

Verschluss eines Anulus-fibrosus-Defekts nach Diskektomie

Systematischer Review

1. Update 2019



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Decision Support Document Nr. 65/1. Update 2019
ISSN online: 1998-0469

Verschluss eines Anulus-fibrosus-Defekts nach Diskektomie

Systematischer Review

1. Update 2019



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment

Wien, März 2019

Projektteam

Projektleitung: Dr.ⁱⁿ Mag.^a Mag.^a Sabine Geiger-Gritsch

Projektbearbeitung: Univ. Ass. Mag. rer. nat. Thomas Semlitsch, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung; Medizinische Universität Graz
PD Dr. med. univ. Karl Horvath, Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung; Medizinische Universität Graz

Projektbeteiligung

Systematische Literatursuche: Tarquin Mittermayr, BA

Externe Begutachtung: Prim. PD Dr. med. univ. Roman Radl, Unfallchirurgische Abteilung, Landeskrankenhaus Hochsteiermark, Bruck a.d. Mur

Interne Begutachtung: Dr.ⁱⁿ Mag.^a Mag.^a Sabine Geiger-Gritsch

Korrespondenz

Sabine Geiger-Gritsch, sabine.geiger-gritsch@hta.lbg.ac.at

Dieser Bericht soll folgendermaßen zitiert werden:

Semlitsch, Th., Horvath, K. Verschluss eines Anulus-fibrosus-Defekts nach Diskektomie. Decision Support Document Nr. 65/1. Update 2019; 2019. 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

Disclaimer

The external reviewers did not co-author the scientific report and do not necessarily all agree with its content. Only the LBI-HTA is responsible for errors or omissions that could persist. The final version and the policy recommendations are under the full responsibility of the LBI-HTA.

Die Externen Reviewer waren nicht als Co-Autoren tätig und stimmen daher nicht notwendigerweise mit dem gesamten Inhalt überein. Das LBI-HTA ist für etwaige Fehler, und die finale Version mitsamt Empfehlung verantwortlich.

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
Nußdorferstr. 64, 6 Stock, A-1090 Wien
<https://hta.lbg.ac.at/page/impressum>

Für den Inhalt verantwortlich:

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

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

Die Decision Support Documents des LBI-HTA werden ausschließlich über das Internetportal <http://eprints.hta.lbg.ac.at> der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt

Decision Support Document Nr.: 65/1. Update 2019

ISSN-online: 1998-0469

© 2019 LBI-HTA – Alle Rechte vorbehalten

Inhalt

Zusammenfassung	5
Executive Summary	8
Hintergrund und Leistungsbeschreibung	11
Zusammenfassung des Assessments aus dem Jahr 2013	15
Fragestellung, Einschlusskriterien	15
Wirksamkeit und Sicherheit	16
Empfehlung	16
1 Update 2019	17
1.1 Fragestellung	17
1.2 Einschlusskriterien	17
2 Methodik	19
2.1 Literatursuche	19
2.2 Literatúrauswahl	19
2.3 Analyse und Synthese	20
3 Darstellung der Studienergebnisse	21
3.1 Analysierte Endpunkte	21
3.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien und des PatientInnenkollektivs	22
4 Wirksamkeit	25
5 Sicherheit	27
6 Qualität der Evidenz	31
7 Diskussion	35
8 Empfehlung	39
9 References	41
Appendix	44
Evidence tables of individual studies included for clinical effectiveness and safety	44
Risk of bias tables and GRADE evidence profile	48
Applicability table	53
List of ongoing randomised controlled trials	53
Literature search strategies	54
Search strategy for Medline	54
Search strategy for Embase	54
Search strategy for Cochrane	55
Search strategy for CDR	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Flow chart of study selection (PRISMA Flow Diagram).....	20
---	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Inclusion criteria	15
Tabelle 1-1: Inclusion criteria; Update 2019.....	17
Tabelle 6-1: Summary of findings table of anular closure with Barricaid®	32
Tabelle 6-2: Summary of findings table of anular closure with Xclose™	33
Tabelle 8-1: Schema für Empfehlungen zum Verschluss eines Anulus-Defekts nach Diskektomie auf Basis der Evidenzlage	39
Tabelle A-1: Anular Closure Device: Results from randomised controlled trials	44
Tabelle A-2: Anular Closure Device: Results from observational studies.....	46
Tabelle A-3: Risk of bias – study level (randomised studies).....	48
Tabelle A-4: Risk of bias – study level (case series)	49
Tabelle A-5: Evidence profile: efficacy and safety of anular closure with Barricaid®	50
Tabelle A-6: Evidence profile: efficacy and safety of anular closure with Xclose™	52
Tabelle A-7: Summary table characterising the applicability of a body of studies.....	53

Abkürzungsverzeichnis

ACD	Anular Closure Device	ITT.....	Intention-to-Treat
AE.....	Adverse event	KI	Konfidenzintervall
BMG.....	Bundesministerium für Gesundheit	MRT	Magnetresonanz Tomographie
CE.....	Conformité Européenne (European Conformity)	NHS-EED	National health service, Economic evaluation database
CRD	Centre of Reviews and Dissemination	NRCT	Non-randomised controlled trial
DARE.....	Database of other reviews	ns.....	Nicht signifikant
FDA.....	Food and Drug Administration	ODI.....	Oswestry disability index
HTA	Health technology assessment	OR.....	Odds Ratio
ICTRP.....	International Clinical Trials Registry Platform	RCT	Randomised controlled trial
IE.....	Investigational Device Exemption	SAE	Serious adverse event
IHE.....	Institute of Health Economics	SD	Standardabweichung
		VAS	Visual analog scale
		WHO.....	World Health Organisation

Zusammenfassung

Einleitung

Der vorliegende Bericht ist das erste Update des 2013 erstellten systematischen Reviews „Implantation einer lumbalen Bandscheibenring-Teilendoprothese (Barricaid®)“.

Indikation und therapeutisches Ziel

Lumbale Rückenschmerzen, auch „Kreuzschmerzen“ genannt, zählen zu den häufigsten und weitverbreitetsten Beschwerden. Ein lumbaler Bandscheibenvorfall ist dabei in ca. 5 % für isolierte Kreuzschmerzen verantwortlich. In etwa 90 % der Bandscheibenvorfälle stellt eine konservative Behandlung die Therapie der Wahl dar, bei etwa 10 % der PatientInnen (z. B. bei anhaltenden Symptomen trotz längerfristiger konservativer Therapie oder Lähmungserscheinungen an den Gliedmaßen) stellt ein operativer Eingriff (Diskektomie) eine Behandlungsoption dar, die zu einer raschen Symptomlinderung führen kann. Als Folge der Diskektomie kann es jedoch zu einem Defekt im Anulus fibrosus kommen, welcher mit einem erhöhten Risiko für das Wiederauftreten von Bandscheibenvorfällen und damit verbundenen notwendigen Re-Operationen einhergehen kann. Eine mögliche Intervention zur Verhinderung von Bandscheibenvorfall-Rezidiven ist der Verschluss dieses Anulus-Defekts. Ziel dieses Updates war die Re-Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit des Verschlusses eines Anulus-Defekts nach Diskektomie mittels Barricaid® Implantat oder anderen entsprechenden Produkten.

Bandscheibenvorfall in 5 % der Kreuzschmerzen

Diskektomie – Therapieoption bei etwa 10 % indiziert

großer Defekt im Anulus fibrosus erhöht Risiko für Re-Herniationen

Beschreibung der Technologie

Zum Verschluss eines Anulus-Defekts steht derzeit ein CE-zertifiziertes Produkt – das Barricaid® Implantat – zur Verfügung. Es besteht aus einem polymeren Kunststoffgewebe, das den Anulus-Defekt mechanisch blockieren soll sowie aus einem damit verbundenen Titan-Anker, mit dem das Implantat im angrenzenden Wirbelkörper fixiert wird. Mit dem Xclose™ System, bei dem mittels Spannbänder, die mit T-Ankern im Gewebe fixiert werden, der Anulus-Defekt geschlossen wird, findet sich in der Literatur ein weiteres in Studien untersuchtes System. Nach Schließung der Herstellerfirma im Jahr 2014 ist dieses System jedoch nicht mehr am Markt erhältlich.

2 Produkte zum Verschluss eines Anulus Defekts: Barricaid® Xclose™

Methoden

Die Fragestellung, die Einschlusskriterien und die Suchstrategie des Berichts aus dem Jahre 2013 wurden hinsichtlich der Intervention (weitere Systeme zum Verschluss eines Anulus-fibrosus-Defekts neben Barricaid®) erweitert. Es wurde eine systematische Literaturrecherche in mehreren Datenbanken durchgeführt. Der Studienein- bzw. -ausschluss, die Datenextraktion sowie die Qualitätsbewertung erfolgten durch zwei Personen unabhängig voneinander. Die Qualität der Evidenz wurde nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) bewertet.

systematische Literaturrecherche

GRADE-Beurteilung der Evidenz

Klinische Wirksamkeit

Für die Beurteilung der Wirksamkeit wurden randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) sowie prospektive kontrollierte Studien herangezogen.

(randomisierte) kontrollierte Studien

auch prospektive unkontrollierte Studien	<p>Sicherheit</p> <p>Zur Bewertung der Sicherheit wurden neben (randomisierten) kontrollierten Studien auch prospektive unkontrollierte Beobachtungsstudien mit mindestens 10 StudienteilnehmerInnen eingeschlossen.</p>
1 RCT und 2 Beobachtungsstudien zu Barricaid®, 1 RCT zu Xclose™	<p>Ergebnisse</p> <p>Verfügbare Evidenz</p> <p>Für das Update 2019 konnten im Rahmen der Literaturrecherche ein RCT mit einem Überlegenheits-Design sowie eine unkontrollierte Beobachtungsstudie zum Barricaid® Implantat mit jeweils zwei Jahren Follow-up zusätzlich zu jener bereits im Assessment 2013 inkludierten Beobachtungsstudie identifiziert werden. Darüber hinaus fand sich ein RCT zum Xclose™ System mit ebenfalls 2 Jahren Follow-up. Insgesamt lagen somit für das vorliegende Update Ergebnisse aus zwei RCTs und 2 Beobachtungsstudien zum Verschluss eines Anulus Defekts nach Diskektomie vor.</p>
2-Jahres Ergebnisse: kein Unterschied bei Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und QoL	<p>Klinische Wirksamkeit</p> <p>Insgesamt erscheint auf Basis jeweils eines RCTs mit 554 bzw. 750 StudienteilnehmerInnen ein Verschluss des Anulus-Defekts nach Diskektomie sowohl mit dem Barricaid® Implantat als auch mit dem Xclose™ System gleich wirksam im Hinblick auf Bein- und Kreuzschmerzen, Bewegungseinschränkung und Lebensqualität zu sein, wie die Diskektomie alleine ohne entsprechenden Verschluss des Anulus-Defekts.</p>
Barricaid®: weniger Re-Herniationen und Re-Operationen, aber Problemen mit der Produkt-Integrität	<p>Sicherheit</p> <p>Hinsichtlich der Sicherheitsaspekte ergibt sich auf Basis der vorliegenden Evidenz – ein RCT, zwei unkontrollierte Beobachtungsstudien – ein Vorteil für das Barricaid® Implantat im Vergleich zur Diskektomie alleine im Hinblick auf die Anzahl an symptomatischen Bandscheibenvorfallrezidiven sowie an Re-Operationen im Zeitraum von zwei Jahren. Jedoch kam es bei rund 13 % der PatientInnen zu Problemen mit der Produkt Integrität, wie Ablösungen des Polymergewebes, Brüche des Titan-Ankers und/oder Wanderung des Implantats, was bei etwa 7 % der TeilnehmerInnen zu neuerlichen Schmerzen führte. Auch zeigten sich bei PatientInnen mit Barricaid® Implantat doppelt so häufig radiologisch bestätigten Veränderungen an den Wirbelkörperendplatten. Für das Xclose™ System zeigte sich ebenfalls ein Vorteil im Hinblick auf die Anzahl an PatientInnen mit Re-Herniation im Zeitraum von 2 Jahren, nicht jedoch bei der Anzahl an Re-Operationen. Zu anderen wesentlichen Sicherheitsparametern fanden sich für das Xclose™ System nur unzureichende Daten.</p>
Xclose™: weniger Re-Herniationen, kein Unterschied bei Re-Operationen	
keine laufenden RCTs; FDA fordert Post Approval Study für Barricaid®	<p>Laufende Studien</p> <p>In den Studienregistern konnten keine derzeit laufenden RCTs zu Verschluss-Systemen eines Anulus-Defekts, sondern lediglich eine laufende unkontrollierte Beobachtungsstudie mit 25 StudienteilnehmerInnen zum Barricaid® Implantat identifiziert werden. Im Zuge der Zulassung des Barricaid® Implantats durch die FDA im Februar 2019 wurde jedoch die Durchführung einer Post-Approval Study mit einer Nachbeobachtungsdauer von 10 Jahren für die PatientInnen des in diesem vorliegenden Bericht eingeschlossenen RCTs gefordert.</p>

Diskussion

Der Verschluss eines Anulus-Defekts nach Diskektomie mittels Barricaid® Implantat könnte für eine ausgewählte PatientInnengruppe mit einem großen Anulus-Defekt eine sinnvolle Intervention zur Verhinderung von Bandscheibenvorfall-Rezidiven und notwendigen Re-Operationen sein. Jedoch kam es bei einer nicht unwesentlichen Anzahl an PatientInnen im Zeitraum von zwei Jahren zu Problemen mit der Produktintegrität. Einschränkend ist zudem, dass die Ergebnisse auf wenigen Studien mit hohem Verzerrungspotenzial beruhen, sowie publizierte Langzeitergebnisse über einen Zeitraum von zwei Jahren hinaus fehlen.

Für einen Verschluss des Anulus Defekt mit dem Xclose™ System zeigten sich ähnliche Ergebnisse im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit. Allerdings liegt hier ebenfalls nur ein einzelner RCT mit hohem Verzerrungspotenzial vor. Zudem ist das Produkt nach Differenzen des Herstellers mit der FDA und Schließung der Herstellerfirma nicht mehr am Markt erhältlich.

Empfehlung

Die Aufnahme in den Leistungskatalog wird für den Verschluss eines Anulus-Defekts nach Diskektomie mittels Barricaid® Implantat derzeit nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz deutet zwar darauf hin, dass die untersuchte Intervention gleich wirksam sowie im Hinblick auf das Auftreten von Bandscheiben-Rezidiven und Re-Operationen tendenziell sicherer ist als die Vergleichsintervention einer Diskektomie alleine ist, sie ist jedoch aufgrund der geringen Anzahl an Studien und des erhöhten Verzerrungspotenzials dieser Studien insgesamt nicht ausreichend valide, um eine verlässliche Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit vorzunehmen. Eine neuerliche Evaluierung wird ab dem Jahr 2025 empfohlen, wenn davon ausgegangen werden kann, dass 10-Jahres Ergebnisse aus einer von der FDA geforderten Post-Approval Study vorliegen. Für das Xclose™ System zum Verschluss eines Anulus-Defekts entfällt eine Empfehlung, da das System seit 2014 nicht mehr am Markt erhältlich ist.

**Barricaid®
möglicherweise sinnvoll
für PatientInnen mit
großen Anulus Defekten,
aber derzeit Evidenz
unzureichend**

**Xclose™ nicht mehr
am Markt erhältlich**

**Aufnahme in den
Leistungskatalog
derzeit nicht empfohlen;
Re-Evaluierung ab 2025**

Executive Summary

Introduction

This report is the first update of the systematic review “Implantation einer lumbalen Bandscheibenring-Teilendoprothese (Barricaid®)” conducted in 2013.

Health Problem

**lumbar disc prolapse
responsible for back pain
in 5%**

**discectomy indicated
in 10%**

**large anular defects –
increased risk for
reherniations**

Lumbar back pain is one of the most common and widespread complaints. A lumbar disc prolapse is responsible for about 5% of isolated back pain. In about 90% of herniated discs, a conservative therapy is the treatment of choice, while in about 10% of patients (e.g. with persistent symptoms despite long-term conservative therapy or paralysis of the limbs), surgical intervention (discectomy) may be a treatment option that can result in rapid symptom relief. As a result of the discectomy, however, an annular defect can occur, which can be associated with an increased risk of reherniation and index level reoperations. According to studies, there is a direct correlation between the reherniation risk and the size of the defect in the annulus fibrosus. One way to prevent the incidence of reherniation could be the implantation of an annular closure device (ACP). The aim of this update report was to re-evaluate the effectiveness and safety of ACPs (Barricaid® device or other similar products) after discectomy.

Description of Technology

2 Anular closure devices:

**Barricaid® device –
CE-certified and
FDA approval**

Published study results are currently available for two different ACPs.

The Barricaid® device (Intrinsic Therapeutics, Woburn, MA, USA) consists of a titanium bone anchor which is implanted into the adjacent vertebral body and a woven polymer mesh component intended to block the annular defect mechanically. It has CE certification for Europe since 2009 and received FDA approval in February 2019. Indication for the implantation of Barricaid® is the presence of a primary or recurrent herniated disc between L4 and S1 with radiographic confirmation of neural compression, an intraoperatively confirmed annular defect that is between 4-6 mm in height and 6-12 mm in width and a minimum posterior disc height of 5 mm at index level.

**Xclose™ tissue repair
system – FDA warning
letter in 2011;
currently not available
on market**

The Xclose™ tissue repair system (Anulex Technologies, Minnetonka, MN, USA) is a semi-automatic system and uses tension bands held in place with tissue T-anchors. Each band consists of a non-absorbable suture loop and 2 tissue anchors. The anchors are inserted on either side of the incision into the intervertebral disc space up to a depth of 12 mm. A prefabricated knot facilitates tightening of the tension band and seating of the anchors in surrounding tissue. In 2006, the Xclose™ system received FDA 510(k) notification for use in general and orthopaedic surgery. However, this approval did not include use for the closure of annular defects. In 2011 an FDA warning letter was released, stating that the manufacturer had mislabelled the device and needed an FDA approved investigational device exemption (IDE) to test it on patients. In 2014 the manufacturer shut down, therefore the product is no longer available on the market.

Methods

The research question, the inclusion criteria and the search strategy of the report 2013 have been extended with regard to the intervention (addition of other ACDs beside Barricaid®). A systematic literature search was carried out in several databases. Inclusion or exclusion of studies, data extraction and the quality assessment of the included studies were carried out independently by two authors. The overall judgement on the quality of evidence was done according to the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

**systematic
literature search**

**quality of evidence
according to GRADE**

Domain effectiveness

Randomized controlled trials (RCTs) and prospective controlled trials were used to assess the effectiveness of left atrial appendage closure.

**(randomised)
controlled trials**

Following key endpoints for effectiveness were extracted from the studies:

**key endpoints
for effectiveness**

- ✧ Disease specific pain
- ✧ Disability
- ✧ Quality of life
- ✧ Patient satisfaction
- ✧ Return to work

Domain safety

To assess safety, in addition to (randomized) controlled trials, prospective uncontrolled observational studies with at least 10 participants were also included.

**controlled and
prospective
uncontrolled studies**

Following key endpoints for safety were extracted from the studies:

key endpoints for safety

- ✧ symptomatic reherniation
- ✧ reoperation
- ✧ neurological complications
- ✧ device-related adverse events
- ✧ procedure-related mortality

Results

Available evidence

In the literature search for the update 2019 one RCT using superiority design and one uncontrolled observational study, each with two years follow-up for the Barricaid® device, could be identified in addition to the one observational study already included in the assessment 2013. Furthermore, one RCT again with two years follow-up was identified for the Xclose™ system. In total, results from two RCTs and two observational studies on anular closure devices were available for this update report.

**1 RCT and
2 observational studies
for Barricaid®,
1 RCT for Xclose™**

Clinical effectiveness

The 2-year results of the only RCT concerning the effectiveness of the Barricaid® device including 554 patients showed significant improvements in VAS leg pain, VAS back pain, disability and quality of life in both the intervention group with discectomy and Barricaid®, and discectomy alone, but no between group difference. The second RCT including 750 participants investigating the Xclose™ system, reported similar results, with an improvement for pain,

**2-year results: no
difference in pain score,
disability and QoL**

disability and quality of life in the intervention and control group, respectively and no significant difference between the study groups at the end of the study.

Safety

**2-year results:
less reherniations and
reoperations with
Barricaid®;
problems with
device integrity**

**less reherniations
with Xclose™ but
no difference in
reoperations**

With regard to safety aspects, based on the available evidence – one RCT, two uncontrolled observational studies – there is a beneficial effect for the implantation of the Barricaid® device after discectomy compared to discectomy alone with regard to the number of symptomatic reherniations as well as re-operations at two years follow-up. However, in about 13% of the patients problems with device integrity occurred, such as detachment of polymer tissue, anchor fractures and/or implant migrations, which were symptomatic in about 7% of the participants. Patients with Barricaid® device also showed twice as many radiologically confirmed changes in the vertebral endplates. The study results for the Xclose™ system also showed a beneficial effect in the number of patients with reherniation over a follow-up of two years, but not in the number of reoperations. For other essential safety parameters, insufficient data were found for the Xclose™ system.

Upcoming evidence

**no ongoing RCTs;
FDA demands post
approval study for
Barricaid®**

Within clinical trials registries, no ongoing RCTs on ACDs and only one ongoing uncontrolled observational study with 25 study participants investigating the Barricaid® device could be identified. But, according to the FDA approval of the Barricaid® device in February 2019, a post-approval study with a follow-up period of 10 years for the patients of the RCT already included in this report has to be conducted.

Discussion

**Barricaid® might be
useful for patients with
large anular defects,
but evidence is currently
insufficient**

**Xclose™ no longer
available on market**

The closure of anular defects after discectomy using the Barricaid® device could be a meaningful intervention for a selected group of patients with a large anular defect to prevent reherniations and reoperations. However, a significant number of patients experienced problems with device integrity over a period of two years. In addition, these results are based on a few studies with a high risk of bias and published long-term results beyond a period of two years are missing. Similar results in terms of clinical effectiveness and safety were obtained for the Xclose™ system. However, only results from a single RCT with a high risk of bias are available. Furthermore, the product is no longer available on the market due to disagreements between the manufacturer and the FDA and the shutdown of the manufacturing company in 2014.

Conclusion

**inclusion into hospital
benefit catalogue
currently not
recommended**

**re-evaluation from
2025 onwards**

The inclusion in the hospital benefit catalogue is currently not recommended for the closure of an anular defect after discectomy using the Barricaid® device. Although the available evidence indicates that the investigated intervention is equally effective and, with regard to the occurrence of reherniations and reoperations, tends to be safer than the comparative intervention of a discectomy alone, a sufficiently valid assessment of clinical effectiveness and safety is currently not possible due to the small number of studies and the increased risk of bias of these studies. A re-evaluation is recommended from 2025 onwards, when 10-year follow-up results from a post-approval study demanded by the FDA should be available. No recommendation is made for the Xclose™ system as the device is no longer available on the market since 2014.

Hintergrund und Leistungsbeschreibung

Aus internationalen Daten geht hervor, dass lumbale Rückenschmerzen, auch „Kreuzschmerzen“ genannt, zu den am häufigsten genannten Schmerzen gehören [1, 2]. Ein lumbaler Bandscheibenvorfall ist dabei in ca. 5 % für isolierte Kreuzschmerzen verantwortlich und stellt die mit Abstand häufigste Ursache für radikuläre Schmerzausstrahlungen dar [3]. Symptomatische lumbale Bandscheibenvorfälle gehen zumeist mit starken (in die unteren Extremitäten ausstrahlenden) Schmerzen und mitunter mit neurologischen Defiziten (Lähmungserscheinungen) einher. In sehr seltenen schwerwiegenden Fällen kommt es zu Blasen- oder Mastdarmstörungen bzw. perianalen Gefühlsstörungen. Aus Übersichtsarbeiten geht hervor, dass degenerative Wirbelsäulenveränderungen (Bandscheibenvorfall, Spinalkanalstenose, Spondylarthrose usw.) in 15-45 % der Fälle die spezifische Ursache für Rückenschmerzen darstellen [4, 5]. In etwa 90 % der Bandscheibenvorfälle stellt eine konservative Behandlung (Physiotherapie, Infusionstherapie etc.) 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 [3]. Bei etwa 10 % der PatientInnen mit Bandscheibenvorfall stellt ein operativer Eingriff (Diskektomie) eine Behandlungsoption dar. Dies sind Personen mit anhaltenden Symptomen, die mit konservativen Maßnahmen nicht behandelbar sind oder Personen mit Lähmungserscheinungen an den Gliedmaßen aufgrund einer schweren Nervenwurzelkompression [3, 6]. Indikationen für eine primäre operative Behandlung stellen das Kaudasyndrom oder signifikante und progrediente Paresen dar [7]. Der operative Eingriff kann dabei in Form einer offenen Diskektomie oder minimalinvasiv mittels perkutaner Verfahren erfolgen [6, 7].

Eine Bandscheibe stellt die Verbindung zwischen 2 Wirbelkörpern dar und besteht aus einem faserknorpeligen Ring (Anulus fibrosus) und einem von diesem umschlossenen Gallertkern (Nucleus pulposus)[8].

Bei der Diskektomie wird jener Teil der vorgefallenen Bandscheibe entfernt, der die Nervenwurzel reizt und ggf. deren Entzündung verursacht. Dabei entsteht ein mehr oder weniger großer Riss in der festeren äußeren Hülle (Anulus fibrosus) der Bandscheibe, welcher nach erfolgter Diskektomie in der Regel nicht repariert wird [6].

Es liegt Evidenz vor, dass eine Diskektomie bei entsprechender Indikation zu einer raschen Symptomlinderung führt, der langfristige patientInnenrelevante Nutzen jedoch oft eingeschränkt ist [3]. So geben z. B. 48 % der PatientInnen einer großen Registerstudie an, dass sie ein Jahr nach Diskektomie mit dem Schmerzzustand unzufrieden sind [9]. Andere Studien berichteten, dass bei 7 % bis 18 % der StudienteilnehmerInnen abermals Schmerzen auftraten, welche auf erneute Vorfälle derselben Bandscheibe (Re-Herniation) zurückzuführen waren [10-12]. Wiederkehrende symptomatische Bandscheibenvorfälle sind drüber hinaus mit einem schlechteren klinischen Ergebnis (Behinderung, Lebensqualität, Zufriedenheit, Arbeitsfähigkeit) assoziiert und erfordern oft eine technisch anspruchsvolle Re-Operation. Eine Ereignisanalyse großer Verwaltungsdatenbanken ergab, dass bei 18 % der PatientInnen nach Diskektomie innerhalb von sieben Jahren entweder eine Re-Operation oder eine Wirbelsäulenrekonstruktion notwendig war [13].

lumbale Rückenschmerzen häufig

Bandscheibenvorfall in 5 % der Kreuzschmerzen

Diskektomie bei etwa 10 % indiziert

Defekt im Anulus fibrosus als Folge der Diskektomie

langfristige Nutzen der Diskektomie oft eingeschränkt

<p>Risiko für wiederkehrende Bandscheibenverfälle bei großen Anulus Defekten erhöht</p>	<p>Die Gründe für die wiederkehrenden Schmerzen und damit verbundenen neuerlichen Interventionen liegen oft in einer Nervenwurzel-Kompression ausgelöst durch eine Reduktion der Bandscheibenhöhe als Folge der Diskrektomie oder in der Schwächung des Anulus fibrosus durch den Eingriff, was einen neuerlichen Bandscheibenvorfall begünstigen kann [14-16]. Dabei besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Risiko für das Wiederauftreten von Bandscheibenvorfällen und der Größe des Defekts im Anulus fibrosus nach erfolgter Diskektomie. So zeigte ein systematischer Review ein wesentlich höheres Risiko für ein erneutes Auftreten von Schmerzen (OR 2,5 [95 % KI 1,3 – 4,5]) sowie für notwendige Re-Operationen (OR 2,3 [95 % KI 1,5 – 3,7]) im Zeitraum von rund drei Jahren für PatientInnen mit großen (≥ 6 mm) im Vergleich zu jenen mit kleinen (< 6 mm) Anulus-Defekten nach Diskektomie [17].</p>
<p>neue Verfahren zur Verhinderung von neuerlichen Bandscheibenverfällen</p>	<p>Zur Verhinderung von Bandscheibenvorfall-Rezidiven nach Diskektomie werden daher seit einigen Jahren zahlreiche Interventionen erprobt, wie z. B. die aggressive Entfernung des Nucleus pulposus oder ein Auffüllen des Bandscheibenraums mittels Zellulose oder anderer Materialien [18, 19]. Ein weiteres neues Verfahren stellt dabei der Verschluss des nach der Diskektomie zurückbleibenden Defekts im Anulus fibrosus dar. Dazu finden sich derzeit Publikationen zu Studienergebnissen für zwei unterschiedliche Produkte.</p>
<p>Verschluss des Anulus Defekts</p>	
<p>Barricaid®: lumbale Bandscheibenring-Teilendoprothese</p>	<p>Beim ersten Produkt handelt es sich um das Barricaid® Implantat der Firma Intrinsic Therapeutics (Woburn, MA, USA). Das Barricaid® Implantat ist eine lumbale Bandscheibenring-Teilendoprothese und seit 2009 CE-zertifiziert. Im Februar 2019 erhielt das Barricaid® Implantat die Zulassung für den US-amerikanischen Raum durch die Food and Drug Administration (FDA) [20].</p>
<p>CE-Zertifikant und FDA Zulassung</p>	
<p>Material: Kunststoffgewebe + Knochenanker aus Titan</p>	<p>Das Barricaid® Implantat besteht aus einem polymeren Kunststoffgewebe, das den Anulus-Defekt mechanisch blockieren und somit ein neuerliches Austreten des Nucleus pulposus verhindern soll sowie aus einem damit verbundenen Titan-Anker, mit dem das Implantat im angrenzenden Wirbelkörper fixiert wird. Indikation für die Implantation von Barricaid® ist das Vorliegen eines primären oder rezidiven Bandscheibenvorfalles zwischen L4 und S1 mit radiographisch (MRT) bestätigter Neurokompression, einem intraoperativ bestätigten Anulus-Defekt mit einer Höhe von 4-6 mm und einer Breite von 6-12 mm sowie einer minimalen dorsalen Bandscheibenhöhe von 5 mm auf der Indexebene [21].</p>
<p>erfordert genaue intraoperative Diagnostik + zeitlichen Mehraufwand</p>	<p>Die Verschluss-Komponente des Barricaid® Implantats steht in drei verschiedenen Breiten (8, 10 bzw. 12 mm), entsprechend der intraoperativ gemessenen Größe des Anulus-Defekts zur Verfügung [21].</p> <p>Voraussetzung für die Durchführung der Implantation mit einem entsprechenden, dazugehörigen Werkzeug ist eine intraoperative Röntgenkontrolle und die sorgfältige Messung des Anulus-Defekts mit entsprechenden Messinstrumenten. Dies bedingt einen zeitlichen Mehraufwand (pro Operation geschätzte 10 bis 30 Minuten sowie Zeitbedarf für Ausbildung) [22].</p>

Das zweite in Studien untersuchte Produkt ist das Xclose™ Anulus Reparatursystem von Anulex Technologies (Minnetonka, MN, USA). Xclose™ ist ein halbautomatisches System und verwendet Spannblätter, die mit T-Ankern im Gewebe fixiert werden. Jedes Spannband besteht dabei aus einer nicht resorbierbaren Nahtschleife sowie zwei Gewebean kernern. Die Anker werden auf beiden Seiten des Einschnitts in den Bandscheibenraum bis zu einer Tiefe von 12 mm eingesetzt. Ein vorgefertigter Knoten erleichtert das Spannen des Spannbandes und das Einsetzen der Anker im umgebenden Gewebe. Die Reparaturoptionen umfassen ein einzelnes Spannband oder mehrere Spannblätter in verschiedenen geometrischen Mustern, wie z. B. ein Kreuz- oder Parallelmuster je nach Ort oder Größe des Defekts [23, 24]. Im Jahr 2006 erhielt das Xclose™ System eine FDA 510(k) Freigabe für die USA zur Verwendung in der allgemeinen und orthopädischen Chirurgie [25]. Laut Angaben der FDA umfasste diese Freigabe jedoch nicht die Verwendung zum Verschluss eines Anulus-Defekts nach Diskektomie. Das Bekanntwerden der Verwendung des Systems im Rahmen einer klinischen Studie zum Anulus-Verschluss, führte zu einem FDA Warning Letter, was in weiter Folge zur Beendigung der Studie und letztlich zur Schließung der Herstellerfirma im Jahr 2014 führte [25].

Ein weiteres Produkt zur Reparatur eines Anulus Defekts stellt das Anchor-Knot® Tissue Approximation Kit der Firma Anchor Orthopedics (Mississauga, ON, Canada) dar, zu dem jedoch keine publizierten Studienergebnisse vorliegen [26].

Xclose™: Spannblätter mit T-Gewebean kernern

FDA Zulassung für allgemeine und orthopädische Chirurgie

keine Zulassung für Anulus Defekt – Warning letter nach RCT

2014 vom Markt genommen

Zusammenfassung des Assessments aus dem Jahr 2013

Der systematische Review „Implantation einer lumbalen Bandscheibenring-Teilendoprothese (Barricaid®)“ wurde im Jahr 2013 vom Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBI-HTA) im Auftrag des österreichischen Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) erarbeitet und evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit der Implantation einer lumbalen Bandscheibenring-Teilendoprothese (Barricaid®) bei PatientInnen nach Diskektomie aufgrund eines Bandscheibenvorfalls im Vergleich zur Diskektomie alleine [22].

**Barricaid® bereits
2013 evaluiert**

Fragestellung, Einschlusskriterien

Das Ziel des systematischen Reviews 2013 [22] war es, folgende Forschungsfrage zu beantworten:

PIKO-Frage

Führt die Implantation einer lumbalen Bandscheibenring-Teilendoprothese (Barricaid®) bei PatientInnen, die aufgrund eines Bandscheibenvorfalls eine Diskektomie erhalten, zu besseren klinischen Ergebnissen (Schmerzen, Behinderung, Lebensqualität, Zufriedenheit, Arbeitsfähigkeit) und weniger Komplikationen als die Standardoperation der offenen lumbalen Diskektomie oder als andere Ansätze der Reparatur des Bandscheibenrings?

In der nachfolgenden Tabelle 1 sind die Einschlusskriterien für relevante Studien des Berichts 2013 zusammengefasst.

**Einschlusskriterien
des Berichts 2013**

Tabelle 1: Inclusion criteria

Population	Patients with lumbar herniated disc (L1-S1) and radiculopathy who receive open discectomy
Intervention	Anulus fibrosus repair with Barricaid® during discectomy
Control-intervention	Standard lumbar discectomy Other types of anulus fibrosus repair
Outcomes	a) Clinical outcomes: pain, disability, quality of life, patient satisfaction, return to work b) Adverse effects: symptomatic reherniation, reoperation, device-related adverse events, neurological complications, procedure-related mortality
Study design	For efficacy: published RCTs and prospective controlled studies For safety: published prospective studies

Wirksamkeit und Sicherheit

**nur 1 publizierte
Beobachtungsstudie +
1 nicht publizierter
Studienreport**

**Evidenz reicht
für Wirksamkeit/
Sicherheitsbeurteilung
nicht aus**

Im Bericht 2013 [22] konnten zur untersuchten Fragestellung lediglich eine publizierte unkontrollierte Beobachtungsstudie mit 45 StudienteilnehmerInnen [27] sowie ein von der Herstellerfirma übermittelter Studienbericht zu einer Beobachtungsstudie mit 30 PatientInnen identifiziert werden. Auf Basis dieser Evidenzlage war eine Beurteilung der Wirksamkeit nicht möglich. Hinsichtlich der Sicherheit wurden bei vier von 41 PatientInnen (10 %) der einzigen publizierten Studie Komplikationen berichtet, darunter drei PatientInnen mit einer notwendigen Re-Operation. Die Qualität der Studien, sowie die Wirksamkeit und Sicherheit von Barricaid® ließen sich auf Basis der verfügbaren Publikationen nicht abschließend beurteilen.

Empfehlung

**Aufnahme in
Leistungskatalog
nicht empfohlen;
Re-Evaluierung 2017**

Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wurde aufgrund der unzureichenden Evidenzlage nicht empfohlen. Darüber hinaus wurde wegen laufender klinischer Studien eine Re-Evaluierung ab dem Jahr 2017 empfohlen.

1 Update 2019

Ziel des Berichts war es, die Ergebnisse des Reviews aus dem Jahr 2013 [22] zum Barricaid® Implantat um die Resultate der seither publizierten Studien zu ergänzen. Darüber hinaus soll auch die Wirksamkeit und Sicherheit weiterer Systeme zum Anulus-Verschluss nach Diskektomie untersucht werden.

1. Update 2019

1.1 Fragestellung

Für das vorliegende Update wurde die Fragestellung des Assessments 2013 „Führt die Implantation einer lumbalen Bandscheibenring-Teilendoprothese (Barricaid®) bei PatientInnen, die aufgrund eines Bandscheibenvorfalles eine Diskektomie erhalten, zu besseren klinischen Ergebnissen (Schmerzen, Behinderung, Lebensqualität, Zufriedenheit, Arbeitsfähigkeit) und weniger Komplikationen als die Standardoperation der offenen lumbalen Diskektomie oder als andere Ansätze zur Reparatur des Bandscheibenrings?“ auf andere Systeme zum Verschluss eines Anulus-fibrosus-Defekts ausgedehnt.

PIKO-Frage ...

1.2 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für relevante Studien zum Verschluss eines Anulus-Defekts nach Diskektomie sind in Tabelle 1-1 zusammengefasst.

... und Einschlusskriterien für relevante Studien erweitert

Tabelle 1-1: Inclusion criteria; Update 2019

Population	Patients with lumbar herniated disc (L1-S1) and radiculopathy who receive open discectomy
Intervention	Anulus fibrosus repair using an annular closing device (ACD) during discectomy; Relevant devices: ✳ Barricaid® Anular Close (Intrinsic Therapeutics, Inc., Woburn, MA, USA) ✳ Xclose™ Tissue Repair System (Anulex Technologies Inc., Minnetonka, MN, USA)
Control	✳ Standard lumbar discectomy ✳ Other types of anulus fibrosus repair
Outcomes	
Efficacy	✳ Disease specific pain ✳ Disability ✳ Quality of life ✳ Patient satisfaction ✳ Return to work
Safety	✳ symptomatic reherniation ✳ reoperation ✳ neurological complications ✳ device-related adverse events ✳ procedure-related mortality
Study design	
Efficacy	✳ Randomised controlled trials ✳ Prospective non-randomised controlled trials
Safety	✳ Randomised controlled trials ✳ Prospective non-randomised controlled trials ✳ Prospective uncontrolled studies including at least 10 patients

2 Methodik

2.1 Literatursuche

Die systematische Literatursuche wurde am 21.12.2018 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

Da die systematische Suche des Reports 2013 [22] im Dezember 2012 stattfand, wurde die systematische Suche für das vorliegende Update auf den Zeitraum 2012 – Recherchedatum eingeschränkt. Nach Entfernung der Duplikate lagen insgesamt 571 bibliographische Zitate vor. Die genauen Suchstrategien mit Angaben zu den verwendeten Suchbegriffen befinden sich im Anhang.

Durch Handsuche in den Referenzlisten der eingeschlossenen systematischen Reviews bzw. kontrollierten Studien, durch Sichtung der Webseiten der Hersteller sowie über Herstelleranfragen wurden zusätzlich sechs weitere potenziell relevante Arbeiten identifiziert. Insgesamt standen somit 577 Referenzen zur Sichtung auf Titel-/Abstract-Ebene zur Verfügung.

Darüber hinaus erfolgte am 21.01.2019 eine Suche in folgenden Studienregistern für alle Indikationen:

- ✿ ClinicalTrials.gov
- ✿ WHO-ICTRP

**systematische
Literatursuche
in Datenbanken**

**571 Treffer aus
bibliographischen
Datenbanken**

**Handsuche:
6 zusätzliche Treffer**

**Suche in
Studienregistern**

2.2 Literaturauswahl

Insgesamt standen aus der Recherche nach Primär- und Sekundärliteratur nach Entfernung der Duplikate 577 Referenzen für die Literaturauswahl zur Verfügung, wovon 535 nach Sichtung der Titel/Abstracts ausgeschlossen wurden. Die restlichen 42 Arbeiten wurden im Volltext gesichtet. Nach diesem Arbeitsschritt konnten letztlich sechs Publikationen zu zwei relevanten RCTs [23, 28-32], eine Publikation einer bereits im Report 2013 [22] inkludiert Beobachtungsstudien [27] und zwei Publikation zu einer zusätzlichen unkontrollierten Beobachtungsstudie [33, 34] in das vorliegende Berichts-Update eingeschlossen werden. Darüber hinaus wurden noch zwei Publikationen eingeschlossen, die weitere gemeinsam ausgewertete Ergebnisse zu den beiden genannten Beobachtungsstudien berichteten [35, 36]. Die Sichtung der Referenzliste eines relevanten systematischen Reviews [37] ergab keine zusätzliche relevante Primärstudie. Über die Suche in Studienregistern konnten ebenfalls keine zusätzlichen relevanten abgeschlossenen Studien identifiziert werden. Alle Schritte der Studienselektion wurden von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Differenzen wurden durch Diskussion und Konsens oder die Einbindung einer dritten Person gelöst. Der Auswahlprozess ist in Abbildung 2-1 dargestellt:

Literaturauswahl

**insgesamt 577
Referenzen aus
allen Quellen**

**Studienselektion durch
2 Personen unabhängig**

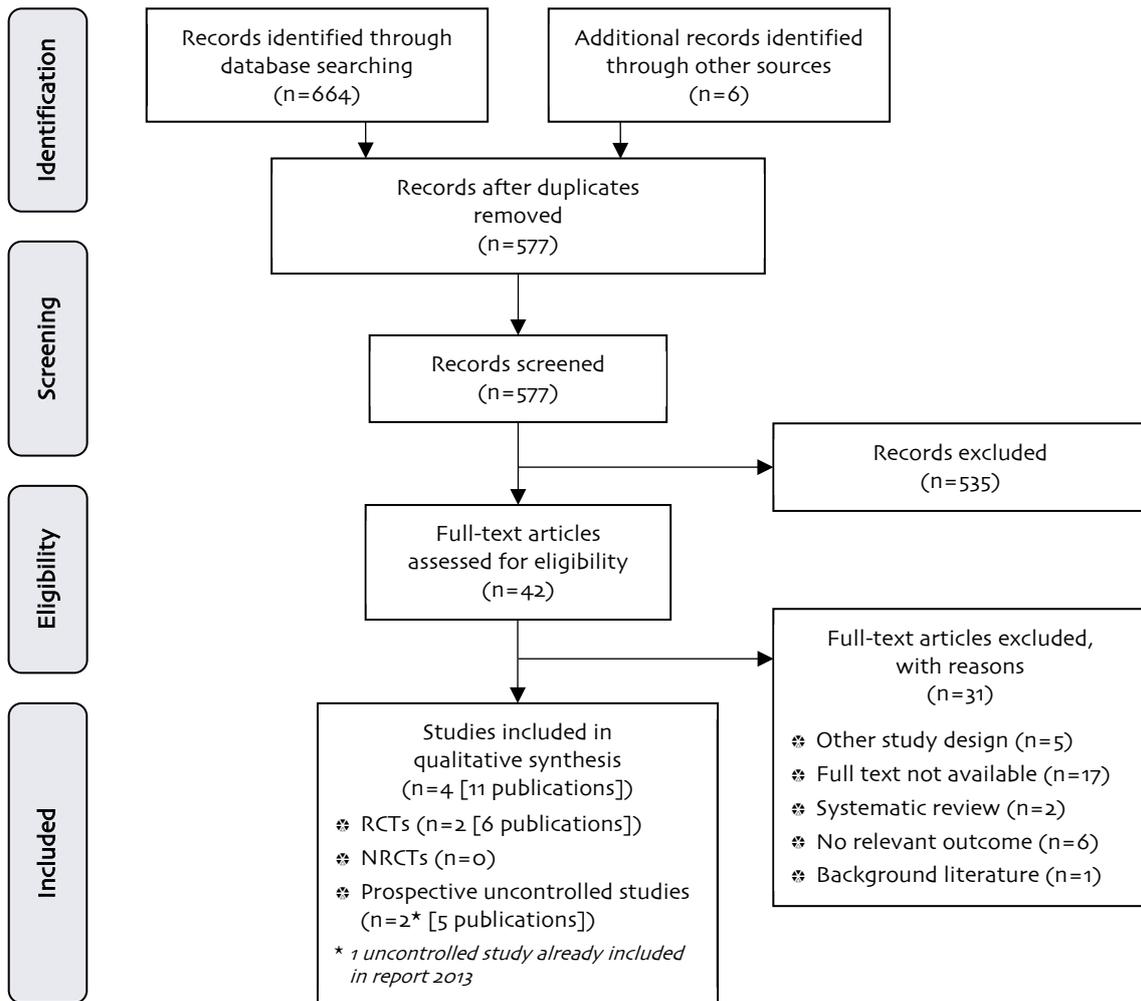


Abbildung 2-1: Flow chart of study selection (PRISMA Flow Diagram)

2.3 Analyse und Synthese

Datenextraktion

Relevante Ergebnisse und Informationen zu Studiencharakteristika wurden aus den inkludierten Publikationen in standardisierte Evidenztabelle extrahiert. Die Datenextraktion wurde von einer Person (TS, KH) durchgeführt. Eine zweite Person (KH, TS) überprüfte unabhängig die Vollständigkeit und Korrektheit der extrahierten Daten. Die Zusammenfassung der Ergebnisse erfolgte durch eine vergleichende Gegenüberstellung in Textform. Eigene Meta-Analysen wurden nicht vorgenommen. Zur Beurteilung der Qualität der Evidenz wurde das Schema der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Working Group [38] verwendet.

Qualität der Evidenz nach GRADE

3 Darstellung der Studienergebnisse

3.1 Analyisierte Endpunkte

Primäres Ziel der untersuchten Intervention ist es, durch Verschluss eines Anulus-Defekts nach einer Diskektomie das Auftreten von erneuten Bandscheibenvorfällen (Re-Herniationen) mit damit verbundenen möglichen neuerlichen Operationen zu verhindern. Dies soll in weiterer Folge zu einer geringeren Schmerzbelastung und Behinderung, einer Verbesserung der Lebensqualität, einer besseren Arbeitsfähigkeit und höheren Patientenzufriedenheit führen. Daher wurden folgende wichtige Endpunkte zur Wirksamkeit aus den Studien extrahiert:

- ✿ Erkrankungsspezifische Schmerzen (Kreuzschmerzen, Schmerzen im Bein)*
- ✿ Bewegungseinschränkung*
- ✿ Lebensqualität*
- ✿ Patientenzufriedenheit
- ✿ Rückkehr in den Arbeitsprozess

wichtige und entscheidende (*) Endpunkte für Wirksamkeit

Relevante Sicherheitsparameter stellen vor allem jene dar, die in unmittelbarem Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff bzw. dem Implantationsvorgang und dem Implantat selbst stehen. Zur Sicherheit wurden daher folgende wichtige Endpunkte extrahiert:

- ✿ Symptomatische Bandscheibenvorfall-Rezidive (Re-Herniationen)*
- ✿ Re-Operationen*
- ✿ Neurologische Komplikationen
- ✿ Implantat-assoziierte Komplikationen*
- ✿ Operations-assoziierte Mortalität*

wichtige und entscheidende (*) Endpunkte für Sicherheit

Die Evidenzprofile zur Wirksamkeit und Sicherheit der Implantation eines Anulus-Verschluss-Systems nach erfolgter Diskektomie für die Empfehlung sind in Tabelle A-5 und Tabelle A-6, die GRADE Summary-of-findings-Tabellen in Tabelle 6-1 bzw. Tabelle 6-2 abgebildet. Als Evidenzgrundlage für die Empfehlung wurden *entscheidende* Endpunkte herangezogen, die in der o. g. Aufzählung mit * markiert wurden.

3.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien und des PatientInnenkollektivs

Barricaid®:
1 RCT (superiority) und
2 unkontrollierte
Beobachtungsstudien

Xclose™: 1 RCT

Aus dem Report 2013 [22] lagen für die Untersuchung des Barricaid® Implantat Ergebnisse aus einer prospektiven unkontrollierten Beobachtungsstudien vor [27]. Im Rahmen der Literaturrecherche für das vorliegende Update 2019, die zusätzlich auch Studien zum Xclose™ Verschluss-System einschloss, wurden letztlich insgesamt sechs Publikationen zu zwei relevante RCTs [23, 28-32] und fünf Publikationen zu zwei prospektiven unkontrollierten Beobachtungsstudien [27, 33-36], darunter auch jene [27] aus dem Report 2013 [22], welche im vorliegendem Update nochmals berücksichtigt wird, identifiziert.

Ein RCT (superiority trial) mit 21 Studienzentren aus Europa sowie die beiden prospektiven unkontrollierten Beobachtungsstudien untersuchten das Barricaid® Implantat [28-32]. Ein weiterer multizentrischer RCT aus den USA verglich dabei das Xclose™ Verschlussystem nach Diskektomie mit einer Diskektomie alleine [23].

1 RCT:
554 PatientInnen
Diskektomie +
Barricaid® vs.
Diskektomie alleine

Alter 44 Jahre;
hohe VAS-Scores für
Schmerzen;
hohe Bewegungs-
einschränkung

2 Jahre Follow-up

Der RCT zum Barricaid® Implantat untersuchte insgesamt 554 PatientInnen mit Bandscheibenvorfall [28-32]. 276 PatientInnen wurden dabei in die Interventionsgruppe mit Barricaid® nach Diskektomie und 278 in die Kontrollgruppe mit Diskektomie alleine randomisiert. Das mittlere Alter der StudienteilnehmerInnen betrug etwa 44 Jahre. Der Anteil an Männern in der Studie lag bei 57 % in der Interventions- und 62 % in der Kontrollgruppe. Bei 51 % der StudienteilnehmerInnen in der Interventionsgruppe bzw. bei 62 % in der Kontrollgruppe lag der Bandscheibenvorfall auf Höhe des L5/S1 Segments. Bei rund 45 % in der Interventions- und 36 % in der Kontrollgruppe war das L4/L5 Segment, bei etwa 4 % in der Interventions- bzw. 2 % in der Kontrollgruppe das L2/L3 oder L3/L4 Segment betroffen. Die VAS-Scores für Kreuz- bzw. Beinschmerzen zu Studienbeginn lagen bei 56 bzw. 81 von 100 Punkten. Die Bewegungseinschränkung (ODI) lag bei rund 59 von 100 Punkten. Die mittlere Follow-up-Dauer des RCTs betrug zwei Jahre [28-32].

2 Beobachtungs-
studien: 75 PatientInnen

Barricaid®;
Alter 38 bzw. 42 Jahre;
hohe VAS-Scores für
Schmerzen;
hohe Bewegungs-
einschränkung

2 Jahre Follow-up

Die beiden unkontrollierten Beobachtungsstudien zum Barricaid® Implantat [27, 33-36] wurden in Kroatien bzw. den Niederlanden und Deutschland durchgeführt und untersuchten zusammen 75 PatientInnen. In einer der eingeschlossenen Publikationen wurde zusätzlich der Vergleich der Ergebnisse der Studie Vukas 2013 mit einer historischen Kontrollgruppe (PatientInnen mit Diskektomie alleine) berichtet [33-36]. Das mittlere Alter der StudienteilnehmerInnen lag in den beiden Studien bei rund 38 bzw. 42 Jahren. In beiden Studien waren etwas mehr Männer als Frauen eingeschlossen (53 %). Die Lokalisation des Bandscheibenvorfalls lag in beiden Studien zu über 95 % der Fälle in den L4/L5 bzw. L5/S1 Segmenten. Der VAS-Score für Beinschmerzen zu Studienbeginn lag in beiden Studien bei rund bei 80 von 100 Punkten, jener für Kreuzschmerzen bei 66 bzw. 58 von 100 Punkten. Die Bewegungseinschränkung (ODI) lag in beiden Studien bei etwa 60 von 100 Punkten. Die mittlere Follow-up-Dauer betrug sowohl in der Studie Vukas 2013 [33-36] als auch in Lequin 2012 [27, 35, 36] rund 24 Monate.

1 RCT: 750 PatientInnen
Diskektomie + Xclose™
vs. Diskektomie alleine

Im RCT zum Xclose™ System wurden insgesamt 750 PatientInnen mit Bandscheibenvorfall randomisiert den Studiengruppen zugewiesen, davon 500 der Interventionsgruppe mit Diskektomie und anschließendem Anulus-Verschluss mit Xclose™ und 250 der Kontrollgruppe mit Diskektomie alleine [23]. 22 PatientInnen der Interventionsgruppe wurden nachträglich ausgeschlossen, da sie sich während des Eingriffs als ungeeignet für das Implantat erwiesen.

Somit wurden 478 StudienteilnehmerInnen das Xclose™ System implantiert. Das Durchschnittsalter der PatientInnen betrug etwa 42 Jahre, der Anteil an Männern lag bei 59 % in der Interventions- und 56 % in der Kontrollgruppe. Bei etwa 55 % der StudienteilnehmerInnen lag der Bandscheibenvorfall auf Höhe des L5/S1 Segments, bei rund 38 % auf Höhe des L4/L5 Segments sowie auf des L2/L3 oder L3/L4 Segments bei rund 6 % der PatientInnen. Die mittlere Symptombdauer lag bei etwa 500 Tagen, wobei die VAS-Werte für Kreuz- bzw. Beinschmerzen zu Studienbeginn bei etwa 49 bzw. 79 von 100 Punkten lagen. Die Bewegungseinschränkung gemessen mit dem Oswestry Disability Index (ODI) lag bei rund 59 von 100 Punkten. Die mittlere Follow-Up-Dauer des RCTs betrug zwei Jahre [23].

Alle vier eingeschlossenen Studien wurden vom jeweiligen Hersteller gesponsert.

Im Appendix des Berichts finden sich in Tabelle A-1 und Tabelle A-2 detaillierte Angaben zu den Studiencharakteristika und den Ergebnissen der eingeschlossenen RCTs bzw. Beobachtungsstudien.

**Alter 42 Jahre;
hohe VAS-Scores
für Schmerzen;
hohe Bewegungseinschränkung**

2 Jahre Follow-up

**alle Studien von
Hersteller gesponsert**

4 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit des Anulus Verschlusses mittels Barricaid® Implantat lagen Ergebnisse aus einem RCT mit einer mittleren Follow-up-Dauer von zwei Jahren vor. Bei der Studie handelt es sich um eine Überlegenheitsstudie (superiority trial), die die Überlegenheit einer Diskektomie mit zusätzlichem Verschluss des Anulus-Defekts mittels Barricaid® gegenüber einer Diskektomie alleine im Hinblick auf wiederkehrende Schmerzen, körperliche Dysfunktion und Re-Herniation zeigen sollte [28-32]. Primäre Endpunkte der Studie waren einerseits das Auftreten von Re-Herniationen im Zeitraum von 2 Jahren sowie ein kombinierter Endpunkt zum Behandlungserfolg bestehend aus Wirksamkeitsparametern (Beinschmerzen (VAS-Score), körperliche Einschränkungen (ODI)) und Sicherheitsparametern (Re-Herniationen, Re-Operationen) [28-32].

Ein weiterer RCT mit 2-Jahres-Ergebnissen lag zur Wirksamkeit des Anulus Verschlusses mittels Xclose™ System vor. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Anzahl an Re-Operationen aufgrund von Re-Herniationen im Zeitraum von 2 Jahren. Es finden sich keine Angaben, ob es sich um eine Überlegenheits- oder Nicht-Unterlegenheitsstudie handelt [23].

**2-Jahres Ergebnisse
aus beiden RCTs
(Barricaid® und Xclose™)**

Zusammengesetzter Endpunkt für Behandlungserfolg

Im RCT zum Barricaid® Implantat wurden Ergebnisse zum kombinierten Endpunkt „Behandlungserfolg“ nach zwei Jahren berichtet [28-32]. Ein Behandlungserfolg lag demnach dann vor, wenn ein Patient jedes der folgenden Kriterien erfüllte: mind. 20 Punkte Verbesserung im VAS Beinschmerzen, mind. 15 Punkte Verbesserung im ODI, keine Verschlechterung des neurologischen Status am betroffenen Wirbelsäulensegment, keine spontane Fusion der angrenzenden Wirbelkörper, Aufrechterhaltung der Bandscheibenhöhe, keine Re-Herniation im betroffenen Segment, keine Re-Operationen am betroffenen Segment. Die 2-Jahres Analyse ergab dabei einen Behandlungserfolg bei 68 von 245 Personen (27,8 %) in der Interventionsgruppe mit Implantation von Barricaid® im Vergleich zu 47 von 259 Personen (18,1 %) in der Kontrollgruppe ohne Barricaid®. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p=0,01$) und ergab eine Überlegenheit der Barricaid®-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe (A-posteriori-Wahrscheinlichkeit = 0,9980) [28-32].

**primärer kombinierter
Endpunkt
„Behandlungserfolg“:
signifikanter Vorteil
für Barricaid®**

Erkrankungsspezifische Schmerzen

Im RCT von Thomé 2018 zum Barricaid® Implantat wurden die subjektive Schmerzstärke von Kreuzschmerzen als auch Beinschmerzen mittels 100-teiliger Visual Analog Scale (VAS) erhoben. Dabei zeigten sich sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe für beide Parameter signifikante Verbesserungen im Vergleich zu den Basiswerten vor dem Eingriff innerhalb der ersten 3 Monate, welche zwei Jahren unverändert anhielten, wobei zwischen Interventions- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied festgestellt wurde (VAS Beinschmerz nach 2 Jahren [Mittelwert (SD)]: 18 (± 23) versus 19 (± 24); $p=0,54$; VAS Kreuzschmerz nach 2 Jahren [Mittelwert (SD)]: 12 (± 21) versus 14 (± 21); $p=0,32$) [28-32].

**Barricaid® und Xclose™:
Verbesserung bei Bein-
und Kreuzschmerzen in
Interventions- und
Kontrollgruppen;**

**kein
Gruppenunterschied**

Auch im RCT zum Xclose™ System (Bailey 2013) bestand in beiden Studien- gruppen nach 2 Jahren Follow-up eine signifikante Verbesserung im subjektiven Schmerzempfinden für Kreuz- bzw. Beinschmerzen im Vergleich zum

Zeitpunkt vor dem Eingriff. Im Vergleich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe wurde in der Studie zum Zeitpunkt nach zwei Jahren kein statistisch signifikanter Unterschied in den beiden VAS berichtet (VAS Beinschmerz nach zwei Jahren [Mittelwert (95 % KI)]: 22 (20-25) versus 23 (19-27); $p=ns$; VAS Kreuzschmerz nach zwei Jahren [Mittelwert (95 % KI)]: 15 (12-17) versus 17 (13-21); $p=ns$) [23].

Bewegungseinschränkung

**Barricaid® und Xclose™:
Verbesserung
bei Bewegungs-
einschränkungen in
Interventions- und
Kontrollgruppen;

kein
Gruppenunterschied**

In beiden RCTs wurde die Bewegungseinschränkung mit dem Oswestry Disability Index (ODI) mittels Fragebogen erhoben. Dabei zeigte sich in beiden Studien sowohl in der jeweiligen Kontrollgruppe mit Diskektomie alleine als auch in den Interventionsgruppen mit Diskektomie und zusätzlichem Verschluss der Anulus Defekts mittels Barricaid® bzw. Xclose™ System eine signifikante Verbesserung zum Studienende nach zwei Jahren im Vergleich zu den erhobenen Werten vor dem Eingriff. Auch beim ODI wurde jedoch in beiden RCTs nach 2 Jahren Follow-up kein signifikanter Unterschied zwischen der jeweiligen Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe berichtet (Barricaid® [Mittelwert (SD)]: 13 (± 14) versus 14 (± 15); $p=0,27$ [28-32]; Xclose™ [Mittelwert (95 % KI)]: 20,9 (18,6-23,3) versus 20,0 (17,1-22,9); $p=0,45$) [23].

Lebensqualität

**Barricaid® und Xclose™:
Verbesserung bei QoL
in Interventions- und
Kontrollgruppen;

kein
Gruppenunterschied**

Im RCT zum Barricaid® Implantat wurde die Lebensqualität der PatientInnen mittel SF-36-Fragebogen erhoben. Dabei zeigte sich in beiden Studien- gruppen sowohl in der Summenskala der Domänen für körperliche als auch in jener für psychische Gesundheit eine Verbesserung zwischen Studienbeginn (vor dem Eingriff) und Studienende (nach zwei Jahren). Ein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zum Zeitpunkt nach zwei Jahren wurde wiederum nicht berichtet (SF-36 körperliche Summenskala [Mittelwert (SD)]: 49 (± 9) versus 47 (± 9); $p=0,07$; psychische Summenskala [Mittelwert (SD)]: 52 (± 10) versus 51 (± 11); $p=0,23$) [28-32].

Im zweiten eingeschlossenen RCT wurde die Lebensqualität mit der Kurzform des Fragebogens (SF-12) erhoben, wobei jedoch nur Ergebnisse zum körperlichen Gesundheitszustand berichtet wurden. Dabei zeigte sich zwischen den PatientInnen der Interventionsgruppe mit Diskektomie und Anulus Verschluss mittels Xclose™ und jenen der Kontrollgruppe mit Diskektomie alleine nach zwei Jahren Follow-up kein statistisch signifikanter Unterschied (SF-12 körperliche Summenskala [Mittelwert (95 % KI)]: 46,5 (45,2-47,7) versus 46,7 (45,0-48,3); $p=0,62$). In beiden Gruppen kam es jedoch zu einer signifikanten Verbesserung im Vergleich zum Zeitpunkt vor dem Eingriff [23].

Patientenzufriedenheit

**keine Ergebnisse zu
Patientenzufriedenheit**

Zum Endpunkt Patientenzufriedenheit lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen RCTs vor.

Rückkehr in den Arbeitsprozess

**keine Ergebnisse zu
Rückkehr in den
Arbeitsprozess**

Zum Endpunkt Rückkehr in den Arbeitsprozess lagen keine Ergebnisse aus den eingeschlossenen RCTs vor.

5 Sicherheit

Zum Nachweis der Sicherheit des Verschlusses eines Anulus Defekts nach Diskektomie bei PatientInnen mit Bandscheibenvorfall lagen Ergebnisse aus den beiden eingeschlossenen RCTs Thomé 2018 (Barricaid®) [28-32] und Bailey 2013 (Xclose™) [23] sowie zusätzlich aus zwei prospektiven unkontrollierte Beobachtungsstudien [27, 33-36], eine davon [27] war bereits im Report 2013 [22] inkludiert, zum Barricaid® Implantat vor. Nachfolgende sind die Ergebnisse für Barricaid® aus dem RCT bzw. aus den Beobachtungsstudien, sowie jene für das Xclose™ System aus dem RCT jeweils nach zwei Jahren Follow-up dargestellt.

Symptomatische Bandscheibenvorfall-Rezidive

Ergebnisse aus RCTs liegen für diesen Endpunkt nur für das Barricaid® Implantat vor. In der Studie von Thomé 2018 [28-32] wurde berichtet, dass es im Zeitraum von zwei Jahren bei insgesamt 118 von 240 PatientInnen (49,2 %) in der Interventionsgruppe sowie bei 179 von 256 PatientInnen (69,9 %) in der Kontrollgruppe zu Re-Herniationen kam, was einen statistisch signifikanten Unterschied bedeutet ($p < 0,001$). Symptomatische Re-Herniationen traten im selben Zeitraum bei 31 von 250 TeilnehmerInnen (12 %) in der Barricaid®-Gruppe im Vergleich zu 66 von 257 Personen (25 %) in der Gruppe mit Diskektomie alleine auf. Auch hier liegt ein signifikanter Vorteil für die Barricaid®-Gruppe vor ($p < 0,001$).

In den beiden prospektiven Beobachtungsstudien zum Barricaid® Implantat wurde berichtet, dass es im Zeitraum von zwei Jahren lediglich bei einer der insgesamt 68 ausgewerteten Personen zu einer symptomatischen Re-Herniation kam [27, 33-36].

In der Publikation zum RCT des Xclose™ Systems wurden keine Ergebnisse zum Endpunkt „Symptomatische Bandscheibenvorfall-Rezidive“ berichtet. In einem rezenten systematischen Review zu ACDs [37] fanden sich jedoch entsprechende Zahlen im Rahmen einer Meta-Analyse, wonach es in der Interventionsgruppe mit dem Xclose™ System im Zeitraum von zwei Jahren zu signifikant weniger symptomatischen Re-Herniationen gekommen ist als in der Kontrollgruppe (18/478 (3,8 %) versus 24/249 (9,6 %); $p = 0,002$).

Re-Operationen

Zum Endpunkt Re-Operationen lagen Ergebnisse aus beiden RCTs sowie aus beiden Beobachtungsstudien vor.

Insgesamt wurde im RCT zum Barricaid® Implantat bei 24 von 272 Personen (9 %) in der Interventionsgruppe im Zeitraum von zwei Jahren eine Re-Operation durchgeführt, bei 14 PatientInnen aufgrund von wiederaufgetretenen Herniationen (5 %). In der Kontrollgruppe war dies bei 45 (16 %; insgesamt) bzw. 37 (13 %; wegen Re-Herniationen) von 278 PatientInnen erforderlich. Der Gruppenunterschied war in beiden Fällen statistisch signifikant zu Gunsten der Interventionsgruppe ($p = 0,001$ bzw. $p = 0,01$) [28-32].

Die beiden Beobachtungsstudien zum Barricaid® Implantat berichteten von insgesamt 3/72 Personen mit einer Re-Operation im Zeitraum von zwei Jahren. Eine Re-Operation aufgrund einer Re-Herniation in der Studie von Lequin 2012 [27, 35, 36], sowie je eine Re-Operation in den beiden Studien

2-Jahres Ergebnisse aus beiden RCTs (Barricaid® und Xclose™) und beiden Beobachtungsstudien

**Barricaid®:
signifikant weniger Re-Herniationen (insgesamt sowie symptomatisch) im RCT**

**Barricaid®:
nur 1 Person mit Re-Herniation in den 2 Beobachtungsstudien**

**Xclose™:
signifikant weniger symptomatische Re-Herniationen**

**Barricaid®:
signifikant weniger Re-Operationen im RCT**

**Barricaid®:
3 Person mit Re-Operationen in den 2 Beobachtungsstudien**

aufgrund einer Ablösung des Polyester Gewebes vom Barricaid® Implantat, weshalb das Implantat entfernt werden musste [27, 33-36].

Xclose™:
kein Unterschied bei
Re-Operationen

Im RCT zum Xclose™ System kam es im Zeitraum von zwei Jahren bei 39 von 401 PatientInnen (9,7 %) in der Diskektomie plus Xclose™ Gruppe und bei 24 von 214 PatientInnen (11,2 %) in der Gruppe mit Diskektomie alleine zu einer Re-Operation wegen Re-Herniationen, es lag somit kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor ($p=0,562$). Ergebnisse zu allen Re-Operationen wurden nicht berichtet [23].

Neurologische Komplikationen

**Ergebnisse nur
für Barricaid®:**
kein Unterschied

Ergebnisse zu neurologischen Komplikationen lagen lediglich aus dem RCT von Thomé 2018 zum Barricaid® Implantat vor. Darin wurde berichtet, dass es im Zeitraum von 2 Jahren Follow-up in der Interventionsgruppe tendenziell bei weniger Personen zu einer Verschlechterung der neurologischen Funktion kam als in der Kontrollgruppe (5/252 (2 %) versus 12/251 (5 %); $p=0,09$), dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant [28-32].

Aus dem RCT zum Xclose™ System lagen keine Ergebnisse zum Endpunkt „Neurologische Komplikationen“ vor.

Implantat-assoziierte Komplikationen

RCT zu Barricaid®:
Probleme mit
Produkt Integrität bei
13,2 % der PatientInnen

Im Studienreport für das FDA Panelmeeting zum RCT für das Barricaid® Implantat wurden insgesamt in 32 von 242 PatientInnen (13,2 %) Probleme mit der Integrität des Barricaid® Implantats berichtet [29]. Dies waren Brüche und/oder Wanderungen des Knochenankers sowie Ablösungen und/oder Wanderungen des Polymergewebes. Bei 15 von 242 Personen (6,5 %) führte dies zu Symptomen [29]. Darüber hinaus wurde in der Studie in neun von 276 Personen (3,3 %) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) im Zusammenhang mit dem Implantat berichtet, jedoch ohne Angabe zu weiteren Details [29]. Insgesamt traten erwünschte Ereignisse mit Bezug zum Eingriff oder zum Implantat in Interventions- und Kontrollgruppe etwa gleich häufig auf (185/267 (69,3 %) versus 179/283 (63,3 %); $p=0,149$) [28-32]. Zu SAEs mit Bezug zum Eingriff oder zum Implantat lagen widersprüchliche Angaben aus den Publikationen zur Studie vor. So wurden in der Publikation Thomé 2018 SAEs mit Bezug zum Eingriff oder zum Implantat bei 21/272 (8 %) versus 45/278 Patientinnen (16 %) berichtet ($p=0,002$) [32], während im Studienreport 47/267 (17,6 %) versus 71/283 (25,1 %) angegeben waren ($p=0,0376$) [29].

**Implantat- oder
Operations-assoziierte
AEs insgesamt:**
kein signifikanter
Unterschied

**Beobachtungsstudien
zu Barricaid®:**
2 Implantat-assoziierte
SAEs

In den beiden Beobachtungsstudien zum Barricaid® Implantat wurde berichtet, dass im Zeitraum von zwei Jahren bei einer von 29 (3,4 %) [33-36] und einer von 43 (2,3 %) StudienteilnehmerInnen [27, 35, 36] zu Implantat-assoziierten SAEs auftraten. In der Studie Vukic 2013 wurde zudem angegeben, dass kein Fall von Wanderung des Implantats auftrat [33-36].

RCT zu Xclose™:
Wundinfektion: 2 vs. 1
Dura-Einriss: 1 vs. 4
Austritt von
Zerebrospinalflüssigkeit:
0 vs. 1

Aus dem RCT zum Xclose™ System wurden alle SAEs berichtet. Darunter fanden sich zwei Wundinfektionen (0,4 %) in der Interventions- und eine Wundinfektion (0,4 %) in der Kontrollgruppe. Darüber hinaus kam es zum Auftreten eines Dura-Einrisses bei einer Person in der Interventionsgruppe (0,2 %) und bei vier Personen in der Kontrollgruppe (1,6 %), sowie zum Austritt von Zerebrospinalflüssigkeit bei einer Person in der Kontrollgruppe (0,4 %) [23]. Zur Gesamtzahl der (schwerwiegenden) unerwünschten Ereignisse in Zusammenhang mit dem Implantat und/oder dem Eingriff fanden sich keine Angaben.

Operations-assoziierte Mortalität

Aus den Angaben in den Publikationen zu den eingeschlossenen Studien zum Barricaid® Implantat geht hervor, dass es weder im RCT noch in den beiden Beobachtungsstudien zu einem Todesfall mit Bezug zum Eingriff kam [28-32].

Im RCT zum Xclose™ System wurde berichtet, dass keine PatientInnen in der Interventionsgruppe und drei PatientInnen in der Kontrollgruppe während des 2-Jahres-Follow-ups verstarben [23]. Es fanden sich jedoch keine Angaben dazu, ob diese Todesfälle in Zusammenhang mit den Interventionen standen.

Barricaid®:
kein Todesfall mit
Bezug zum Eingriff

Xclose™:
3 Todesfälle – Bezug
zum Eingriff unklar

6 Qualität der Evidenz

Die Beurteilung der Qualität der Studien erfolgte durch zwei Wissenschaftler unabhängig voneinander (TS, KH). Differenzen wurden durch Diskussion und Konsensus oder durch die Einbindung einer dritten Person gelöst. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials der identifizierten RCTs erfolgte anhand der Kriterien im Cochrane Handbuch für systematische Reviews [39]. Das Verzerrungspotenzial der unkontrollierten Beobachtungsstudien wurde unter Verwendung der Quality Appraisal Checklist for Case Series Studies des Institute of Health Economics (IHE) bewertet [40].

Das Verzerrungspotenzial für beide RCTs wurde auf Studienebene anhand der Cochrane Risk of Bias Kriterien als hoch eingeschätzt. Wesentliche Gründe für diese Beurteilungen lagen beim RCT zum Barricaid® Implantat (Thomé 2018 [28-32]) in der fehlenden Verblindung der StudienteilnehmerInnen und in der Unklarheit der Verblindung der Endpunkterhebung, was vor allem in Bezug auf subjektive Endpunkte wie Scherzempfinden, körperliche Einschränkungen oder Lebensqualität ein hohes Verzerrungspotenzial in sich birgt. Darüber hinaus wird in der Studie zwar angegeben, dass alle Analysen auf einer modifizierten Intention-to-Treat (ITT) Population beruhen, jedoch werden die Ergebnisse nach zwei Jahren nur für eine verminderte PatientInnenzahl berichtet, da für rund 10 % der StudienteilnehmerInnen die entsprechenden Analysedaten fehlen. Für den RCT Bailey 2013 [23] zum Xclose™ System liegen die Hauptgründe für das hohe Verzerrungspotenzial einerseits darin, dass es aufgrund fehlender Informationen unklar bleibt, ob der Randomisierungs- und Gruppenzuteilungsprozess adäquat erfolgte, und andererseits darin, dass auch in dieser Studie ein großer Teil der StudienteilnehmerInnen (rund 15 %) nicht in die 2-Jahres-Analysen eingeschlossen waren.

Für die zwei unkontrollierten Beobachtungsstudien ergab die Bewertung mittels IHE Checkliste jeweils ein moderates Verzerrungspotenzial. Unklar bleibt hier vor allem, ob die PatientInnen in den Studien konsekutiv eingeschlossen wurden. Zudem sind unerwünschte Ereignisse in beiden Studien nur unvollständig berichtet. Details zu den Bewertungen der einzelnen Studien finden sich im Anhang in Tabelle A-3 bzw. in Tabelle A-4.

Die Gesamtbeurteilung der Evidenz erfolgte nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) Schema [38] 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

Die Anwendung des GRADE-Schemas für die vorliegenden Fragestellungen ist nachfolgend in Tabelle 6-1 und Tabelle 6-2 dargestellt. Insgesamt ist die Evidenzstärke für die Effektivität und Sicherheit des Verschlusses eines Anular-Defekts sowohl mittels Barricaid® Implantat als auch mittels Xclose™-System bei PatientInnen mit Diskektomie aufgrund eines Bandscheibenvorfalles als niedrig zu bewerten.

RoB Bewertung nach Cochrane bzw. IHE

RoB für beide RCTs hoch

**Barricaid®:
Keine Verblindung,
ITT nicht adäquat**

**Xclose™:
Randomisierung und
Gruppenzuteilung
unklar,
ITT nicht adäquat**

RoB für Beobachtungsstudien moderat

Qualität der Evidenz nach GRADE

GRADE Evidenzlevel: niedrig

Tabelle 6-1: Summary of findings table of anular closure with Barricaid®

Outcome	Anticipated absolute effects (95 % CI)		Relative effect (95 % CI)	Number of participants (studies)	Quality	Comments
	Risk with discectomy	Risk with discectomy + Barricaid®				
Efficacy (I vs. C)						
Leg-pain [VAS 0-100] after 2 years	12 (21) points vs. 14 (21) points; p=0.32			504 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Low back-pain [VAS 0-100] after 2 years	18 (23) points vs. 19 (24) points; p=0.54			504 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Disability [ODI 0-100] after 2 years	13 (14) points vs. 14 (15) points; p=0.27			504 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Quality of life [SF-36] after 2 years						
Physical Component Summary	49 (9) points vs. 47 (9) points; p=0.07			504 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Mental Component Summary	52 (10) points vs. 51 (11) points; p=0.23			504 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Safety						
Symptomatic reherniation during 2 years follow-up	253 per 1000	83 per 1000 (53 to 134)	RR 0.33 (0.21 to 0.53)	507 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
	1/68 (1.8 %)			68 (2 observational studies)		
Reoperations (any cause) during 2 years follow-up	162 per 1000	89 per 1000 (55 to 141)	RR 0.55 (0.34 to 0.87)	550 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
	3/72 (4.2 %)			72 (2 observational studies)		
Reoperations (Recurrent herniation) during 2 years follow-up	133 per 1000	52 per 1000 (28 to 93)	RR 0.39 (0.21 to 0.70)	550 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
	1/68 (1.8 %)			68 (2 observational studies)		
Device-related AEs (device integrity) during 2 years follow-up	Overall: 32/242 (13.2 %) Symptomatic: 15/242 (6.5 %)			242 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
	2/72 (2.8 %)			72 (2 observational studies)		
Device- or procedure related AEs during 2 years follow-up	633 per 1000	696 per 1000 (614 to 778)	RR 1.10 (0.97 to 1.23)	550 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Device-or procedure related SAEs during 2 years follow-up	162 per 1000	78 per 1000 (47 to 126)	RR 0.48 (0.29 to 0.78)	550 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Procedure-related mortality	0/272 vs. 0/278			550 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
	0/73			73 (2 observational studies)		

Abbreviations AE: adverse event, CI: confidence interval, ODI: Oswestry disability index, RCT: randomised controlled trial, RoB: risk of bias, RR: risk ratio, SAE: serious adverse event, VAS: visual analogue scale, vs: versus

Tabelle 6-2: Summary of findings table of anular closure with Xclose™

Outcome	Anticipated absolute effects (95 % CI)		Relative effect (95 % CI)	Number of participants (studies)	Quality	Comments
	Risk with discectomy alone	Risk with discectomy + Xclose™				
Efficacy (I vs. C)						
Leg-pain [VAS 0-100] after 2 years	15 (12-17) points vs. 17 (13-21) points; p=ns			628 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Low back-pain [VAS 0-100] after 2 years	22 (20-25) points vs. 23 (19-27) points; p=ns			628 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Disability [ODI 0-100] after 2 years	20.9 (18.6-23.3) points vs. 20.0 (17.1-22.9); p=0.45			628 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Quality of life [SF-12] after 2 years						
Physical Component Summary	46.5 (45.2-47.7) points vs. 46.7 (45.0-48.3) points; p=0.62			628 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Mental Component Summary	No data available					
Safety						
Symptomatic reherniation during 2 years follow-up	96 per 1000	38 per 1000 (21 to 68)	RR 0.39 (0.22 to 0.71)	727 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Reoperations (any cause) during 2 years follow-up	No data available					
Reoperations (Recurrent herniation) during 2 years follow-up	112 per 1000	98 per 1000 (61 to 157)	RR 0.87 (0.54 to 1.40)	615 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW	RoB imprecise data
Device- or procedure related AEs during 2 years follow-up	No data available					
Device-or procedure related SAEs during 2 years follow-up	24 per 1000	6 per 1000 (2 to 25)	RR 0.26 (0.07 to 1.03)	727 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW	RoB very imprecise data
Procedure-related mortality	No data available					

Abbreviations AE: adverse event, CI: confidence interval, ODI: Oswestry disability index, ns: not significant, RCT: randomised controlled trial, RoB: risk of bias, RR: risk ratio, SAE: serious adverse event, VAS: visual analogue scale, vs: versus

7 Diskussion

Bei PatientInnen mit Bandscheibenvorfall und anhaltenden Symptomen trotz längerfristiger konservativer Therapie oder Lähmungserscheinungen an den Gliedmaßen, stellt die Diskektomie eine Behandlungsoption dar, die zu einer raschen Symptomlinderung führen kann. Eine Folge des operativen Eingriffs stellt jedoch ein Defekt im Anulus fibrosus dar, wobei vor allem große Defekte ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten von Bandscheibenvorfällen und damit verbundenen notwendigen Re-Operationen darstellen. Ein Verschluss dieses Anulus-Defekts stellt daher eine potenzielle Intervention zur Verhinderung von Bandscheibenvorfall-Rezidiven dar. Derzeit gibt es dazu in Europa mit dem Barricaid® Implantat ein CE-zertifiziertes System, welches bereits im Bericht 2013 [22] untersucht wurde. Seit diesem Bericht, welcher eine Publikation zu einer prospektiven Beobachtungsstudie [27] einschloss, wurden Ergebnisse zu einem RCT [28-32] sowie zusätzlich zu einer weiteren prospektiven Beobachtungsstudie [33-36] welche das Barricaid® untersuchten publiziert. Darüber hinaus konnte in der Literaturrecherche eine Publikation eines RCTs zu einem weiteren Verschluss-System (Xclose™) für den Anulus-Defekt identifiziert werden [23]. Im vorliegenden Berichts-Update konnten daher Ergebnisse aus vier prospektiven Studien – ein RCT und zwei unkontrollierte Beobachtungsstudien (eine davon war bereits im Bericht 2013 eingeschlossen) mit gesamt 629 PatientInnen zu Barricaid®, ein RCT mit 750 PatientInnen zu Xclose™ – berücksichtigt werden.

Insgesamt erscheint auf Basis des einen vorliegenden RCTs eine Diskektomie mit Barricaid® Implantat im Zeitraum von zwei Jahren gleich wirksam im Hinblick auf Bein- und Kreuzschmerzen, Bewegungseinschränkung und Lebensqualität zu sein, wie eine Diskektomie alleine. Hinsichtlich der Sicherheitsaspekte ergeben sich auf Basis der drei vorliegenden prospektiven Studien – ein RCT, zwei unkontrollierte Beobachtungsstudien – für das Barricaid® Implantat statistisch signifikant weniger symptomatische Bandscheibenvorfallrezidive sowie statistisch signifikant weniger Re-Operationen im Zeitraum von zwei Jahren, bei keinem Unterschied in der Anzahl an unerwünschten Ereignissen in Zusammenhang mit dem Implantat oder dem Eingriff. Im vorliegenden RCT zeigte sich jedoch auch, dass bei rund 2 % der StudienteilnehmerInnen die Barricaid® Implantation nicht erfolgreich war, da kein ausreichender Verschluss des Anulus-Defekts erzielt werden konnte [28-32]. Darüber hinaus kam es bei rund 13 % der PatientInnen im Zeitraum von zwei Jahren zu Problemen mit der Produkt Integrität. Dies waren Ablösungen des Polymergewebes, Brüche des Titan-Ankers und/oder Wanderung des Implantats, was bei etwa 7 % der TeilnehmerInnen zu neuerlichen Schmerzen führte [29]. Im Jahr 2015 wurde vom Hersteller zudem eine Feldsicherheitsmitteilung veröffentlicht, wonach Fehlern im Herstellungsprozess des Applikationsinstruments für das Barricaid® Implantat auftraten, wodurch es in einigen Fällen zu Brüchen des Applikationsinstruments während des Eingriffs kam. Dies kann eine verlängerte Eingriffsdauer oder aber auch ein Verbleiben eines Teils der Führungstange im Patienten, in der Patientin zur Folge haben, was wiederum zu einer Fremdkörperreaktion führen könnte [41].

Im Rahmen des RCTs kam ferner es in der Barricaid®-Gruppe doppelt so häufig zu radiologisch bestätigten Veränderungen an den Wirbelkörperendplatten wie in der Gruppe ohne Barricaid® Implantat (88 % versus 40 %), wobei jedoch die klinische Bedeutung von Endplattenveränderungen bisher

Verschluss des Anulus Defekts soll Re-Herniationen verhindern

2 Verschluss-Systeme: Barricaid® + Xclose™

insgesamt 2 RCTs und 2 Beobachtungsstudien

Barricaid®: gleich wirksam wie Diskektomie alleine und weniger Re-Herniationen bzw. Re-operationen

Probleme mit Produkt Integrität ...

... und vermehrte Endplattenveränderungen

<p>FDA Panel negative Beurteilung wegen Sicherheitsbedenken 2017</p>	<p>unklar ist [29]. Laut Angaben der Studienautoren zeigten sich keine Auswirkungen der vermehrten Veränderungen an den Wirbelkörperendplatten in der Barricaid®-Gruppe auf klinische Endpunkten oder die Funktion des Implantats [29].</p>
<p>2019 FDA Zulassung nach Lieferung weiterer Daten</p>	<p>Im Hinblick auf eine Zulassung im US-amerikanischen sprach das FDA Advisory Panel im Jahr 2017 eine negative Empfehlung für das Barricaid® Implantat aus [42]. Zwar wurde dem Barricaid® Implantat vom Panel grundsätzlich eine positive Wirksamkeit bescheinigt, jedoch führten vor allem die im vorherigen Abschnitt dieses Berichts angeführten Probleme mit Produktintegrität sowie die beobachteten gehäuften Veränderungen der Wirbelkörperendplatten zu einer negativen Bewertung im Hinblick auf die Produktsicherheit [42]. Auf Basis des Berichts des FDA Advisory Panels wurde vom Hersteller ein überarbeiteter Studienbericht mit vollständigen 3-Jahres Ergebnisse des RCTs sowie ausreichenden Ergebnisse zum 4- bzw. 5-Jahres Follow-up übermittelt, welcher die offenen Fragen des Advisory Panels zur Produktsicherheit beantworten konnte [43]. Dies führte letztlich im Februar 2019 zu einer FDA-Zulassung für das Barricaid® Implantat, wobei jedoch die Durchführung einer Post-Marketing Studie gefordert wurde, in welcher die StudienteilnehmerInnen des bereits durchgeführten RCTs für den Zeitraum von 10 Jahren, bei einem Anteil an ausgewerteten PatientInnen von mindestens 85 %, nachbeobachtet werden müssen. Mit dieser Studie soll die nachhaltige und langfristige Sicherheit und Wirksamkeit des Barricaid® Implantats belegt werden [20].</p>
<p>Xclose™: gleich wirksam wie Diskektomie alleine und weniger Re-Herniationen aber kein Unterschied in Re-operationen weitere Sicherheitsaspekte unklar</p>	<p>Ein zweites Produkt, welches zum Verschluss eines Anulus-Defekts untersucht wurde, stellt das Xclose™ System dar. Dieses zeigte sich auf Basis eines RCTs im Vergleich zu einer Diskektomie alleine hinsichtlich Bein- und Rückenschmerzen, Bewegungseinschränkung und Lebensqualität gleich wirksam. Zu den Sicherheitsaspekten des Produkts lagen lediglich Ergebnisse aus demselben RCT zu symptomatischen Bandscheibenvorfallrezidiven und Re-Operationen im Zeitraum von zwei Jahren vor. Hierbei zeigten sich zwar weniger Re-Herniation bei PatientInnen in der Xclose™-Gruppe, jedoch zeigte sich, im Gegensatz zur Studie mit dem Barricaid® Implantat, kein Unterschied bei den Re-Operationen [23]. Zu anderen wesentlichen Sicherheitsparametern wie z. B. unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit dem Produkt, fanden sich in der Studie nur unzureichende Ergebnisse.</p>
<p>FDA Warning letter 2011 wegen missbräuchlicher Verwendung in RCT</p>	<p>In Folge des durchgeführten RCTs und des gleichzeitigen kommerziellen Starts des Xclose™ Systems kam es im Jahr 2010 zu einer Inspektion des Herstellers durch die FDA, welche zu einem „Warning Letter“ wegen missbräuchlicher Verwendung des Produkts sowie fehlender Investigational Device Exemption (IDE) führte, da gemäß FDA die im Jahr 2006 erteilte 510(k) Freigabe nicht die Verwendung zum Verschluss eines Anulus-Defekts nach Diskektomie einschloss. Nachdem es zu keiner Einigung mit der FDA kam, führte dies im Jahr 2014 dazu, dass der Hersteller seinen Betrieb einstellen musste und das Xclose™ System ab diesem Zeitpunkt am Markt nicht mehr erhältlich war [25].</p>
<p>2014 Betrieb eingestellt, Produkt nicht mehr am Markt erhältlich</p>	
<p>Fazit: Insgesamt möglicher Nutzen für ausgewählte PatientInnengruppe</p>	<p>Insgesamt scheint ein Verschluss oder eine Reparatur des Anulus Defekts nach erfolgter Diskektomie zu einer Verbesserung der spezifischen Schmerzen, der Bewegungseinschränkung und der Lebensqualität im gleichen Ausmaß wie die Diskektomie alleine zu führen bei gleichzeitig weniger neuerlichen Bandscheibenvorfällen und weniger Re-Operationen. Diese Ergebnisse deuten auf ein positives Nutzen-Schaden Verhältnis für eine ausgewählte PatientInnengruppe – große Anulus-Defekte und hohes Risiko für Re-Hernia-</p>

tion – hin, was letztlich auch zu einer Zulassung durch die FDA führte. Einschränkend ist jedoch, dass diese Ergebnisse auf wenigen Studien mit hohem Verzerrungspotenzial beruhen. Das Auftreten von Produktdefekten beim Barricaid® Implantat bei 13 % der StudienteilnehmerInnen im Zeitraum von zwei Jahren stellt darüber hinaus einen nicht unwesentlichen Faktor im Hinblick auf die Produktsicherheit dar.

Zudem liegen publizierte Ergebnisse lediglich für einen Follow-Up Zeitraum von zwei Jahren vor, sodass der langfristige Nutzen bzw. Schaden des Verschlusses eines Anulus-Defekts abschließend nicht beurteilt werden kann. In Studienregistern findet sich nur eine registrierte aktuell laufende unkontrollierte Post-Marketing Studie mit 23 PatientInnen in Deutschland und Belgien zum Barricaid® Implantat, deren Fertigstellung im Dezember 2020 geplant ist. Darüber hinaus wurde jedoch von der FDA eine Post-Approval Study mit einem Follow-Up der Studienteilnehmer des RCTs von Thomé 2018 über 10 Jahre gefordert [20], sodass die Beurteilung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit eines Anulus-Verschlusses, im Besonderen mit dem Barricaid® Implantat, voraussichtlich in den nächsten Jahren beantwortet werden kann.

aufgrund weniger Studien und hohem Verzerrungspotenzial Evidenz für verlässliche Beurteilung nicht ausreichend

keine laufenden RCTs, jedoch Post-Approval Study von FDA gefordert

8 Empfehlung

In Tabelle 8-1 ist das Schema dargestellt, auf das sich diese Empfehlungen stützt. Die gewählte Option ist markiert.

Tabelle 8-1: Schema für Empfehlungen zum Verschluss eines Anulus-Defekts nach Diskektomie 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 darauf hin, dass die untersuchte Intervention „Verschluss eines Anulus-Defekts nach Diskektomie“ gleich wirksam und tendenziell sicherer im Hinblick auf das Auftreten von Bandscheibenrezidiven und notwendigen Re-Operationen ist als die Vergleichsintervention einer Diskektomie alleine. Die vorhandene Evidenz weist jedoch auch auf eine unklare Sicherheit aufgrund unerwünschten Ereignissen im Zusammenhang mit den Produkt Barricaid® hin. Darüber hinaus ist die derzeit verfügbare Evidenz aufgrund der geringen Anzahl an Studien und des erhöhten Verzerrungspotenzials dieser Studien insgesamt nicht ausreichend valide, um eine verlässliche Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit vorzunehmen. Für das Xclose™ System zum Verschluss eines Anulus-Defekts entfällt eine Empfehlung, da das System seit 2014 nicht mehr am Markt erhältlich ist.

In den Studienregistern ClinicalTrials.gov und WHO-ICTRP konnte derzeit kein laufender RCT und nur eine laufende unkontrollierte Studie zum Verschluss eines Anulus Defekts nach Diskektomie identifiziert werden:

- ✳ **NCT03366779:** *Deutschland/Belgien; Interventionsstudie ohne Kontrollgruppe, multizentrisch; Phase IV; Implantation eines 6 mm Barricaid® Anular Colure Device zur Behandlung von radikulären Schmerzen aufgrund eines lumbalen Bandscheibenvorfalles; 23 PatientInnen; geplante Fertigstellung Dezember 2020; derzeit laufend*
Primärer Endpunkt: Produktstabilität im Zeitraum von 3 Monaten
Sekundäre Endpunkte: Kombiniertes Endpunkt aus Produktzustand, Re-Operationen und Langzeit-Performance nach 24 Monaten; Beinschmerzen (VAS) nach 24 Monaten; Rückenschmerzen (VAS) nach 24 Monaten; Körperliche Einschränkungen (ODI) nach 24 Monaten

Eine neuerliche Evaluierung der Intervention „Verschluss eines Anulus Defekts nach Diskektomie“ wird ab dem Jahr 2025 empfohlen, wenn davon ausgegangen werden kann, dass 10-Jahres Ergebnisse aus der von der FDA geforderten Post-Approval Study vorliegen.

Barricaid®:
Aufnahme in Leistungskatalog derzeit nicht empfohlen

Xclose™:
Empfehlung entfällt, da das System nicht mehr am Markt erhältlich

kein laufender RCT, 1 laufende Beobachtungsstudie

Re-Evaluierung ab 2025

9 References

- [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; 31 (23): 2724-7.
- [3] Gibson JN, Waddell G. Surgical interventions for lumbar disc prolapse: updated Cochrane Review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007; 32 (16): 1735-47.
- [4] 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; 25 (12): 1509-14.
- [5] 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; 20 (1): 11-9.
- [6] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Interventional procedure overview of insertion of an annular disc implant at lumbar discectomy (IP 956)*. 03.2014; [cited 02.02.2019] Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg506/evidence/overview-pdf-497307565>.
- [7] Deutschen Gesellschaft für Neurologie. *Lumbale Radikulopathie – S2k Leitlinie*. 11.01.2018; [cited 26.02.2019] Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/030-058I_S2k_Lumbale_Radikulopathie_2018-04.pdf.
- [8] Pschyrembel Online. *Bandscheibe*. 12.2016; [cited 26.02.2019] Available from: <https://www.pschyrembel.de/Bandscheibe/Ko3E7/doc/>.
- [9] Fekete TF, Haschtmann D, Kleinstuck FS, et al. What level of pain are patients happy to live with after surgery for lumbar degenerative disorders? *Spine J*. 2016; 16 (4 Suppl): S12-8.
- [10] McGirt MJ, Eustacchio S, Varga P, et al. A prospective cohort study of close interval computed tomography and magnetic resonance imaging after primary lumbar discectomy: factors associated with recurrent disc herniation and disc height loss. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009; 34 (19): 2044-51.
- [11] Ambrossi GL, McGirt MJ, Sciubba DM, et al. Recurrent lumbar disc herniation after single-level lumbar discectomy: incidence and health care cost analysis. *Neurosurgery*. 2009; 65 (3): 574-8; discussion 8.
- [12] Carragee EJ, Spinnickie AO, Alamin TF, et al. A prospective controlled study of limited versus subtotal posterior discectomy: short-term outcomes in patients with herniated lumbar intervertebral discs and large posterior annular defect. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006; 31 (6): 653-7.
- [13] Virk SS, Diwan A, Phillips FM, et al. What is the Rate of Revision Discectomies After Primary Discectomy on a National Scale? *Clin Orthop Relat Res*. 2017; 475 (11): 2752-62.
- [14] Aizawa T, Ozawa H, Kusakabe T, et al. Reoperation for recurrent lumbar disc herniation: a study over a 20-year period in a Japanese population. *J Orthop Sci*. 2012; 17 (2): 107-13.
- [15] Lebow RL, Adogwa O, Parker SL, et al. Asymptomatic same-site recurrent disc herniation after lumbar discectomy: results of a prospective longitudinal study with 2-year serial imaging. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011; 36 (25): 2147-51.
- [16] Swartz KR, Trost GR. Recurrent lumbar disc herniation. *Neurosurg Focus*. 2003; 15: 1-4
- [17] Miller LE, McGirt MJ, Garfin SR, et al. Association of Annular Defect Width After Lumbar Discectomy With Risk of Symptom Recurrence and Reoperation: Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2018; 43 (5): E308-E15.
- [18] McGirt MJ, Ambrossi GL, Dato G, et al. Recurrent disc herniation and long-term back pain after primary lumbar discectomy: review of outcomes reported for limited versus aggressive disc removal. *Neurosurgery*. 2009; 64 (2): 338-44; discussion 44-5.
- [19] Mastrorardi L, Puzilli F. Packing of intervertebral spaces with oxidized regenerated cellulose to prevent the recurrence of lumbar disc herniation. *Neurosurgery*. 2003; 52 (5): 1106-9; discussion 9-10.

- [20] US Food and Drug Administration (FDA). Barricaid Anular Closure Device – Premarket approval application letter. Washington, DC 02.2019.
- [21] Intrinsic Therapeutics Inc. *Barricaid – Anular Closure*. 02.2019; [cited 26.02.2019] Available from: <https://www.barricaid.com/en/medical-professionals/>.
- [22] Zechmeister-Koss I, Nachtnebel A. [Implantation of a lumbar artificial endoprosthesis (anuloplasty/anular repair device)]. Vienna: Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA); 2013.
- [23] Bailey A, Araghi A, Blumenthal S, et al. Prospective, multicenter, randomized, controlled study of anular repair in lumbar discectomy: two-year follow-up.[Erratum appears in Spine (Phila Pa 1976). 2013 Aug 1;38(17):1527]. *Spine*. 2013; 38 (14): 1161-9.
- [24] Anulex Technologies. *Xclose Tissue Repair system* 2007; [cited 26.02.2019] Available from: http://www.tailwindmedicalsolutions.com/assets/xclose_brochure-22.pdf.
- [25] Young R, Romero T. Anulex Died, But There’s More to the Story. *Orthopedics this Week*. 2018; 14 (18): 4-7.
- [26] Anchor Orthopedics. *AnchorKnot® Tissue Approximation Kit*. 2018; [cited 26.02.2019] Available from: <http://anchorortho.com/technology/>.
- [27] Lequin MB, Barth M, Thome C, et al. Primary limited lumbar discectomy with an annulus closure device: one-year clinical and radiographic results from a prospective, multi-center study. *Korean Journal of Spine*. 2012; 9 (4): 340-7.
- [28] Barth M, Weiß C, Bouma GJ, et al. Endplate changes after lumbar discectomy with and without implantation of an annular closure device. *Acta Neurochirurgica*. 2018; 160 (4): 855-62.
- [29] Intrinsic Therapeutics Inc. *Barricaid Anular Closure Device – Sponsor’s Executive Summary for the Orthopaedic and Rehabilitation Devices Panel of the Medical Devices Advisory Committee (P160050)*. 12.12.2017; [cited 02.02.2019] Available from: <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/OrthopaedicandRehabilitationDevicesPanel/UCM588141.pdf>.
- [30] Klassen PD, Bernstein DT, Köhler HP, et al. Bone-anchored annular closure following lumbar discectomy reduces risk of complications and reoperations within 90 days of discharge. *Journal of Pain Research*. 2017; 10: 2047-55.
- [31] Klassen PD, Hes R, Bouma G, et al. A multicenter, prospective, randomized study protocol to demonstrate the superiority of a bone-anchored prosthesis for anular closure used in conjunction with limited discectomy to limited discectomy alone for primary lumbar disc herniation *International Journal of Clinical Trials* 2016; 3 (3): 120-31.
- [32] Thomé C, Klassen PD, Bouma GJ, et al. Annular closure in lumbar microdiscectomy for prevention of reherniation: a randomized clinical trial. *Spine Journal*. 2018; 18 (12): 2278-87.
- [33] Parker SL, Grahovac G, Vukas D, et al. Effect of an Annular Closure Device (Barricaid) on Same-Level Recurrent Disk Herniation and Disk Height Loss After Primary Lumbar Discectomy: Two-year Results of a Multicenter Prospective Cohort Study. *Clinical Spine Surgery: A Spine Publication*. 2016; 29 (10): 454-60.
- [34] Vukas D, Ledic D, Grahovac G, et al. Clinical outcomes in patients after lumbar disk surgery with annular reinforcement device: two-year follow up. *Acta Clinica Croatica*. 2013; 52 (1): 87-91.
- [35] Bouma GJ, Barth M, Ledic D, et al. The high-risk discectomy patient: prevention of reherniation in patients with large anular defects using an anular closure device. *European Spine Journal*. 2013; 22 (5): 1030-6.
- [36] Ledic D, Vukas D, Grahovac G, et al. Effect of anular closure on disk height maintenance and reoperated recurrent herniation following lumbar discectomy: two-year data. *Journal of Neurological Surgery*. 2015; 76 (3): 211-8.
- [37] Choy WJ, Phan K, Diwan AD, et al. Annular closure device for disc herniation: meta-analysis of clinical outcome and complications. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018; 19 (1): 290.
- [38] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64 (4): 383-94.

References

- [39] Higgins JPT, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [update March 2011].
- [40] Moga C, Guo B, Schopflocher D, et al. *Development of a quality appraisal tool for case series studies using a modified Delphi technique – Edmonton: Institute of Health Economics*. 2012; [cited 01.03.2018] Available from: <http://www.ihe.ca/advanced-search/development-of-a-quality-appraisal-tool-for-case-series-studies-using-a-modified-delphi-technique>.
- [41] Intrinsic Therapeutics Inc. *Wichtige Feldsicherheitsmitteilung – Barricaid® Applikationsinstrument* 06.01.2015; [cited 01.03.2019] Available from: https://fsca.swissmedic.ch/mep/api/publications/Vk_20150113_04/documents/o.
- [42] Densford F. *FDA panel votes against recommending Intrinsic Therapeutics' Barricaid spinal prosthesis* 2017; [cited 26.02.2019] Available from: <https://www.massdevice.com/fda-panel-votes-recommending-intrinsic-therapeutics-barricaid-spinal-prosthesis/>.
- [43] US Food and Drug Administration (FDA). *Barricaid Anular Closure Device – Summary of Safety and Effectiveness Data (SSED)*. 08.02.2019; [cited 26.02.2019] Available from: http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160050B.pdf.
- [44] Gartlehner G. *Internes Manual. Abläufe und Methoden. Teil 2 (2. Aufl.)* 2009.
- [45] EUnetHTA Joint Action 2 WP. *Levels of evidence: Internal validity (of randomized controlled trials)*. 2013; [cited 02.02.2019] Available from: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/16_WP7-SG3-GL-int_val_RCTs_amend2015.pdf.
- [46] EUnetHTA Joint Action 2 WP. *Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions*. 2015; [cited 02.02.2019] Available from: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Internal-validity-of-non-randomised-studies-NRS-on-interventions_Guideline_Final-Jul-2015.pdf.

Appendix

Evidence tables of individual studies included for clinical effectiveness and safety

Table A-1: Anular Closure Device: Results from randomised controlled trials

Author, year	Thomé 2018 [28-32]	Bailey 2013 [23]
Study identifier	NCT01283438	NCT00760799
Country	Europe (Germany, the Netherlands, France, Austria, and Switzerland)	USA
Sponsor	Intrinsic Therapeutics	Anulex Technologies
Intervention/Product	Bone-anchored prosthesis for anular closure after limited posterior discectomy/Barricaid®	Repair to the anulus fibrosus of the intervertebral disc after discectomy/Xclose™
Comparator	Limited posterior discectomy alone	Discectomy without alulus repair
Study design	Multicenter, open-label RCT, superiority design	Multicenter, single-blind (participants) RCT, design unknown
Number of pts	554 (276 vs 278)	750 (500 vs 250)
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> ✳ age 21 to 75 years and skeletally mature; ✳ posterior or posterolateral disc herniations at one level between L1 and S1 with confirmation of neural compression using MRI. ✳ at least six weeks of failed, conservative treatment prior to surgery, including physical therapy, use of anti-inflammatory medications at maximum-specified dosage, and/or administration of epidural/facet injections; ✳ minimum posterior disc height of 5 mm at the index level; ✳ radiculopathy (with or without back pain) with positive straight leg raise (0-60 degrees) (L4/5, L5/S1) or femoral stretch test (L1/2, L2/3, L3/4 only); ✳ Oswestry Disability Index (ODI) score of at least 40/100 at baseline; ✳ Visual analog scale (VAS) leg pain (one or both legs) score of at least 40/100 at baseline 	<ul style="list-style-type: none"> ✳ age 18 years or older; ✳ candidate for a one or two level discectomy; ✳ positive imaging evidence of intervertebral disc herniation at location corresponding to patient's radicular signs or symptoms ✳ anular tear or slit incision and additionally deemed to include sufficient tissue for tissue reapproximation ✳ Persistent and predominant radicular pain ✳ VAS leg pain score > 40/100 ✳ Leg pain unresponsive to conservative treatment (physical therapy and non-steroidal anti-inflammatory medical therapy) for 6 or more weeks; exception, individuals suffering from acute and uncontrollable severe leg pain
Age of patients; yrs (SD)	43 (11) vs 44 (10)	42.4 (11.3) vs 41.9 (11.6)
Male sex; n (%)	156 (57) vs 171 (62)	284 (59) vs 140 (56)
VAS leg pain at baseline; score (SD)	81 (15) vs 51 (15)	78 (77-80) vs 80 (78-82)
VAS back pain at baseline; score (SD)	57 (30) vs 56 (31)	49 (46-51) vs 48 (45-52)
ODI at baseline; score (SD)	59 (12) vs 58 (14)	58.8 (57.4-60.1) vs 58.1 (56.5-59.8)
Index level		
L2-L3	2 (1) vs 1 (<1)	59 (6) vs 19 (7)
L3-L4	8 (3) vs 5 (2)	
L4-L5	123 (45) vs 101 (36)	193 (39) vs 98 (37)
L5-S1	139 (51) vs 171 (62)	275 (55) vs 147 (56)
Disc height; mm (SD)	8.9 (2.1) vs 8.9 (2.2)	nr
Extrusion/Sequestration; n (%)	201 (74) vs 201 (72)	nr
Follow-up; months	24 months	24 months

Author, year	Thomé 2018 [28-32]	Bailey 2013 [23]
Loss to follow-up; n (%)	24 (8.7) vs 26 (9.1)	90 (18) vs 32 (13)
EFFECTIVENESS	N = 252 vs 252	N = 410 vs 218
Treatment success, n (%) ^a	After 2 years: 68/245 (27.8) vs 47/259 (19.1); p=0.01	nr
Disease-specific pain		
VAS leg pain; score (SD)	After 2 years: 12 (21) vs 14 (21); p=0.32	After 2 years: 15 (12-17) vs 17 (13-21); p=ns
VAS back pain; score (SD)	After 2 years: 18 (23) vs 19 (24); p=0.54	After 2 years: 22 (20-25) vs 23 (19-27); p=ns
Disability (ODI); score (SD)	After 2 years: 13 (14) vs 14 (15); p=0.27	After 2 years: 20.9 (18.6-23.3) vs 20.0 (17.1-22.9); p=0.45
Health-related quality of life		
Physical Component Summary; score (SD)	After 2 years: SF-36: 49 (9) vs 47 (9); p=0.07	After 2 years: SF-12: 46.5 (45.2-47.7) vs 46.7 (45.0-48.3); p=0.62
Mental Component Summary; score (SD)	After 2 years: SF-36: 52 (10) vs 51 (11); p=0.23	nr
Patient satisfaction	nr	nr
Return to work	nr	nr
SAFETY		
Reherniation, n (%)	Overall: 118/240 (49.2) vs 179/256 (69.9); p<0.001 Symptomatic: 31/250 (12) vs 65/257 (25); p<0.001	Overall: nr Symptomatic: 18/478 (3.8) vs 24/249(9.6); p=0.002 ^b
Reoperation, n (%)	Recurrent herniation: 14/272 (5) vs 37/278 (13); p=0.001 Any cause: 24/272 (9) vs 45/278 (16); p=0.01	Recurrent herniation: 39/401 (9.7) vs 24/214 (11.2); p=0.562 Any cause: nr
Neurological complications, n (%)	5/252 (2) vs 12/251 (5); p=0.09 ^c	nr
Device-related AEs, n (%)	185/267 (69.3) vs 179/283 (63.3); p=0.149 ^{d,e}	nr
Device-related SAEs, n (%)	9/276 (3.3) vs na; p=na 21/272 (8) vs 45/278 (16); p=0.002 ^{f,g}	Dural tear: 1/478 (0.2) vs 4/249 (1.6); p=0.0448 ^f Spinal fluid leak: 0/478 (0) vs 1/249 (0.4); p=0.3425 ^f Wound infection: 2/478 (0.4) vs 1/249 (0.4); p=0.4451 ^f
Device integrity ^h , n (%)	Overall: 32/242 (13.2) Symptomatic: 15/242 (6.5)	nr
Endplate changes, n (%)	235/267 (88) vs 113/283 (39.9) ^e	nr
Procedure-related mortality, n (%)	0 vs 0	nr

Comments:

^a composite endpoint: patients have to success in every one of the following components: 20-point improvement VAS leg, 15-point improvement ODI, no deterioration of neurological status, no spontaneous fusion, maintenance of disc height, no index level reherniation, no re-operation at index level, device integrity and no implant migration

^b results published in Choy 2018 [37]

^c neurologic function decline

^d device- or procedure-related AEs

^e as-treated population

^f device- or procedure-related SAEs

^g conflicting results between publication [32] and study report [29];
results from study report: 47/267 (17.6) vs 71/283 (25.1); p=0.0376

^h i.e. device fracture, device migration and/or mesh detachment

Abbreviations: AE: adverse event, MRI: magnetic resonance imaging, ODI: Oswestry disability index, na: not applicable, nr: not reported, ns: not significant, RCT: randomised controlled trial, SAE: serious adverse event, SD: standard deviation, VAS: visual analogue scale, vs: versus, yrs: years

Tabelle A-2: Anular Closure Device: Results from observational studies

Author, year	Vukas 2013 [33-36]	Lequin 2012 [27, 35, 36] ^a
Study identifier	-	NCT01534065
Country	Croatia	Netherlands/Germany
Sponsor	Intrinsic Therapeutics	Intrinsic Therapeutics
Intervention/Product	Implantation of the annular closure at the completion of the discectomy/Barricaid [®]	Implantation of the annular closure at the completion of the discectomy/Barricaid [®]
Comparator	Historical control: discectomy without any form of annular closure (retrospective analysis)	none
Study design	Multi-center prospective single-arm study with historical control	Multi-center prospective single-arm study
Number of pts	30 vs 72	45
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> * age 18 to 70 years * disc herniation localizing to radicular symptoms with confirmation using MRI * at least six weeks of failed, conservative treatment prior to surgery or neurological deficit * ODI > 40/100 * VAS leg pain > 40/100 	<ul style="list-style-type: none"> * age 18 to 75 years * posterior or posterolateral disc herniations at one or two levels between L1 and S1 with radiographic confirmation of neural compression using CT and/or MRI * at least six weeks of failed, conservative treatment prior to surgery, including physical therapy, use of anti-inflammatory medications at maximum-specified dosage, and/or administration of epidural/facet injections * minimum posterior disc height of 3 mm at the index level; * ODI > 40/100 * VAS leg pain > 40/100
Age of patients; yrs (SD)	38.3 (9.5) vs 40.6 (nr)	42.3 (11.4)
Male sex; n (%)	16 (53) vs 49 (68)	24 (53)
VAS leg pain at baseline; score (SD)	79.8 (12.8) vs 58.8 (26.7); p=0.0001	81.7 (13.2)
VAS back pain at baseline; score (SD)	66.3 (16.6) vs 43.1 (24.2); p<0.0001	57.8 (27.9)
ODI at baseline; score (SD)	62.7 (13.7) vs 49.4 (18.3); p=0.0004	60.3 (12.7)
Index level		
L2-L3	0 (0) vs nr	0 (0)
L3-L4	0 (0) vs nr	2 (4)
L4-L5	19 (64) vs nr	22 (49)
L5-S1	12 (36) vs nr	21 (47)
Disc height; mm (SD)	8.6 (1.7) vs nr	8.0 (1.9)
Extrusion/Sequestration; n (%)	nr	
Follow-up; months	24 months	24 months
Loss to follow-up; n (%)	1 (3.3)	6 (13.3)
EFFECTIVENESS		
Disease-specific pain		-
VAS leg pain; score (SD)	After 2 years: 8.9 (20.1) vs 21.2 (23.1); p=0.0046	-
VAS back pain; score (SD)	After 2 years: 10.5 (19.5) vs 19.1 (21.9); p=0.2725	-

Author, year	Vukas 2013 [33-36]	Lequin 2012 [27, 35, 36] ^a
Disability (ODI); score (SD)	After 2 years: 11.6 (10.4) vs 19.8 (17.1); p=0.0763	-
Health-related quality of life	nr	-
SF-36 Physical Component Summary; score (SD)		
SF-36 Mental Component Summary; score (SD)		
Patient satisfaction	nr	-
Return to work	nr	-
SAFETY		
Reherniation, n (%)	Overall: nr Symptomatic: 0/29 (0) vs 5/72 (6.9); p=nr	Overall: nr Symptomatic: 1/39 (2.6)
Reoperation, n (%)	Recurrent herniation: 0/29 (0) vs 5/72 (6.9); p=nr Any cause: 1/29 (3.4)	Recurrent herniation: 1/39 (2.6) Any cause: 2/43 (4.7)
Neurological complications, n (%)	nr	nr
Device-related AEs, n (%)	nr	nr
Device-related SAEs, n (%)	1/29 (3.4) ^b	1/43 (2.3) ^a
Device migration, n (%)	0/29 (0)	nr
Endplate changes, n (%)	nr	nr
Procedure-related mortality, n (%)	0/30 (0)	0/43 (0)

Comments:

^a one publication [27] of this observational study was already included in report 2013 [22]

^b mesh dislocation

Abbreviations AE: adverse event, CT: computer tomography, MRI: magnetic resonance imaging, ODI: Oswestry disability index, nr: not reported, SAE: serious adverse event, SD: standard deviation, VAS: visual analogue scale, vs: versus, yrs: years

Risk of bias tables and GRADE evidence profile

Internal validity of the included studies was judged by two independent researchers. In case of disagreement a third researcher was involved to solve the differences. A more detailed description of the criteria used to assess the internal validity of the individual study designs can be found in the Internal Manual of the LBI-HTA [44] and in the Guidelines of EUnetHTA [45, 46].

Tabelle A-3: Risk of bias – study level (randomised studies), see [45]

Trial	Adequate generation of randomisation sequence	Adequate allocation concealment	Blinding		Selective outcome reporting unlikely	No other aspects which increase the risk of bias	Risk of bias – study level
			Patient	Treating Physician			
Thomé 2018 [28-32]	Yes	Yes	No ^a	No	Yes	No ^b	High
Bailey 2013 [23]	Unclear	Unclear	Yes	No	Unclear ^c	No ^d	High

^a *investigational sites in the Netherlands did blind subjects to their treatment arm as part of a single-blind cohort (single blind subgroup). The investigators agree not to disclose randomization determination to the subject until completion of the study or subject withdrawal unless an emergency un-blinding is necessary.*

^b *unclear blinding of outcome assessment. Blinding of study personal except surgeons and blinding of participants would, in principal, have been possible. Sponsor was responsible for data management. Study was sponsored by manufacturer of investigated device. Second co-primary endpoint consist of many single endpoints. Secondary endpoint without imaging findings was introduced post hoc. Unclear if interim analyses were blinded. 8.7% and 9.3% in the intervention group and control group respectively were lost to follow up at 2 years. The authors state, that all efficacy analyses were conducted in the modified intention-to-treat population (all participants randomised to the device minus four in whom an implantation was not attempted after all and all participants in the control group) n = 272 in the intervention group and n = 278 in the control group. However in table 2 they present an analysis for the primary outcome for n = 250 in the intervention group and n = 257 in the control group. Only 252 participants from each comparison group are included in the analyses of visual analog scale for pain, Oswestry Disability Index and other outcomes.*

^c *unclear if subgroup analysis: patients with predominant leg pain was prespecified.*

^d *no power calculation presented. Efficacy analyses were not done by the intention to treat principle (22 patients (4.4%) randomised to Xclose™ in whom the procedure was not done because of insufficient annular strength were not included in the efficacy analyses). Unclear blinding of outcome assessment. At two years 401 of 500/478 patients in the intervention group (80.1% of patients randomised to Xclose™ – 83.9% of patients randomised to Xclose™ and treated) and 214 of 250 (85%) were included in the analyses of the primary endpoint (reherniation surgery).*

Tabelle A-4: Risk of bias – study level (case series), see [40]

Study reference/ID	Vukas 2013 [33-36]	Lequin 2012 [27, 35, 36] ^a
Study objective		
1. Was the hypothesis/aim/objective of the study clearly stated?	Yes	Yes
Study design		
2. Was the study conducted prospectively?	Yes	Yes
3. Were the cases collected in more than one centre?	Yes	Yes
4. Were patients recruited consecutively?	Unclear	Unclear
Study population		
5. Were the characteristics of the patients included in the study described?	Yes	Yes
6. Were the eligibility criteria (i.e. inclusion and exclusion criteria) for entry into the study clearly stated?	Yes	Yes
7. Did patients enter the study at a similar point in the disease?	Yes	Yes
Intervention and co-intervention		
8. Was the intervention of interest clearly described?	Yes	Yes
9. Were additional interventions (co-interventions) clearly described?	Partial	Partial
Outcome measures		
10. Were relevant outcome measures established a priori?	Yes	Yes
11. Were outcome assessors blinded to the intervention that patients received?	No	No
12. Were the relevant outcomes measured using appropriate objective/subjective methods?	Yes	Yes
13. Were the relevant outcome measures made before and after the intervention?	Yes	Yes
Statistical Analysis		
14. Were the statistical tests used to assess the relevant outcomes appropriate?	Yes	Yes
Results and Conclusions		
15. Was follow-up long enough for important events and outcomes to occur?	No	No
16. Were losses to follow-up reported?	Yes	Yes
17. Did the study provided estimates of random variability in the data analysis of relevant outcomes?	Yes	Yes
18. Were the adverse events reported?	Partial	Partial
19. Were the conclusions of the study supported by results?	Yes	Yes/
Competing interests and sources of support		
20. Were both competing interests and sources of support for the study reported?	No	Yes
Overall Risk of bias	Moderate	Moderate

^a one publication [27] of this observational study was already included in report 2013 [22]

Tabelle A-5: Evidence profile: efficacy and safety of anular closure with Barricaid®

Quality assessment							Summary of findings				
							Number of patients		Effect		Quality
Number of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Impression	Other considerations	Discectomy + Barricaid®	Discectomy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Leg-pain [VAS 0-100] after 2 years											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	252	252	-	12 (21) points vs. 14 (21) points; p=0.32 ^c	Low
Low back-pain [VAS 0-100] after 2 years											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	252	252	-	18 (23) points vs. 19 (24) points; p=0.54 ^c	Low
Disability [ODI 0-100] after 2 years											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	252	252	-	13 (14) points vs. 14 (15) points; p=0.27 ^c	Low
Quality of life [SF-36] – Physical Component Summary after 2 years											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	252	252	-	49 (9) points vs. 47 (9) points; p=0.07 ^c	Low
Quality of life [SF-36] – Mental Component Summary after 2 years											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	252	252	-	52 (10) points vs. 51 (11) points; p=0.23 ^c	Low
Symptomatic reherniation during 2 years follow-up											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	31/250 (12.4%)	65/257 (25.3%)	RR 0.33 (0.21 to 0.53)	169 fewer per 1000 (from 200 fewer to 119 fewer)	Low
2	Observational study	Serious ^d	Not serious	Not serious	Serious ^e	None	1/68 (1.8%)	-	-	-	Low
Reoperations (any cause) during 2 years follow-up											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	24/272 (8.8%)	45/278 (16.2%)	RR 0.55 (0.34 to 0.87)	73 fewer per 1000 (from 107 fewer to 21 fewer)	Low
2	Observational study	Serious ^c	Not serious	Not serious	Serious ^e	None	3/72 (4.2%)	-	-	-	Low
Reoperations (Recurrent herniation) during 2 years follow-up											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	14/272 (5.1%)	37/278 (13.3%)	RR 0.39 (0.21 to 0.70)	81 fewer per 1000 (from 105 fewer to 40 fewer)	Low

Quality assessment							Summary of findings				
							Number of patients		Effect		Quality
Number of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Impression	Other considerations	Dissectomy + Barricaid®	Dissectomy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
2	Observational study	Serious ^d	Not serious	Not serious	Serious ^e	None	1/68 (1.8%)	-	-	-	Low
Device-related AEs (device integrity) during 2 years follow-up											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	32/242 (13.2%)	-	-	-	Low
2	Observational study	Serious ^d	Not serious	Not serious	Serious ^e	None	2/72 (2.8%)	-	-	-	Low
Device- or procedure related AEs during 2 years follow-up											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	185/267 (69.3%)	179/283 (63.3%)	RR 1.10 (0.97 to 1.23)	63 more per 1000 (from 19 fewer to 145 more)	Low
Device-or procedure related SAEs during 2 years follow-up											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	21/272 (7.7%)	45/278 (16.2%)	RR 0.48 (0.29 to 0.78)	84 fewer per 1000 (from 115 fewer to 36 fewer)	Low
Procedure-related mortality											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	0/272 (0%)	0/278 (0%)	-	-	Low
2	Observational study	Serious ^d	Not serious	Not serious	Serious ^e	None	0/73 (0%)	-	-	-	Low

Comments:^a RCT with high risk of bias^b only 1 trial^c mean (SD)^d observational studies with moderate risk of bias^e very low number of participants**Nomenclature for GRADE table:**

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)

Abbreviations AE: adverse events, CI: confidence interval, RR: risk ratio, SAE: serious adverse events, SD: standard deviation

Tabelle A-6: Evidence profile: efficacy and safety of anular closure with Xclose™

Quality assessment							Summary of findings				
Number of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Impression	Other considerations	Number of patients		Effect		Quality
							Discectomy + Xclose™	Discectomy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	
Leg-pain [VAS 0-100] after 2 years											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	410	218	-	15 (12-17) points vs. 17 (13-21) points; p=ns ^c	Low
Low back-pain [VAS 0-100] after 2 years											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	410	218	-	22 (20-25) points vs. 23 (19-27) points; p=ns ^c	Low
Disability [ODI 0-100] after 2 years											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	410	218	-	20.9 (18.6-23.3) points vs. 20.0 (17.1-22.9); p=0.45 ^c	Low
Quality of life [SF-12] – Physical Component Summary after 2 years											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	410	218	-	46.5 (45.2-47.7) points vs. 46.7 (45.0-48.3) points; p=0.62 ^c	Low
Symptomatic reherniation during 2 years follow-up											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	18/478 (3.8%)	24/249 (9.6%)	RR 0.39 (0.22 to 0.71)	59 fewer per 1000 (from 75 fewer to 28 fewer)	Low
Reoperations (Recurrent herniation) during 2 years follow-up											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Serious ^b	None	39/401 (9.7%)	24/214 (11.2%)	RR 0.87 (0.54 to 1.40)	15 fewer per 1000 (from 52 fewer to 45 more)	Low
Device-or procedure related SAEs during 2 years follow-up											
1	Randomised trial	Serious ^a	Not serious	Not serious	Very serious ^d	None	3/478 (0.6%)	6/249 (2.4%)	RR 0.26 (0.07 to 1.03)	18 fewer per 1000 (from 22 fewer to 1 more)	Very low

Comments:^a RCT with high risk of bias^b only 1 trial^c mean (95% CI)^d very sparse data**Nomenclature for GRADE table:**

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)

Abbreviations AE: adverse events, CI: confidence interval, ns: not significant, RR: risk ratio, SAE: serious adverse events,

Applicability table

Tabelle A-7: Summary table characterising the applicability of a body of studies

Domain	Description of applicability of evidence
Population	The study participants had radiologic confirmed disc herniations at one level between L1 and S1 and signs or symptoms for radiculopathy. All participants had to have a VAS leg pain score of at least 40 out of 100 points at study entry. To be included in the Barricaid® studies patients had to at least six weeks of conservative was mandatory.
Intervention	In the studies the intervention was the closure of an annular defect after discectomy with either the Barricaid® implant or the Xclose™ device. The Barricaid® implant might also be used in Austria. The Xclose™ device is currently not available on the market.
Comparators	Limited discectomy alone without closure of an annular defect, which corresponds to standard surgical therapy for herniated discs.
Outcomes	The main effectiveness outcomes reported in the RCTs were a patient reported severity of leg- and backpain, disability and quality of life. For safety, the main reported outcomes were recurrent herniations, reoperations and device or procedure related SAEs. All outcomes are clinically relevant.
Setting	In all studies, the intervention was performed in a clinical setting, corresponding to the utilisation setting in Austria. All studies investigating the Barricaid® device were led in Europe, the RCT for the Xclose™ device was led in the USA. No applicability issues are expected from the geographical setting.

List of ongoing randomised controlled trials

No ongoing RCTs identified.

Literature search strategies

Search strategy for Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) <1946 to December Week 2 2018>, Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <December 20, 2018>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 20, 2018>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <December 20, 2018>

Search Strategy:

1	exp Intervertebral Disc Displacement/(17839)
2	(hernia* adj disc*).mp. (1686)
3	(hernia* adj disk*).mp. (518)
4	lumbar disc prolapse*.mp. (217)
5	lumbar disk prolapse*.mp. (84)
6	exp Lumbar Vertebrae/(48557)
7	exp Prolapse/or prolapse*.mp. (30258)
8	6 and 7 (671)
9	(lumbar adj5 (prolapse* or hernia*)).mp. (6155)
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8 or 9 (20384)
11	(lumbar adj5 (endoprosthe* or endo-prosthe* or endo?prosthe*)).mp. (5)
12	(an?ul* adj5 (endo?prosthe* or endo-prosthe* or endo*prosthe*)).mp. (2)
13	an?ulus fibrosus.mp. (1945)
14	(an?ul* adj closing*).mp. (3)
15	(an?ul* adj closure*).mp. (45)
16	(an?ul* adj repair*).mp. (96)
17	(an?ul* adj5 (repair* or closure* or closing*)).mp. (1156)
18	ACD*.mp. (7128)
19	an?uloplast*.mp. (4560)
20	Barricaid*.mp. (26)
21	Intrinsic Therapeutic*.mp. (38)
22	Xclose*.mp. (3)
23	X-Close*.mp. (24)
24	Anulex*.mp. (3)
25	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 23 (14110)
26	10 and 25 (571)
27	limit 26 to ed=20121204-20181221 (154)

Search strategy for Embase

Embase

Session Results

No.	Query
#1.	'lumbar disk hernia'/exp
#2.	'lumbar disc prolapse*':ti,ab,de
#3.	'lumbar disk prolapse*':ti,ab,de
#4.	((prolapse* OR hernia*) NEAR/5 ('lumbar disc*' OR 'lumbar disk*')):ti,ab,de

#5.	'intervertebral disk hernia'/exp
#6.	'herniated disc*':ti,ab,de
#7.	'herniated disk*':ti,ab,de
#8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9.	'orthopedic endoprosthesis'/exp
#10.	'lumbar disk'/exp
#11.	'lumbar disc*':ti,ab,de OR 'lumbar disk*':ti,ab,de
#12.	#10 OR #11
#13.	#9 AND #12
#14.	(lumbar NEAR/5 endo*prosth*)':ti,ab,de
#15.	(an*ul* NEAR/5 endo*prosth*)':ti,ab,de
#16.	'anulus fibrosus':ti,ab,de
#17.	'annulus fibrosus':ti,ab,de
#18.	(an*ul* NEAR/5 (repair* OR closure* OR closing*)):ti,ab,de
#19.	acds:ti,ab
#20.	an*uloplast*':ti,ab,de
#21.	'intradiscal electrothermal therapy'/exp
#22.	barricaid*:dn
#23.	barricaid*':ti,ab,de
#24.	'intrinsic therapeutics':df
#25.	'intrinsic therapeutics':ti,ab,de
#26.	xclose*':ti,ab,de
#27.	'x-close*':ti,ab,de
#28.	anulex*:df
#29.	anulex*':ti,ab,de
#30.	#13 OR #14 OR #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
#31.	#8 AND #30
#32.	#8 AND #30 AND [5-12-2012]/sd NOT [22-12-2018]/sd

Search strategy for Cochrane

Search Name: Endoprothesen bei Bandscheibenvorfall (MEL Update 2019)

Last Saved: 21/12/2018 16:05:40

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Intervertebral Disc Displacement] explode all trees
#2	(hernia* NEAR disc*) (Word variations have been searched)
#3	(hernia* NEAR disk*) (Word variations have been searched)
#4	(lumbar disc prolapse*) (Word variations have been searched)
#5	(lumbar disk prolapse*) (Word variations have been searched)
#6	MeSH descriptor: [Lumbar Vertebrae] explode all trees
#7	MeSH descriptor: [Prolapse] explode all trees
#8	(prolapse*) (Word variations have been searched)
#9	#7 OR #8 (Word variations have been searched)
#10	#6 AND #9 (Word variations have been searched)
#11	(lumbar NEAR (prolapse* or hernia*))

#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #10 OR #11 (Word variations have been searched)
#13	(lumbar NEAR (endoprosthe* OR endo-prosthe*)) (Word variations have been searched)
#14	((anul* OR annul*) NEAR (endoprosthe* OR endo-prosthe*)) (Word variations have been searched)
#15	(anulus fibrosus) (Word variations have been searched)
#16	(annulus fibrosus) (Word variations have been searched)
#17	(anul* NEAR closing*) (Word variations have been searched)
#18	(annul* NEAR closing*) (Word variations have been searched)
#19	(anul* NEAR closure*) (Word variations have been searched)
#20	(annul* NEAR closure*) (Word variations have been searched)
#21	(anul* NEAR repair*) (Word variations have been searched)
#22	(annul* NEAR repair*) (Word variations have been searched)
#23	((anul* OR annul*) NEAR (repair* or closure* or closing*)) (Word variations have been searched)
#24	(ACD*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#25	(anuloplast*) (Word variations have been searched)
#26	(annuloplast*) (Word variations have been searched)
#27	(Barricaid*) (Word variations have been searched)
#28	(„Intrinsic Therapeutic“) (Word variations have been searched)
#29	(Xclose*) (Word variations have been searched)
#30	(X-close*) (Word variations have been searched)
#31	(Anulex*) (Word variations have been searched)
#32	#13 OR #14 OR #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 (Word variations have been searched)
#33	#12 AND #32 with Cochrane Library publication date Between Dec 2012 and Dec 2018

Search strategy for CDR

Endoprothesen bei Bandscheibenvorfall (MEL Update 2019)

1	lumbar NEAR endoprosthe*
2	anulus fibrosus
3	anular closure*
4	anular repair*
5	anul* NEAR (repair* OR closure*)
6	anuloplast*
7	Barricaid
8	Intrinsic Therapeutic*
9	Xclose
10	X-Close
11	Anulex
12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11
13	* FROM 2012 TO 2018
14	#12 AND #13



Ludwig Boltzmann Institut
Health Technology Assessment