷	NA	o	-1 ⁶	low
Successful treatment, > 6 months (<i>Chymopapain vs. disc surgery</i>)							
2/2741 1/100	SR including 6 RCTs and 12 non-RCTs/CCS or 2 RCTs RCT	no difference to control intervention in both SRs and in RCT	o	-1 ⁸	o	o	moderate
Successful treatment (<i>Chymopapain vs. manipulation</i>)							
no evidence							
Successful treatment (<i>O₂-O₃ vs. placebo</i>)							
no evidence							
Successful treatment, > 6 months (<i>O₂-O₃ vs. other interventions</i>)							
2/370	RCTs	significant more patients with successful treatment for chemonucleolysis in 1 RCT, no difference in second RCT	o	-1 ⁹	o	-1 ⁶	low
Successful treatment (<i>Condoliase vs. placebo</i>)							
no evidence							
Successful treatment, > 6 months (<i>Condoliase vs. other interventions</i>)							
no evidence							
Pain, ≤ 6 months (<i>Chymopapain vs. placebo</i>)							
1/24	SR including 1 RCT	no difference to control intervention	o	NA	-1 ¹⁰	-1 ⁶	low
Pain, > 6 months (<i>Chymopapain vs. disc surgery</i>)							

⁵ inconsistent effects from meta-analyses based on the inclusion of different RCTs

⁶ imprecise data due to small sample size

⁷ non-randomized trial

⁸ high statistical heterogeneity in meta-analysis

⁹ inconsistent results from included RCTs

¹⁰ only short term results

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
1/137 1/100	SR including 1 RCT and 1 non-RCT RCT	no difference to control intervention in SR and in RCT	o	-1 ⁸	o	-1 ⁶	low
Pain (<i>Chymopapain vs. injection</i>)							
no evidence							
Pain, > 6 months (<i>Chymopapain vs. manipulation</i>)							
1/30	SR including 1 RCT	no difference to control intervention	o	NA	o	-1 ⁶	moderate
Pain (<i>O₂-O₃ vs. placebo</i>)							
no evidence							
Pain (<i>O₂-O₃ vs. other interventions</i>)							
no evidence							
Pain, 12 months (<i>Condoliase vs. placebo</i>)							
1/163	RCT	significant benefit for chemonucleolysis	o	NA	o	-1 ⁶	moderate
Pain (<i>Condoliase vs. other interventions</i>)							
no evidence							
Functional disability, > 6 months (<i>Chymopapain vs. placebo</i>)							
no evidence							
Functional disability, > 6 months (<i>Chymopapain vs. disc surgery</i>)							
1/166 1/100	SR including 2 RCTs and 1 non-RCT RCT	no difference to control intervention in SR and in RCT	o	o	o	-1 ⁶	moderate
Functional disability (<i>Chymopapain vs. injection</i>)							
no evidence							
Functional disability, > 6 months (<i>Chymopapain vs. manipulation</i>)							
1/30	SR including 1 RCT	no difference to control intervention	o	NA	o	-1 ⁶	moderate
Functional disability (<i>O₂-O₃ vs. placebo</i>)							
no evidence							
Functional disability (<i>O₂-O₃ vs. other interventions</i>)							
no evidence							
Functional disability (<i>Condoliase vs. placebo</i>)							
no evidence							
Functional disability (<i>Condoliase vs. other interventions</i>)							
no evidence							
Quality of life (<i>Chymopapain vs. placebo</i>)							
no evidence							

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
Quality of life (<i>Chymopapain vs. disc surgery</i>)							
no evidence							
Quality of life (<i>Chymopapain vs. injection</i>)							
no evidence							
Quality of life (<i>Chymopapain vs. manipulation</i>)							
no evidence							
Quality of life (<i>O₂-O₃ vs. placebo</i>)							
no evidence							
Quality of life (<i>O₂-O₃ vs. other interventions</i>)							
no evidence							
Quality of life, 12 months (<i>Condoliase vs. placebo</i>)							
1/163	RCT	significant better SF-36 score for chemonucleolysis	o	NA	o	-1 ⁶	moderate
Quality of life (<i>Condoliase vs. other interventions</i>)							
no evidence							
Safety							
Serious adverse events/severe complications (<i>Chymopapain</i>)							
2/NR	SR including various RCTs/CCS	SAEs/severe complications were very rare (1-2 patients/study);	o	o	o	-1 ¹¹	moderate
1/100	RCT	no difference to control interventions					
Serious adverse events/severe complications (<i>O₂-O₃</i>)							
2/370	RCTs	No SAEs/severe complications; no difference to control interventions	o	o	o	-1 ¹¹	moderate
Serious adverse events/severe complications (<i>Condoliase</i>)							
1/163	RCT	SAEs/severe complications were rare (5 %); no difference to control interventions	o	NA	o	-1 ¹¹	moderate
Adverse events/complications (<i>Chymopapain</i>)							
1/>7000	SR including 29 RCTs/CCS	no difference to control interventions	o	-1 ⁸	o	o	moderate
Adverse events/complications (<i>O₂-O₃</i>)							
1/154	RCT	No AEs/complications; no difference to control interventions	o	NA	o	-1 ¹¹	moderate
Adverse events/complications (<i>Condoliase</i>)							
1/163	RCT	AEs in 35 % of patients; no difference to placebo	o	NA	o	-1 ¹¹	moderate

¹¹ imprecise data due to small number of events

Tabelle 3-15: Evidence profile: efficacy and safety of [automated percutaneous mechanical lumbar discectomy in patients with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain]

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
Efficacy							
Successful treatment, ≥ 12 months (APLD vs. surgery)							
2/303	SR including 1 RCTs and 1 CCS	significant fewer patients with successful treatment with APLD	-1 ¹²	o	o	-1 ⁶	low
Successful treatment, ≥ 12 months (APLD vs. chemonucleolysis)							
1/163	SR including 2 RCT	significant fewer patients with successful treatment with APLD in 1 study, no difference in second study	o	-1 ⁹	o	-1 ⁶	low
Pain							
No evidence							
Functional disability, ≥ 12 months (APLD vs. surgery)							
1/205	SR including 1 CCS	no significant difference	-1 ¹³	NA	o	-1 ⁶	low
Quality of life, ≥ 12 months (APLD vs. surgery)							
1/205	SR including 1 CCS	no significant difference	-1 ¹³	NA	o	-1 ⁶	low
Safety							
Serious adverse events/severe complications							
No evidence							
Adverse events/complications							
2/NR	SR including 1 CCS and uncontrolled studies	AEs/complications were rare; no difference to control intervention	-1 ¹⁴	o	o	-1 ¹¹	low

¹² Case-Control-Study and 1 RCT with high risk of bias, respectively

¹³ Case-Control-Study

¹⁴ Case-Control-Study or uncontrolled trials

Tabelle 3-16: Evidence profile: efficacy and safety of [Percutaneous laser disc decompression in patients with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain]

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
Efficacy							
Successful treatment, \geq 12 months (PLDD vs. surgery)							
1/500 1/115	SR including 1 CCS RCT	no significant difference	o	o	o	-1 ⁶	moderate
Pain							
1/115	RCT	no significant difference	o	NA	o	-1 ⁶	moderate
Functional disability, 12 months (PLDD vs. surgery)							
1/115	RCT	no significant difference	o	NA	o	-1 ⁶	moderate
Quality of life, 12 months (PLDD vs. surgery)							
1/115	RCT	no significant difference	o	NA	o	-1 ⁶	moderate
Safety							
Serious adverse events/severe complications							
No evidence							
Adverse events/complications							
1/500 1/115	SR including 1 CCS RCT	AEs/complications were rare; no difference to surgery	o	o	o	-1 ¹¹	moderate

Tabelle 3-17: Evidence profile: efficacy and safety of [Intradiscal electrothermal therapy in patients with disc herniations, disc prolapse or -protrusion associated with pain]

No of studies/ patients	Study Design	Estimate of effect	Study Limitations	Inconsistency	Indirectness	Other modifying factors	Quality of evidence
Efficacy							
Successful treatment							
no evidence							
Pain, 6 months (IDET vs. sham)							
3/113	SR including 2 RCTs	significant benefit for IDET in 1 study, no difference in second study	o	-1 ⁹	o	-1 ⁶	low
Functional disability, 6 months (IDET vs. sham)							
3/113	SR including 2 RCTs	significant benefit for IDET in 1 study, no difference in second study	o	-1 ⁹	o	-1 ⁶	low
Quality of life, 6 months (IDET vs. sham)							
3/113	SR including 2 RCTs	no significant difference	o	o	o	-1 ⁶	moderate
Safety							
Serious adverse events/severe complications							
no evidence							
Adverse events/complications							
2/NR	SR including 2 RCTs and uncontrolled studies	AEs/complications were rare (0-15 %); no difference to sham therapy	-1 ¹⁵	o	o	-1 ¹¹	low

Nomenclature for GRADE tables

Limitations: 0: no limitations or no serious limitations; -1: serious limitations

Inconsistency: NA: Not applicable (only one trial); 0: no important inconsistency; -1: important inconsistency

Indirectness: 0: direct, no uncertainty, -1: some uncertainty, -2: major uncertainty

Other modifying factors: publication bias likely (-1), imprecise data (-1), strong or very strong association (+1 or +2), dose-response gradient (+1), Plausible confounding (+1)

¹⁵ results almost entirely from uncontrolled trials

3.7 Diskussion

Seit den beiden Berichten zu perkutanen Interventionen zur Volumenreduktion der Bandscheibe im Jahr 2009 [20, 21] wurden zahlreiche systematische Übersichten zu diesem Thema publiziert. Das vorliegende Update stellt daher im Wesentlichen einer Overview of Reviews dar und präsentiert zu den Interventionen perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression und intradiskale Elektrotherapie Ergebnisse aus systematischen Übersichten und Meta-Analysen. Für die Intervention der Chemonukleolyse, welche das vorrangige Thema dieses Berichts-Update darstellt, wurden neben den Ergebnissen aus systematischen Übersichten und Meta-Analysen auch solche aus zusätzlichen, rezenten RCTs und nicht-randomisierten kontrollierten Studien berücksichtigt.

Zur Chemonukleolyse konnten insgesamt 2 systematische Reviews [22, 23] und 4 zusätzliche aktuelle RCTs [24-32] eingeschlossen werden.

Insgesamt erscheint auf Basis der vorliegenden Studien eine Chemonukleolyse mit Chymopapain oder Condoliase mittel- bzw. langfristig wirksamer zu sein als Placebo. Für die O₂-O₃-Nukleolyse oder die Chemonukleolyse mit Kollagenase fanden sich keine Vergleichsstudien mit Placebo. Im Vergleich zu anderen Interventionen (chirurgischen Verfahren, Injektionstherapie oder osteopathische Manipulation) zeigte sich für die Chemonukleolyse generell (unabhängig von eingesetzten Wirkstoff) keine Unterschied in der Wirksamkeit. Basierend auch den Ergebnissen des Berichts 2009 [21] und dem eingeschlossenen aktuellen RCT [29, 30] zeigt die O₂-O₃-Nukleolyse alleine oder in Kombination mit einer Steroidinjektion im Vergleich zur Steroidinjektion alleine tendenziell eine höhere Wirksamkeit. Einschränkend ist allerdings, dass diese Aussagen auf Ergebnissen aus wenigen RCTs oder aus Fall-Kontroll-Studien beruhen. Hinsichtlich der Sicherheitsaspekte scheint sich insgesamt auf Basis der vorliegenden SRs und RCTs kein Unterschied zwischen Chemonukleolyse und alternativen Interventionen zu ergeben, wobei in den Reviews oder RCTs generell niedrige Raten an unerwünschten Ereignissen berichtet werden. Schwere unerwünschte Ereignisse traten überhaupt nur vereinzelt auf.

Die weitaus am besten untersuchte Substanz zur Chemonukleolyse ist Chymopapain, für welche im qualitativ hochwertigen Review von Lewis 2011 [22] insgesamt 5 Placebo-kontrollierte RCTs und 12 RCTs, 3 nicht randomisierte kontrollierte Studien und 14 Fall-Kontroll-Studien vorlagen. Trotz durchwegs erfolgversprechender Studienergebnisse, wurde Chymopapain im Jahr 2002 vom Hersteller vom Markt genommen. In einer Stellungnahme der FDA wurde in diesem Zusammenhang festgehalten, dass weder Wirksamkeits- noch Sicherheitsaspekte ausschlaggebend für diesen Rückzug waren [53]. Vielmehr wird angenommen, dass aufkommende alternative minimalinvasive Verfahren wie automatisierte perkutane Nukleotomie oder Laserdiskusdekompression zu diesem Marktückzug führten. Aktuell wird zur Chemonukleolyse hauptsächlich ein Sauerstoff-Ozon Gemisch (O₂-O₃-Nukleolyse) eingesetzt, welches jedoch nur in wenigen kontrollierten Studien untersucht wurde. Auch wenn sich in diesen Studien positive Ergebnisse in ausgewählten Patientengruppen (konservativ therapieresistente Ischialgie auf Grund radiologisch verifizierter Bandscheibenhernien) zeigten, fehlen hier, auch 8 Jahre nach dem Bericht 2009 [21], nach wie vor Placebo-kontrollierte RCTs für einen endgültigen, direkten Wirksamkeitsnachweis. Eine Recherche in Studienregistern zeigte jedoch auch derzeit keine laufenden Studien für den Vergleich

**Chemonukleolyse:
Systematisches Review
auf Basis von SR und
kontrollierten Studien**

**Overview of Reviews
bei weiteren
3 Interventionen**

**Chemonukleolyse:
2 SRs und 4 RCTs**

**Chymopapain am besten
untersucht, jedoch nicht
mehr am Markt**

**O₂-O₃-Nukleolyse:
keine Placebo-
kontrollierten Studien**

<p>Condoliase: Zulassungsverfahren derzeit laufend</p>	<p>O₂-O₃-Nukleolyse versus Placebo. Einen weiteren neu entwickelten Wirkstoff zur enzymatischen Chemonukleolyse stellt Condoliase dar. Zu diesem Wirkstoff liegen Ergebnisse aus einem Placebo-kontrollierten RCT vor (siehe oben), ein weiterer RCT wird derzeit durchgeführt (NCT01941563). Aktuell besteht weltweit keine Zulassung für diese Substanz, entsprechende Verfahren in Japan und den USA laufen jedoch.</p>
<p>perkutane Nukleotomie, perkutane Laser- diskusdekompression und intradiskale Elektrotherapie: insgesamt 6 SRs und 1 RCT</p>	<p>Zu den Interventionen perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression und intradiskale Elektrotherapie wurden insgesamt 6 systematische Reviews aus den Jahren 2009 bis 2014 eingeschlossen [23, 33-35, 39-41]. Primärer Endpunkt in den systematischen Übersichten waren zumeist ein langfristiger (≥ 12 Monate) Therapieerfolg, welcher in den Primärstudien mittels Patientenfragebogen erhoben wurde. Weitere berichtete Effektivitätsparameter waren Schmerzsymptomatik (Bein- bzw. Rückenschmerz) und funktionelle Beeinträchtigung. Zu Sicherheitsaspekten lagen aus den Reviews nur wenige und unvollständige Ergebnisse aus unkontrollierten Studien vor. Ergebnisse aus Vergleichsstudien wurden kaum berichtet. Betrachtet man die in den Reviews berücksichtigten Primärstudien, so fällt auf, dass für alle 3 Interventionen einerseits insgesamt nur wenige kontrollierte Studien vorlagen, wobei vor allem im Hinblick auf RCTs in den Reviews dieselben Studien berücksichtigt wurden. Andererseits wurden die eingeschlossenen Studien beinahe ausschließlich im Zeitraum vor 2009 publiziert, lagen also bereits zum Zeitpunkt der Berichte DSD Nr. 21a und 21b, 2009 [20, 21] vor. Lediglich zur Laserdiskusdekompression wurde im themenrelevanten Review ein Protokoll eines aktuelleren RCTs genannt [36-38]. Zu diesem konnte eine rezente Publikation mit Ergebnissen identifiziert werden, welche im vorliegenden Bericht auch berücksichtigt wurden. Dies wiederum bedeutet, dass vor allem zur perkutanen Nukleotomie sowie zur IDET in den letzten 10 bis 15 Jahren keine neuen Studienergebnisse aus kontrollierten Studien publiziert wurden. Insgesamt besteht daher, wie bereits in den Berichten 2009, keine ausreichende Evidenz aus kontrollierten Studien, die eine abschließende Beurteilung von Wirksamkeit und Sicherheit der Interventionen perkutane Nukleotomie, Laserdiskusdekompression und IDET ermöglicht. Ein Blick in systematische Evidenzberichte [54, 55] oder aktuelle themenrelevante Leitlinien [56] zeigt ebenfalls, dass die genannten Interventionen als nicht ausreichend untersucht bewertet werden bzw. auf Grund fehlender Evidenz nicht empfohlen werden.</p>
<p>nur wenige kontrollierte Studien, keine neue Evidenz seit Berichte 2009</p>	
<p>in Leitlinien nicht empfohlen</p>	

4 Recommendation

In Tabelle 4-1 und sind die Schemata dargestellt, auf das sich diese Empfehlungen stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 4-1: Schema für Empfehlungen zur Chemonukleolyse auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen.</i>
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

Tabelle 4-2: Schema für Empfehlungen zu weiteren perkutane Interventionen zur Volumenreduktion der Bandscheibe (perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression, bzw. IDET) auf Basis der Evidenzlage

	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird empfohlen.
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird mit Einschränkung empfohlen.
X	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird <i>derzeit nicht empfohlen.</i>
	Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird nicht empfohlen.

Begründung:

Die vorhandene Evidenz deutet insgesamt darauf hin, dass die untersuchte Intervention O₂-O₃-Nukleolyse alleine oder in Kombination mit einer Steroidinjektion gleich sicher und dabei tendenziell wirksamer ist als die Vergleichsintervention einer alleinigen Steroidinjektion. Im Vergleich zur chirurgischen Verfahren erscheint sie gleich wirksam und sicher zu sein. Die Einschränkung ergibt sich aus der Tatsache, dass nach wie vor keine Placebo-kontrollierten zu dieser Intervention vorliegen. Für die Chemonukleolyse mit Chymopapain entfällt die Empfehlung, da der genannte Wirkstoff nicht mehr am Markt verfügbar ist. Für die Chemonukleolyse mit Condoliase ist die vorhandene Evidenz nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit zu beurteilen, darüber hinaus ist die Marktzulassung für diesen Wirkstoff derzeit noch ausstehend.

Die vorhandene Evidenz zu den weiteren perkutanen Interventionen zur Volumenreduktion der Bandscheibe (perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression bzw. IDET) ist nach wie vor nicht ausreichend, um Wirksamkeit und Sicherheit zu beurteilen.

O₂-O₃-Nukleolyse:
Aufnahme in den Leistungskatalog mit Einschränkungen empfohlen

Chymopapain und Condolise nicht beurteilt

perkutane Nukleotomie, Laserdiskusdekompression bzw. IDET: Aufnahme in den Leistungskatalog nicht empfohlen

<p>keine laufenden Studien zu O₂-O₃-Nukleolyse</p>	<p>In den Studienregistern ClinicalTrials.gov und WHO-ICTRP konnten derzeit keine laufenden Studien zur O₂-O₃-Nukleolyse identifiziert werden. Jeweils ein laufender RCT fand sich zur Chemonukleolyse mit Condoliase sowie mit Discogel[®], einem Ethanolgel:</p>
<p>1 laufende Studie zu Condoliase</p>	<p>✦ NCT01941563: USA; RCT multizentrisch, doppel-blind, Phase III; Chemonukleolyse mit Condoliase vs. Placebo bei lumbalem Bandscheibenvorfall; 360 PatientInnen; geplante Fertigstellung August 2017; derzeit laufend <i>Primärer Endpunkt:</i> Beinschmerz (VAS Scale) nach 13 Wochen <i>Sekundärer Endpunkt:</i> Therapieerfolg nach 13 Wochen</p>
<p>1 laufende Studie zu Ethanolgel</p>	<p>✦ NCT02313350: FR; RCT monozentrisch, offen, Phase unbekannt; Chemonukleolyse mit Discogel[®] vs. offene Diskektomie bei konservativ therapieresistenter Ischialgie; 300 PatientInnen; geplante Fertigstellung Dezember 2018; derzeit laufend <i>Primärer Endpunkt:</i> Beinschmerz (VAS-100 Scale) nach 4, 8, 16, 24 und 52 Wochen <i>Sekundäre Endpunkte:</i> Rückenschmerz (VAS-100 Scale) nach 4, 8, 16, 24 und 52 Wochen; Schmerz global; Lebensqualität; funktionelle Beeinträchtigung (RDQ)</p>
<p>Re-Evaluierung Chemonukleolyse nach Zulassung von Condoliase empfohlen</p>	<p>Da zur Chemonukleolyse mit O₂-O₃ keine laufenden Studien identifiziert werden konnten und die Zulassungsverfahren zu Condoliase noch nicht abgeschlossen sind, wird eine neuerliche Evaluierung der Chemonukleolyse nach Marktzulassung von Condoliase, frühestens aber 2025, empfohlen.</p>
<p>Re-Evaluierung weitere perkutane Verfahren nicht empfohlen</p>	<p>Da zu den perkutanen Interventionen zur Volumenreduktion der Bandscheibe (perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression, bzw. IDET) seit den Berichten 2009 keine wesentlichen kontrollierten Studien publiziert wurden und auch keine neuen Studien zu erwarten sind, wird eine neuerliche Evaluierung der Interventionen Chemonukleolyse, perkutane Nukleotomie, perkutane Laserdiskusdekompression sowie intradiskale Elektrotherapie derzeit nicht empfohlen.</p>

5 Literaturverzeichnis

- [1] Andersson G. The epidemiology of spinal disorders. In: Frymoyer J, editor. *The Adult Spine: Principles and Practice*. Philadelphia, MA: Lippincott-Raven; 1997. p. 93-141.
- [2] Deyo RA, Mirza SK, Martin BI. Back pain prevalence and visit rates: estimates from U.S. national surveys, 2002. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006 Nov 01; 31 (23): 2724-7.
- [3] Fanuele JC, Birkmeyer NJ, Abdu WA, et al. The impact of spinal problems on the health status of patients: have we underestimated the effect? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Jun 15; 25 (12): 1509-14.
- [4] Hart LG, Deyo RA, Cherkin DC. Physician office visits for low back pain. Frequency, clinical evaluation, and treatment patterns from a U.S. national survey. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995 Jan 01; 20 (1): 11-9.
- [5] Postacchini F. Results of surgery compared with conservative management for lumbar disc herniations. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996 Jun 01; 21 (11): 1383-7.
- [6] Rothoerl RD, Woertgen C, Brawanski A. When should conservative treatment for lumbar disc herniation be ceased and surgery considered? *Neurosurg Rev*. 2002 Jun; 25 (3): 162-5.
- [7] Börm W, Steiger H, Papavero L, et al. Leitlinie: Lumbaler Bandscheibenvorfall 2005 [cited 14.02.2017]; Available from: https://www.klinikum-fulda.de/fileadmin/documents/o2_Kliniken_und_Institute/o2_11_Neurochirurgie/Lumbaler_BSV.pdf.
- [8] Röllinghoff M, Sobottke R, Koy T, et al. Minimalinvasive Operationen an der Lendenwirbelsäule. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2008; 146 (2): 267-80.
- [9] Smith L. Enzyme Dissolution of the Nucleus Pulposus in Humans. *JAMA*. 1964 Jan 11; 187: 137-40.
- [10] Lehnert T, Mundackatharappel S, Schwarz W, et al. [Nucleolysis in the herniated disk]. *Der Radiologe*. 2006 Jun; 46 (6): 513-9.
- [11] Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain pract*. 2008 Jan-Feb; 8 (1): 18-44.
- [12] Teh J, Ostlere S. Percutaneous spinal procedures. *Imaging*. 2005; 17: 258-67.
- [13] Saal JS, Saal JA. Management of chronic discogenic low back pain with a thermal intradiscal catheter. A preliminary report. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000 Feb 01; 25 (3): 382-8.
- [14] Chou LH, Lew HL, Coelho PC, et al. Intradiscal electrothermal annuloplasty. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005 Jul; 84 (7): 538-49.
- [15] Hijikata S. A method of percutaneous nuclear extraction. *J Toden Hosp*. 1975 Jan; 5: 39.
- [16] Luhmann D, Burkhardt-Hammer T, Borowski C, et al. Minimally invasive surgical procedures for the treatment of lumbar disc herniation. *GMS Health Technol Assess*. 2005; 1: Doc07.
- [17] Choy DS. Percutaneous laser disc decompression (PLDD): twelve years' experience with 752 procedures in 518 patients. *J Clin Laser Med Surg*. 1998 Dec; 16 (6): 325-31.
- [18] Choy DS. Percutaneous laser disc decompression: History and scientific rationale. *Tech Reg Anesth Pain Management* 2005; 9:50-5. 2005; 9: 50-5.
- [19] Schenk B, Brouwer PA, Peul WC, et al. Percutaneous laser disk decompression: a review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jan; 27 (1): 232-5.
- [20] Felder-Puig R, Falkner E, Mittermayr T. Perkutane Nukleotomie und perkutane Laserdiskusdekompression – Systematischer Review (Decision Support Document Nr. 21b) 2009 [cited 01.03.2017]; Available from: http://eprints.hta.lbg.ac.at/830/1/DSD_21b.pdf.
- [21] Felder-Puig R, Gyimesi M, Geiger-Gritsch S, et al. Chemonukleolyse und intradiskale Elektrotherapie (IDET) – Systematischer Review (Decision Support Document Nr. 21a) 2009 [cited 01.03.2017]; Available from: http://eprints.hta.lbg.ac.at/828/2/DSD_21a.pdf.

- [22] Lewis R, Williams N, Matar H, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of management strategies for sciatica: Systematic review and economic model. *Health Technology Assessment*. 2011; 15 (39): iii-303.
- [23] Chou R, Atlas SJ, Stanos SP, et al. Nonsurgical interventional therapies for low back pain: a review of the evidence for an American Pain Society clinical practice guideline. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 May 01; 34 (10): 1078-93.
- [24] Wu Z, Wei LX, Li J, et al. Percutaneous treatment of non-contained lumbar disc herniation by injection of oxygen-ozone combined with collagenase. *Eur J Radiol*. 2009 Dec; 72 (3): 499-504.
- [25] Chiba K, Matsuyama Y. Efficacy and safety of condoliase in patients with lumbar disc herniation: A prospective randomized controlled clinical trial. *Eur Spine J*. 2015; 24 (6): S687-S8.
- [26] Chiba K, Matsuyama Y, Toyama Y. Efficacy and safety of condoliase in patients with lumbar disc herniation: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Spine Journal*. 2014; 14 (11): S30.
- [27] Wardlaw D. Twenty-five to twenty-seven years results of a prospective randomized study of chemonucleolysis versus surgical discectomy for soft disc herniation. *Spine Journal*. 2011; 10 (Suppl. 1): 143s.
- [28] Wardlaw D, Vadhva M, Sabboubbeh A, et al. Long term follow up of a prospective randomized study of chemonucleolysis compared to surgery. *Eur Spine J*. 2013; (1 suppl. 1): S70.
- [29] Perri M, Grattacaso G, Di Tunno V, et al. MRI DWI/ADC signal predicts shrinkage of lumbar disc herniation after O2-O3 discolysis. *Neuroradiol*. 2015 Apr; 28 (2): 198-204.
- [30] Perri M, Grattacaso G, di Tunno V, et al. T2 shine-through phenomena in diffusion-weighted MR imaging of lumbar discs after oxygen-ozone discolysis: a randomized, double-blind trial with steroid and O2-O3 discolysis versus steroid only. *Radiol Med (Torino)*. 2015 Oct; 120 (10): 941-50.
- [31] Wardlaw D, Rithchie IK, Sabboubbeh AF, et al. Prospective randomized trial of chemonucleolysis compared with surgery for soft disc herniation with 1-year, intermediate, and long-term outcome: part II: the radiological outcome. *Spine*. 2013 Aug 1; 38 (17): E1058-64.
- [32] Wardlaw D, Rithchie IK, Sabboubbeh AF, et al. Prospective randomized trial of chemonucleolysis compared with surgery for soft disc herniation with 1-year, intermediate, and long-term outcome: part I: the clinical outcome. *Spine*. 2013 Aug 1; 38 (17): E1051-7.
- [33] Manchikanti L, Singh V, Falco FJE, et al. An updated review of automated percutaneous mechanical lumbar discectomy for the contained herniated lumbar disc. *Pain physician*. 2013 Apr; 16 (2 Suppl): SE151-84.
- [34] Hirsch JA, Singh V, Falco FJE, et al. Automated percutaneous lumbar discectomy for the contained herniated lumbar disc: a systematic assessment of evidence. *Pain physician*. 2009 May-Jun; 12 (3): 601-20.
- [35] Singh V, Manchikanti L, Calodney AK, et al. Percutaneous lumbar laser disc decompression: an update of current evidence. *Pain physician*. 2013 Apr; 16 (2 Suppl): SE229-60.
- [36] Brouwer PA. Percutaneous Laser Disc Decompression (PLDD) versus conventional surgery for sciatica: A randomized controlled trial. *Interventional Neuroradiology*. 2011; 17 ((Brouwer P.A.) Neurovascular Network North Sea, Leiden, Netherlands): 95-6.
- [37] Brouwer PA, Peul WC, Brand R, et al. Effectiveness of percutaneous laser disc decompression versus conventional open discectomy in the treatment of lumbar disc herniation; design of a prospective randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2009; 10: 49.
- [38] Brouwer PA, Brand R, van den Akker-van Marle ME, et al. Percutaneous laser disc decompression versus conventional microdiscectomy in sciatica: a randomized controlled trial. *Spine J*. 2015 May 1; 15 (5): 857-65.
- [39] Lu Y, Guzman JZ, Purmessur D, et al. Nonoperative management of discogenic back pain: a systematic review. *Spine*. 2014 Jul 15; 39 (16): 1314-24.

- [40] Helm Ii S, Deer TR, Manchikanti L, et al. Effectiveness of thermal annular procedures in treating discogenic low back pain. *Pain physician*. 2012 May-Jun; 15 (3): E279-304.
- [41] Helm S, Hayek SM, Benyamin R, et al. Systematic review of the effectiveness of thermal annular procedures in treating discogenic low back pain. *Pain physician*. 2009; 12 (1): 207-32.
- [42] Pauza KJ, Howell S, Dreyfuss P, et al. A randomized, placebo-controlled trial of intradiscal electrothermal therapy for the treatment of discogenic low back pain. *Spine J*. 2004 Jan-Feb; 4 (1): 27-35.
- [43] Freeman BJ, Fraser RD, Cain CM, et al. A randomized, double-blind, controlled trial: intradiscal electrothermal therapy versus placebo for the treatment of chronic discogenic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005 Nov 01; 30 (21): 2369-77; discussion 78.
- [44] Macnab I. Negative disc exploration. An analysis of the causes of nerve-root involvement in sixty-eight patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1971 Jul; 53 (5): 891-903.
- [45] Gibson JN, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18; (2): CD001350.
- [46] Jadad AR, Murray WE. *Randomized controlled trials: questions, answers and musings*. 2nd ed. Malden: BMJ Books; 2007.
- [47] Oxman AD, Guyatt GH. Validation of an index of the quality of review articles. *J Clin Epidemiol*. 1991; 44 (11): 1271-8.
- [48] Oxman AD, Guyatt GH, Singer J, et al. Agreement among reviewers of review articles. *J Clin Epidemiol*. 1991; 44 (1): 91-8.
- [49] Higgins JPT, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [update March 2011]*.
- [50] Gartlehner G. *Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.) 2009*.
- [51] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr; 64 (4): 383-94.
- [52] Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2008 [cited 01.03.2017]; Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [Accessed 01.03.2017].
- [53] Food and Drug Administration (FDA). Determination that Chymopapain 10,000 Units/Vial Injection was not Withdrawn from Sale for Reasons of Safety or Effectiveness [Docket No. 02P-0068] 2003 [cited 14.02.2017]; Available from: <https://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/02p-0068-noooooo1.pdf>.
- [54] Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *BMJ clinical evidence*. 2011 Jun 28;2011. pii: 1118.
- [55] Chou R. Low back pain (chronic). *BMJ clinical evidence*. 2010 Oct 8;2010. pii: 1116.
- [56] Kreiner DS, Baisden J, Mazanec DJ, et al. Guideline summary review: an evidence-based clinical guideline for the diagnosis and treatment of adult isthmic spondylolisthesis. *Spine J*. 2016 Dec; 16 (12): 1478-85.

Anhang 1

Suchstrategien

Medline®

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <December 12, 2016>, Ovid MEDLINE(R) <1946 to December Week 1 2016>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 09, 2016>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <December 07, 2016>	
Search Strategy:	
1	exp Back Pain/(34476)
2	back pain*.ti,ab. (38426)
3	exp Intervertebral Disc Displacement/(17621)
4	herniated disc*.ti,ab. (1405)
5	herniated disk*.ti,ab. (490)
6	((disc* or disk*) adj5 hernia*).ti,ab. (10895)
7	((disc* or disk*) adj5 prolapse*).ti,ab. (1651)
8	exp Intervertebral Disc Degeneration/(3241)
9	lumbar degenerat* disease*.ti,ab. (248)
10	((disc* or disk*) adj5 degenerat*).ti,ab. (9027)
11	((disc* or disk*) adj5 protru*).ti,ab. (1708)
12	discogenic pain*.ti,ab. (441)
13	(slipped* adj5 (disc* or disk*)).ti,ab. (90)
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (76389)
15	exp Discectomy, Percutaneous/(494)
16	percutaneous nucleotom*.ti,ab. (111)
17	percutaneous dis#ectom*.ti,ab. (184)
18	endoscop* dis#ectom*.ti,ab. (179)
19	endoscop* nucleotom*.ti,ab. (4)
20	exp Intervertebral Disc Chemolysis/(477)
21	chemo?nucleoly*.ti,ab. (667)
22	intradis#al electro?therm* therap*.ti,ab. (106)
23	intradis#al electro?therm* treatment*.ti,ab. (12)
24	IDET.ti,ab. (139)
25	exp Decompression, Surgical/(13959)
26	exp Intervertebral Disc/(13373)
27	disc*.ti,ab. (2582142)
28	disk*.ti,ab. (39796)
29	26 or 27 or 28 (2618749)
30	25 and 29 (2854)
31	percutaneous laser disc* decompression*.ti,ab. (97)
32	percutaneous laser disk* decompression*.ti,ab. (10)
33	(decompress* adj10 (disc* or disk*)).ti,ab. (1852)
34	(laser adj5 decompress*).ti,ab. (180)
35	(percutaneous adj10 decompress*).ti,ab. (782)
36	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 (6204)
37	14 and 36 (2681)

38	limit 37 to yr=„2009-2017“ (987)
39	limit 37 to ed=20090109-20161220 (989)
40	38 or 39 (1055)
41	limit 40 to (meta analysis or systematic reviews) (59)
42	((((comprehensive* or integrative or systematic*) adj3 (bibliographic* or review* or literature)) or (meta-analy* or metaanaly* or „research synthesis“ or ((information or data) adj3 synthesis) or (data adj2 extract*))) .ti,ab. or (cinahl or (cochrane adj3 trial*) or embase or medline or psyclit or (psycinfo not „psycinfo database“) or pubmed or scopus or „sociological abstracts“ or „web of science“).ab. or („cochrane database of systematic reviews“ or evidence report technology assessment or evidence report technology assessment summary).jn. or Evidence Report: Technology Assessment*.jn. or ((review adj5 (rationale or evidence)).ti,ab. and review.pt.) or meta-analysis as topic/or Meta-Analysis.pt. (330425)
43	40 and 42 (62)
44	41 or 43 (72)
45	remove duplicates from 44 (69)
46	40 (1055)
47	limit 46 to (clinical study or clinical trial, all or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or multicenter study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial) (172)
48	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi#ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/not humans.sh.) (3625290)
49	40 and 48 (268)
50	47 or 49 (329)
51	remove duplicates from 50 (309)
52	45 or 51 (345)
Datum der Suche: 20.12.2016	

Embase.com

No.	Query Results	Results	Date
#49.	#45 OR #48	688	20.12.2016
#48.	#46 OR #47	664	20.12.2016
#47.	#42 AND (‘clinical study’/de OR ‘clinical trial’/de OR ‘cohort analysis’/de OR ‘comparative study’/de OR ‘controlled clinical trial’/de OR ‘controlled study’/de OR ‘major clinical study’/de OR ‘multicenter study’/de OR ‘prospective study’/de OR ‘randomized controlled trial’/de OR ‘randomized controlled trial (topic)’/de OR ‘retrospective study’/de)	664	20.12.2016
#46.	#42 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	97	20.12.2016
#45.	#43 OR #44	60	20.12.2016
#44.	#42 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)	60	20.12.2016
#43.	#42 AND (‘meta analysis’/de OR ‘systematic review’/de)	60	20.12.2016
#42.	#40 OR #41	1,635	20.12.2016
#41.	#39 AND [2009-2017]/py	1,592	20.12.2016
#40.	#39 AND [9-1-2009]/sd	1,634	20.12.2016
#39.	#15 AND #38	3,723	20.12.2016
#38.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #37	11,434	20.12.2016
#37.	#32 AND #36	7,609	20.12.2016
#36.	#33 OR #34 OR #35	3,011,012	20.12.2016
#35.	disk*:ti,ab	46,635	20.12.2016
#34.	disc*:ti,ab	2,973,253	20.12.2016
#33.	‘intervertebral disk’/exp	13,391	20.12.2016
#32.	‘decompression surgery’/exp	40,703	20.12.2016

#31.	(percutaneous NEAR/10 decompress*):ti,ab	1,026	20.12.2016
#30.	(laser NEAR/5 decompress*):ti,ab	235	20.12.2016
#29.	(decompress* NEAR/10 (disc* OR disk*)):ti,ab	2,409	20.12.2016
#28.	`percutaneous laser disk* decompression*':ti,ab	14	20.12.2016
#27.	`percutaneous laser disc* decompression*':ti,ab	137	20.12.2016
#26.	idet:ti,ab	254	20.12.2016
#25.	`intradis* electrotherm* treatment*':ti,ab	14	20.12.2016
#24.	`intradis* electrotherm* therap*':ti,ab	126	20.12.2016
#23.	`intradiscal electrothermal therapy'/exp	125	20.12.2016
#22.	chemo*nucleoly*:ab,ti	788	20.12.2016
#21.	`chemonucleolysis'/exp	795	20.12.2016
#20.	`endoscop* nucleotom*':ab,ti	5	20.12.2016
#19.	`endoscop* dis*ectom*':ab,ti	176	20.12.2016
#18.	`percutaneous dis*ectom*':ab,ti	224	20.12.2016
#17.	`percutaneous discectomy'/exp	23	20.12.2016
#16.	`percutaneous nucleotom*':ab,ti	128	20.12.2016
#15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	122,700	20.12.2016
#14.	(slipped* NEAR/5 (disc* OR disk*)):ti,ab	149	20.12.2016
#13.	`discogenic pain*':ti,ab	579	20.12.2016
#12.	`discogenic pain'/exp	484	20.12.2016
#11.	((disc* OR disk*) NEAR/5 protru*):ti,ab	2,178	20.12.2016
#10.	`intervertebral disk degeneration'/exp	8,024	20.12.2016
#9.	((disc* OR disk*) NEAR/5 degenerat*):ab,ti	10,891	20.12.2016
#8.	`lumbar degenerat* disease*':ab,ti	334	20.12.2016
#7.	((disc* OR disk*) NEAR/5 prolapse*):ab,ti	2,144	20.12.2016
#6.	((disc* OR disk*) NEAR/5 hernia*):ab,ti	13,467	20.12.2016
#5.	`herniated disk*':ab,ti	569	20.12.2016
#4.	`herniated disc*':ab,ti	1,710	20.12.2016
#3.	`intervertebral disk hernia'/exp	21,514	20.12.2016
#2.	`back pain*':ab,ti	49,854	20.12.2016
#1.	`backache'/exp	85,513	20.12.2016

CRD (DARE – NHS EED – HTA)

#### Perkutane Bandscheibenvolumenreduktion	
1	MeSH DESCRIPTOR Back Pain EXPLODE ALL TREES
2	(back pain*)
3	MeSH DESCRIPTOR Intervertebral Disc Displacement EXPLODE ALL TREES
4	(herniated disc*)
5	(herniated disk*)
6	((disc* OR disk*) NEAR hernia*)
7	((disc* OR disk*) NEAR prolapse*)
8	MeSH DESCRIPTOR Intervertebral Disc Degeneration EXPLODE ALL TREES
9	(lumbar degenerat* disease*)
10	((disc* OR disk*) NEAR degenerat*)
11	((disc* OR disk*) NEAR protru*)

12	(discogenic pain*)
13	(slipped NEAR (disc* OR disk*))
14	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13
15	MeSH DESCRIPTOR Diskectomy, Percutaneous EXPLODE ALL TREES
16	(percutaneous nucleotom*)
17	(percutaneous dis*ectom*)
18	(endoscop* dis*ectom*)
19	(endoscop* nucleotom*)
20	MeSH DESCRIPTOR Intervertebral Disc Chemolysis EXPLODE ALL TREES
21	(chemo*nucleoly*)
22	(intradiscal electro*therm* therap*)
23	(intradiscal electro*therm* treatment*)
24	(IDET)
25	MeSH DESCRIPTOR Decompression, Surgical EXPLODE ALL TREES
26	(percutaneous laser disc* decompression*)
27	(percutaneous laser disk* decompression*)
28	(decompress* NEAR (disc* OR disk*))
29	(laser NEAR decompress*)
30	(percutaneous NEAR decompress*)
31	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30
32	#14 AND #31
33	(#14 AND #31) WHERE LPD FROM 09/01/2009 TO 20/12/2016
34	(#14 AND #31) FROM 2009 TO 2016
35	#33 OR #34
23 Hits	
Datum der Suche: 20.12.2016	

The Cochrane Library (via Wiley)

Search Name: Perkutane Bandscheibenvolumenreduktion	
Search Date: 21.12.2016	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Back Pain] explode all trees
#2	back pain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Displacement] explode all trees
#4	herniated disc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	herniated disk*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	(disc* or disk*) near hernia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	(disc* or disk*) near prolapse*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Degeneration] explode all trees
#9	lumbar degenerat* disease*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	(disc* or disk*) near degenerat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11	(disc* or disk*) near protru*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12	discogenic pain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#13	slipped* near (disc* or disk*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13

#15	MeSH descriptor: [Discectomy, Percutaneous] explode all trees
#16	percutaneous nucleotom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#17	percutaneous discectom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#18	percutaneous diskectom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#19	endoscop* discectom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#20	endoscop* diskectom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#21	endoscop* nucleotom*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#22	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Chemolysis] explode all trees
#23	chemonucleoly*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#24	chemo-nucleoly*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#25	intradiscal electrotherm* therap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#26	intradiskal electrotherm* therap*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#27	IDET:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#28	MeSH descriptor: [Decompression, Surgical] explode all trees
#29	percutaneous laser disc* decompression*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#30	percutaneous laser disk* decompression*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#31	decompress* near (disc* or disk*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#32	laser near decompress*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#33	percutaneous near decompress*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#34	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33
#35	#14 and #34 Publication Year from 2009 to 2016
Total: 155 Hits	

PubMed

#1.	((((Back Pain OR back pain OR Intervertebral Disc Displacement OR herniated disc OR herniated disk OR disc hernia OR disk hernia OR disc prolapse OR disk prolapse OR Intervertebral Disc Degeneration OR lumbar degenerative disease OR disc degeneration OR disk degeneration OR disc protrusion OR disk protrusion OR discogenic pain OR slipped disc OR slipped disk))) AND ((Discectomy, Percutaneous OR percutaneous nucleotomy OR percutaneous discectomy OR percutaneous diskectomy OR endoscopic discectomy OR endoscopic diskectomy OR endoscopic nucleotomy OR Intervertebral Disc Chemolysis OR chemonucleolysis OR intradiscal electrothermal therapy OR intradiskal electrothermal therapy OR intradiscal electrothermal treatment OR intradiskal electrothermal treatment OR IDET OR (Surgical Decompression AND (Intervertebral Disc OR disc OR disk)) OR percutaneous laser disc decompression OR percutaneous laser disk decompression OR laser decompression OR percutaneous decompression))) AND („2009/01/09“[PDat]: „2016/12/22“[PDat]))
#2.	#1 AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])
#3.	#1 AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh]))
#4.	#2 OR #3
324 Hits	
Datum der Suche: 21.12.2016	

Zusätzliche Suchstrategien

Recherche nach kontrollierten Studien zu Chemonukleolyse

Medline®

Database: Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <January 11, 2017>, Ovid MEDLINE(R) <1946 to December Week 1 2016>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <January 11, 2017>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <December 07, 2016>	
Search Strategy:	
1	exp Back Pain/(36712)
2	back pain*.ti,ab. (40381)
3	exp Intervertebral Disc Displacement/(19869)
4	herniated disc*.ti,ab. (1544)
5	herniated disk*.ti,ab. (597)
6	((disc* or disk*) adj5 hernia*).ti,ab. (11959)
7	((disc* or disk*) adj5 prolapse*).ti,ab. (1853)
8	exp Intervertebral Disc Degeneration/(3533)
9	lumbar degenerat* disease*.ti,ab. (273)
10	((disc* or disk*) adj5 degenerat*).ti,ab. (9558)
11	((disc* or disk*) adj5 protru*).ti,ab. (1891)
12	discogenic pain*.ti,ab. (450)
13	(slipped* adj5 (disc* or disk*)).ti,ab. (100)
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 (81786)
15	exp Intervertebral Disc Chemolysis/(510)
16	chemo?nucleoly*.ti,ab. (748)
17	15 or 16 (911)
18	14 and 17 (712)
19	limit 18 to (clinical study or clinical trial, all or comparative study or controlled clinical trial or multicenter study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial) (170)
20	((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomi#ed.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (exp animals/not humans.sh.) (3797937)
21	18 and 20 (376)
22	19 or 21 (431)
23	limit 22 to yr=„2009-2017“ (23)
24	limit 22 to ed=20090109-20170112 (28)
25	23 or 24 (28)
26	remove duplicates from 25 (26)
Datum der Suche: 12.01.2017	

Embase.com

No.	Query Results	Results	Date
#25.	#23 OR #24	27	12.01.2017
#24.	#22 AND [2009-2017]/py	25	12.01.2017
#23.	#22 AND [9-1-2009]/sd	27	12.01.2017
#22.	#20 OR #21	339	12.01.2017
#21.	#19 AND (^clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'major clinical study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de)	339	12.01.2017
#20.	#19 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)	48	12.01.2017
#19.	#15 AND #18	816	12.01.2017
#18.	#16 OR #17	1,075	12.01.2017
#17.	chemo*nucleoly*:ab,ti	788	12.01.2017
#16.	'chemonucleolysis'/exp	795	12.01.2017
#15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	123,217	12.01.2017
#14.	(slipped* NEAR/5 (disc* OR disk*)):ti,ab	149	12.01.2017
#13.	'discogenic pain*':ti,ab	584	12.01.2017
#12.	'discogenic pain'/exp	489	12.01.2017
#11.	((disc* OR disk*) NEAR/5 protru*):ti,ab	2,185	12.01.2017
#10.	'intervertebral disk degeneration'/exp	8,063	12.01.2017
#9.	((disc* OR disk*) NEAR/5 degenerat*):ab,ti	10,944	12.01.2017
#8.	'lumbar degenerat* disease*':ab,ti	337	12.01.2017
#7.	((disc* OR disk*) NEAR/5 prolapse*):ab,ti	2,143	12.01.2017
#6.	((disc* OR disk*) NEAR/5 hernia*):ab,ti	13,509	12.01.2017
#5.	'herniated disk*':ab,ti	575	12.01.2017
#4.	'herniated disc*':ab,ti	1,711	12.01.2017
#3.	'intervertebral disk hernia'/exp	21,562	12.01.2017
#2.	'back pain*':ab,ti	50,135	12.01.2017
#1.	'backache'/exp	85,897	12.01.2017

The Cochrane Library (via Wiley)

Search Name: Chemonukleolyse (Trials)	
Search Date: 12.01.2017	
ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Back Pain] explode all trees
#2	back pain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#3	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Displacement] explode all trees
#4	herniated disc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	herniated disk*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6	(disc* or disk*) near hernia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#7	(disc* or disk*) near prolapse*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Degeneration] explode all trees
#9	lumbar degenerat* disease*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10	(disc* or disk*) near degenerat*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#11	(disc* or disk*) near protr*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12	discogenic pain*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#13	slipped* near (disc* or disk*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13
#15	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Chemolysis] explode all trees
#16	chemonucleoly*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#17	chemo-nucleoly*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#18	chemonukleoly*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#19	chemo-nukleoly*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#20	#15 or #16 or #17 or #18 or #19
#21	#14 and #20 Publication Year from 2009 to 2017, in Trials
Total: 18 Hits	

PubMed

PubMed Suchstring:
((Intervertebral Disc Chemolysis OR chemonucleolys* OR chemo-nucleolys* OR chemonukleolys* OR chemo-nukleolys*)) AND („2009/01/09“[PDat]: „2017/01/12“[PDat])) AND (((((((((((randomized controlled trial[pt]) OR controlled clinical trial[pt]) OR randomized[tiab]) OR placebo[tiab]) OR drug therapy[sh]) OR randomly[tiab]) OR trial[tiab]) OR groups[tiab])) NOT ((animals[mh] NOT humans[mh])))
17 Hits
Datum der Suche: 21.01.2017

Anhang 2

Im Volltext ausgeschlossene Studien

Sekundärliteratur

1. Andersson GB, 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(3):237-48.
2. Australian S, Efficacy Register of New Interventional Procedures S. Spinal surgery for chronic low back pain: review of clinical evidence and guidelines. Australia: Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures -Surgical (ASERNIP-S). 2014.
3. Chen X, Wang Z, Liang Y. Effectiveness of non-surgical treatment of lumbar disc herniation: A systematic review. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*. 2012;12(7):861-6.
4. Chou R. Low back pain (chronic). *BMJ clinical evidence*. 2010 Oct 8;2010. pii: 1116.
5. Chou R, Baisden J, Carragee EJ, Resnick DK, Shaffer WO, Loeser JD. Surgery for low back pain: A review of the evidence for an American pain society clinical practice guideline. *Spine*. 2009;34(10):1094-109.
6. Cong L, Zhu Y, Tu G. A meta-analysis of endoscopic discectomy versus open discectomy for symptomatic lumbar disk herniation. *Eur Spine J*. 2016;25(1):134-43.
7. Couto JM, Castilho EA, Menezes PR. Chemonucleolysis in lumbar disc herniation: a meta-analysis. *Clinics*. 2007;62(2):175-80.
8. Dasenbrock HH, Juraschek SP, Schultz LR, Witham TF, Sciubba DM, Wolinsky JP, et al. The efficacy of minimally invasive discectomy compared with open discectomy: a meta-analysis of prospective randomized controlled trials. *J Neurosurg Spine*. 2012;16(5):452-62.
9. Felder-Puig R, Gyimesi M, Mittermayr T, Geiger-Gritsch S. [Chemonucleolysis and intradiscal electrothermal therapy: what is the current evidence?]. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2009;181(10):936-44.
10. Gangi A, Tsoumakidou G, Buy X, Cabral JF, Garnon J. Percutaneous techniques for cervical pain of discal origin. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011;15(2):172-80.
11. Gibson JNA, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18; (2): CD001350.
12. Gotfryd A, Avanzi O. A systematic review of randomised clinical trials using posterior discectomy to treat lumbar disc herniations. *Int Orthop*. 2009;33(1):11-7.
13. Henschke N, Kuijpers T, Rubinstein SM, Van Middelkoop M, Ostelo R, Verhagen A, et al. Injection therapy and denervation procedures for chronic low-back pain: A systematic review. *Eur Spine J*. 2010;19(9):1425-49.
14. Jacobs WCH, Arts MP, van Tulder MW, Rubinstein SM, van Middelkoop M, Ostelo RW, et al. Surgical techniques for sciatica due to herniated disc, a systematic review. *Eur Spine J*. 2012;21(11):2232-51.
15. Jacobs WCH, Rubinstein SM, Koes B, Van Tulder MW, Peul WC. Evidence for surgery in degenerative lumbar spine disorders. *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2013;27(5):673-84.
16. Jacobs WCH, Rubinstein SM, Willems PC, Moojen WA, Pellise F, Oner CF, et al. The evidence on surgical interventions for low back disorders, an overview of systematic reviews. *Eur Spine J*. 2013;22(9):1936-49.
17. Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *BMJ clinical evidence*. 2009 Mar 26;2009. pii: 1118.
18. Jordan J, Konstantinou K, O'Dowd J. Herniated lumbar disc. *BMJ clinical evidence*. 2011 Jun 28;2011. pii: 1118.

19. Karnezis IA. Minimally invasive therapeutic interventional procedures in the spine: an evidence-based review. *Surg Technol Int*. 2008;17:259-68.
20. Levin JH. Prospective, double-blind, randomized placebo-controlled trials in interventional spine: what the highest quality literature tells us. *Spine J*. 2009;9(8):690-703.
21. Li X, Han Y, Di Z, Cui J, Pan J, Yang M, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for lumbar disc herniation. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016;33
22. Li X, Hu Z, Cui J, Han Y, Pan J, Yang M, et al. Percutaneous endoscopic lumbar discectomy for recurrent lumbar disc herniation. *International journal of surgery (London, England)*. 2016;27:8-16.
23. Li XC, Zhong CF, Deng GB, Liang RW, Huang CM. Full-Endoscopic Procedures Versus Traditional Discectomy Surgery for Discectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Current Global Clinical Trials. *Pain physician*. 2016;19(3):103-18.
24. Luhmann D, Burkhardt-Hammer T, Borowski C, Raspe H. Minimally invasive surgical procedures for the treatment of lumbar disc herniation. *GMS Health Technol Assess*. 2005;1:Doc07.
25. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S, Benyamin RM, Boswell MV, Buenaventura RM, et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain physician*. 2013;16(2 Suppl):S49-283.
26. Manchikanti L, Boswell MV, Datta S, Fellows B, Abdi S, Singh V, et al. Comprehensive review of therapeutic interventions in managing chronic spinal pain. *Pain physician*. 2009;12(4):E123-98.
27. Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, Benyamin RM, Fellows B, Abdi S, et al. Comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in the management of chronic spinal pain. *Pain physician*. 2009;12(4):699-802.
28. Manchikanti L, Singh V, Calodney AK, Helm S, 2nd, Deer TR, Benyamin RM, et al. Percutaneous lumbar mechanical disc decompression utilizing Dekompressor: an update of current evidence. *Pain physician*. 2013;16(2 Suppl):SE1-24.
29. Mu X, Wei J, Li P. What were the advantages of microendoscopic discectomy for lumbar disc herniation comparing with open discectomy: a meta-analysis? *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):17498-506.
30. Nellensteijn J, Ostelo R, Bartels R, Peul W, van Royen B, van Tulder M. Transforaminal endoscopic surgery for symptomatic lumbar disc herniations: a systematic review of the literature. *Eur Spine J*. 2010;19(2):181-204.
31. Ong D, Chua NHL, Vissers K. Percutaneous Disc Decompression for Lumbar Radicular Pain: A Review Article. *Pain pract*. 2016;16(1):111-26.
32. Payer M. „Minimally invasive“ lumbar spine surgery: a critical review. *Acta Neurochir (Wien)*. 2011;153(7):1455-9.
33. Paz-Valiñas L, Maceira-Rozas MC, Varela-Lema L. [Nucleolysis percutaneous laser disc decompression]. Santiago de Compostela: Scientific and Technical Advice Unit avalia-t; 2016.
34. Rasouli Mohammad R, Rahimi-Movaghar V, Shokraneh F, Moradi-Lakeh M, Chou R. Minimally invasive discectomy versus microdiscectomy/open discectomy for symptomatic lumbar disc herniation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (9): CD010328.pub2.
35. Shriver MF, Xie JJ, Tye EY, Rosenbaum BP, Kshetry VR, Benzel EC, et al. Lumbar microdiscectomy complication rates: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Focus*. 2015;39(4):E6.
36. Singh V, Benyamin RM, Datta S, Falco FJ, Helm S, 2nd, Manchikanti L. Systematic review of percutaneous lumbar mechanical disc decompression utilizing Dekompressor. *Pain physician*. 2009;12(3):589-99.
37. Singh V, Manchikanti L, Benyamin RM, Helm S, Hirsch JA. Percutaneous lumbar laser disc decompression: a systematic review of current evidence. *Pain physician*. 2009;12(3):573-88.

38. Smith N, Masters J, Jensen C, Khan A, Sprowson A. Systematic review of microendoscopic discectomy for lumbar disc herniation. *Eur Spine J.* 2013;22(11):2458-65.
39. Varshney A, Chapman JR. A review of chymopapain for chemonucleolysis of lumbar disc herniation. *Current Orthopaedic Practice.* 2012;23(3):203-8.
40. Zaina F, Tomkins-Lane C, Carragee E, Negrini S. Surgical versus non-surgical treatment for lumbar spinal stenosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; (1): CD010264.pub2.

Primärliteratur

1. Burton AK, Tillotson KM, Cleary J. Single-blind randomised controlled trial of chemonucleolysis and manipulation in the treatment of symptomatic lumbar disc herniation. *Eur Spine J.* 2000;9(3):202-7.
2. Mitra R, Wedemeyer M, Cheng I. Chymopapain: a shot from the past. *Pain pract.* 2008;8(4):331-2.
3. NCT00634946. SI-6603 Versus Placebo in Patients With Lumbar Disc Herniation 2017 [cited 06.03.2017]; Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634946>.
4. NCT01941563. A Study of SI-6603 in Patients With Lumbar Disc Herniation 2017 [cited 06.03.2017]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01941563>.
5. NCT02313350. Intradiscal Discogel® in Resistant Sciatica (EDIS) 2017 [cited 06.03.2017]; Available from: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02313350>.

Anhang 3

Oxman & Guyatt Bewertungsbogen

OXMAN & GUYATT INDEX (METHODOLOGICAL QUALITY)

1. **Were the search methods used to find evidence (original research) on the primary question(s) stated?**
 Yes Partially No

2. **Was the search for evidence reasonably comprehensive?**
 Yes Can't tell No

3. **Were the criteria used for deciding which studies to include in the overview reported?**
 Yes Partially No

4. **Was bias in the selection of studies avoided?**
 Yes Can't tell No

5. **Were the criteria used for assessing the validity of the included studies reported?**
 Yes Partially No

6. **Was the validity of all studies referred to in the text assessed using appropriate criteria (either in selecting studies for inclusion or in analysing the studies that are cited)?**
 Yes Can't tell No

7. **Were the methods used to combine the findings of the relevant studies (to reach a conclusion) reported?**
 Yes Partially No

8. **Were the findings of the relevant studies combined appropriately relative to the primary question the overview addresses?**
 Yes Can't tell No

9. **Were the conclusions made by the author(s) supported by the data and/or analysis reported in the overview?**
 Yes Partially No

10. **How would you rate the scientific quality of the overview?**

Extensive Flaws		Major flaws		Minor flaws		Minimal flaws
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1	2	3	4	5	6	7



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment