

**Universitätsklinik für Neurochirurgie**

Medizinzentrum Anichstraße (MZA)  
Anichstraße 35, 6020 Innsbruck  
<http://neurochirurgie.tirol-kliniken.at>

**An die**

**Deutsche Wirbelsäulenstiftung**

c/o Institut für Unfallchirurgische Forschung und  
Biomechanik

Herrn Prof. Dr. biol. hum. Hans-Joachim Wilke

Helmholtzstraße 14

89081 Ulm

**Univ.-Prof. Dr. C. Thomé**

Klinikdirektor

[Claudius.Thome@tirol-kliniken.at](mailto:Claudius.Thome@tirol-kliniken.at)

[Claudius.Thome@i-med.ac.at](mailto:Claudius.Thome@i-med.ac.at)

Chefsekretariat

Tel.: +43 (0)50 504 -27452 Fax: -27453

[Sabine.Strauss@tirol-kliniken.at](mailto:Sabine.Strauss@tirol-kliniken.at)

Datum  
02.12.2019

Zeichen

## Abschlussbericht zur ForaC-Studie

Antragsteller: PD Dr. Aldemar Hegewald

Berichtverfasser: Univ.-Prof. Dr. Claudius Thomé

Projektname: Randomisierte kontrollierte Studie zum Vergleich von vorderen und  
hinteren Operationszugängen bei Patienten mit  
spondylotischen Foramenstenosen der Halswirbelsäule

Datum des Zuwendungsbescheids:

13.12.2012

## 1. Medizinisches Problem

Bei einer zervikalen Radikulopathie handelt es sich um die klinische Diagnose eines Wurzelkompressionssyndroms an der Halswirbelsäule, die durch das Vorhandensein von sensiblen und/oder motorischen Defiziten und/oder radikulären Schmerzen gekennzeichnet ist. Primär resultieren zervikale Radikulopathien aus degenerativen Erkrankungen der Halswirbelsäule, also Bandscheibenvorfällen, Spinalkanalstenosen und spondylostenosen. Falls konservative Therapiemaßnahmen keine ausreichende Beschwerdelinderung zur Folge haben, wird typischerweise eine operative Therapie indiziert.

Die am häufigsten zur Anwendung kommende chirurgische Intervention ist die anteriore zervikale Diskektomie und Fusion (ACDF). In Abhängigkeit vom Degenerationsgrad des Bandscheibensegmentes kann auch eine anteriore zervikale Diskektomie mit Implantation einer Bandscheibenprothese erfolgen. Als Alternative wurde bereits vor Einführung des ventralen Zugangs durch Cloward und Smith-Robinson die posteriore zervikale Foraminotomie beschrieben. Diese Technik hatte jedoch durch die Popularisierung der ventralen Zugänge an Bedeutung verloren. Durch Einführung minimal-invasiver Techniken konnte jedoch in den letzten Jahren wieder eine Zunahme dieser Operationstechnik beobachtet werden. Speziell bei weichen intraforaminalen oder weit lateral gelegenen Bandscheibenvorfällen bietet sich die posteriore Foraminotomie als Behandlungsoption an. Als Vorteile dieser Technik wird der fehlende Eingriff in die Biomechanik der Halswirbelsäule und die Vermeidung einer Fusion angeführt.

Bei spondylostenosen ist die Sachlage jedoch weitgehend unklar. Hier kommt prinzipiell entweder der ventrale Eingriff im Sinne einer anterioren zervikalen Diskektomie mit Fusion zur Anwendung oder alternativ die dorsale Dekompression des Neuroforamens – in diesem Fall ohne Entfernung von Bandscheibenmaterial.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden, dass spondylostenosen zervikale Radikulopathien verursachen. Im Gegensatz zu Bandscheibenvorfällen, die sich häufig spontan zurückbilden, zeigen spondylostenosen typischerweise einen langsam progredienten Verlauf. Dementsprechend bedürfen sie oft einer chirurgischen Behandlung und hier kommen zwei chirurgische Techniken in Frage:

1. Die anteriore zervikale Foraminotomie mit Fusion und
2. Die posteriore zervikale Foraminotomie.

Welche die geeignetere chirurgische Technik darstellt, wird kontrovers diskutiert. Die vorliegende Literatur besteht zumeist nur aus Beobachtungsstudien geringer Qualität und aktuell gibt es keine Evidenz-basierten Richtlinien, welche Operationsstrategie vorteilhafter ist. Dementsprechend basieren derzeitige Therapieentscheidungen hauptsächlich auf Erfahrung und Präferenz der behandelnden Chirurgen und es besteht ein eindeutiger Bedarf für vergleichende Studien mit validierten modernen Instrumenten zur Bewertung der Behandlungsergebnisse, um Evidenz-basierte Behandlungsempfehlungen entwickeln zu können.

## **2. Notwendigkeit der Studie**

Die Anzahl an chirurgischen Eingriffen hat in den letzten Jahren dramatisch zugenommen und auch die Interventionen an der Halswirbelsäule zeigten eine beträchtliche Zunahme. Insbesondere degenerative Erkrankungen, die mit zunehmendem Alter häufiger auftreten, sind hier auf dem Vormarsch. Dies gilt unter anderem für spondylotische Foramenstenosen, sodass es sich hier um ein zunehmendes klinisches Problem handelt.

Spinale Operationstechniken benötigen häufig den Einsatz von Implantaten, sodass es sich bei der Wirbelsäulenchirurgie auch um ein von der Industrie beeinflusstes chirurgisches Feld handelt. Die posteriore zervikale Foraminotomie benötigt keine Implantate und ist damit für die Medizin-Industrie wenig interessant, sodass klinische Studien keine entsprechende Förderung erwarten können. Vor diesem Hintergrund besteht der eindeutige Bedarf die Behandlung der spondylotischen Foramenstenosen an der Halswirbelsäule objektiv mit validierten Outcome-Parametern zu untersuchen. Vor diesem Hintergrund wurde die ForaC-Studie konzipiert.

### 3. Ziel der Studie

Das Ziel der Studie war es, Wirksamkeit und Sicherheit der posterioren Foraminotomie im Vergleich zur anterioren Foraminotomie bzw. Diskektomie mit Fusion in der Behandlung von spondylotischen Foramenstenosen zu bewerten. Hierzu wurden validierte Scores angewandt. Zusätzlich kamen eine Reihe von radiologischen und gesundheitsökonomischen Parametern zum Einsatz.

### 4. Einschluss- und Ausschlusskriterien

**Tabelle 1: Inclusion and exclusion criteria**

<b>Inclusion Criteria</b>	<p>Age between 18 - 80 years</p> <p>Cervical spondylotic foraminal stenosis causing radiculopathy of C5 and/or C6 and/or C7 and requiring decompression of <math>\leq 2</math> neuroforaminae</p> <p>Radiculopathy is defined as pain, paralysis or paresthesia in corresponding nerve root distribution areas of C5 and/or C6 and/or C7, and must include at least arm/shoulder pain with minimum of 30mm on 100mm VAS scale</p> <p>Neck Disability Index (NDI) score <math>\geq 30</math> out of 100</p> <p>Unresponsive to non-operative treatment for six weeks or presence of progressive symptoms or signs of nerve root compression in the face of conservative treatment</p> <p>MRI and CT determined spondylotic foraminal stenosis at treatment level/levels that correlate to primary symptoms</p> <p>Appropriate candidate for treatment using both:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anterior approach via ventral discectomy and fusion or</li><li>• Posterior approach via foraminotomy as described by Frykholm</li></ul> <p>Psychosocially, mentally, and physically able to fully comply with this protocol, including adhering to scheduled visits, treatment plan, completing forms, and other study procedures</p> <p>Personally signed and dated informed consent document prior to any study - related procedures indicating that the patient has been informed of all pertinent aspects of the trial</p>
---------------------------	---

## Exclusion Criteria

### CLINICAL

Previous cervical spinal surgery at index level

Lumbar or thoracic spinal disease to the extent that surgical consideration is likely or anticipated within 6 month after the cervical surgical treatment

Upper extremity degenerative joint diseases (i.e. shoulder) to the extent that

- Surgical consideration is likely or anticipated within 6 month after the cervical surgical treatment.
- The resulting pain is chronic (>3 month)

Axial neck pain in the absence of other symptoms of radiculopathy justifying the need for surgical intervention

Myelopathy

Neoplasia as the source of symptoms

Fixed or permanent neurological deficit unrelated to the cervical disc disease

Disease or conditions that preclude accurate clinical evaluation (e.g. neuromuscular disorders)

Active or chronic infection, systemic or local

Systemic disease including HIV, AIDS, Hepatitis

Active malignancy defined as a history of any invasive malignancy, except non-melanoma skin cancer, unless the patient has been treated with curative intent and there have been no clinical signs or symptoms of the malignancy for a minimum of 5 years

Paget's disease, osteomalacia, or any other metabolic bone disease (for osteoporosis see below)

Autoimmune disorder that impacts the musculoskeletal system (i.e. lupus, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis)

Acute episode or major mental illness (psychosis, major affective disorder or schizophrenia)

Physical symptoms without a diagnosable medical condition to account for the symptoms, which may indicate symptoms of psychological rather than physical origin

Recent or current history of substance abuse (drugs, alcohol, narcotics, recreational drugs)

Anticipated long-term use of systemic steroid medications postoperatively

## 5. Methodik

Die Patienten wurden in regelmäßigen Abständen bis 5 Jahre postoperativ mit dem Neck-Disability-Index (NDI) und anderen validierten Skalen und Scores nachuntersucht. Dazu gehörten der Core-Outcome-Measures-Index (COMI), welcher die Domänen Rücken- und Armschmerz, rückenspezifische Funktion, Arbeitsunfähigkeit, soziale Störungen und die

Zufriedenheit der Patienten erfasste. Veränderungen der körperlichen und geistigen Gesundheit wurden mit dem SF-12-Fragebogen evaluiert. Darüber hinaus wurden radiologische und gesundheitsökonomische Ergebnisse ausgewertet (s. Tabelle 2).

**Tabelle 2: Primary and secondary outcome parameter**

<b>Primary Outcome Parameter</b>	Neck Disability Index (NDI) at five years follow-up
<b>Secondary Outcome Parameter</b>	<p>Core Outcome Measures Index (COMI)</p> <p>Individual patient success at 12, 24, 36, 48 and 60 month defined as</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Improvement of at least 17 in the NDI (100 points) compared to baseline. (Adjustable according to results from own MCIC results for NDI)</li> <li>• Pain relief, as defined by <math>\geq 20</math>mm improvement on 100mm VAS for arm/shoulder pain</li> <li>• Global outcome (1 or 2 on five-category Likert scale)</li> <li>• No opiates or opiate derivatives because of neck and/or arm pain</li> <li>• Absence of symptomatic device failure and re-operations at the index level</li> </ul> <p>Pain relief, as defined by <math>\geq 20</math>mm improvement on 100mm VAS for neck pain and arm/shoulder pain</p> <p>Changes in physical and mental health defined as improvement of 15% in the overall score as captured by the SF-12v2 (Brazier 2005)</p> <p>Modified Japanese Orthopedic Association (mJOA) score and Nurick score</p> <p>Adjacent level degeneration</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• By evidence of instability, defined as sagittal plane translation <math>&gt; 3.5</math>mm (20% of vertebral body AP diameter) and/or sagittal plane rotation of <math>&gt; 20^\circ</math> based on standing flexion/extension X-rays</li> <li>• By evidence of disc degeneration (Miyazaki grade <math>\geq</math> IV) and/or osteochondrosis (Modic change type I) on MRI</li> <li>• Radiographic classification (Walraevens 0-3)</li> <li>• By occurrence of operation because of adjacent level disease</li> </ul> <p>Quantitative sensory testing</p> <p>Segmental lordosis and overall cervical sagittal alignment</p> <p>Operative time</p> <p>Length of hospital stay</p> <p>Pain medication usage (including epidural injections and nerve block injections)</p> <p>Return to work</p> <p>Worker's compensation</p> <p>Direct and indirect societal costs</p>

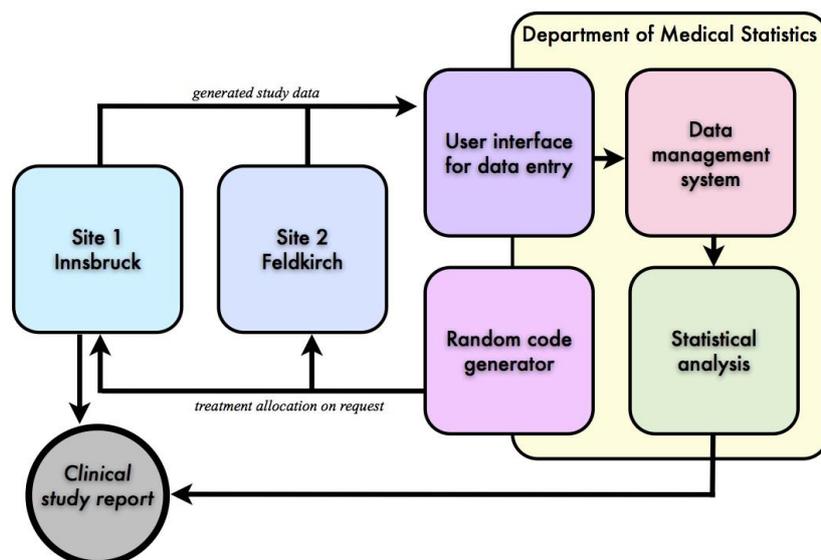
Es handelte sich um eine randomisierte, kontrollierte Überlegenheitsstudie mit parallelen Gruppen von insgesamt 88 erwachsenen Patienten. Die Studiendauer in diesem Protokoll betrug insgesamt 7 Jahre und wurde in 2 Prüfzentren durchgeführt.

Stichprobenumfang und Power-Kalkulationen wurden mit dem Ziel durchgeführt, den minimal klinisch bedeutsamen Unterschied von 14 Punkten mit einer erwarteten Standard-Abweichung von 20 im primären Outcome-Parameter NDI mit einer Power von 80 zu detektieren. Zudem wurde eine maximale Patientenausfallsrate von 20% angenommen.

Wesentliches Einschlusskriterium in dieser Studie waren die spondylotischen Foramenstenosen, die zu einer zervikalen Radikulopathie von C5, C6 und/oder C7 führten und einer Dekompression von  $\leq 2$  Neuroforamina bedurften.

#### Datenmanagement:

Die Datengeneration in den Studienzentren war getrennt von der Datenaufbewahrung, der Datenverarbeitung und der statistischen Analyse. Letztere erfolgte im Department of Medical Statistics, Informatics and Health Economics in Innsbruck. Eine vereinfachte Darstellung des Datenmanagements ist angeführt.



### Zusätzliche Untersuchungsparameter:

Im Rahmen der Studieninitiierung wurden zudem QST-Parameter bei den Patienten erhoben, um eine objektivierbare Beurteilung der Radikulopathie zu erlauben.

## **6. Ergebnisse**

Während die Indikation zur posterioren zervikalen Foraminotomie insbesondere in minimal-invasiver Technik für medio-laterale bzw. intraforaminale weiche Bandscheibenvorfälle an der Halswirbelsäule etabliert ist, so wird der Einsatz dieser Technik für die spondylotische Neuroforamenstenose mit Wurzelkompression kontrovers diskutiert (siehe oben). Die Dekompression von Nervenwurzeln bei knöcherner Einengung des Neuroforamens von ventral ist durch eine anteriore zervikale Diskektomie und Fusion verlässlich möglich.

Nachdem der dorsale Zugang durch die minimal-invasive transtubuläre Operationstechnik in den letzten Jahren eine Renaissance erfahren hat, wird die offene posteriore Foraminotomie nach wie vor kritisch gesehen. Allerdings ist die transtubuläre Technik technisch schwieriger und weist eine flachere Lernkurve auf, so dass sie nicht flächendeckend etabliert ist.

Prinzipiell sollte die Studie Patienten rekrutieren, bei denen aus chirurgischer Sicht beide Verfahren, sowohl das ventrale als auch das dorsale, möglich und vertretbar sind. In der klinischen Praxis zeigte sich jedoch, dass die behandelnden Fachärzte in der überwiegenden Zahl der Fälle eine Indikation zur ventralen Operation, d.h. zur anterioren zervikalen Diskektomie mit Fusion (ACDF) stellten. Vor diesem Hintergrund konnten weniger Patienten im ersten Jahr rekrutiert werden als angenommen. In Innsbruck wurden nach Initiierung 6 Patienten eingeschlossen und randomisiert, während am Zentrum Feldkirch kein einziger Patient rekrutiert wurde. Aus diesem Grund wurde in 2014 mit Mannheim ein weiteres Zentrum nach Ethikantrag und entsprechenden Vorarbeiten in die Studie aufgenommen.

Trotz umfangreicher Bemühungen, die Rekrutierung zu beschleunigen, stellte sich in 2016 heraus, dass die angestrebte Zahl von 88 Patienten nicht zu erreichen ist. Aus diesem Grund wurde die Rekrutierung bei 15 auswertbaren Patienten beendet.

Diese Patienten wurden entsprechend dem Protokoll nachverfolgt und zeigten eine gute Reduktion des Armschmerzes von  $6,6 \pm 2,8$  auf der visuellen Analog-Skala auf  $2,0 \pm 2,7$  nach einem Jahr. Es fand sich kein Unterschied zwischen den Gruppen. Bei geringer Fallzahl musste jedoch auf eine statistische Auswertung verzichtet werden. Auch die QST-Analysen erfolgten nur für das Gesamtkollektiv (siehe Tabelle).

QST parameters	pre operative	post operative
VAS Neck, mean $\pm$ SD	5.4 ( $\pm 3.2$ )	3.4 ( $\pm 2.2$ )
VAS Arm, mean $\pm$ SD	6.6 ( $\pm 2.8$ )	3.0 ( $\pm 2.7$ )
CDT, mean $\pm$ SD	26.6 ( $\pm 5.6$ )	26.6 ( $\pm 3.3$ )
WDT, mean $\pm$ SD	37.0 ( $\pm 2.8$ )	40.5 ( $\pm 5.6$ )
CPT, mean $\pm$ SD	4.9 ( $\pm 10.3$ )	4.8 ( $\pm 10.8$ )
HPT, mean $\pm$ SD	48.7 ( $\pm 2.7$ )	47.7 ( $\pm 3.9$ )
MDT, mean $\pm$ SD	8.5 ( $\pm 6.4$ )	6.5 ( $\pm 7.0$ )
DMA, mean $\pm$ SD	did not occur in any of the patients	
VDT, mean $\pm$ SD	6.8 ( $\pm 1.3$ )	7.0 ( $\pm 1.0$ )
PPT, mean $\pm$ SD	6.7 ( $\pm 1.6$ )	7.1 ( $\pm 2.4$ )
WUR, mean $\pm$ SD	0.9 ( $\pm 0.6$ )	1.0 ( $\pm 0.8$ )
MPS, mean $\pm$ SD	0.3 ( $\pm 0.5$ )	0.4 ( $\pm 0.9$ )
MPT, mean $\pm$ SD	512 ( $\pm 0$ )	512 ( $\pm 0$ )

Retrospektiv stellten sich die Bevorzugung des ventralen Zugangs sowohl durch die Patienten als auch durch die Chirurgen und die mangelhafte Verbreitung des minimal-invasiven dorsalen Zugangs als entscheidende Probleme heraus. Hätten alle beteiligten Zentren eine vergleichbare Patientenanzahl (wie Innsbruck) rekrutiert, wäre die Studie mit einer Rekrutierungszeit von ca. 5 Jahren zwar deutlich länger als geplant aber durchführbar gewesen. Unter den tatsächlichen Bedingungen machte die Fortführung jedoch keinen Sinn.

## 7. Ausgaben

Insgesamt wurden € 18.666,95 für das Projekt aufgewendet. € 3.000,-- gehen auf den universitär vorgeschriebenen Kostenersatz zurück. Ein Teil der Kosten wurde durch die Publikation des Studienprotokolls in *Trials* benötigt (Comparison of Posterior Foraminotomy and Anterior Foraminotomy with Fusion for Treating Spondylotic Foraminal Stenosis of the

Cervical Spine: Study protocol for a randomised controlled trial [ForaC], Trials. 2014, Nov 9;15: 437.)

Weitere Kosten waren durch Personalkosten bedingt, wobei diese insbesondere durch Zentren-Initiierung, vor Ort-Besuche und Monitoring-Besuche in den jeweiligen Zentren verursacht waren.

Nachdem eine erfolgreiche Studiendurchführung unmöglich erschien und die Rekrutierung beendet wurde, wurde der Restbetrag von € 11.333,05 am 28.01.2019 an die DWG rücküberwiesen (siehe Verwendungsnachweis).

## **8. Diskussion**

Die Studie wurde an den Prüfzentren Universitätskliniken Innsbruck, Landeskrankenhaus Feldkirch und Universitätsklinikum Mannheim initiiert. Das Studienprotokoll wurde 2014 in Trials publiziert.

Die Rekrutierung gestaltete sich aufgrund der engen Ein- und Ausschlusskriterien und der geringen Verbreitung der posterioren Technik schwierig, sodass aufgrund der geringen Fallzahl die Studie schließlich nicht fortgesetzt wurde.

Verwertbare Ergebnisse, deren statistische Auswertung sowie eine ausführliche Diskussion muss ich daher im Namen der Antragssteller schuldig bleiben. Die Fragestellung ist nach wie vor hoch aktuell und wäre von großer Bedeutung für die Wirbelsäulenchirurgie. Allerdings müsste heutzutage ein Vergleich zwischen ACDF und minimal-invasiver transtubulärer Technik vorgenommen werden. Dazu sind eine ausreichende Zahl von Zentren (ca. 5) notwendig, die beide Techniken routiniert und in adäquater Fallzahl anbieten. Es stellte sich heraus, dass dies entgegen der ursprünglichen Angaben nicht der Fall war.

Hochachtungsvoll

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized initial 'C' followed by a smaller 'T' and a flourish.

Univ.-Prof. Dr. Claudius Thomé

Direktor der Universitätsklinik für Neurochirurgie