

Knochenersatzmaterialien zur Behandlung von traumatischen Frakturen der Extremitäten

Anja Hagen, Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark



**Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
In der Bundesrepublik Deutschland**

**Knochenersatzmaterialien zur Behandlung von
traumatischen Frakturen der Extremitäten**

Anja Hagen, Vitali Gorenoi, Matthias P. Schönermark

Medizinische Hochschule Hannover

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525

Fax: +49 2214724-340

E-Mail: dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 119

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2012

DOI: 10.3205/hta000102L

URN: urn:nbn:de:0183-hta000102L5

© DIMDI, Köln 2012. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse	VI
Tabellenverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
Glossar	IX
Zusammenfassung	1
Abstract	3
Kurzfassung	5
Summary	11
Hauptdokument	17
1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	17
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	18
2.1 Traumatologie	18
2.1.1 Behandlung von Frakturen als Aufgabenstellung der Traumatologie	18
2.1.2 Frakturklassifikationen	18
2.1.3 Physiologie und Pathophysiologie der Frakturheilung.....	19
2.2 Frakturbehandlung.....	20
2.2.1 Konservative Frakturbehandlung.....	20
2.2.2 Operative Frakturbehandlung	20
2.2.3 Epidemiologie und Kosten	20
2.3 Verfahren zur Auffüllung von Knochendefekten	21
2.3.1 Autogene Knochentransplantate	21
2.3.2 Weitere Verfahren.....	22
2.4 Knochenersatzmaterialien.....	22
2.4.1 Anforderungen an Knochenersatzmaterialien	22
2.4.2 Klassifikation der Knochenersatzmaterialien.....	23
2.4.3 Anorganische Knochenersatzmaterialien	23
2.4.4 Organische Knochenersatzmaterialien.....	24
2.4.5 Kompositmaterialien	25
2.4.6 Kosten der Knochenersatzmaterialien.....	25
3 Fragestellung	26
3.1 Medizinische Bewertung	26
3.2 Ökonomische Bewertung.....	26
3.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	26
4 Methodik	27
4.1 Medizinische Bewertung	27
4.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie	27
4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	27
4.1.3 Beschreibung und Bewertung der Studien	28
4.1.4 Informationssynthese.....	29
4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung	29
4.2.1 Informationsquellen und Recherchestrategie	29
4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
4.2.3 Beschreibung und Bewertung der einbezogenen Studien	30
4.2.4 Informationssynthese.....	30
4.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	30

5	Ergebnisse	31
5.1	Medizinische Bewertung	31
5.1.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	31
5.1.2	Beschreibung der eingeschlossenen Studien (alphabetisch)	31
5.1.3	Studienübersicht und -bewertung	52
5.1.3.1	Studiencharakteristika	52
5.1.3.2	Bewertung der Studienqualität	54
5.1.4	Informationssynthese	56
5.1.4.1	Informationssynthese zu Einsatz von BMP bei Frakturen	56
5.1.4.1.1	Frakturheilung bis zum Studienende	56
5.1.4.1.2	Frakturheilung mit notwendigem Sekundäreingriff	57
5.1.4.1.3	Komplikation Hardware-Versagen	58
5.1.4.1.4	Komplikation Infektionen	58
5.1.4.1.5	Komplikation Schmerzen	59
5.1.4.2	Informationssynthese zu Einsatz von BMP bei Nonunions	59
5.1.4.2.1	Nonunion-Ausheilung bis zum Studienende	59
5.1.4.2.2	Sekundäreingriff notwendig	59
5.1.4.2.3	Komplikation Hardware-Versagen	60
5.1.4.2.4	Komplikation Infektion	60
5.1.4.2.5	Komplikation Schmerzen	60
5.1.4.3	Informationssynthese zum Einsatz von calciumphosphathaltigen Knochenzementen bei Frakturen	61
5.1.4.3.1	Sekundäre Repositionsverluste (Loss-of-reduction)	61
5.1.4.3.2	Frakturheilung nach einem Jahr	62
5.1.4.3.3	Komplikation Infektion	62
5.1.4.3.4	Komplikation Schmerzen	63
5.1.4.4	Informationssynthese zum Einsatz von calciumphosphathaltigen Knochenzementen bei Nonunions	63
5.1.4.5	Informationssynthese zum Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Frakturen	63
5.1.4.5.1	Sekundäre Repositionsverluste (Loss-of-reduction)	63
5.1.4.5.2	Frakturheilung nach einem Jahr	64
5.1.4.5.3	Komplikation Infektionen	64
5.1.4.5.4	Komplikation Schmerzen	65
5.1.4.6	Informationssynthese zum Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Nonunions	65
5.1.4.7	Informationssynthese zum Einsatz von sonstigen Knochenersatzmaterialien bei Frakturen	65
5.1.4.8	Informationssynthese zum Einsatz von sonstigen Knochenersatzmaterialien bei Nonunions	66
5.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	66
5.2.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	66
5.2.2	Beschreibung und Bewertung der Publikationen	66
5.2.3	Informationssynthese	69
5.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	70
5.3.1	Ergebnisse der Literaturrecherche	70

6	Diskussion	71
6.1	Medizinische Bewertung	71
6.1.1	Methodische Aspekte.....	71
6.1.1.1	Literaturrecherche.....	71
6.1.1.2	Studienqualität	71
6.1.1.3	Informationssynthese.....	72
6.1.2	Interpretation und Diskussion der Ergebnisse	73
6.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	75
6.2.1	Methodische Aspekte.....	75
6.2.2	Interpretation und Diskussion der Ergebnisse	77
6.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	77
7	Beantwortung der Forschungsfragen	78
7.1	Medizinische Bewertung	78
7.2	Ökonomische Bewertung	78
7.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung.....	78
8	Schlussfolgerungen	79
9	Literaturverzeichnis	80
10	Anhang	88
10.1	Suchstrategie	88
10.2	Risk of bias-Bewertung der eingeschlossenen Studien.....	93

Verzeichnisse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Grundlagen der AO-Frakturklassifikation.....	18
Tabelle 2:	Grundlagen der AO-Klassifikation der Weichteilschäden.....	19
Tabelle 3:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung	31
Tabelle 4:	Populationen und Technologien in den eingeschlossenen Studien (nach Knochenersatzmaterial) bei Frakturen	53
Tabelle 5:	Population und Technologien in den eingeschlossenen Studien zu Nonunions (nach Knochenersatzmaterial).....	54
Tabelle 6:	Methodische Aspekte aller eingeschlossenen Studien, alphabetisch	54
Tabelle 7:	Ergebnis der Literaturrecherche zur ökonomischen Bewertung	66
Tabelle 8:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur ethischen, sozialen und juristischen Bewertung.....	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Risk-of-bias-Bewertung der eingeschlossenen Studien	56
Abbildung 2:	Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Frakturheilung ohne notwendigen Sekundäreingriff.....	57
Abbildung 3:	Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Frakturheilung mit notwendigem Sekundäreingriff	57
Abbildung 4:	Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Komplikation Hardware-Versagen	58
Abbildung 5:	Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Komplikation Infektionen.....	58
Abbildung 6:	Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Komplikation Schmerzen	59
Abbildung 7:	Metaanalyse für den Einsatz von BMP (OP-1) vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Nonunion-Ausheilung bis zum Studienende.....	59
Abbildung 8:	Metaanalyse für den Einsatz von BMP vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Sekundäreingriff notwendig	60
Abbildung 9:	Metaanalyse für den Einsatz von BMP vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Komplikation Hardware-Versagen	60
Abbildung 10:	Metaanalyse für den Einsatz von BMP vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Komplikation Infektionen.....	60
Abbildung 11:	Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Komplikation Schmerzen	61
Abbildung 12:	Ergebnisse für den Einsatz von CaP-Zement vs. Standardbehandlung ohne CaP-Zement bei Frakturen, Outcome: Sekundäre Repositionsverluste (Loss-of-reduction).....	61
Abbildung 13:	Ergebnisse für den Einsatz von CaP-Zement vs. Standardbehandlung ohne CaP-Zement bei Frakturen, Outcome: Frakturheilung nach einem Jahr, Vergleich Zement vs. SC mit auKT.....	62
Abbildung 14:	Ergebnisse für den Einsatz von CaP-Zement vs. Standardbehandlung ohne CaP-Zement bei Frakturen, Outcome: Komplikation Infektion	62
Abbildung 15:	Ergebnisse für den Einsatz von CaP-Zement vs. Standardbehandlung ohne CaP-Zement bei Frakturen, Outcome: Komplikation Schmerzen	63
Abbildung 16:	Metaanalyse für den Einsatz von knochenmarkhaltigen Knochenersatzmaterialien vs. Standardbehandlung mit autogenem Knochentransplantat bei Frakturen, Outcome: Sekundäre Repositionsverluste (Loss-of-reduction).....	64

Abbildung 17: Metaanalyse für den Einsatz von knochenmarkhaltigen Knochenersatzmaterialien vs. Standardbehandlung mit autogenem Knochentransplantat bei Frakturen, Outcome: Frakturheilung nach einem Jahr.....	64
Abbildung 18: Ergebnisse für den Einsatz von knochenmarkhaltigen Knochenersatzmaterialien vs. Standardbehandlung mit autogenem Knochentransplantat bei Frakturen, Outcome: Komplikation Infektion	64
Abbildung 19: Ergebnisse für den Einsatz von knochenmarkhaltigen Knochenersatzmaterialien vs. Standardbehandlung mit autogenem Knochentransplantat bei Frakturen, Outcome: Komplikation Schmerzen	65

Abkürzungsverzeichnis

ABACUS	Studie
AO	Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AR96	Deutsches Ärzteblatt (Datenbank)
ASIF	Name Frakturklassifikation
AZ72	GLOBAL Health (Datenbank)
BA83	BIOSIS (Datenbank)
BESTT	Studie
BMP	Proteinname, engl.: Bone morphogenetic protein
BSM	Knochenersatzmaterial, engl.: Bone substitute material
CaP	Calciumphosphat
CB85	AMED (Datenbank)
CC00	CCMed (Datenbank)
CCTR93	Cochrane Database-CENTRAL (Datenbank)
CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Library – CDSR (Datenbank)
CENTRAL	Cochrane Database – CENTRAL (Datenbank)
CI	Konfidenzintervall, engl.: Confidence intervall
CT	Computertomografie
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
CPM	Konstante passive Bewegung, engl.: Constant passive motion
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Datenbank)
DBM	Demineralisierte Knochenmatrix, engl.: Demineralised bone matrix
DD83	Derwent Drug File (Datenbank)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
ED93	ETHMED (Datenbank)
EM83	EMBASE (Datenbank)
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Zulassungsbehörde)
GA03	GMS (Datenbank)
G-DRG	Deutscher Fallpauschalenkatalog, engl.: German Diagnosis Related Groups
GM03	GMS meetings (Datenbank)
GMS	German medical science (Datenbank)

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

HG05	Hogrefe-Verlagsdatenbank
HN69	HECLINET (Datenbank)
HTA	Gesundheitstechnologiebewertung, engl.: Health Technology Assessment
IA70	IPA (Datenbank)
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten und und verwandter Gesundheitsprobleme, engl.: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
II98	ISTPB + ISTEP/ISSHP (Datenbank)
IN73	Social SciSearch (Datenbank)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
IS83	SciSearch (Datenbank)
ITT	Statistisches Verfahren, engl.: Intention to treat
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank
KM	Knochenmark
KP05	Krause & Pachernegg Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
LQ97	DIQ-Literatur (Datenbank)
ME83	MEDLINE (Datenbank)
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
NHS	Nationaler Gesundheitsdienst (Großbritannien), engl.: National Health Service
NHSEED	NHS-EED (Datenbank)
Norian-SRS®	Eigename eines Zements
OP-1	Osteogenic protein-1
ORIF	Offene Reposition mit nachfolgender innerer Fixation, engl.: Open reduction internal fixation (Operationsverfahren)
PMMA	Polymethylmethacrylat
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie, engl.: Randomised controlled trial
Rh	Rekombinant human, d. h. gentechnisch hergestellt
RR	Relatives Risiko
SC	Standardbehandlung
SD	Standardabweichung, engl.: Standard deviation
SF	Fragebogenkurzform, engl.: Short form
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank
TVPP	Thieme-Verlagsdatenbank-PrePrint
VAS	Visuelle Analogskala

Glossar

Aliphatisch	Moleküle mit einem oder mehreren offenen, kettenförmigen Kohlenwasserstoff-Resten.
Alkaline Phosphatase	Enzym.
Allocation concealment	Gewährleistung einer verdeckten Zuteilung in die Behandlungsgruppen.
Allogen	Dieselbe Spezies betreffend, hier: Mensch.
Allograft	Knochentransplantat von menschlichem Spender.
Angulation	Abwinkelung.
Antero-posterior	Von vorne nach hinten.
Antikörper	Körpereigene Moleküle, die als Reaktion auf ein Antigen gebildet werden und dieses binden können.
Artikulär	Ein Gelenk betreffend.
Atrophie, atrophisch	Schwund von Gewebe.
Autogen/autolog	Das gleiche Individuum betreffend, hier: körpereigen.
Baseline comparability	Hier: Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika.
Bias	Systematischer Fehler, der zur Verzerrung von Studienresultaten führt.
Biogläser	Gläser, die eine direkte Verbindung mit Knochen eingehen.
Böhler-Winkel	Funktionell relevanter Winkel am Felsenbein, beträgt normalerweise zwischen 25 und 45°.
Bone remodelling	Knochenumbau.
Bovin	Aus Rinderknochen stammend.
Calcaneus	Fersenbein.
Chi ² -Test	Unabhängigkeitstest (mathematisch).
Depression	Hier: Eindellung von Knochen bzw. Verschiebung von Bruchstücken.
Diaphyseal	Am Knochenschaft gelegen.
Disloziert	Versoben.
Dorsal	Rückenseitig.
Drop-outs	Hier: Studienabbrecher.
Enrollment	Hier: Aufnahmeprozess bei Studie.
Endotherm	Reaktion, bei der Energie in Form von Wärme aus der Umgebung aufgenommen wird.
Extension	Streckung.
Fibulektomie	Entfernung des Wadenbeins.
Flexion	Beugung.
Fraktur	Knochenbruch.
Follow-up	Nachuntersuchung.
Forest Plot	Grafische Darstellung der Ergebnisse der in die Informationssynthese eingeschlossenen Studien.
Funnel-Plot	Streudiagramm, im dem die Effektgröße mehrerer Studien gegen ein Maß der Präzision (z. B. Studiengröße) aufgetragen wird.
Goniometer	Winkelmesser.
Hardware-Versagen	Materialversagen von metallischen Fixationselementen wie z. B. Schrauben, Nägeln, Platten.

Glossar – Fortsetzung

Inkrementelle Kostenwirksamkeit	Wird bestimmt, indem man für beide Therapien die Kostendifferenzen durch die Wirksamkeitsunterschiede dividiert.
Intention-to-treat (ITT)-Analyse	Analyse der Studienergebnisse je nach der zu Studienbeginn zugewiesenen Therapieform.
Internationale Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)	Von der Weltgesundheitsorganisation entwickeltes Kodierungssystem für Morbidität und Mortalität.
Jadad-Score	Von Jadad entwickeltes Bewertungsinstrument für Studienqualität.
Kallus	Derbes Bindegewebe.
Kaplan-Meyer-Überlebenskurve	Kurve zur Überlebenswahrscheinlichkeit eines Kollektivs in der Nachbeobachtung, die durch ein nach Kaplan und Meier benanntes spezielles statistisches Verfahren erstellt wird.
Kappa-Test	Statistischer Test zur Überprüfung von Übereinstimmungen.
Kirschnerdrähte	Fixierungsdrähte.
Konfidenzintervall (CI)	Aus einer Studie ermittelter Vertrauensbereich für einen tatsächlichen Unterschied im Effekt der verglichenen Technologien in der Bevölkerungsgruppe.
Kortikalis	Außen liegende feste Knochensubstanz.
Kosten, direkte	In der Gesundheitsökonomie der Ressourcenverzehr, der unmittelbar mit bestimmten medizinischen Leistungen verbunden ist und direkt zugeordnet werden kann.
Kosten, indirekte	Volkswirtschaftlicher Produktivitätsverlust aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod eines Erwerbstätigen.
Lateral Lager	Seitlich. Hier: Implantationsort.
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein mehrdimensionales, durch die subjektive Sichtweise des Befragten geprägtes Konstrukt, das in medizinischen Interventionsstudien, in epidemiologischen Studien und zunehmend auch in ökonomischen Evaluationen verwendet wird.
Loss-of-reduction	Verlust der Wiedereinrichtung der Knochenbruchstücke.
Loss-to-follow-up	Ausscheiden von Studienteilnehmern in der Nachuntersuchung.
Malunion	Fehlheilung, -verwachsung.
Mantel-Haenszel-Test	Statistischer Test.
Metaanalyse	Eine statistische Methode zur Präzision des Effektschätzers aus den Ergebnissen mehrerer Einzelstudien.
Metaphyseal	Im Knochenabschnitt zwischen dem Knochenschaft und dem Gelenkende von Röhrenknochen gelegen.
Modellierung	Modelle sind vereinfachte Abbilder der Wirklichkeit. Unter Modellieren wird die Vereinfachung der Realität auf einer Stufe verstanden, die die wesentlichen Konsequenzen und Komplikationen verschiedener Optionen für die Entscheidungsfindung beschreibt.
Morbidität	Krankheitshäufigkeit.
Mortalität	Sterblichkeit.
Nonunion	Nichtverheilung, -verwachsung.

Glossar – Fortsetzung

Oblique	Schräg.
Off-Label-Gebrauch	Zulassungsüberschreitende Anwendung.
Orthogonal	Rechtwinklig.
Osteoblasten	Knochenbildnerzellen, bilden unverkalkte Interzellulärsubstanz des Knochens.
Osteogenese	Knochengewebebildung im ersatzstarken Lager (bestehendes Knochengewebe).
Osteoinduktion	Neuentstehung von Knochengewebe im ersatzschwachen Lager (z. B. langstreckige Knochenresektion oder Narbengewebe).
Osteointegration	Einbau in den Knochen.
Osteokonduktion	Leitschieneffekt, der das Einwachsen fördert.
Osteolyse	Auflösung und Abbau von Knochengewebe, z. B. durch Entzündung.
Osteomyelitis	Knochen(mark)entzündung.
Osteoporose	Erkrankung des Skelettsystems mit Verminderung von Knochensubstanz und -struktur und erhöhter Anfälligkeit für Knochenbrüche.
Osteosynthese	Operative Versorgung und Fixierung von Knochenbrüchen.
Osteozyten	Knochenzellen mit verzweigten Zellfortsätzen.
Palmar	Zur Hohlhand gehörend.
Palpation	Untersuchungsmethode mit Ertasten von Körperstrukturen mit einem oder mehreren Fingern.
Parästhesie	Misempfindung wie Kribbeln oder taubes Gefühl.
Periost	Knochenhaut.
Perkutan	Durch die Haut.
Pin	Fixierungselement.
Postero-anterior	Von hinten nach vorne.
Prionen	Infektiöse Eiweißpartikel.
Proliferation	Wucherung.
Pronation	Hier: Bestimmte Drehbewegung des Fußes.
Pseudarthrose	Falschgelenkbildung.
Radius	Speiche.
Random-effects-Modell	Statistisches Verfahren zur Kombination der Ergebnisse aus mehreren Studien.
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Ein besonderer Typ von Kohortenstudie mit Randomisierung der Patienten in die Behandlungsgruppen.
Randomisierung	Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Reposition	Zurückführen der Knochenfragmente in die gesunde Ausgangsposition.
Risk-of-bias-Tool	Instrument zur Bewertung des Verzerrungspotenzials.
Sample-size-Kalkulation	Fallzahlberechnung.
Sequence generation	Erzeugung der Randomisierungssequenz.
Sinterung	Formendes Fertigungsverfahren mit Wärmeeinwirkung zur Verfestigung von Werkstoffen.
Spongiosa	Maschenwerk feiner Knochenbälkchen im Inneren der Knochen, das Knochenmark enthält.
Supination	Hier: Bestimmte Dehbewegung des Fußes.
Tendinopathien	Sehnenerkrankungen.
Trabekulär	Porös, schwammartig
Transplantat	Gewebe oder Organ, das verpflanzt wird.

Glossar – Fortsetzung

Ulnar	Zur Elle gehörig.
Valgusstellung	Abweichung von der normalen Stellung des Kniegelenks, bei der die Knie zu weit nach innen verlagert sind (X-Stellung).
Varusstellung	Abweichung von der normalen Stellung des Kniegelenks, bei der die Knie zu weit nach außen verlagert sind (O-Stellung).
Visuelle Analogskala (VAS)	Skala zur Messung vor allem subjektiver Empfindungen wie z. B. Schmerz.
Volar	Zur Handfläche gehörig.
Wilcoxon-Test	Statistischer Test.
Xenogen	Andere Spezies betreffend, hier: von einem Tier.

Zusammenfassung

Gesundheitspolitischer und wissenschaftlicher Hintergrund

Bei der Behandlung von traumatischen Frakturen werden zusätzlich zur Standardtherapie und ggf. alternativ zu Knochentransplantaten zunehmend verschiedene Knochenersatzmaterialien eingesetzt.

Fragestellung

Es stellt sich die Frage nach der Wirksamkeit, Kostenwirksamkeit sowie nach ethischen, sozialen und juristischen Implikationen beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen.

Methodik

Eine systematische Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE etc. im Dezember 2009 durchgeführt. In die Bewertung werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) ggf. mit gesundheitsökonomischen Analysen sowie Publikationen zu ethischen, sozialen sowie juristischen Aspekten einbezogen. Die medizinische Informationssynthese erfolgt nach Bewertung der Studienqualität u. a. in Form von Metaanalysen, die gesundheitsökonomische Informationssynthese deskriptiv.

Ergebnisse

14 RCT werden in die medizinische und zwei Analysen in die gesundheitsökonomische Bewertung einbezogen, zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten werden keine Publikationen identifiziert. Beim Vergleich Bone morphogenetic protein (BMP)-2 gegenüber Standardtherapie ohne Knochentransplantat bei Frakturen ergeben sich in einem RCT (mit erhöhtem Verzerrungspotenzial) signifikante Unterschiede zugunsten BMP-2 bezüglich mehrerer Endpunkte. Bei Calciumphosphat (CaP)-Zementen und knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien zeigen sich beim Vergleich gegenüber Knochentransplantaten in den RCT (alle mit hohem Verzerrungspotenzial) signifikante Unterschiede zugunsten der Knochenersatzmaterialien bezüglich einzelner Endpunkte. Bei allen anderen Materialien finden sich in fast allen Vergleichen keine signifikanten Unterschiede.

Die BMP-2-Anwendung zusätzlich zur Standardbehandlung ohne Knochentransplantation führt bei Betrachtung aller Patienten mit traumatischen offenen Frakturen zur Kostenerhöhung. Einsparungen durch zusätzlichen BMP-2-Einsatz lassen sich allerdings bei der Patientensubgruppe mit hochgradig offenen Frakturen (Gustilo-Anderson-Grad-IIIB) errechnen. Die Kostenwirksamkeit beim BMP-2-Einsatz vs. Standardbehandlung mit Knochentransplantation sowie beim Einsatz anderer Knochenersatzmaterialien ist bisher nicht ermittelt.

Diskussion

Aufgrund der schlechten Studienqualität kann trotz einiger signifikanter Unterschiede zugunsten BMP-2 nur von einigen starken Hinweisen, bei CaP-Zementen und knochenmarkhaltigen Knochenersatzmaterialien nur von wenigen schwachen Hinweisen auf eine Wirksamkeit ausgegangen werden. Die Ergebnisübertragbarkeit aus den bewerteten gesundheitsökonomischen Analysen auf die heutige Situation in Deutschland mit gesamtwirtschaftlicher Perspektive ist eingeschränkt.

Schlussfolgerungen

Die Evidenzlage zum Einsatz von Knochenersatzmaterialien ist unbefriedigend.

Aus medizinischer Sicht ist der Einsatz von BMP-2 bei Patienten mit offenen Tibiafrakturen eine Therapieoption, insbesondere wenn keine Knochentransplantation infrage kommt. Dem Einsatz von Osteogenic protein (OP)-1 ist die Knochentransplantation vorzuziehen. Mögliche Vorteile beim Einsatz von CaP-Zementen und knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien gegenüber einer Knochentransplantation sollen in die klinische Entscheidungsfindung einbezogen werden.

Der Einsatz des Hydroxylapatitmaterials und der Allograft-Knochenchips kann gegenüber einer Knochentransplantation nicht empfohlen werden.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist der Einsatz von BMP-2 zusätzlich zur Standardbehandlung ohne Knochentransplantation nur bei Patienten mit hochgradig offenen Frakturen (Gustilo-Anderson-Grad-IIIB) als kostensparend zu empfehlen. Es können keine weiteren Empfehlungen zum Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei Patienten mit Frakturen oder Nonunions gemacht werden.

Zur Vermeidung von juristischen Implikationen soll der Einsatz von Knochenersatzmaterialien außerhalb der zugelassenen Indikationen vermieden werden.

Abstract

Health political and scientific background

Bone graft substitutes are increasingly being used as supplements to standard care or as alternative to bone grafts in the treatment of traumatic fractures.

Research questions

The efficacy and cost-effectiveness of bone graft substitutes for the treatment of traumatic fractures as well as the ethical, social and legal implications of their use are the main research questions addressed.

Methods

A systematic literature search was conducted in electronic medical databases (MEDLINE, EMBASE etc.) in December 2009. Randomised controlled trials (RCT), where applicable also containing relevant health economic evaluations and publications addressing the ethical, social and legal aspects of using bone graft substitutes for fracture treatment were included in the analysis. After assessment of study quality the information synthesis of the medical data was performed using metaanalysis, the synthesis of the health economic data was performed descriptively.

Results

14 RCT were included in the medical analysis, and two in the health economic evaluation. No relevant publications on the ethical, social and legal implications of the bone graft substitute use were found.

In the RCT on fracture treatment with bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) versus standard care without bone grafting (RCT with an elevated high risk of bias) there was a significant difference in favour of BMP-2 for several outcome measures. The RCT of calcium phosphate (CaP) cement and bone marrow-based composite materials versus autogenous bone grafts (RCT with a high risk of bias) revealed significant differences in favour of bone graft substitutes for some outcome measures. Regarding the other bone graft substitutes, almost all comparisons demonstrated no significant difference.

The use of BMP-2 in addition to standard care without bone grafting led in the study to increased treatment costs considering all patients with traumatic open fractures. However, cost savings through the additional use of BMP-2 were calculated in a patient subgroup with high-grade open fractures (Gustilo-Anderson grade IIIB). Cost-effectiveness for BMP-2 versus standard care with autologous bone grafts as well as for other bone graft substitutes in fracture treatment has not been determined yet.

Discussion

Although there were some significant differences in favour of BMP-2, due to the overall poor quality of the studies the evidence can only be interpreted as suggestive for efficacy. In the case of CaP cements and bone marrow-based bone substitute materials, the evidence is only weakly suggestive for efficacy. From an overall economic perspective, the transferability of the results of the health economic evaluations to the current situation in Germany is limited.

Conclusions

The current evidence is insufficient to evaluate entirely the use of different bone graft substitutes for fracture treatment. From a medical point of view, BMP-2 is a viable alternative for treatment of open fractures of the tibia, especially in cases where bone grafting is not possible. Autologous bone grafting is preferable comparing to the use of OP-1. Possible advantages of CaP cements and composites containing bone marrow over autogenous bone grafting should be taken into account in clinical decision making. The use of the hydroxyapatite material and allograft bone chips compared to autologous bone grafts cannot be recommended.

From a health economic perspective, the use of BMP-2 in addition to standard care without bone grafting is recommended as cost-saving in patients with high-grade open fractures (Gustilo-Anderson grade IIIB). Based on the current evidence no further recommendations can be made regarding the use of bone graft substitutes for the treatment of fractures. To avoid legal implications, use of bone graft substitutes outside their approved indications should be avoided.

Kurzfassung

Gesundheitspolitischer und wissenschaftlicher Hintergrund

Eine wesentliche Aufgabenstellung in der Traumatologie ist die Unterstützung der Frakturheilung nach Unfällen. Als traumatologische Fraktur wird üblicherweise eine Kontinuitätsunterbrechung eines Knochens mit zwei oder mehr Bruchstücken bezeichnet, die nicht auf sonstige den Knochen betreffende Grunderkrankungen, sondern lediglich auf die Gewalteinwirkung zurückzuführen ist.

Frakturbehandlungen zählen nach Angaben des Statistischen Bundesamts 2008 zu den 20 häufigsten Diagnosen und Knochentransplantation zu den 50 am häufigsten durchgeführten Operationen bei vollstationären Patienten.

Ist die Fraktur trotz Behandlung nach vier Monaten noch nicht knöchern durchbaut, ist von einer gestörten Knochenheilung auszugehen, nach sechs Monaten spricht man von einer Nonunion (sog. Falschgelenkbildung). Der zur Unterstützung der Frakturheilung bei bestimmter Defektgröße oder bei Nonunions heute übliche zusätzliche Einsatz von aus dem Beckenkamm gewonnenem autogenem (d. h. körpereigenem) Knochentransplantat ist durch die erforderlichen Entnahme- und Implantationsoperationen eine relativ teure Intervention. Hinzu kommt, dass autogenes Knochentransplantat nur limitiert verfügbar ist und der Eingriff mehrere Probleme wie Schmerzen und Infektionen an der Entnahmestelle verursachen kann.

Zusätzlich zur Standardbehandlung und als Alternative zur Defektauffüllung mit Knochentransplantaten werden zunehmend verschiedene andere Materialien, sog. Knochenersatzmaterialien, wie allogene (von anderen Menschen), xenogene (von Tieren) sowie synthetische Knochenersatzmaterialien diskutiert. Hinzu kommen innovative Ansätze aus dem Bereich der Gewebezüchtung (Tissue engineering) sowie die Applikation von Wachstumsfaktoren.

Trotz der hohen Relevanz steht eine systematische Bewertung von verschiedenen Knochenersatzmaterialien auf Basis hochwertiger Studien bisher aus. Der vorliegende Health Technology Assessment (HTA)-Bericht soll diese Lücke schließen sowie Klinikern und Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen einen evidenzbasierten Überblick über das Themengebiet ermöglichen.

Fragestellung

Medizinische Bewertung

- Wie ist die Informationslage zur Wirksamkeit des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?
- Wie gestaltet sich die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Knochenfrakturen?

Gesundheitsökonomische Bewertung

- Wie ist die Informationslage zur Kostenwirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?
- Wie gestaltet sich die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?

Ethische, soziale und juristische Bewertung

- Welche spezifischen ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen zu beachten?

Methodik

Die systematische Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, ETHMED, INAHTA, NHS-CRD-DARE, Cochrane Database etc. im Dezember 2009 durchgeführt und durch eine Handsuche vervollständigt. Die Recherchestrategie wird auf keinen Suchzeitraum beschränkt. Gesucht wird nach Publikationen in den Sprachen Deutsch und Englisch. Die Bewertung der Recherchetreffer erfolgt in drei Schritten (Titel, Zusammenfassungen, vollständige

Publikationen). Zwei unabhängige Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Medizinische Bewertung

In die medizinische Analyse werden randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zum Vergleich von Frakturbehandlungen mit Einsatz von Knochenersatzmaterialien vs. Frakturbehandlungen ohne diese Materialien oder Vergleiche von Frakturbehandlungen mit Einsatz verschiedener Knochenersatzmaterialien untereinander bei erwachsenen Patienten mit traumatischen Frakturen (Patienten ohne knochenrelevante Vorerkrankungen) einbezogen. Zusammenfassungen (engl.: abstracts) werden ausgeschlossen.

Die Daten aus den eingeschlossenen Studien werden anhand eines vorbereiteten Extraktionsformulars zusammengefasst. Die methodische Bewertung der Studienqualität erfolgt in Anlehnung an das Cochrane Risk-of-bias-Tool.

Bei der Informationssynthese werden die Studienergebnisse deskriptiv und falls sinnvoll, in Form von Metaanalysen zusammengefasst und hinsichtlich ihrer statistischen Heterogenität überprüft. Bei der Durchführung von Metaanalysen kommt das Random-effects-Modell mit einem 95 %-CI zum Einsatz (CI = Konfidenzintervall).

Gesundheitsökonomische Bewertung

In die Bewertung werden Publikationen mit gesundheitsökonomischen Analysen auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zum Vergleich von Frakturbehandlungen mit Einsatz von Knochenersatzmaterialien vs. Frakturbehandlungen ohne diese Materialien sowie zum Vergleich von Frakturbehandlungen mit Einsatz verschiedener Knochenersatzmaterialien untereinander bei traumatischen Frakturen erwachsener Patienten einbezogen.

Die in den identifizierten Analysen verwendeten medizinischen Annahmen werden mit den Ergebnissen der medizinischen Bewertung des vorliegenden Berichts verglichen, die eingesetzten ökonomischen Annahmen auf ihre Übertragbarkeit für die aktuelle Situation in Deutschland geprüft.

Es wird eine qualitative Informationssynthese aus den Ergebnissen der einbezogenen gesundheitsökonomischen Analysen durchgeführt.

Ethisch-soziale und juristische Bewertung

Bei der Literaturrecherche wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethischen, sozialen und juristischen Aspekten des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen gesucht.

Ergebnisse

Medizinische Bewertung

Die Literaturrecherche ergibt 1.998 Treffer. Von diesen werden 13 Studien in die medizinische Bewertung eingeschlossen und durch eine über die Handsuche identifizierte Studie ergänzt, sodass insgesamt 14 Studien in die Analyse eingehen.

Zu den einzelnen Knochenersatzmaterialien liegen meist nur wenige oder sogar nur einzelne Studien vor, die sich teilweise auch noch in den Vergleichstechnologien insoweit unterscheiden, dass sie getrennt ausgewertet werden müssen. Studien zu Nonunions finden sich lediglich zum Einsatz des Wachstumsfaktors BMP (Bone morphogenetic protein).

Studien zu BMP bei Frakturen

Es werden drei Studien (alle mit erhöhtem oder hohem Verzerrungspotenzial) zum Einsatz von BMP bei Frakturen einbezogen, die sich alle auf eine Frakturlokalisierung an der Tibia beziehen. Beim Einsatz von BMP-2 bei Frakturen zeigt sich im Vergleich zur Standardbehandlung ohne autogenes Knochen-Transplantat bei den Endpunkten Frakturheilung bis zum Studienende mit einem relativen Risiko (RR) von 1,41 (95 %-CI 1,14 bis 1,76), Frakturheilung mit notwendigem Sekundäreingriff mit einem RR von 0,56 (95 %-CI 0,40 bis 0,78) sowie der Komplikation Hardware-Versagen mit einem RR von 0,51 (95 %-CI 0,29 bis 0,88) und Komplikation Schmerzen mit einem RR von 0,86 (95 %-CI 0,74 bis 0,99) ein signifikanter Unterschied zugunsten BMP-2. Beim Endpunkt Komplikation Infektionen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Beim Vergleich BMP-2 gegenüber autogenem Knochentransplantat ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Zum Einsatz von Osteogenic protein (OP) -1 im Vergleich zu Knochentransplantation ergeben sich auf Basis einer sehr kleinen Studie ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen (lediglich der Endpunkt Frakturheilung extrahierbar).

Einsatz von BMP bei Nonunions

Alle drei einbezogenen Studien (alle mit hohem Verzerrungspotenzial) zum Einsatz von BMP bei Nonunions untersuchen OP-1 vs. autologes Knochentransplantat. Zwei der Studien schließen Nonunions der Tibia, eine Studie Nonunions des distalen Radius ein.

Es zeigt sich lediglich in der Metaanalyse zum Endpunkt Hardware-Versagen mit einem RR von 0,69 (95 %-CI 0,49 bis 0,98) ein signifikanter Unterschied zugunsten OP-1, bei allen übrigen Endpunkten zeigen sich durchgehend keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

Einsatz von Calciumphosphat (CaP)-Zementen bei Frakturen

Es werden vier Studien (alle mit hohem Verzerrungspotenzial) zum Einsatz von CaP-Zementen bei Frakturen einbezogen. Jeweils eine Studie schließt ausschließlich distale Radiusfrakturen ein, eine multiple Frakturen der langen Röhrenknochen und des Calcaneus, eine ausschließlich Tibia-Plateau-Frakturen sowie eine ausschließlich Calcaneusfrakturen (da mit den anderen Studien nicht-vergleichbare Endpunkte, geht diese Studie nicht in die Informationssynthese ein).

Für die Gruppe der CaP-Zemente ergibt sich beim Vergleich mit Standardbehandlung ohne Knochentransplantat in einer Studie mit einem RR von 0,16 (95 %-CI 0,06 bis 0,45) ein signifikanter Vorteil zugunsten des CaP-Zements beim Endpunkt Komplikation Infektion. Bei den beiden anderen Endpunkten, Loss-of-reduction und Schmerzen, lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Beim Vergleich mit autogenem Knochentransplantat findet sich in der Metaanalyse ein signifikanter Unterschied bei den Endpunkten sekundärer Repositionsverlust mit einem RR von 0,33 (95 %-CI 0,15 bis 0,72) und Komplikation Schmerzen mit einem RR von 0,63 (95 %-CI 0,42 bis 0,95) zugunsten der CaP-Zemente. Beim Endpunkt Frakturheilung und Infektionen ist in der Metaanalyse kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen.

Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Frakturen

Es werden zwei Studien (beide mit hohem Verzerrungspotenzial) zum Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Frakturen einbezogen, beide beziehen sich auf Frakturen der langen Röhrenknochen. Eine Studie untersucht das Material Collagraft® (Kollagen-CaP-Basis), das mit autogenem Knochenmark vermischt wird. Bei der anderen Studie wird dem Material Grafton®, das auf demineralisierter Knochenmatrix (DBM) basiert, autogenes Knochenmark zugemischt. Beide Studien vergleichen das jeweilige knochenmarkhaltige Kompositmaterial gegen autogenes Knochentransplantat.

In der Metaanalyse der beiden Studien finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen bei den Endpunkten sekundärer Repositionsverlust und Frakturheilung. Signifikante Ergebnisse lassen sich aus einer Studie zum Endpunkt Infektionen mit einem RR von 0,36 (95 %-CI 0,17 bis 0,75) und zum Endpunkt Komplikation Schmerzen mit einem RR von 0,78 (95 %-CI 0,62 bis 0,98) zugunsten der knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien entnehmen.

Einsatz von sonstigen Knochenersatzmaterialien bei Frakturen

Die einzelne Studie (mit hohem Verzerrungspotenzial) zum Vergleich von porösem Hydroxylapatitmaterial vs. autogenes Knochentransplantat bei Tibia-Plateau-Frakturen gibt an, dass sich weder in der radiologischen noch in der klinischen Nachuntersuchung signifikante Unterschiede zwischen Behandlungsalternativen zeigen. Die zu den Endpunkten Loss-of-reduction, Komplikation Hardware-Versagen sowie Komplikation Infektionen errechenbaren Ergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Bei der einzelnen Studie (mit hohem Verzerrungspotenzial) zum Vergleich von allogenen Tutoplast®-Knochenchips vs. Knochentransplantat bei distalen Radiusfrakturen zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Gesamterfolgsrate. Es ergibt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Knochenersatzmaterials lediglich in Bezug auf die Komplikation Schmerzen mit einem RR = 0,25 (95 %-CI 0,08 bis 0,85).

Gesundheitsökonomische Bewertung

Die Literaturrecherche ergibt 134 Treffer. Es werden eine durch die Literaturrecherche und eine durch die Handsuche identifizierte Studie in die Analyse eingeschlossen.

In den beiden identifizierten gesundheitsökonomischen Studien wird basierend auf der randomisierten kontrollierten BESTT-Studie (mit erhöhtem Verzerrungspotenzial) der Effekt des Einsatzes von BMP-2 auf einem Kollagenträger zusätzlich zur Standardtherapie ohne Knochentransplantation im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie ohne Knochentransplantation bei Patienten mit offenen Frakturen bewertet.

Die beiden Modelle berücksichtigen als Endpunkte die Frakturheilungszeit, die Rate der Revisionseingriffe für verzögerte Frakturheilung und die Rate der Infektionen. Die Kostenannahmen in den Analysen stammen aus Deutschland für 2005 bzw. aus dem Vereinigten Königreich von 2003 bis 2007.

Die BMP-2-Anwendung zusätzlich zur Standardbehandlung (ohne Knochentransplantation) führt bei Betrachtung aller Patienten mit traumatischen Frakturen zu einer Kostenerhöhung. Einsparungen werden allerdings bei hochgradigen Verletzungen ausgerechnet. Bei Gustilo-Anderson-Grad-IIIB-Verletzungen ergeben sich Einsparungen aus Sicht der Krankenkasse in Höhe von ca. 2.800 Euro (Evidenzstärke niedrig). Die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von BMP-2 ist nicht nachgewiesen.

Die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von BMP-2 kann aus heutiger Sachlage nicht ermittelt werden.

Die Kostenwirksamkeit sowie die Kostenunterschiede beim Einsatz anderer Knochenersatzmaterialien sind bislang nicht ermittelt.

Ethische, soziale und juristische Bewertung

Es wird keine Studie zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei Frakturen oder Nonunions identifiziert.

Diskussion

Medizinische Bewertung

Alle in die vorliegende Analyse einbezogenen Studien weisen mehr oder weniger schwere qualitative Mängel auf. Bedingt durch die breite Fragestellung des vorliegenden Berichts ergibt sich, selbst innerhalb der im Rahmen der Analysen gebildeten Subgruppen, eine erhebliche klinische Heterogenität der Studien, sodass die Durchführung von Metaanalysen nur in begrenztem Maß sinnvoll ist.

In deutlich über 50 % der Studien ist die adäquate Generierung der Randomisierungssequenz, die verdeckte Zuteilung in die Gruppen, die Vergleichbarkeit der Patientenausgangscharakteristika oder die Durchführung der Analyse nach dem Intention-to-treat (ITT)-Prinzip als zumindest fraglich einzuschätzen. Gleiches gilt für die Verblindung sowie die fehlende adäquate Beschreibung der Drop-outs. Darüber hinaus umfassen die meisten Studien nur sehr kleine Fallzahlen, nur in wenigen Studien wird eine adäquate Fallzahlplanung beschrieben. Dies kann dazu führen, dass fehlende signifikante Unterschiede auf zu geringe Fallzahlen zurückzuführen sind.

Insgesamt ist die Studienqualität überwiegend als schlecht einzustufen, sodass die Ergebnisse zurückhaltend zu interpretieren sind. Anzumerken ist außerdem ein sehr hoher Anteil an herstellergesponserten Studien und Publikationen. Allein aus den in mehreren Therapievergleichen fehlenden signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen darf grundsätzlich keine Gleichwertigkeit der untersuchten Alternativen konstruiert werden.

Aufgrund der vorliegenden methodischen Limitationen der Studie zum Vergleich von BMP-2 vs. Standardtherapie ohne Knochentransplantat kann trotz signifikanter Unterschiede in einigen Endpunkten zugunsten des BMP-2 nicht von einem Wirksamkeitsnachweis, sondern nur von einem starken Hinweis ausgegangen werden. In noch vermehrtem Maß führt die schlechte Studienqualität, z. B. bei der Bewertung der CaP-Zemente und der knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien, zu einer Abschwächung der ermittelten Evidenzstärke. Hierbei wird bei den wenigen Endpunkten mit signifikanten Unterschieden zugunsten der Knochenersatzmaterialien nicht von einem Wirksamkeitsnachweis ausgegangen, sondern lediglich von einem Hinweis auf eine Wirksamkeit.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungssituation in Deutschland ist als relativ gut einzuschätzen. Schwieriger gestaltet sich die Frage nach der Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse auf Patienten mit anderen Ausgangscharakteristika.

Gesundheitsökonomische Bewertung

Anhand der medizinischen Bewertung weist das den gesundheitsökonomischen Analysen zugrundeliegende RCT mehrere methodische Limitationen auf. Einige klinische Annahmen sind aus der Studienpublikation nicht nachvollziehbar. Auch die Übertragbarkeit und die Aktualität der Ergebnisse aus den Analysen auf die heutige Situation in Deutschland mit gesamtwirtschaftlicher Perspektive sind eingeschränkt.

Die gesamtwirtschaftliche Betrachtung des Kostengeschehens wird außerdem durch fehlende Daten zu Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen, des Produktivitätsverlusts durch Arbeitsausfall sowie intangible Kosten etwas einschränkt.

Ethische, soziale und juristische Bewertung

Bei der „partizipativen Entscheidungsfindung“ zwischen Arzt und Patient bezüglich der zu wählenden Therapie ist eine ausführliche Information der Patienten über mögliche fehlende Langzeitergebnisse (z. B. in Bezug auf immunologische Veränderungen), insbesondere bei der Verwendung von BMP, erforderlich. Vor allem der Einsatz von Wachstumsfaktoren wie den BMP birgt bei der Verwendung außerhalb der untersuchten Lokalisationen (Off-label-Gebrauch) juristische Implikationen, da diese z. B. an anderen Lokalisationen vermehrt zu unerwünschten Proliferationen von Gewebe führen können.

Schlussfolgerungen

Der Einsatz von verschiedenen Knochenersatzmaterialien bei der Behandlung von Frakturen und Nonunions ist differenziert zu betrachten; die Datenlage und die Studienqualität sind unbefriedigend.

Aus medizinischer Sicht ist der Einsatz von BMP-2 bei Patienten mit offenen Tibiafrakturen eine Therapieoption, vor allem dann, wenn ein Knochentransplantat nicht infrage kommt. Gegenüber dem Einsatz von OP-1 bei Frakturen und bei Nonunions ist die Knochentransplantation vorzuziehen. Der Einsatz von CaP-Zementen bei Frakturen soll klinisch für den jeweiligen Einzelfall abgewogen werden, da sich Vorteile hinsichtlich sekundärer Repositionsverlust und Schmerzen gegenüber den Knochentransplantationen ergeben können. Gleiches gilt bei der Entscheidung für den Einsatz knochenmarkhaltiger Kompositmaterialien hinsichtlich Infektion und Schmerzen. Der Einsatz des Hydroxylapatitmaterials und der Allograft-Knochenchips kann gegenüber einer Knochentransplantation nicht empfohlen werden.

Die ermittelten Ergebnisse sind nur auf Patienten mit den in den Studien untersuchten Frakturen bzw. Nonunions übertragbar.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist der Einsatz von BMP-2 zusätzlich zur Standardbehandlung ohne Knochentransplantation bei Patienten mit hochgradigen offenen Frakturen (Gustilo-Anderson-Grad-IIIB) als kostensparend zu empfehlen. Der Empfehlungsgrad ist wegen großer Unsicherheit der Kostenparameter und niedrigerer Evidenzstärke für klinische Vorteile niedrig.

Es können aus gesundheitsökonomischer Sicht keine Empfehlungen zum Einsatz von BMP-2 als Alternative zur Standardbehandlung mit Knochentransplantation sowie zum Einsatz anderer Knochenersatzmaterialien bei Patienten mit Frakturen gemacht werden.

Aus ethischer und juristischer Sicht soll beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien eine ausführliche Information der Patienten auch über mögliche fehlende Langzeitergebnisse insbesondere bei der Verwendung von BMP, erfolgen. Juristische Implikationen beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien können vor allem bei Verwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen auftreten und sollten zumindest, wenn die Verwendung von Knochentransplantaten als Behandlungsalternative infrage kommt, vermieden werden.

Summary

Scientific background

One important task of traumatology is to enhance fracture healing after accidents. A traumatic fracture is one in which a break in the continuity of the bone occurs as the result of a high-force impact and not as the consequence of a medical condition that weakens the bones.

According to the Federal Statistical Office of Germany, bone fractures ranked among the 20 most frequent principal diagnoses and bone grafting among the 50 most commonly performed inpatient procedures in 2008.

Fracture healing is classified as delayed when bone building is incomplete more than four months after injury (delayed union), and as failed if still incomplete after six months (nonunion) in spite of treatment. Autogenous iliac crest bone graft is currently the standard procedure used to enhance fracture healing in patients with defects of certain sizes or nonunions. Because harvesting bone graft requires an additional operation, it is an expensive procedure. Moreover, only limited amounts of bone can be harvested, and several complications like pain and infection at the donor site can occur.

Several bone graft substitute materials of human (allogeneous), animal (xenogeneous) and synthetic origin are increasingly discussed as alternatives to autologous bone grafting and standard care without bone grafting. Some innovative approaches in the field of tissue engineering as well as growth factor applications have also to be considered.

Despite the high relevance of the topic, a systematic assessment of the different bone graft substitutes on the basis of high quality studies is still lacking. The current health technology assessment (HTA) aims to close this gap and provides an evidence-based review of the topic.

Research questions

Medical evaluation

- What evidence on the efficacy of bone graft substitutes is available?
- What is the efficacy of bone graft substitutes in the treatment of traumatic fractures?

Health economic evaluation

- What evidence on cost-effectiveness of bone graft substitutes is available?
- What is the cost-effectiveness of the use of bone graft substitutes in the treatment of traumatic fractures?

Ethical, social and legal aspects

- Which ethical, social and legal implications are associated with the use of bone graft substitutes for the treatment of traumatic fractures?

Methods

A literature search was conducted in electronic medical databases (MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, ETHMED, INAHTA, NHS-CRD-DARE and Cochrane database etc.) in December 2009 and was completed by hand searching publications in the reference lists of the relevant articles. The search was restricted to publications in the languages German and English but was not restricted by date. The literature search hits were screened in three steps. The first step was limited to analysis of the titles of the literature hits, the second to the summaries, and the third to the complete publications. Two independent reviewers were involved in the selection of the relevant publications.

Medical assessment

Randomised controlled trials (RCT) comparing the treatment of traumatic fractures (in adults without relevant pre-existing bone diseases) with and without bone graft substitutes or comparing different bone graft substitutes were included in the analysis. Studies published only as abstracts were excluded.

All data were extracted in the same manner using a data extraction sheet. Critical appraisal of study quality was performed adopting the Cochrane Risk of Bias Tool.

For information synthesis, the results of the studies were summarized descriptively and, if appropriate, study results were combined in metaanalyses. Metaanalyses were performed using the random effects model with a 95 % confidence interval (CI), statistical heterogeneity was assessed.

Health economic evaluation

Publications with health economic analyses on the basis of RCT comparing the treatment of traumatic fractures in adult patients with or without bone graft substitutes use or comparing treatments with different types of bone graft substitutes use were included into the evaluation. The medical assumptions used in the identified health economic analyses were compared with the results of the medical evaluation of this review. The economic assumptions were assessed on their transferability to the current situation in Germany.

Information synthesis of the results of the evaluated health economic analyses was performed qualitatively.

Ethical, social and legal evaluation

A systematic literature search was carried out to find publications explicitly addressing the ethical, social and/or legal implications of the use of bone graft substitutes.

Results

Medical evaluation

The literature search yielded 1,998 hits, including 13 studies eligible for inclusion in the medical evaluation. The hand search identified another study, bringing the total number of included studies to 14.

Only few or even single studies on the use of different bone graft substitutes were found. Some of the studies differed significantly in terms of the technologies used, and had to be analysed separately. Bone morphogenetic protein (BMP) was the only type of bone graft substitute used for the treatment of nonunions.

Studies on the use of BMP for fracture healing

Three studies on the use of BMP for fracture healing (all with an elevated or high risk of bias) were eligible for analysis. All three were limited to fractures of the tibia.

The comparison of BMP-2 versus standard care without bone grafting showed significant differences in favour of BMP-2 in terms of the outcomes fracture healing at the end of the study (relative risk [RR] 1.41; 95 %-confidence interval [CI] 1.14 to 1.76) and fracture healing requiring secondary intervention (RR 0.56; 95 %-CI 0.40 to 0.78), and in terms of the complications hardware failure (RR 0.51; 95 %-CI 0.29 to 0.88) and pain (RR 0.86 95 %-CI 0.74 to 0.99).

The comparison of BMP-2 with autogenous bone grafting revealed no significant difference between the two groups.

The comparison of osteogenic protein (OP)-1 with autogenous bone grafting, based on evidence from only one small study, also revealed no significant difference between the two groups (data only available for the outcome fracture healing).

Studies on the use of BMP for treatment of nonunions

The three studies included in the metaanalysis (all with a high risk of bias) compared OP-1 with autogenous bone grafting for treatment of nonunions. Two investigated nonunions of the tibia, and the third nonunions of the distale radius. The metaanalysis revealed a significant difference in favour of OP-1 in terms of the outcome hardware failure (RR 0.69; 95 %-CI 0.49 to 0.98), but no significant differences for the other outcome measures.

Studies on the use of calcium phosphate cement for fracture treatment

Four studies (all with a high risk of bias) on the use of calcium phosphate (CaP) cement for fracture treatment were included in the analysis. One was limited to fractures of the distal radius, one to multiple fractures of the long bones and calcaneus, one to tibial plateau fractures, and one to fractures

of the calcaneus. The results of the latter study were not included in the data synthesis due to the use of different outcome measures.

In comparison with standard care without bone grafting, CaP cement (RR 0.16; 95 %-CI 0.06 to 0.45) demonstrated a significant advantage in terms of the complication infection, but achieved no significant difference in terms of the two other outcome measures, secondary loss of reduction and pain.

The comparison of CaP cement versus autogenous bone grafting revealed a significant difference in favour of CaP cement for the outcomes secondary loss of reduction (RR 0.33; 95 %-CI 0.15 to 0.72) and pain (RR 0.63, 95 %-CI 0.42 to 0.95) and no significant difference for the outcomes fracture healing and infection.

Studies on the use of composite materials containing bone marrow aspirate for fracture treatment

Two studies on the use of composite materials containing bone marrow aspirate for fracture treatment (both with a high risk of bias) were included in the analysis. Both addressed fractures of the long bones and had a high risk of bias. One study evaluated the collagen-CaP-based bone graft substitute Collagraft® mixed with autogenous bone marrow, and the other investigated the demineralised bone matrix (DBM)-based material Grafton® mixed with autogenous bone marrow. Both studies used autogenous bone grafting as a comparator. The metaanalysis revealed no significant differences between the study groups in terms of the outcomes secondary loss of reduction and fracture healing. Significant differences in the outcome measures infection (RR 0.36; 95 %-CI 0.17 to 0.75) and pain (RR 0.78; 95 %-CI 0.62 to 0.98) in favour of composite materials containing bone marrow aspirate were detected in one study.

Studies on the use of other bone graft substitutes for fracture treatment

Of the two studies eligible for inclusion, one (high risk of bias) compared porous hydroxyapatite bone graft substitute material to autogenous bone grafting material in tibia plateau fractures. No significant differences between the two groups were detected at radiological or clinical follow-up. Also, there was no significant difference between the groups regarding the outcome measures loss of reduction, hardware failure or infection.

The second study (high risk of bias) compared the use of autogenous Tutoplast® bone chips with autologous bone grafting for treatment of fractures of the distal radius. There was no significant difference between two groups in terms of the total success rate. The only significant advantage of the bone graft substitute was a reduction of pain (RR 0.25 95 %-CI 0.08 to 0.85).

Health economic evaluation

The literature search yielded 134 hits. One health economic analysis identified in the systematic literature search and another identified in the hand search were included into the evaluation.

Both health economic analyses were based on the randomised BESST study (with an elevated risk of bias) comparing the effects of BMP-2 on a collagen carrier in addition to standard care without bone grafting versus standard care without bone grafting alone in patients with open fractures.

Both analyses addressed the endpoints time to fracture healing, revision rate due to delayed fracture healing, and the rate of infections. The cost assumptions in the analyses were based on conditions in Germany (2005) or the United Kingdom (2003 to 2007).

The use of BMP-2 in addition to standard care (without bone grafting) led to increased costs considering all patients with traumatic open fractures. However, cost savings through the additional use of BMP-2 were estimated in a patient subgroup with high-grade open fractures (Gustilo-Anderson grade IIIB). The estimated cost savings from the health insurance perspective in the high-grade Gustilo-Anderson grade III-B injuries were found to be 2,800 euros (evidence of low-grade quality). The cost-effectiveness of BMP-2 has not been proven. The cost-effectiveness for the use of BMP-2 as an alternative to standard care with bone grafting as well as for the use of other bone graft substitutes in fracture treatment have not been determined.

Ethical, social and legal aspects

No studies on the ethical, social and legal aspects of the use of bone graft substitutes for treatment of fractures or nonunions could be identified.

Discussion

Medical evaluation

All of the studies reviewed suffer from methodological flaws of varying degrees. Due to the very broad scope of the report and despite building subgroups the studies tended to be rather clinical heterogeneous, limiting the ability to pool the data.

In more than 50 % of the studies, the sequence generation, allocation concealment, baseline comparability and intention-to-treat-principle are at least questionable. The same applies to blinding and the adequacy of reporting drop-outs. Furthermore, most of the studies had a small sample size and very few demonstrated an adequate sample size calculation. Non-significant results may have been attributable to small sample size.

Since the methodological quality of most of the studies is poor, the results should be interpreted with caution. Many of the studies and corresponding publications were sponsored by manufacturers. A lack of significant difference does not necessarily imply equivalent efficacy of the alternative treatments.

Due to the aforementioned methodological limitations of the study on BMP-2 versus standard care without bone grafting, the significant differences in some endpoints should not be interpreted as proof but merely as suggestive of efficacy.

The low study quality had an even greater impact on the strength of evidence regarding the use of CaP cements and composite materials containing bone marrow. Therefore, the few endpoints showing significant differences in favour of bone graft substitutes are interpreted as being only weakly suggestive for efficacy.

The transferability of the results to the German health system is considered to be good. However, the generalisability of the results to patients with other baseline characteristics is limited.

Health economic evaluation

As mentioned in the medical assessment, the RCT underlying for the health economic studies show a number of methodological limitations. Several clinical assumptions used in the analyses are not clearly comprehensible. The currency and transferability of the results to the up-to-date situation in Germany from the societal perspective is limited.

Furthermore, the view on the performed analyses from the societal perspective is also limited due to missing data on rehabilitation costs, loss of productivity due to sick leave, and intangible costs.

Ethical, social and legal aspects

Participatory decision-making between the physician and the patient regarding the choice of treatment requires a detailed information of the patient on the lack of long-term data (concerning immunological changes etc.), especially when the use of BMP is considered. In particular, the off-label use of bone graft substitutes containing growth factors (e. g. BMP) could have legal implications due to the risk of complications such as unwanted tissue proliferation at other sites.

Conclusions

The use of different types of bone graft substitutes in the treatment of fractures or nonunions has to be analysed in a sophisticated way. The evidence and the quality of the data are poor.

From a medical point of view, the use of BMP-2 is a viable alternative for treatment of open fractures of the tibia, especially in cases where bone grafting is not possible.

Autologous bone grafting is preferable to osteogenic protein-1 for the treatment of fractures and non-unions.

The use of CaP cements should be considered carefully in each clinical situation, since advantages in the outcome secondary loss of reduction and pain may arise compared with bone grafting.

The same applies to the use of composites containing bone marrow, which may improve the outcomes infection and pain. The use of the hydroxyapatite material and the allograft bone chips compared to autologous bone grafts cannot be recommended at present.

The results of the conducted metaanalysis can only be transferred to patients with fractures or non-unions similar to those addressed in the included studies.

From a health economic perspective, the use of BMP-2 in addition to standard care without bone grafting is recommended as cost-saving in patients with high-grade open fractures (Gustilo-Anderson grade IIIB injuries). The grade of this recommendation is weak due to the high uncertainty of cost parameters and the low strength of evidence regarding clinical advantages. No recommendations can be made from a health economic perspective regarding the use of BMP-2 as an alternative to standard care with bone grafting as well as for the use of other bone graft substitutes in patients with fractures.

From an ethical and legal point of view, patients should receive detailed information regarding the lack of long-term data, particularly on treatments involving the use of BMP.

Juridical implications of the use of bone graft substitutes may occur especially in off-label use and should be avoided, at least if the use of bone grafting is considered as a viable treatment option.

Hauptdokument

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Eine wesentliche Aufgabenstellung in der Traumatologie, d. h. der Lehre von der Unfallmedizin, ist die Unterstützung der Frakturheilung nach Unfällen. Als traumatische Frakturen werden, im Gegensatz zu pathologischen Frakturen, Knochenbrüche bezeichnet, die durch eine sog. „adäquate“, d. h. primär für den Bruch ursächlich verantwortliche, äußere Gewalteinwirkung entstehen. Bei einer Vielzahl von verschiedenen Lokalisationen und Schweregraden von traumatischen Frakturen existieren unterschiedliche Behandlungsoptionen. Hierbei kommen bei entsprechend großen Knochendefekten häufig Knochen-
transplantate oder -ersatzmaterialien zur Knochendefektauffüllung (bzw. Defektüberbrückung) zum Einsatz.

Frakturbehandlungen zählen nach Angaben des Statistischen Bundesamts 2008 zu den 20 häufigsten Diagnosen, und Knochentransplantationen zu den 50 am häufigsten durchgeführten Operationen bei vollstationären Patienten¹¹². Allein die im Gesundheitswesen entstehenden direkten Kosten aufgrund von Verletzungen der Hüfte und des Oberschenkels liegen bei über 600 Mio. Euro, die des Knies und Unterschenkels sogar bei 749 Mio. Euro¹¹³.

Um auf den hohen Stellenwert von muskuloskeletalen Erkrankungen (darunter auch Unfallverletzungen mit Knochenbrüchen) aufmerksam zu machen, haben die Weltgesundheitsorganisation und andere Organisationen das Jahrzehnt 2000 bis 2010 zur Dekade des „Knochens und Gelenks“ ausgerufen. Hierbei wird darauf hingewiesen, dass die Behandlungskosten von schweren Verletzungen bedingt durch Krieg und Unfälle weltweit bereits jetzt einen hohen Anteil der gesamten Gesundheitsausgaben ausmachen^{10, 54}.

Der heute übliche Einsatz von aus dem Beckenkamm gewonnenem autogenem (d. h. körpereigenem) Knochentransplantat zur Knochendefektüberbrückung ist durch die erforderlichen Entnahme- und Implantationsoperationen eine relativ teure Intervention¹⁰. Hinzu kommt, dass autogenes Knochentransplantat nur limitiert verfügbar ist und der Eingriff mehrere Probleme wie Schmerzen und Infektionen an der Entnahmestelle verursachen kann^{9, 10}. Als Alternative zur Defektauffüllung werden zunehmend verschiedene andere Materialien wie allogene (von anderen Menschen), xenogene (von Tieren) sowie synthetische Knochenersatzmaterialien diskutiert. Hinzu kommen verschiedene innovative Ansätze aus dem Bereich der Gewebezüchtung (tissue engineering) sowie die Applikation von Wachstumsfaktoren.

Trotz der hohen Relevanz steht eine systematische Bewertung von verschiedenen Knochenersatzmaterialien zur Behandlung traumatischer Frakturen auf Basis hochwertiger Studien bisher aus. Der vorliegende Health Technology Assessment (HTA)-Bericht soll diese Lücke schließen sowie Klinikern und Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen einen Überblick über das Themengebiet ermöglichen.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

Der wissenschaftliche Hintergrund wird, wenn nicht anderweitig gekennzeichnet, aus den unfallchirurgischen Lehrbüchern^{55, 57, 105} sowie dem klinischen Wörterbuch Pschyrembel® zusammengefasst.

2.1 Traumatologie

Die Traumatologie bezeichnet einen Teilbereich der Chirurgie, der sich vor allem mit der Behandlung von durch äußere Einwirkung entstandenem körperlichen Schaden wie die Zerstörung von Gewebestrukturen mit Funktionseinbußen befasst¹. Bei den Verletzungen können neben der Haut verschiedene Gewebe der Extremitäten (z. B. Muskeln, Knochen), innere sowie andere Organe betroffen sein. Eine wesentliche Aufgabenstellung der Traumatologie besteht in der Behandlung von traumatischen Frakturen.

2.1.1 Behandlung von Frakturen als Aufgabenstellung der Traumatologie

Als Fraktur (Knochenbruch, lat.: fractura) wird üblicherweise eine Kontinuitätsunterbrechung eines Knochens mit zwei oder mehr Bruchstücken bezeichnet. Ausnahmen bilden unvollständige Frakturen wie sog. Grünholzbrüche im Wachstumsalter, bei denen das Periost (Knochenhaut) entsprechend der Rinde eines frischen Asts noch erhalten ist.

Es kann grundsätzlich zwischen traumatischen und pathologischen Frakturen unterschieden werden. Traumatische Frakturen entstehen durch eine sog. „adäquate“, d. h. primär für den Knochenbruch ursächlich verantwortliche äußere Gewalteinwirkung. Als pathologische Frakturen werden im Gegensatz dazu Brüche bezeichnet, die ohne „adäquate“ äußere Gewalteinwirkung entstehen, z. B. bei Vorliegen von Osteoporose oder Tumorerkrankungen. Bei einem großen Teil der Patienten im höheren Lebensalter ist davon auszugehen, dass die Knochensubstanz osteoporotisch geschwächt ist und sich eine stabile Fixation schwierig gestaltet^{78, 81, 96}.

2.1.2 Frakturklassifikationen

Historisch betrachtet sind viele Klassifikationssysteme in der Unfallchirurgie beschrieben, die sich aus dem klinischen Alltag entwickelt haben und häufig mit Personennamen bezeichnet werden.

Die systematische AO (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen)-Frakturklassifikation nach Müller⁸⁸, die auf einem alphanumerischen Klassifikationscode basiert, ist international verbreitet und ermöglicht es, nahezu das gesamte Skelett einheitlich zu klassifizieren und darüber hinaus den Schweregrad einer Fraktur mit einzubeziehen⁷⁶. Die Klassifikationstiefe kann von den klinisch gebräuchlichen Benennungen der Lokalisation, des Frakturtyps und der Schwierigkeit/Prognose bis zu den meistens eher für wissenschaftliche Fragestellungen genutzten Detailinformationen in Form von Untergruppen und Zusatzeinteilungen genutzt werden (Tabelle 1). Die für die Frakturheilung relevante Weichteilschädigung kann in diesem System über die Einteilung in betroffene Weichteilstrukturen und Schweregrad dieser Verletzungen ebenfalls erfasst werden¹⁰⁵ (Tabelle 2).

Tabelle 1: Grundlagen der AO-Frakturklassifikation

Klassifizierungsschritte		
1. Kodierung Knochen und Segment	Knochen: 1 = Humerus 2 = Unterarm 3 = Femur 4 = Unterschenkel	Segment: 1 = Proximal 2 = Schaft 3 = Distal
2. Typisierung der Fraktur	Schaffraktur: A = Einfach B = Keil C = Komplex	Gelenkfraktur: A = Extraartikulär B = Partiiell C = Vollständig
3. Einteilung Schwierigkeit und Prognose	1 = Einfach 2 = Schwieriger 3 = Schwierig	

AO = Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen.

Tabelle adaptiert nach der Darstellung von Scharf et al.¹⁰⁵

Tabelle 2: Grundlagen der AO-Klassifikation der Weichteilschäden

Klassifizierungsschritte		
1. Kodierung der betroffenen Strukturen	I = Haut (Integument) MT = Muskel-Sehnen (Tendon) NV = Nerven-Gefäße (Vasa)	
2. Einteilung in Art und Ausmaß der Schädigungen	l: c = Geschlossen (engl.: Closed)	l: o = Offen (engl.: Open)
	1 = Kein Schaden 2 = Kontusion 3 = Umschriebenes Décollement 4 = Ausgedehntes Décollement 5 = Nekrose	1 = Durchspießung von innen 2 = Eröffnung von außen < 5 cm 3 = Eröffnung von außen > 5 cm Mit Wundrandkontusion 4 = Umschriebenes Décollement mit Hautverlust 5 = Ausgedehntes Décollement mit Hautverlust
	MT: 1 = Kein Schaden 2 = Umschriebener Defekt einer Muskelgruppe 3 = Großer Defekt mehrerer Muskelgruppen 4 = Ablederung oder Verlust ganzer Muskelgruppen, Sehnenlazeration 5 = Kompartiment- und Crashesyndrom	NV: 1 = Kein Schaden 2 = Isolierter Nervenschaden 3 = Lokalisierter Gefäßschaden 4 = Gefäß- und Nervenschaden 5 = Subtotale oder totale Amputation

AO = Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen. I = Haut. MT = Muskel-Sehnen. NV = Nervengefäße.

Tabelle adaptiert nach der Darstellung von Scharf et al.¹⁰⁵

Neben der AO-Klassifikation existiert noch eine Reihe anderer Einteilungen für Frakturen bestimmter Skelettabschnitte wie z. B. der Wirbelsäule.

Darüber hinaus wird nach dem Grad der Beteiligung von Haut und Weichteilen bei geschlossenen und offenen Frakturen unterschieden. Zur Einteilung von offenen Frakturen wird häufig die Klassifikation nach Gustilo und Anderson²⁹ nach dem Schweregrad der mit der Fraktur verbundenen Weichteilschäden verwendet:

- Typ I: Wunde kleiner als 1 cm, sauber.
- Typ II: Wunde größer als 1 cm, ohne oder mit geringen Zeichen einer Weichteilquetschung an den Wundrändern.
- Typ III: Wunde länger als 10 cm, ausgedehnte Weichteilverletzungen.
- Der Typ III lässt sich anhand weiterer Wunddetails noch genauer in mehrere Untertypen gliedern (A = Weichteilzerstörung mit starker Wundverschmutzung, B = zusätzlich Knochenhaut abgelöst und massive Wundverschmutzung, C = zusätzlich rekonstruktionspflichtige Gefäßverletzungen, totale oder subtotale Amputation).

Bei einer Gesamtzahl von über 200 Knochen des menschlichen Körpers existiert eine Vielzahl an möglichen Lokalisationen und Schweregraden von Frakturen. Aus diesem Grund werden im vorliegenden Bericht Frakturlokalisationen und -typen nur dann beschrieben, wenn sie für das Verständnis der zur Bewertung verschiedener Knochenersatzmaterialien einbezogenen Studien nötig sind.

2.1.3 Physiologie und Pathophysiologie der Frakturheilung

Der nachfolgende Abschnitt ist aus den Quellen Baroli¹⁰ und Hirner⁵⁷ zusammengefasst.

Bei der Knochenheilung nach einer Fraktur lässt sich grundsätzlich die direkte Knochenheilung (Kontakt- oder Spalthheilung) von der indirekten Knochenheilung mit Kallusbildung unterscheiden.

Bei der Kontaktheilung werden die Knochenstücke durch entsprechende Kompression so zueinander gebracht, dass eine direkte Überbrückung durch sog. Osteone (Baueinheit des Knochengewebes) ermöglicht wird.

Bei der Spaltheilung bestehen zwischen den Fragmenten minimale Spalten ohne direkten Knochenkontakt. Nach regelhaftem Einsproßen von Gefäßen wird die Knochenheilung über die Bildung von Geflechtknochen ermöglicht, der dann langsam in einen Lamellenknochen umgewandelt wird.

Eine direkte Frakturheilung ist nur bei guter Reposition (Zurückführen der Knochenfragmente in Ausgangsposition) unter absoluter und durchgehender Ruhigstellung möglich.

Unter relativer Ruhigstellung erfolgt eine indirekte Frakturheilung, bei der durch Mikrodehnungen die Bildung von Bindegewebskallus angeregt wird. Dieser wird dann langsam in Geflechtknochen und später in Lamellenknochen umgewandelt.

Ist eine Fraktur nach vier Monaten noch nicht knöchern durchbaut (engl.: delayed-union), wird von einer gestörten Knochenheilung ausgegangen. Falls die Knochenheilung nach sechs Monaten noch nicht erfolgt ist, spricht man von einer Pseudarthrose (sog. Falschgelenkbildung, engl.: nonunion). Entsprechende Heilungsstörungen werden z. B. durch einen schlechten Allgemeinzustand, Durchblutungsstörungen oder Osteoporose begünstigt.

2.2 Frakturbehandlung

Die Eckpunkte der Frakturbehandlung bestehen sowohl bei konservativer, als auch bei chirurgischer Behandlung aus Reposition (Richten der Fraktur in die ursprüngliche Lage), Retention (Ruhigstellung) sowie Rehabilitation (Wiedererlangung der möglichst optimalen Funktion)⁵⁷.

2.2.1 Konservative Frakturbehandlung

Die konservative Behandlung (ohne Operation) nimmt trotz der Fortentwicklung operativer Verfahren (Osteosynthese) weiterhin einen wichtigen Platz in der Therapie von Knochenbrüchen ein.

Als wichtigste Techniken gelten immobilisierende (Gips- bzw. Kunstharzverbände, Schienen) und funktionelle Verbände (z. B. Rucksackverband bei Schlüsselbeinfraktur) sowie die Extensionstechnik (Streckverbände).

2.2.2 Operative Frakturbehandlung

Die operative Frakturbehandlung basiert auf biomechanischen Prinzipien, die zugeschnitten auf die jeweilige Fraktursituation mit verschiedenen Verfahren umgesetzt werden können.

Als Grundprinzipien gelten:

- intra- und extramedulläre (inner- oder außerhalb des Markraums liegende) Schienung,
- interfragmentäre Kompression (Aufeinanderpressen der Fragmentenden).

Die operative Stabilisierung einer Fraktur durch entsprechende Fixationselemente wird als Osteosynthese bezeichnet. Hierbei kommen je nach klinischer Situation verschiedene Systeme zum Einsatz. Diese reichen von Basiselementen wie Marknägeln, Platten und Schrauben über äußere Fixierungselemente (fixateur externe) bis hin zu speziellen Implantaten wie Bohrdrähten oder elastischen Rundnägeln⁵⁷.

Als Vorteil der Osteosynthese gegenüber einer konservativen Behandlung, z. B. mit einem Gips, gilt die in der Regel mögliche frühzeitige Übungsbehandlung (übungsstabile Osteosynthese) oder sogar Belastung (belastungsstabile Osteosynthese) der Fraktur.

2.2.3 Epidemiologie und Kosten

Unterschiedliche Traumata werden entsprechend der deutschen Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD)-10-Version 2010 unter Verletzungen (S00 bis S99 sowie T00 bis T14) nach der Lokalisation in verschiedene Gruppen aufgeteilt. Jede Gruppe besitzt zumindest ein Unterkapitel für Frakturen³⁶.

Am häufigsten treten 2008 die Frakturen des Femurs (S72) mit 159.004 Fällen, die des Unterschenkels, einschließlich des oberen Sprunggelenks (S82) mit 137.596 Fällen, die des Unterarms (S52) mit 124.201 Fällen sowie Frakturen im Bereich der Schulter und des Oberarms (S42) mit 102.442 Fällen auf⁴⁵. 2008 zählt die Fraktur des Femurs zu den 20 häufigsten gestellten Diagnosen in Krankenhäusern. Bei den Frauen nimmt diese Fraktur den Rang acht, die Fraktur des Unterarms Rang 19 ein¹¹².

Die Anzahl stationärer Leistungen zur medizinischen Rehabilitation und sonstiger Leistungen zur Teilhabe für Erwachsene in der gesetzlichen Rentenversicherung 2008 wird am häufigsten für Frakturen des Femurs (ICD-10: S72) sowie die des Unterschenkels, einschließlich des oberen Sprunggelenks (ICD-10: S82) angegeben, jeweils 2.524 und 2.005 Fälle⁴⁵.

Die direkten Kosten in Deutschland 2006 für die Behandlung von Verletzungen der Hüfte und des Oberschenkels (ICD-10: S70–S79) betragen 1.551 Mio. Euro für Frauen und 630 Mio. Euro für Männer, für Verletzungen des Knies und des Unterschenkels (ICD-10: S80–S89) 775 Mio. Euro für Frauen und 749 Mio. Euro für Männer¹¹³.

Arbeitsunfähigkeitstage bei AOK-Pflichtmitgliedern (AOK = Allgemeine Ortskrankenkasse; ohne Rentner) verursachen 2008 mit 960.047 Tagen am häufigsten Frakturen des Unterschenkels, einschließlich des oberen Sprunggelenks (ICD-10: S82), danach mit 621.269 Tagen Frakturen im Bereich des Handgelenks und der Hand (ICD-10: S62), mit 566.197 Tagen Frakturen des Unterarms (ICD-10: S52) und mit 508.888 Tagen Frakturen des Fußes (ausgenommen oberes Sprunggelenk; ICD-10: S92)⁴⁵. Diese Daten sprechen dafür, dass auch die unfallbedingten indirekten Kosten in Deutschland sehr hoch sind.

2.3 Verfahren zur Auffüllung von Knochendefekten

Entstehen durch eine Fraktur Knochendefekte, die eine bestimmte kritische Größe (engl.: critical size) überschreiten, kann der Körper diese nicht mehr selbst durch Regeneration überbrücken. In diesen Fällen muss mit einer Intervention von außen versucht werden, einer dauerhaften Defektsituation mit daraus resultierenden Funktionsverlusten entgegenzuwirken⁷³. Hierbei kommen häufig Verfahren zur Auffüllung (bzw. zur Überbrückung) der Knochendefekte zum Einsatz.

2.3.1 Autogene Knochentransplantate

Bei der Versorgung von traumatischen Knochendefekten, bei denen keine ausreichende eigenständige Knochenregeneration zu erwarten ist, gilt die Transplantation von körpereigenem Knochengewebe (autogene Knochentransplantation) bis heute als Standardverfahren⁹.

Je nach Knochendefektausprägung und -lokalisation können verschiedene körpereigene Knochentransplantate zum Einsatz kommen.

Autogenes Spongiosatransplantat

Die häufigste Form des autogenen Knochentransplantats ist das autogene Spongiosatransplantat (auch autogene Spongiosaplastik genannt), d. h. ein meistens aus dem Inneren des Beckenkammknochens entnommenes schwammartiges Spongiosagewebe mit entsprechenden Knochenmarkzellen wird in den knöchernen Defekt transplantiert. Dieses Verfahren ermöglicht bei einer Knochendefektausdehnung bis ca. 2 cm eine gute Integration in den bestehenden Knochen und bietet damit eine gute Voraussetzung für die Wiederherstellung der ursprünglichen Stabilität.

Allerdings ist der körpereigene Vorrat an entnahmefähigem Material sehr begrenzt und der notwendige zusätzliche Eingriff für die Entnahme beinhaltet Komplikationsrisiken wie eine Infektion, Hämatombildung oder Nervenschädigung¹⁰⁵. Darüber hinaus führt die Entnahme des körpereigenen Materials häufig zu starkem Blutverlust, dem durch Bluttransfusionen begegnet wird. Diese erhöhen wiederum grundsätzlich das Risiko für Infektionsübertragungen¹⁰.

Autogenes kortikospongioses Knochentransplantat

Bei größeren Knochendefekten bis 5 cm mit stabilen knöchernen Verhältnissen und ohne Infektnachweis können kortikospongioses Knochentransplantate (enthalten neben der Spongiosa auch weiter außen liegende kompakte Knochensubstanz) für die Defektüberbrückung eingesetzt werden. Diese ver-

sprechen eine bessere Primärstabilität, enthalten aber weniger zur Integration des Transplantats notwendige vitale Zellen.

Autogenes bi- oder trikortikales Knochentransplantat

Bei ausgedehnten Knochendefekten bzw. Pseudarthrosen wird, wenn die Kortikalis (weiter außen liegende feste Knochensubstanz) verletzt ist und eine primäre Instabilität vorliegt, ggf. die Indikation zur bikortikalen und in Ausnahmefällen auch trikortikalen Knochentransplantation gestellt. Hierbei wird die feste Kortikalis entnommen und transplantiert. Bei der bikortikalen Knochentransplantation werden am Beckenkamm die innere und äußere Knochenwand entnommen, bei der trikortikalen zusätzlich die Beckenkammoberseite.

Gefäßgestielte Knochentransplantate

Bei langsteckigen Knochendefekten, die auch starke Weichteilverletzungen aufweisen, werden in einigen Fällen größere Knochenabschnitte, meistens aus der Fibula oder Tibia, mitsamt den dazugehörigen Blutgefäßen (gestielte Transplantate) transplantiert. Die Belastungen für den Patienten sind aufgrund des größeren Ausmaßes des Eingriffs höher als bei der Verwendung anderer Knochentransplantate und werden nur bei speziellen Fällen eingesetzt.

2.3.2 Weitere Verfahren

Die Verwendung von autogenen Knochentransplantaten zur Defektauffüllung beinhalten zusätzliche Operationsrisiken wie Schmerzen und Infektionen an der Entnahmestelle und stellen relativ teure Interventionen dar¹⁰. Da das zu entnehmende Material zudem nur limitiert verfügbar ist^{9, 10}, werden zur Knochendefektauffüllung zunehmend verschiedene andere Materialien wie z. B. allogene (von anderen Menschen), xenogene (von Tieren) sowie synthetische Knochenersatzmaterialien eingesetzt. Da die Bewertung dieser Materialien Hauptthema des vorliegenden Berichts ist, werden Knochenersatzmaterialien in einem eigenen Kapitel (2.4) ausführlich beschrieben. Neben dem Einsatz von Knochenersatzmaterialien kann als aufwendige Sonderform der Frakturbehandlung zur Überbrückung eines langstreckigen Knochendefekts auch eine Kallusdistraction eingesetzt werden, bei der ein gesundes Knochensegment langsam (ca. 1 mm pro Tag) auf die nötige Länge verlängert wird.

2.4 Knochenersatzmaterialien

Da der körpereigene Vorrat an transplantierbarem Material für autogene Knochentransplantationen begrenzt ist und ein zusätzlicher Eingriff zur Entnahme, der mit entsprechenden Komorbiditäten wie Schmerzen und Wundinfektionen an der Entnahmestelle verbunden sein kann, erforderlich ist^{9, 10}, wird bereits seit mehreren Jahrzehnten versucht, Materialien zu finden, die anstelle von körpereigenen Knochentransplantaten zur Auffüllung von entsprechenden Knochendefekten eingesetzt werden können. Als Knochenersatzmaterialien werden im vorliegenden Bericht nicht-körpereigene Materialien subsumiert, die durch Auffüllung eines Knochendefekts den körpereigenen Knochen ersetzen können (Definition adaptiert nach Linhart⁷³).

2.4.1 Anforderungen an Knochenersatzmaterialien

Ein ideales Knochenersatzmaterial sollte ebenfalls über die folgenden vier Eigenschaften des autogenen Knochentransplantats verfügen:

- Osteogenese (Knochenneubildung aus dem existierenden Knochen heraus über Knochenvorläuferzellen, die zu Osteoblasten differenzieren),
- Osteoinduktion (Simulation von Stammzellen zur Differenzierung, Einwanderung von undifferenzierten Zellen in das Transplantat),
- Osteokonduktion (Knochenbildung durch Leitschienenbildung mittels Einsprossung von Gefäßen und Zelleinwanderung),
- Osteointegration (fester Verbund des Transplantats mit dem verbliebenen Knochenbett).

Neben den o. g. Eigenschaften muss ein Knochenersatz auch über eine ausreichende mechanische Stabilität verfügen. Außerdem muss eine Krankheitsübertragung durch das Material sicher auszuschließen sein^{63, 95}.

2.4.2 Klassifikation der Knochenersatzmaterialien

Es existiert eine kaum überschaubare Vielzahl an Knochenersatzmaterialien, die zur klinischen Anwendung angeboten wird¹⁰⁶.

Aufgrund der Menge an verschiedenen Knochenersatzmaterialien und fortlaufenden Neu- bzw. Weiterentwicklungen sowie unterschiedlichen Anwendungsgebieten gibt es bisher keine allgemeingültige Klassifikation der Knochenersatzmaterialien. Klassifikationen können theoretisch z. B. an den (bio-) chemischen Grundmaterialien, dem hauptsächlichen Wirkmechanismus oder den Indikationsgebieten ansetzen.

Nach gängigen Klassifikationen können die Knochenersatzmaterialien in

- anorganische Knochenersatzmaterialien,
- organische Knochenersatzmaterialien sowie
- Kompositmaterialien (Kombinationen verschiedener Stoffe)

eingeteilt werden^{100, 106}.

2.4.3 Anorganische Knochenersatzmaterialien

Anorganische Knochenersatzmaterialien lassen sich nach ihrer Grundsubstanz in Materialien auf

- Calciumphosphat (CaP)-Basis,
- Calciumsulfat-Basis sowie
- Biogläser

gliedern¹⁰⁶. Die Klassifikation von Linhart⁷³ nennt als weitere Untergruppe metallische Knochenersatzmaterialien. Diese werden vor allem in der Wirbelsäulen Chirurgie als Implantate (sog. cages) verwendet und dabei ggf. gefüllt mit anderen Knochenersatzmaterialien – primär zur Behandlung von degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen und pathologischen Frakturen – eingesetzt.

Die klinisch am häufigsten angewendeten Materialien auf CaP-Basis lassen sich nach ihrem Herstellungsprozess in Zemente (Herstellung im Niedrigtemperaturbereich) und Keramiken (Herstellung im Hochtemperaturbereich) unterteilen.

Zemente können nach dem Anmischen des Pulvers mit Wasser direkt in den Knochendefekt eingebracht werden und härten bei Körpertemperatur schnell aus. Das Endprodukt der kommerziell hergestellten CaP-Zemente ist sog. gefällttes Hydroxylapatit, sodass sich die einzelnen Produkte hauptsächlich in ihrem Calcium-Phosphat-Verhältnis, ihrer Porosität, ihren Beimischungen (z. B. Carbonatgruppen) sowie ihrer Kristallgröße unterscheiden. Diese Unterschiede können aber sowohl die Löslichkeit als auch den biologischen Abbau beeinflussen⁵.

Bei den in der Medizin verwendeten Keramiken handelt es sich überwiegend um synthetisch hergestellte Hydroxylapatit- bzw. Tri-Calciumphosphat-Verbindungen, deren Grundmaterial synthetischen oder biologischen Ursprungs sein kann. Als Ausgangsmaterialien für Hydroxylapatit-Keramiken werden Rinderknochen, Korallen oder spezielle Algen verwendet (Knochenersatzmaterialien, die ausschließlich die anorganische Substanz dieser Ausgangsmaterialien gebrauchen, werden im vorliegenden Bericht als anorganische Knochenersatzmaterialien ausgewertet). Keramiken sind im Körper nicht oder nur sehr langsam abbaubar^{73, 106}.

Die ersten ermutigenden Versuche mit Calciumsulfat-Zementen als Knochenersatzmaterial liegen bereits über hundert Jahre zurück. Bedingt durch einen schwer steuerbaren Kristallisationsvorgang nach dem Anmischen, wird das Material heute nur noch als präformiertes Granulat angeboten, sodass sich regelmäßig geformte Kristalle unter kontrollierbaren Bedingungen bilden sollen¹¹⁶.

Die seit den 80er-Jahren beschriebenen Biogläser (Gläser auf Siliziumoxidbasis, die eine direkte Verbindung mit Knochen eingehen) können zwar in der konventionellen Glasherstellung produziert wer-

den, bedürfen allerdings besonders reiner Rohstoffe und unterscheiden sich in ihrer Materialzusammensetzung von nicht-bioaktiven Gläsern⁷³.

2.4.4 Organische Knochenersatzmaterialien

Die organischen Knochenersatzmaterialien sind unterteilbar in

- biologisch allogene bzw. xenogene Ersatzmaterialien,
- Wachstums- und Differenzierungsfaktoren auf entsprechenden Trägermaterialien sowie
- Polymere.

Allogene Knochenersatzmaterialien

Allogener Knochenersatz, auch Allograft genannt, wird als menschlicher Spenderknochen schon seit langer Zeit als Alternative zum körpereigenen Knochentransplantat eingesetzt, da die Verfügbarkeit weniger eingeschränkt ist, sich die strukturelle Wiederherstellung des Skeletts erreichen lässt und die Materialoberfläche eine Knochenbildung ermöglicht^{10, 31}. Allogener Knochen ist nach enger semantischer Betrachtung nicht als Knochenersatzmaterial, sondern als körperfremder Knochen zu klassifizieren. Er wird aber nach den gängigen Einteilungen dennoch als Knochenersatzmaterial eingestuft, da er in unterschiedlichen Prozessen wie z. B. Kryokonservierung (Konservierung durch Tiefrieren) verändert wird und letztlich ein avitales Material darstellt^{73, 111}. In Europa sind Allografts die am häufigsten benutzten Knochenersatzmaterialien³¹.

Zur Aufarbeitung und Lagerung des allogenen Knochenmaterials werden spezielle Knochenbanken organisiert. Diese Knochenbanken erhalten das entsprechende Ausgangsmaterial von lebenden (insbesondere Oberschenkelköpfe nach Hüftgelenkersatz) oder gestorbenen Knochen Spendern.

Die Gewährleistung der Sicherheit der allogenen Knochenersatzmaterialien bleibt das Hauptaugenmerk, da die Verwendung von Allografts Komplikationsrisiken wie die Übertragung von Krankheiten birgt (neben Bakterien auch Viren wie Hepatitis C und HIV sowie Prionen, die z. B. für die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit verantwortlich gemacht werden)^{31, 9}. Um das Übertragungsrisiko vom Spender auf den Empfänger zu minimieren, existieren unterschiedliche Verarbeitungsverfahren für allogenes Knochenmaterial, wobei das Material meistens sterilisiert und teilweise auch gefroren wird³¹. Diese Verarbeitungsprozesse können sich allerdings negativ auf die mechanische Belastbarkeit, Osteoinduktion, Osteokonduktion sowie Osteogenese auswirken^{10, 31}.

Um das Risiko einer Infektion durch transplantierten allogenen Knochen zu minimieren, wird vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer 1990 erstmals eine „Richtlinie zur Führung einer Knochenbank“ veröffentlicht. Nach Einführung dieser recht rigiden Richtlinie und des Inkrafttretens eines neuen Gewebegesetzes 2007 kommt es zu zahlreichen Schließungen von klinikeigenen Knochenbanken¹⁰⁵.

Xenogene Knochenersatzmaterialien

Bei xenogenen Materialien, die meist bovinen Ursprungs sind, werden mittels verschiedener z. B. chemischer Verfahren die zellulären Bestandteile aus den ursprünglichen Knochen herausgelöst, sodass nur die poröse Grundsubstanz verwendet wird¹⁰⁶.

Wachstums- und Differenzierungsfaktoren auf Trägermaterialien

Wachstums- und Differenzierungsfaktoren sind nach enger Definition nicht den Knochenersatzmaterialien zuzuordnen. Eine Besonderheit bildet jedoch die Untergruppe der osteoinduktiven Bone morphogenic proteins (BMP), die in der Lage sind, eine vollständig neue Knochenbildung auszulösen¹¹¹. Zwar erfüllen auch sie als wässrige Lösungen nicht die Stabilitätsanforderungen an ein Knochenersatzmaterial, werden aber in Anbindung an Leitschienen (z. B. aus Kollagenmatrix) eingesetzt. Im vorliegenden Bericht wird deshalb lediglich die Kombination aus BMP und entsprechenden Trägermaterialien den Knochenersatzmaterialien zugeordnet und betrachtet.

Da seit den Erfolgen von Urist und seinen Mitarbeitern im Jahr 1984, Wachstumsfaktoren aus Rinderknochen zu extrahieren, nur kleine Mengen gewonnen werden können, wird seit einiger Zeit die rekombinante humane (rh) Gentechnologie eingesetzt, um große Mengen der Erfolg versprechenden BMP herzustellen. Derzeit sind einige dieser BMP in Kombination mit Leitschienen auf Kollagenbasis (BMP-2 bzw. BMP-7) für bestimmte Indikationen zugelassen. BMP-2 wird auf einem Kollagenschwamm

als Trägermaterial appliziert, BMP-7 (auch Osteogenic protein-1 [OP-1] genannt) auf einem Rinderkollagen-Granulat. Beide Trägermaterialien ermöglichen eine langsame Freisetzung der BMP.

Polymere

Synthetische Polymere werden seit vielen Jahren erfolgreich in der Gelenkendoprothetik verwendet, z. B. als Hüftgelenkpfannen. Sie weisen eine gute Bioverträglichkeit und Festigkeit auf. Diese Eigenschaften werden auch den Polymethylmethacrylat (PMMA)-Knochenzementen zugeschrieben. PMMA entsteht durch Polymerisation des monomeren Methacrylsäuremethylesters (ergibt verflochtene Polymerketten). PMMA-Zemente werden hauptsächlich bei pathologischen Frakturen bzw. in der Tumorchirurgie und aufgrund der hohen Steifigkeit nicht bei Frakturen des gesunden, regenerationsfähigen Knochens eingesetzt⁷³. Abbaubare Polymere (meistens aus aliphatischen Polyestern bestehend) werden v. a. als Schrauben, Platten und Stifte verwendet. Aufgrund von Problemen bei dem Zerfall (Säurenentstehung und Mikrokristallitbildung) ist die Anwendung als Knochenersatzmaterial in der klinischen Anwendung limitiert¹⁰⁶.

2.4.5 Kompositmaterialien

Unter Kompositmaterialien werden alle die Materialien subsumiert, die mehrere der o. g. Materialien kombinieren. Die Vielzahl an vorhandenen Kompositmaterialien wird dadurch erklärt, dass die umfangreichen Anforderungen an Knochenersatzmaterialien von einem Material allein kaum erfüllt werden können⁷³. Das Ziel von Kompositmaterialien ist es, positive Eigenschaften verschiedener Materialien zu kombinieren und im Gegensatz dazu, negative Materialeigenschaften abzuschwächen.

2.4.6 Kosten der Knochenersatzmaterialien

Genaue Angaben zum Einsatz von Knochenersatzmaterialien in Deutschland fehlen bislang. Die Anzahl der Knochentransplantationen und -transpositionen in Deutschland 2008 liegt mit 76.540 Fällen auf Rang 50 der häufigsten Operationen bei vollstationären Patienten in Krankenhäusern. Es wird geschätzt, dass bei ca. 15 % der Operationen am Skelettsystem ein Knochenersatz notwendig ist¹³⁰.

Eine umfassende Übersicht zu den Kosten verschiedener Knochenersatzmaterialien in Deutschland fehlt. Nach Schätzungen liegen die zusätzlichen Sachkosten bei Verwendung von Knochenersatzmaterialien aus Kollagenfasern mit Hydroxylapatitbeschichtung bei ca. 750 Euro ohne und bei ca. 1.500 Euro mit Anreicherung von Knochenwachstumzellen. Die zusätzlichen Sachkosten bei der Verwendung von Knochenersatzmaterial aus Keramik betragen ca. 250 Euro ohne und ca. 1.000 Euro mit Anreicherung von Knochenwachstumzellen¹²⁸. Die Kosten des Einsatzes des rekombinierten humanen BMP-2 Wachstums- und Differenzierungsfaktors auf entsprechenden Trägermaterialien wird in Deutschland 2008 auf 2.970 Euro geschätzt⁸.

Für die Behandlung von Frakturen mit Knochenersatzmaterialien gibt es im deutschen Gesundheitssystem keine Fallpauschale, obwohl die Behandlung mit einigen Stoffen (z. B. BMP-7) in den Katalog der „Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ aufgenommen ist¹³². Die Kostenübernahme muss somit für jeden Einzelfall erneut im Vorfeld beim Kostenträger überprüft werden. Eine mehrwöchige Entscheidungszeit abzuwarten ist allerdings bei vielen Frakturbehandlungen kaum praktikabel.

Der Einsatz von Knochenersatzmaterialien kann im Vergleich zu lediglich konventioneller Frakturbehandlung mit einer Verlängerung der Operationszeit einhergehen oder im Vergleich zum Ersatz autogener Knochentransplantation durch das Ausbleiben der Materialentnahme von Beckenkamm und ggf. fehlender Patientenumlagerung zu einer Verkürzung der Operationszeit führen. Im letzten Fall werden durch den Einsatz von Knochenersatzmaterialien auch der postoperative pflegerische und medikamentöse Aufwand mit entsprechendem Ressourcenverbrauch reduziert. Durch Einsatz von Knochenersatzmaterialien wird außerdem erwartet, dass die Frakturheilungszeit und die damit verbundene Arbeitsunfähigkeitszeit verkürzt werden sowie die Revisionseingriffsrate wegen Infektion oder verzögerter Frakturheilung mit resultierenden Kosten gesenkt wird. Dabei können relevante Einsparungen sowohl für Krankenkassen als auch aus gesellschaftlicher Perspektive entstehen.

3 Fragestellung

3.1 Medizinische Bewertung

Die Bewertung wird folgende Fragen bearbeiten:

1. Wie ist die Informationslage zur Wirksamkeit des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?
2. Wie gestaltet sich die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?

Hierbei sind folgende Vergleiche von Bedeutung:

- Vergleich der Frakturbehandlung mit Einsatz von Knochenersatzmaterialien vs. Behandlung ohne Einsatz von Knochenersatzmaterialien.
- Vergleich verschiedener Knochenersatzmaterialien untereinander.

3.2 Ökonomische Bewertung

Im ökonomischen Teil wird folgende Fragestellung bearbeitet:

1. Wie ist die Informationslage zur Kostenwirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?
2. Wie gestaltet sich die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?

Die zu bewertenden Vergleiche entsprechen denen der medizinischen Bewertung.

3.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Die ethische, soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

- Welche spezifischen ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen zu beachten?

4 Methodik

4.1 Medizinische Bewertung

Die medizinische Analyse wird auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zur Behandlung von traumatischen Frakturen unter Einsatz von Knochenersatzmaterialien durchgeführt.

4.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE (ME83), EMBASE (EM83), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS83), Social SciSearch (IN73), BIOSIS (BA83), CAB Abstracts (CV72), CCMed (CC00), GMS (GA03), MEDIKAT (MK77), AMED (CB85), GLOBAL Health (AZ72), ISTPB + ISTEP/ISSHP (II98), ETHMED (ED93), IPA (IA70), INAHTA, DAHTA, NHS-CRD-DARE (CDAR94), NHS-EED-Datenbank (NHSEED), Deutsches Ärzteblatt (AR96), Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97), Karger-Verlagsdatenbank (KR03), SOMED (SM78), Springer-Verlagsdatenbank (SP97), Derwent Drug File (DD83), HECLINET (HN69), DIQ-Literatur (LQ97), Springer-Verlagsdatenbank PrePrint (SPPP), Thieme-Verlagsdatenbank (TV01), Thieme-Verlagsdatenbank-PrePrint (TVPP) Hogrefe-Verlagsdatenbank (HG05), Krause&Pachernegg-Verlagsdatenbank (KP05), Cochrane Database-CENTRAL (CCTR93), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93) sowie Trials Register of the Cochrane Heart Group von der Deutschen Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation (DAHTA des DIMDI) nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im Dezember 2009 durchgeführt. Die Recherchestrategie wird auf keinen Zeitraum beschränkt, gesucht wird nach Publikationen in den Sprachen Deutsch und Englisch. Die Literaturrecherche wird nach den geltenden Anforderungen des DIMDI vorgenommen und dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und boolesche Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert. Die von der DAHTA durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet.

Im Rahmen einer Handsuche werden die Referenzen der einbezogenen Publikationen nach weiteren relevanten Studien gemäß der genannten Ein- und Ausschlusskriterien durchsucht.

4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, werden in die Bewertung nach den Vorgaben der DAHTA (Kapitel 3 des Handbuchs für die Erstellung von HTA-Berichten) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgt in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden ausschließlich Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige und mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen zur medizinischen Bewertung nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sicher zumindest eines der folgenden Merkmale in der Publikation festgestellt wird:

1. Es handelt sich in einer Studie nicht um die Betrachtung von Frakturbehandlungen mit Einsatz von Knochenersatzmaterialien.
2. Es handelt sich nicht um eine Studie bei erwachsenen Patienten mit Frakturen ohne knochenrelevante Vorerkrankungen.
3. Es handelt sich um Interventionen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich.
4. Es handelt sich bei einer Publikation nicht um ein RCT bzw. um eine systematische Übersichtsarbeit auf Basis dieses Studientyps.

Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden beim DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden RCT zum Vergleich von Frakturbehandlungen mit Einsatz von Knochenersatzmaterialien vs. Frakturbehandlungen ohne diese Materialien oder Vergleiche von Knochenersatz-

materialien untereinander bei traumatischen Frakturen erwachsener Patienten (ohne knochenrelevante Vorerkrankungen) einbezogen. Studien, die explizit oder mit hoher Wahrscheinlichkeit überwiegend pathologische Frakturen betrachten (z. B. ausschließlich Patienten im höheren Lebensalter einbezogen), werden ausgeschlossen. Das gilt auch für Zusammenfassungen (engl.: Abstracts).

4.1.3 Beschreibung und Bewertung der Studien

Die Daten aus den eingeschlossenen Studien werden anhand eines Extraktionsschemas zusammengefasst. Folgende Parameter werden für die einzelnen Studien berücksichtigt:

- **Methodik**
 - Randomisierungsverfahren
 - Verblindung der Allokation (Patientenzuordnung in die Studiengruppen)
 - Verblindung von Patienten und Auswertern
 - Angaben zu randomisierten, aber bei der Bewertung nicht berücksichtigten Patienten
 - Anzahl/Land der beteiligten Zentren
 - Forschungshypothese (Kalkulation der Teilnehmerzahl)
 - Follow-up
 - Statistische Auswertungsmethoden (Intention-to-treat [ITT])
- **Patienten**
 - Kriterien zum Einschluss in die Studie
 - Zusammensetzung der Gruppen (Patienten- und Frakturencharakteristika)
 - Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Gruppen (Alter, Geschlecht, Raucher, Komorbiditäten)
 - Unterschiede in Frakturcharakteristika zwischen den Gruppen (Frakturlokalisierung und -typ)
- **Interventionen**
 - Verwendete Knochenersatzmaterialien und Therapieverfahren
 - Vergleichsverfahren in der Kontrollgruppe
 - Begleittherapie
- **Endpunkte**
 - Frakturheilung (radiologisch/klinisch)
 - Reduktionsstabilität
 - Funktion/Lebensqualität
 - Komplikationen in Bezug auf Fraktur- und ggf. Knochentransplantat-Entnahmestelle (Schmerzen, Infektion, Hardware-Versagen)
 - Reinterventionsrate
- **Angaben zur Studienfinanzierung**
 - Angabe zu Interessenkonflikten

Die einzelnen Studien werden hinsichtlich ihrer methodischen Qualität und Validität überprüft. Validität einer Studie bedeutet die Abwesenheit der Verzerrung der Studienergebnisse durch das Studiendesign sowie durch die Durchführung der Studie zugunsten der einen oder der anderen Behandlungsalternative (systematische Fehler). Die Validität einer Studie rechtfertigt letztendlich die Annahme, dass sich der wahre Wert mit bestimmter Wahrscheinlichkeit innerhalb des Konfidenzintervalls (CI) des ermittelten Effektschätzers befindet (überwiegend wird 95%iges CI verwendet). Die methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt in Anlehnung an das international gängige Cochrane Risk-of-bias-Tool⁵³. Im vorliegenden Bericht werden mit diesem Instrument die folgenden Punkte systematisch für alle Studien bewertet: Adequate sequence generation (Erzeugung der Randomisierungssequenz), Allocation concealment (Verdeckung der Randomisierungsergebnisse), Blinding (Verblindung), Adequate reporting of drop-outs (Studienabbrecher), ITT-Analyse (Auswertung in der randomisierten Gruppe unabhängig von tatsächlich erhaltener Behandlung), Baseline Comparability (Vergleichbarkeit der Ausgangscharakteristika).

Für die dichotomen Endpunkte der Studien (z. B. Anzahl Patienten, Frakturheilung, Infektion) werden relative Risiken (RR) auf dem 95 %-CI mit dem Programm Review-Manager 4.1 berechnet und visuell dargestellt. Für kontinuierliche Endpunkte der Studien (z. B. bestimmte radiografische Parameter,

Funktionsparameter) werden hingegen Mittelwertdifferenzen auf dem 95 %-CI ebenfalls mit dem Programm Review-Manager 4.1 berechnet und visuell dargestellt.

4.1.4 Informationssynthese

Die Studienergebnisse werden hinsichtlich ihrer Heterogenität geprüft und falls sinnvoll in Metaanalysen zusammengefasst. Die grafische Darstellung der Vergleiche erfolgt in Form eines Forest Plot. Nach Möglichkeit werden die Daten der verschiedenen Studien bezüglich z. B. RR ausgewertet. Die Analyse des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien erfolgt getrennt für akute Frakturen und Nonunions, da unterschiedliche Heilungsverläufe zu erwarten sind¹¹⁸. Das in diesem Bericht angewendete Grundprinzip zur Durchführung einer Metaanalyse beinhaltet:

1. Einen nicht-signifikanten Test auf Heterogenität (Chi^2 -Test mit $p > 0,1$) sowie maximal moderate Heterogenität zwischen den Studien (0 bis 30 % wird als gering, 30 bis 50 % als moderat, 50 bis 75 % als erheblich und 75 bis 100 % als hoch interpretiert).
2. Die Einschätzung, dass unabhängig von unterschiedlichen Populationen, Interventionen und Endpunkten der Studien eine gleiche Effektrichtung mit überlappenden CI zu erwarten ist.
3. Bei dem zu jeder Studie kalkulierten RR werden 0-Werte in der Kontrollgruppe bei der Dateneingabe nicht per Hand mit einem korrigierenden Kontinuitätsfaktor von 0,5 eingegeben, da dies, wenn nötig, automatisch bei der Berechnung durch das verwendete RevMan-Programm erfolgt.

Beim Auftreten einer erheblichen Heterogenität wird nach deren Ursache z. B. mittels entsprechender Sensitivitätsanalysen gesucht. Bei der zu erwartenden Unterschiedlichkeit der eingeschlossenen Studien kommt bei der Durchführung von Metaanalysen, wenn es nicht anders gekennzeichnet ist, das konservativere Random-effects-Modell zum Einsatz.

4.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

4.2.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wird in den medizinischen, darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten, elektronischen Datenbanken von der DAHTA nach Abstimmung der Suchstrategie mit den Autoren im Dezember 2009 durchgeführt. Die Recherchestrategie wird nicht zeitlich, aber auf die Sprachen Deutsch und Englisch eingeschränkt. Die Literaturrecherche wird nach den geltenden Anforderungen der DAHTA vorgenommen.

Die Literaturrecherche wird wie bei der medizinischen Bewertung dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und der booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben werden elektronisch gespeichert.

Die von der DAHTA durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer finden sich detailliert im Anhang.

Im Rahmen einer Handsuche werden die Referenzen der einbezogenen Publikationen nach weiteren relevanten Studien durchsucht.

4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit werden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA (Kapitel 3 des Handbuchs für die Erstellung von HTA-Berichten) ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgt analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung werden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und anschließend in der dritten die vollständigen Veröffentlichungen. Zwei unabhängige und mit dem Vorgehen der evidenzbasierten Medizin vertraute Reviewer sind an der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen werden Literaturstellen zu gesundheitsökonomischen Publikationen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale zutrifft:

1. Es handelt sich in einer Studie nicht um die Betrachtung von Knochenersatzmaterialien.
2. Es handelt sich nicht um eine Studie bei erwachsenen Patienten mit Frakturen ohne knochenrelevante Vorerkrankungen.
3. Es handelt sich um Interventionen im Mund-Kiefer-Gesichtsbereich.
4. Es handelt sich bei der Publikation nicht um eine gesundheitsökonomische Studie bzw. eine systematische Übersicht von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen.

Die zur Durchsicht im Volltext ausgewählten Literaturquellen werden beim DIMDI bestellt.

Bei der dritten Sichtung werden gesundheitsökonomische Studien auf Basis von RCT zum Vergleich von Knochenersatzmaterialien vs. Therapie ohne diese Materialien oder zum Vergleich von verschiedenen Knochenersatzmaterialien untereinander bei traumatischen Frakturen erwachsener Patienten einbezogen. Zusammenfassungen werden ausgeschlossen.

4.2.3 Beschreibung und Bewertung der einbezogenen Studien

Die Daten aus den gesundheitsökonomischen Bewertungen werden anhand eines vorbereiteten Formulars extrahiert. Folgende Aspekte werden für die einzelnen Studien systematisch beschrieben:

- Fragestellung
- Medizinische Annahmen
- Ökonomische Annahmen
- Methodik der Analyse
- Angaben zur Studienfinanzierung
- Ergebnisse.

4.2.4 Informationssynthese

Es wird eine qualitative Informationssynthese aus den Ergebnissen der einbezogenen Informationsquellen durchgeführt. Die in den identifizierten Analysen verwendeten medizinischen Annahmen werden mit den Resultaten der eigenen medizinischen Bewertung verglichen; die eingesetzten ökonomischen Annahmen werden auf ihre Übertragbarkeit für die aktuelle Situation in Deutschland geprüft. Die Methodik der durchgeführten Analysen wird dahingehend bewertet, ob die Fragestellung des vorliegenden Berichts beantwortet werden kann. Anschließend wird entschieden, ob die in den Analysen ermittelten Resultate, ggf. nach Währungskonvertierung, für die aktuelle Situation in Deutschland anzunehmen sind.

4.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Bei der durchgeführten Literaturrecherche wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethischen, sozialen und juristischen Aspekten des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen gesucht. Die Selektion erfolgt in Anlehnung an das Schema der medizinischen Bewertung.

5 Ergebnisse

5.1 Medizinische Bewertung

5.1.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche ergibt 1.998 Treffer. Es werden insgesamt 1.998 Titel und 351 Zusammenfassungen durchgesehen. 112 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt (Tabelle 3). Nach Durchsicht der Volltexte werden 13 Studien in die medizinische Bewertung eingeschlossen und durch eine über die Handsuche identifizierte Studie ergänzt, sodass insgesamt 14 Studien in die Analyse eingehen.

Tabelle 3: Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung

	N-Treffer
Ergebnisse Literaturrecherche	1.998
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	1.998
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	351
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	112
	N-Publikationen
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung)	112
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts	98
Nicht lieferbare Publikation	1
Zusätzlich durch Handsuche identifizierte Publikationen	1
Insgesamt eingeschlossen	14

* Für einige Treffer fehlen Zusammenfassungen.

N = Anzahl.

Ausgeschlossene Volltexte nach Ausschlussgrund:

Population: 2, 7, 14–16, 18, 19, 27, 28, 44, 46–48, 52, 59, 66, 69–71, 78–82, 85, 91, 91–93, 97–99, 102–104, 107, 108, 110, 114, 115, 119–122, 124, 126

Intervention: 3, 4, 17, 21, 26, 38, 49, 67, 68, 74, 84, 125, 131

Publikationstyp: 6, 11, 12, 23, 25, 30, 32, 33, 35, 39, 41, 43, 51, 56, 58, 61, 64, 65, 77, 83, 86, 87, 89–91, 94, 109, 117, 123, 127, 129

5.1.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien (alphabetisch)

Bucholz et al. Interporous Hydroxyapatite As A Bone-Graft Substitute in Tibial Plateau Fractures¹³.

Die Studie von Bucholz et al. wird monozentrisch in den USA durchgeführt und 1989 publiziert. In die Studie werden im Zeitraum von 1981 bis 1985 alle Patienten (n = 49) aufgenommen, die eine operative Reduktion einer geschlossenen Tibiafraktur mit metaphysealem Defekt benötigen. Als Kriterien zur Notwendigkeit der operativen Fixation gelten eine Valgusinstabilität durch eine laterale Plateaufraktur, eine Varusinstabilität durch eine mediale Plateaufraktur, eine Fragmentdepression von mehr als 10 mm oder eine Translation des Gelenkknorrenfragments um mehr als 5 mm.

Die in der Studie angegebene Randomisierung erfolgt lediglich aufgrund des Wochentags, an dem sich die Patienten erstmals vorstellen.

Bei den Patienten der Interventionsgruppe wird ein Block von porösem Hydroxylapatit dem Defekt angepasst und eingesetzt. Verbleibende Spalten werden mit verschiedenen großen Granulaten des gleichen Materials aufgefüllt. Bei den Patienten aus der Kontrollgruppe wird eine adäquate Menge an Spongiosa aus dem gleichseitigen Beckenkamm entnommen und in den Defekt eingebracht. Nach Einbringung des jeweiligen Materials erfolgt in beiden Gruppen eine Standardplatten- und Schraubendifixation. Vor Operationsbeendigung werden die Stabilität durch manuelle Kompression sowie die Vollständigkeit der Defektauffüllung radiologisch überprüft. Alle Gliedmaßen werden direkt für fünf bis sieben Tage in einem Apparat zur konstanten passiven Bewegung (CPM) platziert, danach durch eine schienende Apparatur für zwei bis drei Monate geschützt. Mit einer partiellen Körpergewichtsbelastung wird zwei Monate nach der Operation begonnen. Auch alle weiteren Behandlungsaspekte zwischen Interventions- und Behandlungsgruppe sind identisch.

Routine-Follow-up-Untersuchungen erfolgen in Intervallen von vier bis sechs Wochen bis zur Frakturverbindung bzw. Beendigung der Knierehabilitation. Alle Patienten der Interventionsgruppe werden nach dem Protokoll der Food and Drug Administration (FDA) bis zu fünf Jahre nachbeobachtet.

Ergebnisse

Von den 49 in die Studie aufgenommenen Patienten sind neun Patienten Loss-to-follow-up, noch vor der Frakturheilung. Keiner dieser Patienten hat größere Komplikationen bis zur letzten Untersuchung. Nur die verbleibenden 40 Patienten mit adäquatem Follow-up werden in der Publikation ausgewertet und umfassen 20 Patienten aus der Interventionsgruppe und 20 Patienten aus der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe sind 13 Patienten männlich und sieben weiblich, das mittlere Alter beträgt 36,7 Jahre (Spanne: 17 bis 73 Jahre). In der Interventionsgruppe sind elf Patienten männlich und neun weiblich, das mittlere Alter beträgt 37,5 Jahre (Spanne: 16 bis 67 Jahre). Die durchschnittliche Zeit bis zur Operation beträgt 2,9 Tage in der Interventionsgruppe und 4,3 Tage in der Kontrollgruppe. Die postoperativen Röntgenbilder zeigen eine befriedigende Reduktion bei allen Hydroxylapatit-Patienten gegenüber 18 Patienten der Kontrollgruppe, die verbleibende Depression beträgt 1,1 mm (Spanne: 0 bis 7 mm) vs. 2,3 mm (Spanne: 0 bis 10 mm). Werden die beiden Fälle mit unbefriedigender Reduktion in der Kontrollgruppe ausgeblendet, ist der Wert mit 1,4 mm dem der Interventionsgruppe vergleichbar.

Die finale Follow-up-Untersuchung wird in der Interventionsgruppe nach durchschnittlich 34,5 Monaten (Spanne: zwölf bis Monate), in der Kontrollgruppe nach durchschnittlich 15,4 Monaten (Spanne: sechs bis 46 Monate) durchgeführt. Das Verschwinden der wesentlichen Frakturlinien aus dem Röntgenbild als Hinweis auf Frakturheilung erfolgt durchschnittlich nach 2,6 vs. 2,8 Monaten.

Die klinische Follow-up-Untersuchung demonstriert einen Kniebewegungsbogen von über 90° jeweils bei einem Patienten jeder Gruppe. Knieschmerzen ohne erkennbaren Bezug zur Knochensituation werden bei zwei Interventions- vs. drei Kontrollpatienten registriert.

Als chirurgische Komplikationen werden in der Interventionsgruppe ein Fall mit Loss-of-reduction, drei herausstehende Platten, eine gelockerte Schraube, eine tiefe Wundinfektion mit resultierender Osteomyelitis sowie ein septisches Knie registriert. In der Kontrollgruppe werden drei Fälle mit Loss-of-reduction, drei Schmerzfälle, zwei Schraubenlockerungen sowie zwei tiefe Wundinfektionen ohne Entwicklung einer Osteomyelitis angegeben. Es werden keine Komplikationen an der Spongiosa-Entnahmestelle registriert.

Eine histologische Untersuchung von sieben Biopsien in der Hydroxylapatite-Gruppe (durchgeführt bei der Entfernung der Platten bzw. Schrauben, 7,7 bis 18,5 Monate nach der Implantation) zeigt eine intakte Mikrostruktur, keine Anzeichen einer Infektion, Knochen- oder Implantatresorption, allerdings auch keine Osteoblasten bzw. Osteoklasten, die für eine Knochenumbildung (bone remodelling) sprechen würden.

In der Publikation finden sich keine Angaben zu potenziellen Interessenkonflikten.

Cassidy C et al. Norian SRS cement compared with conventional fixation in distal radial fractures. A randomized study²⁰.

Die Studie von Cassidy et al. wird multizentrisch an 23 Zentren in den USA, Europa und Kanada durchgeführt. Die Studie läuft im Januar 1995 an und wird 2003 veröffentlicht (der genaue Durchführungszeitraum wird in der Publikation nicht angegeben).

Die Studie schließt mindestens 45 Jahre alte Patienten mit einer isolierten dislozierten und/oder un-stabilen distalen Radiusfraktur ein, die eine Reduktion sowie Immobilisation erfordert.

Die Randomisierung in die Interventionsgruppe [Norian-SRS[®] (Skeletal Repair System)-Zement] oder Kontrollgruppe (konventionelle Therapie) erfolgt stratifiziert und blockweise. Hierbei werden die vier Parameter: Frakturtyp (inter- oder extraartikulär, AO-Klassifikation verwendet), Knochendichte (durch- oder unterdurchschnittlich), Seite der Verletzung (dominante oder nicht-dominante Hand), Typ der konventionellen Immobilisation (Gips oder externe Fixation) berücksichtigt. Für jede Fraktur legt der Untersucher vor der Operation seine bevorzugte Behandlung in der Kontrollgruppe (Gips oder externe Fixation) fest. Bei Randomisierung in die Kontrollgruppe erhalten die Patienten dann die vorab festgelegte Kontrolltherapie.

Eine Poweranalyse in Bezug auf Unterschiede bei der Radiuslänge und der Griffstärke ermittelt eine erforderliche Fallzahl von 145 Patienten bei Einkalkulierung einer 10%igen Abbruchrate, es wird eine Zahl von 165 Patienten angestrebt.

Alle Untersucher müssen an einem Workshop zur Verwendung von NORIAN-SRS[®] teilnehmen.

Bei den Patienten der Interventionsgruppe wird nach einer geschlossenen Reduktion unter Bildverstärkung der NORIAN-SRS[®]-Zement in den metaphysealen Defekt injiziert. Der Zugang erfolgt entweder dorsal perkutan oder teilweise offen. Aufgrund von Schwierigkeiten (z. B. nicht genügend Platz, Materialaustritt ins umliegende Gewebe) mit der zu Beginn favorisierten perkutanen Injektion wird ab dem 13. Patienten nur noch der teilweise offene Zugang gewählt. Die Verwendung von lediglich zusätzlich zur üblichen Fixation einzusetzenden Kirschnerdrähten ist in speziellen Fällen gestattet, z. B. bei unstabilen Frakturen oder wenn Gefahr besteht, dass sich die Frakturteile während der Injektion verschieben könnten. Nach Wundverschluss wird ein kurzer Armgips für zwei Wochen getragen, anschließend eine abnehmbare Schiene für weitere vier Wochen.

Bei den Patienten in der Kontrollgruppe wird nach einer geschlossenen Reposition der Fraktur nach Präferenz des Untersuchers entweder ein Gipsverband oder ein externer Fixator angewendet. Die Verwendung von perkutanen Pins unterliegt dem Ermessen des Behandlers. Die Immobilisation wird sechs bis acht Wochen nach der Operation eingestellt.

Vor der Entlassung werden alle Patienten im Durchführen von begleitenden Bewegungsübungen und Hochlegen der Gliedmaßen zur Ödemreduktion unterrichtet.

Begleitende Therapien wie Beweglichkeitsübungen für Handgelenk und Unterarm werden für die Interventionsgruppe zwei Wochen nach der Injektion und für die Kontrollgruppe nach der Entfernung des Gips bzw. externen Fixators eingeleitet.

Die Follow-up-Untersuchungen finden für beide Gruppen nach einer, zwei, vier, sechs bis acht Wochen sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten statt. Hierbei werden vorher festgelegte subjektive, objektive und radiologische Daten erhoben und Komplikationen dokumentiert.

Bei der radiologischen Untersuchung werden postero-anteriore sowie laterale Röntgenaufnahmen bei jeder Untersuchung angefertigt und durch unabhängige Radiologen ausgewertet. Als radiografische Kriterien für einen Behandlungsmisserfolg durch Loss-of-reduction werden Radiuslängenunterschiede im Vergleich zur anderen Seite > 5 mm, dorsaler Winkel $> 10^\circ$, Veränderung des volar-dorsalen Winkels $> 20^\circ$, Gelenkstufe > 2 mm festgelegt.

Bei der klinischen Untersuchung erfolgt die Schmerz- und Funktionsbestimmung nach einer visuellen Analogskala (VAS). Eine zwischenzeitliche Schmerzmittelanwendung wird dokumentiert. Funktionelle Beweglichkeitsmessungen finden bei jeder Untersuchung statt, die Handgreifkraft wird bei vier Untersuchungen mit einem Dynamometer gemessen. Odem- und Umfangsmessungen erfolgen ebenfalls mehrfach. Der Jebsen-Dexterity-Test wird viermal durchgeführt. Dabei wird die für die vorgeschriebenen Aktivitäten benötigte Zeit zwischen verletzten und unverletzten Gliedmaßen verglichen. Nach zwölf Monaten wird das von Cooney modifizierte Scoringsystem von Green und O'Brien für die Schmerz-, Funktionsstatus-, Bewegungsumfangs- sowie Handgreifkraftbeurteilung benutzt. Bei den Follow-up-Untersuchungen nach einer Woche, nach sechs bis acht Wochen und nach sechs Monaten sowie zwölf Monaten wird der Short form (SF)-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand verwendet.

Ergebnisse

Von den 323 in die Studie aufgenommenen Patienten werden 161 in die Interventionsgruppe (Behandlung mit Norian-SRS[®]-Zement) und 161 Patienten in die Kontrollgruppe (Behandlung ohne Norian-SRS[®]-Zement) randomisiert. Davon sind 84 % weiblich und 16 % männlich, der Altersdurchschnitt beträgt 64 Jahre.

Von den 323 eingeschlossenen Patienten sind insgesamt 29 Loss-to-follow-up (10 % der Interventionsgruppe und 8 % der Kontrollgruppe).

Subjektive Bewertung

Die Patienten in der Interventionsgruppe berichten bei allen Follow-up-Untersuchungen von weniger Schmerzen als die der Kontrollgruppe, signifikante Unterschiede in Woche zwei ($p = 0,02$) und vier ($p = 0,02$). Ebenso benötigen die Interventionspatienten weniger Schmerzmittelmedikation, signifikant nur in Woche zwei ($p = 0,004$). Die patientenberichtete Handfunktion wird von der Interventionsgruppe

in den Wochen vier ($p = 0,007$) und sechs ($p = 0,0001$) signifikant besser bewertet als bei der Kontrollgruppe. Beim SF-36-Gesundheitsstatusfragebogen sind die Werte der Interventionsgruppe besser in fünf von acht Bereichen: Einschränkung durch Schmerzen, weniger Einschränkung aufgrund von physischen oder emotionalen Problemen, Status der mentalen Gesundheit, Möglichkeit an normaler sozialer Aktivität teilzuhaben ($p = 0,05$).

Alle anderen Werte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen.

Objektive Bewertung

Bei der radiologischen Bewertung zeigt sich in der Untersuchung nach einer Woche, dass die mit Norian-SRS[®]-behandelten Frakturen sich im Vergleich zu denen der Kontrollgruppe in einer geringfügig besseren Position befinden ($p = 0,05$) in Bezug auf Verlust an Radiuslänge (1,3 vs. 2,6 mm), Verlust an Radiuswinkel (2,7 vs. 4,2°), Radiusverschiebung (1,7 vs. 2,1 mm), volaren oder den dorsalen Winkel (7,3 vs. 10,6°) sowie Veränderung in der ulnaren Varianz (0,2 vs. 0,4 mm). In der Untersuchung sechs bis acht Wochen nach der Operation sind die radiografischen Untersuchungswerte beider Gruppen ähnlich, mit Ausnahme der ulnaren Varianz, die bei der Interventionsgruppe höher ist (2,2 vs. 1,5 mm). Die Untersuchungsergebnisse nach zwölf Monaten sind ähnlich, in Bezug auf Verlust an Radiuslänge (4,5 vs. 3,7 mm), Verlust an Radiuswinkel (4,5 vs. 4,6°), Radiusverschiebung (2,7 vs. 2,4 mm), volaren bzw. dorsalen Winkel (10,3 vs. 10,5°) sowie Veränderung in der ulnaren Varianz (0,2 vs. 0,4 mm). Nur der Unterschied in der ulnaren Varianz ist signifikant zugunsten der Kontrollbehandlung ($p = 0,02$).

Eine Kovarianten-Adjustierung zeigt für beide Gruppen, dass extraartikuläre Frakturen mit einem größeren Verlust an Radiuslänge, -winkel, einer Veränderung im volaren bzw. dorsalen Winkel sowie einer Radiusverschiebung verbunden sind ($p = 0,05$). Das Geschlecht scheint ein unabhängiger Einflussfaktor für die ulnare Varianz zu sein, wobei Männer mit 2,5 mm einen höheren Wert erreichen als Frauen mit 1,5 mm ($p = 0,0465$). Wenn für Geschlecht kontrolliert wird (in der Interventionsgruppe signifikant mehr Männer), zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr.

Bei der klinischen Bewertung findet sich nach sechs bis acht Wochen eine größere Greifstärke bei der Interventions- vs. der Kontrollgruppe (37 % der kontralateralen Seite vs. 21,5 %, $p = 0,0001$). Ebenso sind zu diesem Zeitpunkt die Fingerbeweglichkeit ($p > 0,01$) sowie die Schwellung an sechs Messlokalisationen ($p = 0,0001$) signifikant besser zugunsten der Interventionsgruppe. Der Jepsen-Test zeigt nur zu diesem Zeitpunkt signifikante Unterschiede, alle zugunsten der Interventionsgruppe. Drei Monate nach der Operation sind die distalen Fingergelenke weiterhin signifikant beweglicher zugunsten der Interventionsgruppe ($p = 0,015$). Alle übrigen Parameter haben sich zwischen den beiden Gruppen angeglichen. Das funktionelle Outcome nach einem Jahr ist nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen (durchschnittlich 77 Punkte bei der Interventionsgruppe vs. 78 Punkte bei der Kontrollgruppe).

Insgesamt wird ein Therapieversagen in Form von Loss-to-follow-up bei 29 % der Interventionsgruppe und 25 % der Kontrollgruppe berichtet, die Differenz ist nicht signifikant. Eine sekundäre Behandlung erfolgt bei 20 % (9 von 46) der Studienpatienten und 43 % (17 von 40) der Kontrollgruppe ($p = 0,0209$).

Bei der Analyse von Komplikationen zeigen sich keine systemischen Komplikationen bei Verwendung von Norian-SRS[®]. Von den 161 Patienten in der Interventionsgruppe verzeichnen 46 % und von den 162 Patienten der Kontrollgruppe 51 % Komplikationen. Beim Auftreten spezifischer Komplikationen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen, mit Ausnahme der Infektionen, die bei 2,5 % der Interventionsgruppe vs. 16,7 % der Kontrollgruppe auftreten ($p = < 0,001$). In der mit Norian-SRS[®] behandelten Gruppe treten Infektionen lediglich bei Patienten auf, die zusätzlich mit Kirschnerdrähten behandelt werden. Bei einem dieser Patienten entwickelt sich eine behandelbare Osteomyelitis. In der Kontrollgruppe sind 18 Infektionen auf die Verwendung des externen Fixators und neun auf die Verwendung von Kirschnerdrähten zurückzuführen. Bei keinem Patienten der Kontrollgruppe entsteht eine Osteomyelitis. In der Interventionsgruppe entwickelt sich ein Karpaltunnelsyndrom bei vier Patienten (alle Loss-of-reduction-Fälle) vs. acht Fälle in der Kontrollgruppe. Zu Tendinopathien kommt es bei zwölf Patienten der Interventionsgruppe vs. acht Patienten in der Kontrollgruppe.

Norian-SRS[®]-Zement außerhalb des Knochens findet sich radiologisch bei 112 (70 %) Patienten der Interventionsgruppe. Eine komplette Resorption wird nach sechs Monaten bei 63 % der Patienten beobachtet, nach zwölf Monaten sind es 74 %. Eine Subgruppenanalyse zeigt bei diesen 112 Patien-

ten einen höheren Anteil (37 %) mit Loss-of-reduction als bei Patienten ohne Norian-SRS[®]-Zement außerhalb des Knochens (10 %) bzw. Patienten der Kontrollgruppe (25 %). Auch die generelle Komplikationsrate ist bei Patienten mit Norian-SRS[®]-Zement außerhalb des Knochens erhöht (56 %), im Vergleich zu Patienten ohne Norian-SRS[®]-Austritt (22 %) bzw. Kontrollgruppe (51 %).

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Zur Unterstützung der Forschung bzw. der Verfassung dieses Manuskripts erhalten ein oder mehrere Autoren Unterstützung durch den Hersteller (Norian Cooperation). Gleiches gilt für Organisationen, mit denen die Autoren verbunden sind. Drei Autoren sind Angestellte des Herstellers.

Chapman MW et al. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial²².

Die Studie von Chapman et al. wird in 18 Zentren durchgeführt. Sie beginnt im September 1986 (Randomisierungszeitraum bis Dezember 1989, Gesamtlaufzeit der Studie ist in der Publikation nicht angegeben) und wird im April 1997 veröffentlicht.

Die Studie schließt Patienten im Alter von 18 bis 70 Jahren ein, die eine traumatische Fraktur von Ulna, Radius, Humerus, Tibia oder Femur aufweisen und die für eine Behandlung mit einer Knochen transplantation (keine vorab definierten Kriterien) mit interner oder externer Fixation vorgesehen sind. Es sind definitive Ausschlusskriterien aufgestellt (z. B. maximal 30 Tage nach der Verletzung verstrichen, pathologische Frakturen, degenerative Erkrankungen, mehr als 30 cm² Transplantatmaterial erforderlich, offene Frakturen Typ-IIIB oder -IIC nach Gustilo und Anderson).

Die Randomisierung in die Interventionsgruppe (Kollagen-CaP-Keramik-KM-Matrix, Produktname: Collagraft[®]) oder Kontrollgruppe (autogenes Knochentransplantat aus Beckenkamm) erfolgt in jedem Zentrum über einen computergenerierten Randomisierungsplan mit zwei Sets von durchgehend nummerierten, verschlossenen Umschlägen jeweils für gewichtsbelastete Knochen (Tibia und Femur) bzw. nicht-gewichtsbelastete Knochen (Humerus, Radius, Ulna). Die Randomisierung erfolgt nach Patienten, d. h. bei Patienten mit mehreren Frakturen wird an allen Lokalisationen das gleiche Material eingesetzt. Zu Beginn der Studie wird allerdings versehentlich ein Umschlag geöffnet und die Patienten erhalten unterschiedliche Materialien in den oberen und unteren Extremitäten. Die Autoren der Studie gehen trotz dieser Protokollverletzung wegen der verblindeten Auswertung nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse aus und die Patienten verbleiben in der Auswertung.

Eine Poweranalyse ermittelt eine erforderliche Fallzahl von 300 Patienten (basierend auf der Annahme von 5 % Fehlerrate bei autogenem Knochentransplantat, nicht mehr als 20 % Fehlerrate bei der Verwendung von Collagraft[®], 15 % Loss-to-follow-up, alpha-Fehler von 0,05 und einer Power von 90 %).

Das für die Patienten in der Interventionsgruppe verwendete Knochenersatzmaterial Collagraft[®] wird aus den gelieferten zwei getrennten Komponenten (5 g Keramik und 5 ml Kollagen) und aus 2 ml aspirierten Knochenmark (KM) angemischt. Der Kollagenanteil besteht aus hoch gereinigtem dermalen bovinen Kollagen (zu 97 % aus Typ-I-Kollagen und weniger als 5 % Typ-III-Kollagen), während die keramische Komponente aus 65 % Hydroxylapatit und 35 % Tricalciumphosphat besteht und in Form von unregelmäßig geformtem Granulat von 0,5 bis 1 mm Durchmesser vorliegt. Zur Fixation der Frakturstücke werden bei den Frakturen der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe Platten und Schrauben (143 bzw. 147 Frakturen), Marknägel (13 bzw. neun Frakturen), Marknägel plus Platten (jeweils in einer Fraktur), Drähte (eine bzw. null Frakturen) oder externe Fixatoren (18 bzw. zwölf Frakturen) verwendet.

Es werden Follow-up-Untersuchungen nach einem, eineinhalb, drei, sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten nach der Operation durchgeführt. Danach erfolgen jährliche Kontrollen zur Identifikation möglicher Langzeitkomplikationen.

Die radiologischen Untersuchungen beinhalten zwei orthogonale Röntgenaufnahmen (Auswertung auf 16-Punkte-Skala bzw. in geheilt und nicht geheilt). Die Bewertung der Röntgenbilder erfolgt zum einen durch den Chirurgen und zum anderen durch einen unabhängigen, gegenüber der erfolgten Behandlung und dem klinischem Outcome verblindeten Radiologen, allerdings lässt sich häufig durch radiologisch erkennbare Keramikpartikel auf die Behandlung rückschließen.

Die klinische Untersuchung beinhaltet die Bewertung von Wundheilung, Schmerzen, Schmerzmittelanwendung sowie funktioneller Einschränkungen im täglichen Leben.

Ergebnisse

Die Charakteristika der von den ursprünglich 325 randomisierten Patienten (374 Frakturen) nach abgeschlossenem Enrollment (Aufnahmeprozess) noch in der Studie vorhandenen 297 Patienten (345 Frakturen) sind nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Von den 176 in die Interventionsgruppe (Verwendung von Collagraft®) randomisierten Frakturen betreffen 37 den Femur, neun den Humerus, 30 den Radius, 65 die Tibia und 35 die Ulna. Von den in die Kontrollgruppe (Verwendung von autogenem Knochentransplantat) randomisierten 169 Frakturen betreffen 35 den Femur, 17 den Humerus, 30 den Radius, 61 die Tibia und 26 die Ulna.

Ausgenommen die acht Patienten, die versehentlich beide Materialien an unterschiedlichen Frakturlokalisationen erhalten haben, sind 199 Patienten männlich (69 %) und 90 weiblich (31 %). Das geschlechtsbezogene durchschnittliche Alter ist für Männer niedriger in der Kontrollgruppe (37 vs. 32 Jahre; $p = 0,009$) sowie für Frauen niedriger in der Interventionsgruppe (38 vs. 46 Jahre; $p = 0,018$). Das nichtgeschlechtsbezogene durchschnittliche Alter unterscheidet sich nicht wesentlich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (37,0 vs. 36,5 Jahre).

Bei der radiologischen Untersuchung wird auf die Frakturheilung fokussiert, die als gegeben angesehen wird, wenn erstmalig auf einer 16-Punkte-Skala zur radiologischen Bewertung ein Wert von mindestens neun Punkten erreicht wird. Der Heilungsfortschritt ist ähnlich in beiden Gruppen. In den Follow-up-Untersuchungen nach sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten sind die Heilungsraten statistisch nicht signifikant unterschiedlich zugunsten einer der beiden Alternativen. Nach sechs Monaten sind nach der Analyse des verblindeten Radiologen 79 der 134 mit Collagraft® versorgten Frakturen (59 %) und 85 der 124 mit autogenem Knochentransplantat versorgten Frakturen (69 %) radiografisch als Frakturheilung klassifiziert. Nach 24 Monaten sind es 122 von 126 in der Interventionsgruppe vs. 99 von 101 Frakturen in der Kontrollgruppe. Auch bei der Stratifizierung nach körperegewichtbelasteten und nicht-belasteten Knochen zeigen sich äquivalente Heilungsraten zwischen den Gruppen. Die Feststellung der Heilungsraten erfolgt durch einen in Bezug auf die Behandlungsart, das Zeitintervall bis zur Operation und die klinische Untersuchung verblindeten Radiologen, dessen Einstufung insgesamt deutlich konservativer ausfällt, als die des beurteilenden Chirurgen. Auch bei der konservativen Beurteilung durch den Radiologen sind die Ergebnisse zu allen Untersuchungszeitpunkten nicht signifikant unterschiedlich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Die klinische Untersuchung beinhaltet die Untersuchung der Wundheilung, die sich zu keinem der verschiedenen Follow-up-Untersuchungsterminen signifikant zugunsten einer Gruppe auszeichnet. Darüber hinaus wird das Vorhandensein von Schmerzen an der Frakturstelle während der täglichen Aktivitäten betrachtet. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zugunsten einer Behandlungsalternative sowohl nach zwölf (71 % vs. 66 %; $p = 0,44$) als auch nach 24 Monaten (71 % vs. 70 %; $p = 0,95$). Die zwischenzeitliche Schmerzmittelanwendung wird dokumentiert, unterscheidet sich aber nicht signifikant zwischen den Gruppen nach zwölf Monaten (91 % vs. 88 %; $p = 0,47$) bzw. 24 Monaten (90 % vs. 93 %; $p = 0,53$). Bei den funktionellen Einschränkungen im täglichen Leben sind die gefundenen Unterschiede zwischen den Gruppen ebenfalls nicht signifikant nach zwölf Monaten (66 % vs. 60 %; $p = 0,30$) bzw. 24 Monaten (80 % vs. 73 %; $p = 0,26$). Die Studienautoren merken an, dass von 147 Frakturen, die mit autologem Knochentransplantat behandelt werden, sechs Wochen nach der Operation 31 % mit Schmerzen an der Entnahmestelle verbunden sind, nach 24 Monaten weisen noch 5 % (sechs von 114 Frakturen) Schmerzen auf.

Von den nach komplettem Enrollment eingeschlossenen 345 Frakturen sind nach 24 Monaten noch Daten zu 249 Frakturen vorhanden. Dies entspricht einem Loss-to-follow-up von 96 Frakturen (28 %, eigene Berechnung, keine ITT-Analyse in der Publikation vorhanden).

Bei der Analyse von Komplikationen zeigen sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen, außer für Infektionen. Die Rate an Infektionen ist signifikant niedriger zugunsten der Interventionsgruppe ($p = 0,003$), auch wenn die beiden Infektionen an der Entnahmestelle des Knochentransplantats aus der Bewertung ausgeschlossen werden, bleibt das Ergebnis signifikant zugunsten der Interventionsgruppe ($p = 0,008$). Von den Patienten in der Interventionsgruppe verzeichnen insgesamt 28 % und von denen der Kontrollgruppe 43 % Komplikationen.

Von den 297 nach dem Enrollment aufgenommenen Patienten kann bei 236 Patienten ein Serumtest bezüglich einer Antikörperbildung auf Rinderkollagen durchgeführt werden (bei 61 Patienten kann das Serum nicht zu den entsprechenden Terminen entnommen werden und die Analyse wird nicht durchgeführt). Von den 236 untersuchten Patienten zeigen 13 einen positiven Antikörpertiter in Bezug auf Rinderkollagen (davon zwölf Patienten aus der Interventionsgruppe und einer aus der Kontrollgruppe). Keiner der 13 Patienten hat messbare Antikörper gegen humanes Typ-I- oder -III-Kollagen. Sieben der 13 Patienten mit positivem Antikörpertiter auf Rinderkollagen erklären sich zu einem zusätzlichen intra-dermalen Test mit Rinderkollagen bereit, dabei zeigt sich bei einem Patienten eine positive Hautreaktion auf den Test (diese hat laut Studienautoren jedoch keinerlei Komplikationen in Bezug auf die Fraktur zur Folge).

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Auch wenn keiner der Autoren direkte Zuwendungen durch den Hersteller in Bezug auf den Inhalt des Artikels erhält, so haben doch die Organisationen, mit denen die Autoren verbunden sind, Mittel durch den Hersteller erhalten.

Dickson KF et al. The use of BoneSource[®] hydroxylapatite cement for traumatic metaphyseal bone void filling³⁴.

Die Studie von Dickson et al. wird in drei Zentren in den USA durchgeführt. Sie wird 2002 veröffentlicht (die Laufzeit der Studie ist in der Publikation nicht angegeben).

Die Studie schließt Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahren ein, die eine akute (innerhalb von 30 Tagen) traumatische Fraktur von Humerus, Radius, Ulna, Femur, Tibia oder Calcaneus aufweisen und eine Behandlung des metaphysealen Knochendefekts mit Knochentransplantat erfordern. Es sind Ausschlusskriterien definiert (z. B. diaphyseale Frakturen, Knochendefekte mit erforderlichem Füllvolumen < 0,5 ml oder > 20 ml, Infektionen).

Die Randomisierung in die Interventionsgruppe (Produktname: BoneSource[®]) oder Kontrollgruppe (autogenes Knochentransplantat) erfolgt über verschlossene Umschläge nach einem computergenerierten Randomisierungsplan.

Das für die Patienten in der Interventionsgruppe verwendete Knochenersatzmaterial wird aus sterilen Behältern von 5 oder 10 ml getrocknetem BoneSource[®]-Material und Natriumphosphatpuffer, sterilem Wasser oder Kochsalzlösung steril zu einer Kittmasse angerührt. Zur Fixation der Frakturstücke wird bei den Frakturen der Interventions- bzw. der Kontrollgruppe nach Maßgabe des behandelnden Arztes bei allen Patienten bis auf einen (keine Stabilisation) in der Kontrollgruppe entweder eine interne (Platten und/oder Schrauben, Drähte) oder externe Fixation angewendet.

Es werden Follow-up-Untersuchungen nach zwei und sechs Wochen sowie drei, sechs und zwölf Monaten nach der Operation durchgeführt.

Bei den radiologischen Untersuchungen beurteilt ein unabhängiger Radiologe den Erhalt der Reduktion und die Frakturheilung.

Die klinische Untersuchung beinhaltet die Bewertung von Schmerzen, den Bedarf an weiterer Stabilisierung, die Belastungsfähigkeit, die Gliederfunktion und die Wiederaufnahme der Arbeit.

Ergebnisse

Die Charakteristika der Patienten mit 40 zu behandelnden Frakturen sind unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Von den 21 in die Interventionsgruppe randomisierten Frakturen betrifft eine den Humerus, drei den Radius, eine den Femur, neun die Tibia und sieben den Calcaneus. Von den 18 in die Kontrollgruppe randomisierten Frakturen betreffen drei den Radius, acht die Tibia und acht den Calcaneus.

Das durchschnittliche Alter ist in der Kontrollgruppe niedriger (39,72 vs. 45,25), bei einem Anteil von ca. 50 % Frauen in beiden Gruppen (sieben von 20 vs. sechs von 18). Der Anteil der Nichtraucher ist in der Interventionsgruppe höher (11 von 20 vs. sechs von 18).

Von den 30 einbezogenen Patienten beenden 29 (30 Frakturen) ein Follow-up von mindestens sechs Monaten, dies entspricht einer Abschlussrate von 73 %. 21 Patienten (22 Frakturen) führen das Follow-up von zwölf Monaten zu Ende. Als Gründe für den Verlust an Patienten werden folgende

angegeben: vier durch Protokollverletzungen (zwei Patienten Defektgröße > 20 ml, einer wegen Verwendung eines Gipses anstatt eines externen Fixators, einer wegen Mischung von autogenem Knochen-
transplantat mit BoneSource®), drei durch Loss-to-follow-up, einer durch Studienaustritt, zwei durch Entfernen des Implantats ohne Bezug zum Knochenersatzmaterial (keine ITT-Analyse vorhanden). Die zur Analyse verbleibenden 28 Patienten weisen 29 Defekte auf, von denen 13 in der Interventionsgruppe und 16 in der Kontrollgruppe sind. Bei der Follow-up-Untersuchung nach sechs Monaten werden bei 83 % (zehn von zwölf) der Patienten in der Interventionsgruppe und 67 % (zehn von 15) Patienten in der Kontrollgruppe ein Erhalt der Reduktion festgestellt. Zwei Frakturen in der Interventionsgruppe und fünf in der Kontrollgruppe zeigen schlechte Reduktionsergebnisse mit einem Einsinken der Fragmente > 5 mm. Die Frakturheilung ist bei allen Patienten bis auf einen der Interventionsgruppe vollständig. Mäßige Schmerzen an der Frakturstelle weisen 15,38 % (zwei Patienten) in der Interventionsgruppe und 37,50 % (sechs Patienten) in der Kontrollgruppe auf, moderate jeweils ein Patient in jeder Gruppe (7,69 % vs. 6,25 %). Schmerzen an der Entnahmestelle des Knochen-
transplantatmaterials weist nach sechs Monaten kein Patient der Kontrollgruppe auf (Untersuchungsergebnisse für 15 von 16 Patienten vorhanden). Bei der Funktionsuntersuchung zeigen 54 % (sieben von 13 Patienten) der Interventionsgruppe und 69 % der Kontrollgruppe (elf von 16) eine Wiedererlangung der ursprünglichen Funktion. Eine moderate Funktion wird bei 31 % (vier Patienten) vs. 25 % (drei Patienten mit vier Frakturen), eine minimale Funktion bei 15 % (zwei Patienten) vs. 6 % (ein Patient) festgestellt. Kein Patient berichtet einen totalen Funktionsverlust. Bei der Gesamtbewertung des Behandlungserfolgs nach sechs Monaten zeigen 69 % (neun von 13) der Interventionsgruppe und 57 % (acht von 14) der Kontrollgruppe einen Behandlungserfolg (Kriterien: Erhalt der Reduktion, höchstens minimaler Schmerz, mindestens moderate Funktion). Das Ergebnis ist nicht signifikant unterschiedlich zugunsten einer Gruppe (Studienautoren begründen dies durch sehr kleine Fallzahlen). Es liegen pro Gruppe acht Komplikationen vor, meist ohne Bezug zum Knochenersatzmaterial.

Nach zwölf Monaten verbleiben für die Gesamtauswertung des Behandlungserfolgs acht Patienten (neun Frakturen) in der Interventionsgruppe und zehn Patienten (elf Frakturen) in der Kontrollgruppe. 89 % (acht von neun) vs. 73 % (acht von elf) der Frakturen zeigen einen Erhalt der Reduktion. Alle Patienten beider Gruppen weisen eine komplette Frakturheilung auf. Milde Schmerzen geben 33 % (drei von neun Frakturen) vs. 23,1 % (drei von 13 Frakturen) sowie moderate Schmerzen 11,1 % (eine von neun Frakturen) vs. 23,1 % (drei von 13 Frakturen) an. Kein Patient klagt über schwere Schmerzen. Alle Patienten zeigen eine gute bzw. moderate Funktion der Gliedmaßen, bei der Interventionsgruppe ist der Anteil von moderater Funktion mit 50 % höher als bei der Kontrollgruppe (31 %). Bei der Gesamtbewertung des Behandlungserfolgs nach zwölf Monaten zeigen 78 % (sieben von acht) der Interventionsgruppe und 70 % (sieben von zehn) der Kontrollgruppe einen Behandlungserfolg. Drei zusätzliche Komplikationen treten im Vergleich zu den sechs Monatsergebnissen auf: ein Knochen-
sporn (schwerwiegende Komplikation) in der Interventionsgruppe, ein gebrochener interner Fixator (moderate Komplikation) und eine Reoperation (moderate Komplikation) in der Kontrollgruppe. Alle Komplikationen sind nach den Studienautoren nicht im Zusammenhang mit dem verwendeten Material zu sehen.

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

In der Publikation finden sich keine Angaben dazu.

Govender S et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients⁵⁰. (BESTT study)

Die Studie von Govender et al. wird in 49 Zentren durchgeführt (Enrollment der Studie von April 1997 bis Dezember 1998, die Gesamtlaufzeit ist in der Publikation nicht angegeben) und wird 2002 veröffentlicht.

Die Studie schließt Patienten ein, die eine traumatische Tibia-Fraktur mit einem diaphysealen Hauptbruchstück aufweisen. Es erfolgt eine Stratifizierung in Stratum A (Gustilo-Anderson-Typ-I, -II, und -IIIA; offene Frakturen) und Stratum B (Gustilo-Anderson-Typ-IIIB; hochgradig offene Frakturen), um eine möglichst gleiche Verteilung der Frakturschweregrade in den drei Gruppen zu erhalten.

Die Randomisierung erfolgt nach einem vorab festgelegten stratifizierten, blockweisen Verfahren mithilfe eines zentralen, automatischen 24-Stunden-Systems. Die Patienten werden in eine von drei Gruppen eingeteilt:

- Interventionsgruppe I: rhBMP-2 in Konzentration 0,75 mg/ml, zusätzlich zur Standardbehandlung ,
- Interventionsgruppe II: rhBMP-2 in Konzentration 1,50 mg/ml, zusätzlich zur Standardbehandlung
- Kontrollgruppe (Standardbehandlung mit aufgebohrtem oder unaufgebohrtem Marknagel und Weichteilversorgung).

Eine Poweranalyse ermittelt eine erforderliche Fallzahl von 150 Patienten pro Gruppe (basierend auf der Annahme Typ-I-Fehler von $< 0,05$ und Typ-II-Fehler von $< 0,20$, bis zu 20 % Loss-to-follow-up). Der primäre Studienendpunkt ist der Anteil an Patienten, die eine Sekundärbehandlung innerhalb von zwölf Monaten nach der Operation erfordern. Soweit nicht anders gekennzeichnet, werden alle Analysen nach dem ITT-Prinzip durchgeführt (alle Patienten werden nach erfolgreicher Randomisierung in der Ursprungsgruppe berücksichtigt, unabhängig davon, welche Therapie sie letztendlich erhalten).

Das für die Patienten in den Interventionsgruppen verwendete rhBMP-2 wird auf einem resorbierbaren Kollagenschwamm aus bovinem Achillessehnenmaterial verwendet, um es handhabbar zu machen und an der Implantationsstelle zu halten (nachfolgend rhBMP-2-Matrix genannt). RhBMP-2 wird mit 8 ml sterilen Wassers vermischt und in einer Konzentration von entweder 0,75 mg/ml oder 1,50 mg/ml auf den Kollagenschwamm in der Größe 7,5 x 10 cm appliziert. Es darf nur eine Matrix implantiert werden, sodass je nach Konzentration eine Gesamtdosis von 6 bzw. 12 mg verabreicht wird. Patienten, die aufgrund der Frakturgegebenheiten nur Teile der Matrix appliziert bekommen, werden wie eine Applikation einer kompletten Matrix betrachtet, da für die Heilung die Konzentration und nicht die Gesamtdosis als ausschlaggebend angenommen wird. Die Matrix wird nach entsprechender Wundversorgung in die Fraktur eingebracht, sodass die Frakturträger überbrückt werden. Zur Fixation der Frakturstücke werden ausnahmslos Marknägel vorgeschrieben, die innerhalb von spätestens 14 Tagen nach Verletzung eingebracht werden müssen.

Es werden Follow-up-Untersuchungen nach sechs, zehn, 14, 20, 26, 39 und 52 Wochen nach Behandlung durchgeführt. Die Bewertung der Radiologen erfolgt verblindet gegenüber Patientenzuweisung zu den Gruppen und anderen Patientendaten durch eine unabhängige Radiologengruppe (Osteoporosis and Arthritis Research Group, University of California at San Francisco, California) auf Basis von zentral digitalisierten Röntgenbildern der Untersuchungstermine.

Ein automatischer Algorithmus klassifiziert eine Fraktur als geheilt, wenn mindestens zwei Radiologen eine Überbrückung des Frakturspalts durch Knochen und/oder ein Verschwinden des Frakturspalts an mindestens drei der vier auf den antero-posterioren und lateralen Röntgenbildern erkennbaren Knochenrinden feststellen.

Eine Fraktur wird als geheilt eingestuft, wenn neben der radiografischen Frakturüberbrückung die klinischen Kriterien (inkl. volle Gewichtsbelastung, keine Druckschmerzen bei Palpation) erfüllt sind. Als erfolgreiche Behandlung wird angesehen, wenn die Fraktur ohne Sekundäreingriff ausheilt und die Frakturstücke radiologisch als verbunden bewertet werden.

Ergebnisse

Die 450 randomisierten Patienten (Interventionsgruppe-I: 151, Interventionsgruppe-II: 149, Kontrollgruppe: 150 Patienten) unterscheiden sich nicht bis auf das Durchschnittsalter, das in der Interventionsgruppe-II mit 33 Jahren vs. 37 Jahren in den beiden anderen Gruppen niedriger ist ($p = 0,038$) und bezüglich des Anteils an aufgebohrten Marknägeln (41 % in der Interventionsgruppe-II vs. 27 % in der Kontrollgruppe, Signifikanz unklar).

Von den ursprünglich 450 randomisierten Patienten wird eine ITT-Analyse von insgesamt 437 Patienten durchgeführt (Interventionsgruppe-I: 145, Interventionsgruppe-II: 145, Kontrollgruppe: 147 Patienten).

Für 421 der Patienten liegen vollständige Nachuntersuchungsdaten über zwölf Monate vor, die Loss-to-follow-up-Raten sind in allen Gruppen vergleichbar (6 % vs. 5 % vs. 8 %).

Der Prozentsatz der Notwendigkeit eines Sekundäreingriffs beträgt in der Interventionsgruppe-I 37 %, in der Interventionsgruppe-II 26 % und in der Kontrollgruppe 46 %. Der Cochran-Mantel-Haenszel-Test für den dosisabhängigen Effekt über die Gesamtdifferenz zwischen den Behandlungsgruppen zeigt einen P-Wert von 0,0004. Sowohl die Anzahl der zusätzlichen Interventionen als auch deren

Invasivität sind bei der Interventionsgruppe-II signifikant geringer im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p = 0,033$ bzw. $0,026$, χ^2 -Anpassungstest). Patienten in der Interventionsgruppe-II haben im Vergleich zur Kontrollgruppe eine 44%ige Reduktion des Risikos für einen zweiten Eingriff ($RR = 0,56$, $95\% \text{-CI} = 0,40$ bis $0,78$).

Eine multiple Regressionsanalyse zeigt, dass der primäre Outcomeparameter von den beiden Einflussgrößen Markaufbohrung bzw. rhBMP-2-Applikation beeinflusst wird. Auch nach der Justierung für eine Aufbohrung zeigt sich eine signifikant niedrigere sekundäre Interventionsrate zugunsten der Interventionsgruppe-II ($p = 0,0013$).

Eine diagnostizierte Frakturheilung ist nach sechs Monaten in der Interventionsgruppe-II im Vergleich zur Kontrollgruppe um 21 % höher ($p = 0,0008$). Grundsätzlich beurteilen die behandelnden Chirurgen die kombinierten Aussagen der Chirurgen und die Wundheilung als früher gegeben als die unabhängigen Radiologen. In der Publikation werden die Ergebnisse des behandelnden Chirurgen und des unabhängigen Radiologen nur als kombinierter Endpunkt angegeben. Nach einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve ist die Zeit bis zur Frakturheilung in der Interventionsgruppe-II kürzer als in der Kontrollgruppe ($p = 0,0022$, Wilcoxon-Test); 50 % der Patienten zeigen eine Frakturheilung bei Interventionsgruppe-I nach 187 Tagen, Interventionsgruppe-II nach 145 Tagen und in der Kontrollgruppe nach 184 Tagen (Differenz zwischen Interventionsgruppe-II und Kontrollgruppe beträgt 39 Tage).

Bei der Analyse von Komplikationen zeigen sich keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen, außer für Infektionen in der Gruppe der hochgradig offenen Frakturen (Gustilo-Anderson-Grad IIIA und B). In dieser Subgruppe ist die Rate an Infektionen (inkl. oberflächlicher und tiefer Infektionen) mit 24 % niedriger in der Interventionsgruppe als mit 44 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,0219$).

Materialversagen betreffen in der Studie meistens Schraubenbruch oder -verbiegung. Bei zwei Patienten (beide in der Interventionsgruppe-II) ist ein Bruch des Nagels zu verzeichnen. Materialversagen findet sich in der Interventionsgruppe-II bei 11 % der Patienten vs. 22 % in der Kontrollgruppe signifikant seltener ($p = 0,0174$). Der Prozentsatz an Patienten mit Schmerzen beträgt in der Interventionsgruppe-I 67 % vs. 68 % in der Interventionsgruppe-II vs. 79 % in der Kontrollgruppe. Dies kann nach den Autoren der Studie mit der früheren Heilung des Weichteilgewebes zusammenhängen, diese erfolgt bei der Interventionsgruppe-II nach sechs Wochen bereits bei 83 % der Patienten gegenüber 65 % der Patienten in der Kontrollgruppe ($p = 0,0010$). Ein Patient verstirbt in jeder Gruppe; keiner der Todesfälle wird als mit der Frakturbehandlung zusammenhängend eingeschätzt.

Ein Vorhandensein von Antikörpern gegen BMP-2 wird unterschiedlich häufig festgestellt: bei drei Patienten der Interventionsgruppe-I (2 %), neun (6 %) der Interventionsgruppe-II und einem (1 %) in der Kontrollgruppe (Signifikanz unklar).

Antikörper auf Typ-I-Rinderkollagen werden bei 22 Patienten der Interventionsgruppe-I (15 %), 29 (20 %) der Interventionsgruppe-II und neun (6 %) in der Kontrollgruppe gemessen. Es wird bei keinem Patienten eine Immunantwort bzw. Allergie auf Rinderkollagen festgestellt und es entwickeln sich keine Antikörper auf humanes Typ-I-Kollagen. Es wird kein ersichtlicher Zusammenhang zwischen Bildung von entsprechenden Antikörpern und Behandlungsmisserfolg festgestellt.

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Die Autoren haben Mittel des Herstellers zur Durchführung der Studie oder Erstellung des Artikels erhalten. Zwei Autoren sind Angestellte des Herstellers.

Johal HS et al. A prospective randomized controlled trial of a bioresorbable calcium phosphate paste (alpha-BSM) in treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures⁶⁰.

Die Studie von Johal et al. wird in zwei Zentren durchgeführt. Sie wird 2009 veröffentlicht (Aufnahme in die Studie von Dezember 2001 bis Mai 2004) und schließt Patienten im Alter von 16 bis 65 Jahren ein, die eine akute (innerhalb von 21 Tagen), geschlossene, dislozierte, intraartikuläre Fraktur des Calcaneus aufweisen und eine offene Reposition und interne Fixation (ORIF) erfordern. Es sind entsprechende Ausschlusskriterien definiert (z. B. Infektionen, metabolische Knochenkrankungen, Schwangerschaft).

Die Randomisierung in die Interventionsgruppe (ORIF und resorbierbare CaP-Zementpaste, alpha-BMS[®]) oder in die Kontrollgruppe (ORIF) erfolgt über einen computergenerierten Randomisierungsplan. Es erfolgt eine blockweise Randomisierung, um eine ungefähre Balance der Behandlungsgruppen zu er-

reichen. Die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung wird durch eine unabhängige Person gewährleistet. Die Patienten sind verblindet bezüglich der zugeteilten Behandlungsgruppe. Der Chirurg erfährt die Zuteilung in die Behandlungsgruppe erst im Operationssaal.

Eine Poweranalyse ermittelt eine erforderliche Fallzahl von 15 Patienten pro Gruppe (basierend auf der Annahme eines Typ-I-Fehlers von $< 0,05$ und eines Typ-II-Fehlers von $< 0,20$). Der primäre Studienendpunkt ist die Veränderung im Böhler-Winkel, der einen Kollaps der Calcaneushöhe andeutet. Aufgrund der Ungenauigkeiten bei der radiografischen Messung des Winkels wird eine Differenz von zehn Grad als signifikant für die Sample-Size-Kalkulation angenommen. Ein Loss-to-follow-up von 25 % während einer Nachbeobachtung von zwei Jahren wird einkalkuliert und somit eine Aufnahme von 20 Patienten in jede Gruppe angestrebt.

Bei dem in der Interventionsgruppe verwendeten Knochenersatzmaterial handelt es sich um einen bio-resorbierbaren, injizierbaren CaP-Zement, der im Körper aushärtet. Die Aushärtung basiert auf einer endothermen Reaktion, sodass das Gewebe nicht durch Hitzeentwicklung weiter beschädigt wird. Die Wiederherstellung der Höhe und Länge des Calcaneus während der Operation wird bei allen Patienten temporär durch Kirschnerdrähte gehalten, ggf. wird zusätzlich eine Schraube verwendet. Je nach Gruppenzuteilung wird der Knochendefekt dann mit alpha-BMS[®] aufgefüllt oder leer gelassen. Bei allen Patienten erfolgt anschließend eine Fixation durch eine Platte.

Alle Patienten erhalten laterale und axiale Röntgenaufnahmen zur Messung des Böhler-Winkels. Zusätzlich wird zwei Tage nach der Operation eine Computertomografie (CT)-Aufnahme erstellt, die die intraartikuläre Reduktion, Materialversagen oder Zement im Gelenk nachweisen soll.

Es werden Follow-up-Untersuchungen nach zwei und sechs Wochen sowie nach drei, sechs und zwölf Monaten nach der Operation durchgeführt. Bei jedem Termin werden laterale und axiale Röntgenbilder angefertigt, der Böhler-Winkel gemessen und der Unterschied zum Ausgangswinkel berechnet. Nach sechs Wochen werden die Kirschnerdrähte entfernt und es wird mit einer Gewichtsbelastung begonnen.

Die radiologischen Untersuchungen werden durch einen unabhängigen, gegenüber Patientendaten und Chronologie verblindeten, Radiologen beurteilt.

Als sekundäre Outcomeparameter werden der allgemeine Gesundheitszustand (mit SF-36-Instrument) und die Gliedmaßenfunktion beurteilt. Die Zweijahresschmerzergebnisse werden durch klinische oder telefonische Interviews anhand des Scores durch einen unabhängigen Untersucher vorgenommen, wobei ein Score von null eine Rückkehr zu einem schmerzfreien Status dokumentiert.

Ergebnisse

Die Charakteristika der 52 in die verschiedenen Behandlungsgruppen randomisierten Patienten unterscheiden sich nicht signifikant bezüglich Patienten- und Frakturcharakteristika.

Bei den 24 in die Interventionsgruppe randomisierten Frakturen werden neben einer ORIF im Mittel $7,8 \text{ ml}^3$ (Spanne: $2,5$ bis 10 ml^3) injiziert. Bei den 28 Frakturen in der Kontrollgruppe wird nur eine ORIF durchgeführt.

Bei der radiologischen Abschlussuntersuchung nach einem Jahr sind in jeder Gruppe sechs Frakturen Loss-to-follow-up. Zwei Patienten der Kontrollgruppe weisen im postoperativen CT eine unzureichende Reposition auf. Bei keiner Frakturversorgung finden sich ein Hineinragen von Fixierungselementen oder Zement ins Gelenk.

Die postoperativen Böhler-Winkel betragen in der Interventionsgruppe durchschnittlich $-31,1^\circ$ und in der Kontrollgruppe $-32,6^\circ$. Bei den Follow-up-Untersuchungen nach sechs Wochen und nach drei Monaten unterscheidet sich der Verlust an Böhler-Winkel (d. h. Kollaps an operativ erreichter Calcaneushöhe) in Bezug zum postoperativen Wert nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen. Beide Gruppen zeigen ab diesem Zeitpunkt bis zum Ende des Follow-up einen fortlaufenden Verlust an Böhler-Winkel. Nach sechs bzw. zwölf Monaten zeigt sich ein Verlust an Böhler-Winkel in der Interventionsgruppe um $5,6^\circ$ bzw. $6,2^\circ$, während sich in der Kontrollgruppe zum gleichen Zeitpunkt ein Verlust an Böhler-Winkel in Höhe von $9,1^\circ$ bzw. $10,4^\circ$ eingestellt hat. Die Differenz der Höhe des Verlusts fällt mit $3,5^\circ$ ($p = 0,03$) bzw. $4,2^\circ$ ($p = 0,05$) zugunsten der Interventionsgruppe aus.

Die Auswertung der SF-36-Scores zur Einschätzung des Gesundheitsstatus zeigen weder nach sechs Monaten noch nach einem Jahr signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, liegen

aber deutlich unter den normativen Werten für gesunde kanadische Personen. Der Score zur Schmerz- und Funktionsbewertung zeigt nach sechs und zwölf Monaten keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Zusätzlich können Zweijahres-Follow-up-Werte (durchschnittlich nach 31 Monaten, Spanne: 21 bis 55 Monate) bei allen bis auf fünf Patienten erhoben werden und zeigen keine Unterschiede in Schmerzen und Funktion zwischen den Gruppen.

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Die Studie wird vom Hersteller unterstützt (Kosten für Implantate und Statistik), das Manuskript wird nach Angabe des Autors ohne Input der Herstellerfirma verfasst.

Jones AL et al. Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial⁶².

Die Studie von Jones et al. wird in sechs Zentren in den USA durchgeführt (Juni 2000 bis Dezember 2003) und wird im Juli 2006 veröffentlicht.

Die Studie schließt 30 Patienten ein, die eine Tibiafraktur mit einem diaphysealen kortikalen Knochen-defekt aufweisen, der für eine Versorgung mit einem Knochentransplantat spricht. Die Initialversorgung muss entweder durch einen Marknagel oder eine externe Fixation erfolgen. Es sind entsprechende Ein- (z. B. ausgewachsenes Skelett, nicht-schwanger, Knochendefekt 1 bis 5 cm Länge) und Ausschlusskriterien definiert (z. B. aktive Osteomyelitis, eitrige Drainage, weitere operative Maßnahmen außer Transplantat nötig).

Es erfolgt eine Stratifizierung nach der Methode der initialen Fixation (Marknagel oder externe Fixation), um eine möglichst gleiche Verteilung der Frakturtypen der beiden Gruppen zu erhalten.

Die Randomisierung erfolgt in die Interventionsgruppe (Kombination von Allograft-chips und rhBMP-2 auf einem absorbierbaren Kollagenschwamm) oder in die Kontrollgruppe (autogenes Knochentransplantat aus dem Beckenkamm). Angaben zur Gewährleistung der verdeckten Zuteilung sind in der Publikation nicht angegeben.

Eine retrospektive Analyse der Studienpower ergibt eine nicht ausreichende Größe des Sample Sizes von 15 Patienten pro Gruppe, um eine Äquivalenz zwischen den Gruppen mit einem Typ-II-Fehler von > 0,20 nachzuweisen. Der primäre Studienendpunkt ist das Erreichen einer Frakturheilung ohne Re-intervention. Alle Analysen werden nach dem ITT-Prinzip durchgeführt.

Das für die Patienten in der Interventionsgruppe verwendete rhBMP-2 wird auf einem resorbierbaren Kollagenschwamm aus bovinem Achillessehnenmaterial (Helistat, Integra Life-Sciences, New Jersey) verwendet. Im Operationssaal wird nach einem standardisierten Protokoll RhBMP-2 mit 8 ml sterilen Wassers vermischt und mit einer Konzentration von 1,50 mg/ml auf einen 7,5 x 10 cm großen Kollagenschwamm appliziert (nachfolgend rhBMP-2/Kollagen-Matrix genannt). Daneben wird gefriergetrocknetes Allograft in Körnungsgröße 4 bis 6 mm rehydriert und in den Defekt eingebracht. Die rhBMP-2/Kollagen-Matrix wird so aufgebracht, dass das Allograft und die Fragmentenden überdeckt werden.

Es werden Follow-up-Untersuchungen alle sechs bis acht Wochen bis zu einer finalen Untersuchung nach zwölf Monaten durchgeführt. Der klinische Erfolg wird durch die Variablen chirurgische Morbidität, klinische und radiografische Zeichen der Frakturheilung sowie Impact auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bestimmt. Die Bewertung der Frakturheilung erfolgt durch den klinischen Untersucher anhand der radiologischen Zeichen für Frakturheilung, schmerzfreie volle Belastbarkeit und schmerzfreie Palpation der Frakturstelle. Eine Heilung wird dann angenommen, wenn sie radiologisch bestätigt ist und mindestens ein klinischer Bewertungsparameter erfüllt ist. Am Ende der Studie erfolgt eine weitere Bewertung durch einen unabhängigen, verblindeten Radiologen (Synarc, San Francisco, California) auf der Basis von zentral digitalisierten Röntgenbildern nach zwei Kriterien: auf den antero-posterioren und lateralen Bildern Präsenz von überbrückendem Kallus an allen Knochenrinden. Zusätzlich wird die muskuloskeletale Funktion mittels des Short-Muskuloskeletal-Function-Assessment-Fragebogens untersucht, bei dem Punkte von 0 bis 100 vergeben werden können (je niedrigere Punktzahl, desto bessere Funktion).

Ergebnisse

Die 30 randomisierten Patienten (Interventionsgruppe: 15 Patienten, Kontrollgruppe: 15 Patienten) unterscheiden sich nicht in Bezug auf die relevantesten Variablen Alter, Geschlecht und Rauchen. Das Durchschnittsalter beträgt in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe 38 bzw. 36 Jahre.

Für 24 (80 %) der ursprünglich 30 randomisierten Patienten liegen vollständige Nachuntersuchungsdaten über zwölf Monate vor. Loss-to-follow-up sind in der Interventionsgruppe zwei und in der Kontrollgruppe vier Patienten, allerdings alle erst, nachdem der Heilungserfolg festgestellt worden ist. Etwa zwei Drittel der Patienten erhalten als initiale Fixation einen Marknagel.

Der Prozentsatz des Behandlungserfolgs ist in beiden Gruppen statistisch vergleichbar, in der Interventionsgruppe 87 % (13 Frakturen) bzw. 67 % (zehn Frakturen) in der Kontrollgruppe. Die Bewertung der muskuloskeletalen Funktion ergibt auf dem entsprechenden Score (Punkte von 0 bis 100, je niedrigere Punktzahl, desto bessere Funktion) beim Vergleich der ersten Untersuchung vor der Intervention und dem Ende des Follow-up nach zwölf Monaten eine vergleichbare Verbesserung der Funktion bei der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse sind lokale Schwellungen, die häufiger (2/15 Patienten) in der Interventions- als in der Kontrollgruppe (9/15 Patienten) vorkommen. Weitere klinisch relevante unerwünschte Ereignisse sind Hautrötungen (ohne nachweisbare Infektion), Infektion, Materialbruch und heterotrope Knochenbildung. Hautrötungen in der Nähe der Operationsstelle treten bei fünf von 15 Patienten der Interventionsgruppe vs. keine der Kontrollgruppe auf. Infektionen der Operationsregion finden sich bei drei Patienten in der Interventionsgruppe vs. einer in der Kontrollgruppe, alle bei offenen Gustilo-Anderson-Grad III-Frakturen. Davon weist ein Patient aus der Interventionsgruppe, der mit einem Marknagel versorgt ist, eine oberflächliche Infektion an der Implantationsstelle auf, die mit antibiotischer Therapie zufriedenstellend behandelt wird. Bei den anderen drei Patienten, die alle mit einem externen Fixator behandelt sind, handelt es sich um tiefe Infektionen, die eine chirurgische Intervention erfordern. Dabei muss bei dem einen Patienten aus der Interventionsgruppe ein Teil des Knochenersatzmaterials entfernt werden. Bei allen drei Patienten treten Nonunions auf, die zusätzliche Interventionen notwendig machen. Bei zwei Patienten (beide in der Kontrollgruppe) brechen Schrauben, trotz der resultierenden Instabilität können die Frakturen aber ohne weitere Zwischenfälle mit maximal 3 mm Verkürzung ausheilen. Ein heterotroper Knochenspan bildet sich bei einem Patienten in der Interventionsgruppe, erfordert aber keine Maßnahmen zur Entfernung. Bis auf einen Patienten weisen alle Patienten der Kontrollgruppe Schmerzen an der Transplantatentnahmestelle auf (Dauer meistens zwischen fünf Tagen und 4,5 Monaten, bei einem Patienten noch nach zwölf Monaten). Infektionen an der Entnahmestelle treten nicht auf. Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen bezüglich der Operationsdauer (150 min vs. 169 min, $p = 0,4309$). Der intraoperative Blutverlust liegt bei der Interventionsgruppe signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe (117 ml vs. 353 ml, $p = 0,0073$).

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Die Autoren haben Mittel des Herstellers zur Durchführung der Forschungsarbeiten bzw. der Erstellung des Manuskripts erhalten. Ebenso die Institution, mit der sieben der Autoren verbunden sind. Zwei Autoren sind Angestellte des Herstellers.

Lindsey RW et al. Grafting long bone fractures with demineralized bone matrix putty enriched with bone marrow: pilot findings⁷².

Die Studie von Lindsey et al. wird in drei Zentren durchgeführt (Laufzeit ist in der Publikation nicht angegeben) und wird 2006 veröffentlicht.

Die Studie schließt Patienten ein, die eine offene oder traumatische Fraktur der metaphysealen oder diaphysealen Anteile der langen Röhrenknochen Humerus, Radius, Femur oder Tibia aufweisen und eine offene Reduktion, Stabilisation sowie ergänzende Knochentransplantation benötigen. Zur Fraktur-einteilung wird die AO-Klassifikation verwendet.

Es sind Ausschlussparameter definiert (z. B. unverschobene Frakturen, Schusswunden, Typ-IIIB und C, offene Frakturen).

Die Randomisierung erfolgt, stratifiziert nach Klinik, Frakturtyp und Geschlecht nach einem computer-generierten Randomisierungsplan. Die Geheimhaltung der Gruppenzuteilung erfolgt bis zum Tag der Operation.

Bei den zehn in die Interventionsgruppe randomisierten Patienten wird eine demineralisierte Knochenmatrix (DBM)-Paste mit autogenem KM angereichert; bei den acht Patienten der Kontrollgruppe wird aus dem Beckenkamm entnommenes autogenes Knochentransplantat verwendet.

Das für die Patienten in den Interventionsgruppen verwendete DBM-KM-Kompositmaterial wird in einem Volumenverhältnis von 3 : 1 angemischt.

Es werden radiologische Follow-up-Untersuchungen nach sechs Wochen, drei, sechs, zwölf und 24 Monaten nach der Behandlung durchgeführt. Die Bewertung der antero-posterioren, lateralen und obliquen Röntgenbilder wird in jeder Klinik nach einem standardisierten Scoringssystem durchgeführt, das Knochenbildung, Bestehen der Frakturlinie und Knochenumbildung beurteilt. Des Weiteren wird jede Fraktur als geheilt beurteilt, wenn die Knochenhaut komplett überbrückt ist und mindestens 25 % des Defekts mit hartem Kallus überbrückt ist.

Ergebnisse

Die 18 randomisierten Patienten (Interventionsgruppe: zehn, Kontrollgruppe: acht Patienten) unterscheiden sich in Bezug auf Alter und Geschlecht (Durchschnittsalter 45 vs. 33 Jahre, 50 % vs. 38 % Frauen) sowie Frakturdiversität (50 % vs. 87 % Tibiafrakturen). In der Interventionsgruppe wird bei 90 % der Patienten eine interne Fixation angewendet, während in der Kontrollgruppe 63 % eine externe Fixation erhalten.

Die Ergebnisse der radiologischen Frakturheilungsbewertung unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen: eine volle Knochenbildung wird bei 90 % (9/10 Patienten) der Interventionsgruppe und 75 % der Kontrollgruppe (6/10) erreicht ($p = 0,41$), die Frakturlinie ist bei allen Patienten der Interventionsgruppe in der letzten Untersuchung nicht mehr sichtbar, während sie bei der Hälfte der Kontrollgruppenpatienten noch eine sichtbare Linie aufweist ($p = 0,02$). Der Knochenumbau erfolgt bei 80 % (8/10) der Patienten der Interventionsgruppe vs. 63 % (5/8) bei der Kontrollgruppe ($p = 0,40$). Alle Frakturen der Interventionsgruppe vs. 63 % (5/8) der Kontrollgruppe werden als geheilt beurteilt. Ein Fall von Nonunion tritt in der Kontrollgruppe auf.

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

In der Publikation finden sich keine Angaben.

Maniscalco P et al. Healing of fresh tibial fractures with OP-1. A preliminary report⁷⁵.

Die Studie von Maniscalco et al. wird monozentrisch in Italien durchgeführt (Enrollment von Oktober 1995 bis September 1996) und wird 2002 veröffentlicht.

Die Studie schließt Patienten ein, die frische geschlossene Tibiafrakturen aufweisen, die mit einem externen Fixator behandelt werden sollen. Ausgeschlossen werden offene Frakturen, pathologische Frakturen sowie Gefäß- und Nervenläsionen.

Angaben zum Randomisierungsverfahren und Allocation Concealment fehlen in der Publikation.

Alle Patienten werden nach der AO-Klassifikation in Typ A1 oder A2 eingestuft.

Das für die Patienten in der Interventionsgruppe verwendete fließfähige BMP OP-1 (keine Konzentrationsangaben) wird nach der Versorgung der Fraktur durch einen externen Fixator durch eine Kanüle in eine zusätzlich angebrachte 5 mm-Durchmesser-Knochenbohrung in der Mitte der Fraktur eingefüllt. In der Kontrollgruppe erfolgt die Versorgung mit dem externen Fixator. Die standardisierte Rehabilitationsbehandlung (postoperative Entlastungsposition, nach einer Woche Laufen mit Krücken ohne Belastung, nach 15 Tagen Teilbelastung und nach einem Monat Beginn der Vollbelastung).

Es werden radiologische Follow-up-Untersuchungen nach einem, zwei, vier und fünf Monaten durchgeführt. Zur Beurteilung der Kallusformation und Frakturheilung werden jeweils antero-posteriore und mediolaterale Röntgenaufnahmen erstellt.

Eine Frakturheilung wird als erfolgreich beurteilt, wenn klinisch keine Schmerzen oder Bewegung an der Frakturstelle festzustellen und radiologisch eine Kallusüberbrückung der Fraktur in den Röntgenbildern sichtbar ist. Bei der Interventionsgruppe werden zusätzliche Labortests (Blut- und Urinunter-

suchungen) durchgeführt, um ggf. Toxizität oder Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch OP-1 feststellen zu können.

Ergebnisse

Die 14 randomisierten Patienten (je sieben Patienten in Interventions- bzw. Kontrollgruppe) unterscheiden sich in Bezug auf das Durchschnittsalter (Interventionsgruppe: 47, Kontrollgruppe: 40). In der Interventionsgruppe ist eine Person weiblich (1 von 7), in der Kontrollgruppe sind alle männlich (7 von 7).

Bei den je sieben Patienten pro Behandlungsgruppe beträgt das Follow-up für die Patienten der Interventionsgruppe durchschnittlich 219 Tage (Spanne: 156 bis 329 Tage), das der Kontrollgruppe durchschnittlich 174 Tage (Spanne: 140 bis 234 Tage).

Eine klinische und radiologische Frakturheilung ohne Komplikationen wird in der Interventionsgruppe nach durchschnittlich 135 Tagen (Spanne: 120 bis 170 Tage), in der Kontrollgruppe nach durchschnittlich 131 Tagen (Spanne: 124 bis 164 Tage) erreicht. Lediglich ein Patient der Interventionsgruppe zeigt in der radiologischen Kontrolle eine ca. 4 cm lange Kalkeinlagerung im tibiofibularen Band, und ein Patient der Kontrollgruppe erleidet einen Monat nach Entfernung des externen Fixators eine erneute Fraktur an der alten Frakturstelle, die mit einem Gips behandelt wird. Bis auf einen Anstieg der alkalinen Phosphatase bei sechs Patienten zeigen sich keine signifikanten Abweichungen in den bei der Interventionsgruppe durchgeführten Blut- und Urinuntersuchungen.

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

In der Publikation finden sich keine Angaben.

Rajan GP et al. Cancellous allograft versus autologous bone grafting for repair of comminuted distal radius fractures: a prospective, randomized trial⁹⁶.

Die Studie von Rajan et al. wird monozentrisch in der Schweiz durchgeführt (Enrollment der Studie von Januar 2000 bis Januar 2003) und wird 2006 veröffentlicht.

Die Studie schließt Patienten ein, die eine instabile distale Radiusfraktur aufweisen, die eine primäre oder sekundäre offene Reduktion und interne Stabilisation erfordern. Weiterhin muss ein dorsaler metaphysealer Defekt nach Reposition vorhanden sein, der ein Knochentransplantat erforderlich macht. Die Schweregrade der Frakturen werden nach der AO-Frakturklassifikation eingeteilt. Spezielle Ausschlusskriterien (z. B. Immunsuppression, maligne oder rheumatische Erkrankungen, mehrere Brüche im Arm). Ausschlusskriterien wie z. B. Immunsuppression, maligne, rheumatische oder infektiöse Erkrankungen sowie multiple Armverletzungen werden formuliert.

Die Randomisierung (Quasi-Randomisierung) erfolgt nach dem Tag der Patientenaufnahme ins Krankenhaus, an geraden Tagen in die Interventionsgruppe (allogene Tutoplast[®]-Knochenchips) und an ungeraden in die Kontrollgruppe (autogenes Knochentransplantat). Direkt nach der offenen Reduktion mit Plattenfixation erhalten alle Patienten eine Immobilisation des Unterarms durch eine dorsale Schiene. Nach der Abschwellung der Weichteile wird diese durch einen zirkulären Gips für vier Wochen ersetzt. Nach Gipsentfernung beginnt die Physiotherapie.

Eine prospektive Poweranalyse wird durchgeführt (Durchführung nicht näher beschrieben) und danach werden 192 Patienten in die Studie aufgenommen.

Es werden Follow-up-Untersuchungen nach einer Woche bzw. einem, drei und zwölf Monaten nach der Operation durchgeführt. Die Bewertung des unabhängigen Radiologen erfolgt ohne Kenntnis der verwendeten Materialien. Anhand von postero-anterioren und lateralen Röntgenaufnahmen werden der palmare Neigungswinkel, der radio-ulnare Neigungswinkel, die ulnare Varianz sowie die Radiuslänge gemessen.

Die klinische Bewertung umfasst die Bewertung der Beweglichkeit (mittels Goniometer), Greifkraft (in Prozent des unbeteiligten Handgelenks) und eine Patientenbefragung bezüglich Handgelenkschmerzen (visuelle Skala), Einschränkungen im täglichen Leben, Zufriedenheit mit dem Behandlungsergebnis.

Ergebnisse

In den Ausgangscharakteristika unterscheiden sich die 90 (drei Patienten, die Transplantatentnahme ablehnen, sind offensichtlich nicht berücksichtigt) randomisierten Patienten (Interventionsgruppe: 44, Kontrollgruppe: 46) etwas in Bezug auf das Durchschnittsalter, das in der Interventionsgruppe mit

64 Jahren vs. 58,7 Jahren etwas höher ist. In beiden Gruppen befindet sich ein homogener Anteil an intraartikulären Typ-C-Frakturen (68 % vs. 68 %).

Nachuntersuchungsdaten über zwölf Monate liegen laut Publikation für alle Patienten vor und zeigen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$) in Bezug auf die Gesamtbewertung der Behandlungsergebnisse: von den 44 Patienten in der Tutoplast[®]-Gruppe wird das Ergebnis bei 17 Patienten (39 %) als exzellent, bei 14 (32 %) als gut, bei 13 (29 %) als ausreichend und bei keinem als schlecht eingestuft. Bei der Kontrollgruppe beträgt der Anteil entsprechend 24 (52 %), zehn (22 %), zwölf (26 %) und null. In beiden Gruppen zeigt in der Nachbeobachtungszeit keiner der Patienten radiologisch oder klinisch ein Loss-of-reduction. In der Kontrollgruppe treten durch die Transplantatentnahmeoperation zusätzliche Komplikationen auf: ein Jahr nach einer Operation weisen noch sechs Patienten (13 %) Parästhesien auf, zwei Patienten (4 %) den Verlust der Sensibilität, sieben (15 %) milde und sechs (13 %) belastende Schmerzen. 33 Patienten (72 %) der Kontrollgruppe berichten keine Schmerzen.

Die mittlere Zeit des Krankenhausaufenthalts beträgt in der Interventionsgruppe 9,5 Tage mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 3,7$ vs. 9,2 Tage (SD ± 4) bei der Kontrollgruppe ($p = 0,74$). Die mittlere Zeit bis zur Rückkehr zur Arbeit beträgt 11,1 Wochen (SD $\pm 6,4$) vs. 16,2 Wochen (SD $\pm 12,1$), $p = 0,14$. Die Operationszeit ist signifikant kürzer bei der Interventionsgruppe ($p = 0,03$).

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Es finden sich in der Publikation keine Angaben.

Russell TA et al. Alpha-BSM Tibial Plateau Fracture Study Group. Comparison of autogenous bone graft and endothermic calcium phosphate cement for defect augmentation in tibial plateau fractures." A multicenter, prospective, randomized study¹⁰¹.

Die Studie von Russell et al. wird in zwölf Zentren in Nordamerika durchgeführt (Enrollment der Studie von 1999 bis 2002) und wird 2008 veröffentlicht.

Die Studie schließt Patienten ein, die eine akute, geschlossene, un stabile Fraktur des proximalen Teils der Tibia aufweisen und eine interne Fixation und Knochentransplantation benötigen. Es werden konkrete Ausschlusskriterien wie metabolische Knochenerkrankungen, immunsuppressive Therapie, Infektionen an der Operationsstelle oder Schwangerschaft definiert.

Die Randomisierung erfolgt nach einem versiegelten computergenerierten Randomisierungsplan, in einem Verhältnis 1:2 (höhere Morbidität bei der Kontrollgruppe mit Verwendung von Knochentransplantat erwartet). Die Umschläge werden erst im Operationsaal geöffnet.

Das für die Patienten in der Interventionsgruppe verwendete alpha-BSM (resorbierbares apatites CaP mit einer CaP-Relation von 1,45, Porosität von 50 bis 60 % und durchschnittlicher Korngröße von < 1 mm) wird mit Kochsalzlösung für eine Minute gemischt und dann direkt in den Defekt eingebracht. Nach der Implantation erfolgt eine endotherme (d. h. keine gewebeschädigende Hitze) Aushärtung über mehrere Stunden. In der Kontrollgruppe wird autogenes Knochenersatzmaterial nach dem Standardvorgehen aus dem Beckenkamm entnommen. Das geschätzte Auffüllvolumen beträgt in beiden Gruppen ca. 10 ml bei den meisten Patienten. Zur Fixation der Frakturstücke ist eine standardisierte nicht verriegelnde Plattentechnik vorgeschrieben, die innerhalb von spätestens 30 Tagen nach Verletzung eingebracht werden muss. Platten- und Schraubenkonstruktionen werden in 109 Frakturen, nur Schrauben in neun Frakturen verwendet. Postoperativ erfolgt eine Mobilisation und Teilbelastung bis 22,7 kg, nach weiteren sechs Wochen eine progressive Belastung bis hin zur Vollbelastung.

Es werden Follow-up-Untersuchungen nach sechs Wochen bzw. drei, sechs und zwölf Monaten nach der Operation durchgeführt. Bei allen Patienten wird der Status zur Frakturheilung, Höhenminderung im Gelenkbereich, fehlenden oder verfrühten Resorption des Knochenersatzes, Infektion, Tabakkonsum und Kniebeweglichkeit zu jeder Follow-up-Untersuchung erfasst und an eine zentrale Stelle zur Auswertung geschickt. Diese erfolgt (offensichtlich nur bei der finalen Untersuchung nach zwölf Monaten) durch ein hinsichtlich des verwendeten Materials verblindetes Expertenteam aus zwei erfahrenen Chirurgen und einem Berater mit viel Erfahrung in der Auswertung radiografischer Aufnahmen des Kniebereichs. Ein teilweises Erkennen von Zement auf den Röntgenaufnahmen ist trotz Verblindung nicht auszuschließen.

Eine Fraktur wird als geheilt klassifiziert, wenn der Chirurg klinisch eine volle Gewichtsbelastung ohne Schmerzen und der Radiologe auf den antero-posterioren und lateralen Röntgenaufnahmen des Drei-monats-Follow-up keinen Frakturspalt mehr feststellt.

Ergebnisse

Die 119 randomisierten Patienten (120 Frakturen, davon Interventionsgruppe: 82, Kontrollgruppe: 38) sind vergleichbar in den Ausgangscharakteristika wie Alter, Gewicht, Geschlecht und Frakturklassifikation.

Von den ursprünglich 119 Patienten sind 23 (19 %) Loss-to-follow-up (Interventionsgruppe: elf, Kontrollgruppe: zwölf Patienten) vor der Untersuchung nach sechs Monaten. Es verbleiben somit 96 Patienten mit 97 Frakturen, davon 71 Frakturen in der Interventionsgruppe und 26 in der Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt der klinischen Untersuchung nach zwölf Monaten werden 94 Patienten mit 95 Frakturen (davon 69 in der Interventionsgruppe und 26 in der Kontrollgruppe) evaluiert, da zwei Patienten mit zwei Frakturen aufgrund von Protokollverletzungen (bei einem Patient keine Stabilisierung, bei anderem externe Fixierung benutzt) aus der Analyse ausgeschlossen werden.

Sechsmonats-Follow-up-Daten sind für 66 Frakturen in der Interventionsgruppe und 26 in der Kontrollgruppe vorhanden, Zwölfmonats-Follow-up-Daten für 63 bzw. 26 Frakturen. Radiologische Zwölfmonats-Follow-up-Daten sind für 69 bzw. 33 Frakturen vorhanden.

In beiden Gruppen weist kein Patient einen Verlust der internen Fixation (Bruch oder Deformation der Platte) auf und ebenfalls kein Patient benötigt eine Reoperation, mit Ausnahme von sieben Frakturen mit einem geplanten Austausch der Platten. Eine Nonunion tritt in jeder Gruppe auf. Alle Patienten der Kontrollgruppe haben an der Transplantatentnahmestelle Schmerzen, die innerhalb von sechs bis zwölf Monaten verschwinden. Es zeigen sich keine Infektionen an den Transplantatentnahmestellen.

Angaben zur Untersuchung der Kniebeweglichkeit liegen nur für 95 Patienten nach sechs Monaten und für 93 Patienten nach zwölf Monaten vor. Nach sechs Monaten erreichen in der Interventionsgruppe 58 Patienten (84 %) sowohl eine gute Flexion von $\geq 120^\circ$ als auch eine volle Extension, in der Kontrollgruppe sind es 19 (73 %) mit guter Flexion und 15 (58 %) mit voller Extension. Nach zwölf Monaten sind es entsprechend in der Interventionsgruppe bei 67 Patienten je 59 (88 %) Patienten mit guter Flexion und voller Extension und in der Kontrollgruppe bei 26 Patienten 18 (69 %) Patienten mit guter Flexion und 20 (77 %) mit voller Extension. Die geringfügig bessere Beweglichkeit zugunsten der Interventionsgruppe ist statistisch nicht signifikant.

Die finale radiologische Untersuchung zeigt auf den antero-posterioren Röntgenbildern bei 102 ausgewerteten Frakturen bei der Interventionsgruppe nur bei sechs von 69 Frakturen (9 %) im Vergleich zu zehn von 33 Frakturen (30 %) in der Kontrollgruppe Höhenminderungen im Gelenkbereich ≥ 2 mm. Der Unterschied ist signifikant zugunsten der Interventionsgruppe ($p = 0,009$).

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Die Autoren haben Mittel des Herstellers zur Durchführung der Studie oder Erstellung des Artikels erhalten. Die Organisationen, mit denen einer oder mehrere Autoren assoziiert sind, haben Mittel des Herstellers erhalten.

Malunions bzw. Nonunions

Cook S. Preclinical and clinical evaluation of osteogenic protein-1 (BMP-7) in bony sites²⁴.

Die Studie von Cook wird in einem Zentrum vermutlich in den USA durchgeführt und 1999 veröffentlicht (lediglich vorläufiger Bericht, enthält aber Information zu wesentlichen Endpunkten).

Die Studie schließt 30 Patienten ein, die eine tibiale Nonunion-Fraktur aufweisen. Von den 30 Patienten ist bei 20 bereits eine vorausgegangene Operation zum Erreichen der Heilung versucht worden, bei zehn Patienten mit Einsatz von Knochentransplantation. Bei der als prospektiv randomisierten Studie bezeichneten Evaluation werden alle Patienten mit aufgebohrter intramedullärer Marknagelung versorgt und zusätzlich erhalten die 14 Patienten der Interventionsgruppe (OP-1, 15 Nonunions) und die 16 Patienten der Kontrollgruppe ein autogenes Knochentransplantat (16 Nonunions).

Es werden klinische und radiologische Follow-up-Untersuchungen durchgeführt.

Die klinische Überprüfung beinhaltet die Bewertung von Schmerz an der Frakturstelle (keine, milde, moderate, starke Schmerzen) und die Belastungsfähigkeit (keine, teilweise, volle Belastungsfähigkeit) der betroffenen Extremität. Diese Kriterien werden nach einem, zwei, drei, sechs, neun, zwölf und 24 Monaten nach dem chirurgischen Eingriff durchgeführt, wobei die Ergebnisse der Nachuntersuchung nach neun Monaten als primärer Endpunkt der Studie angegeben werden. Der klinische Erfolg wird definiert als volle Belastbarkeit, mit weniger als starkem Schmerz, und es ist keine weitere chirurgische Maßnahme zur Verbesserung der Frakturheilung nötig. Neben diesen Kriterien werden die Parameter Operationsdauer, Blutverlust und Dauer des Krankenhausaufenthalts erhoben. Bei den Patienten in der Kontrollgruppe wird auch der Schmerzgrad (kein, milder, moderater, starker Schmerz) an der Knochentransplantat-Entnahmestelle dokumentiert. Des Weiteren werden alle auftretenden Komplikationen dokumentiert und in die Kategorien schwer (behandlungsbedürftig und potenziell lebensbedrohlich), moderat (behandlungsbedürftig, aber nicht lebensbedrohlich) sowie mild (keine Behandlung notwendig) unterteilt.

Für die radiologische Untersuchung werden antero-posteriore und laterale Röntgenaufnahmen angefertigt. Die Überbrückung des Frakturspalts wird an allen vier Knochenrinden überprüft. Eine Frakturheilung gilt als erreicht, wenn die Überbrückung bei mindestens drei der vier Perspektiven nach neun Monaten nach der Operation erfolgt ist.

Ergebnisse

Für den Nachweis eines Behandlungserfolgs muss eine volle Belastbarkeit ohne starke Schmerzen möglich sein. Dieses Kriterium erfüllen bei der Follow-up-Untersuchung nach neun Monaten 81 % (51 von 63) in der Interventionsgruppe und 85 % (52 von 61) in der Kontrollgruppe, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,524$). Bis zum gleichen Untersuchungszeitpunkt wird bei 95 % der Patienten der Interventionsgruppe vs. 90 % in der Kontrollgruppe keine erneute Operation erforderlich ($p = 276$). Nach neun Monaten zeigt sich eine Heilung bei zwölf von 15 Patienten der Interventionsgruppe und 15 von 16 Patienten der Kontrollgruppe (Unterschied nicht signifikant, 95 %-CI 0,71 bis 1,17).

Bei einem Patienten der Kontrollgruppe erfolgt keine Heilung aufgrund einer Infektion. Von den 27 Patienten mit Heilung erreichen 25 eine volle Belastbarkeit. Ein Patient berichtet über moderate, acht Patienten über milde Schmerzen (Zuordnung zu Interventions- oder Kontrollgruppe aus Publikationsangaben nicht möglich).

Die Publikation stellt keine Unterschiede in klinischen oder radiologischen Heilungsabläufen fest.

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Der Autor hat Mittel des Herstellers zur Durchführung der Forschungsarbeiten bzw. zur Erstellung des Manuskripts erhalten.

Ekrol I et al. A comparison of RhBMP-7 (OP-1) and autogenous graft for metaphyseal defects after osteotomy of the distal radius³⁷.

Die Studie von Ekrol et al. wird monozentrisch in Schottland durchgeführt (Enrollment der Studie von April 1999 bis Juli 2002) und 2002 veröffentlicht.

Die Studie schließt Patienten ein, die die Indikation zur korrekativen Osteotomie einer Malunion der distalen Radiusfraktur durch das Vorhandensein von Schmerzen, fehlender Greifkraft, Kontrakturen und/oder Karpaltunnelsyndrom erfüllen. Als Malunion werden 19 Grad dorsale Angulation, mehr als 2 mm Radiusverkürzung, Achsenfehlstellung des Handwurzelknochens oder die Kombination der drei Punkte definiert. Die ursprünglichen Frakturen werden nach der AO-Klassifikation eingeteilt, 13 Patienten weisen extraartikuläre Frakturen und 17 Patienten intraartikuläre Primärfrakturen auf.

Die Randomisierung der 30 Patienten erfolgt ohne nähere Angaben in die

- Interventionsgruppe (Rh-BMP-7) oder
- Kontrollgruppe (autogenes Knochentransplantat aus dem Beckenkamm).

Die primäre Hypothese ist, dass Rh-BMP-7 so effektiv wie autogenes Knochentransplantat aus dem Beckenkamm bei der korrekativen Osteotomie einer symptomatischen Malunion des distalen Radius ist.

Die Operation wird durchschnittlich 44 Wochen (Spanne: fünf bis 164 Wochen) nach der ursprünglichen Verletzung durchgeführt. Zu Beginn der Studie wird eine externe Fixation bei allen Patienten benutzt, nachdem zwei von vier mit Rh-BMP-7 versorgten Patienten massive Knochenresorptionen um die Osteotomiestellen herum aufweisen, wird das Prozedere für die verbleibenden 20 Patienten generell auf die Verwendung einer internen Plattenfixation umgestellt.

Follow-up-Untersuchungen mit klinischer, funktioneller und radiologischer Begutachtung werden in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Die klinischen Untersuchungen werden zwei, sechs, zwölf, 26 und 52 Wochen nach der Operation durchgeführt. Dabei werden etwaige Komplikationen dokumentiert. Als Major-Komplikationen werden solche bezeichnet, die weitere chirurgische Eingriffe erfordern oder das finale Funktionsergebnis beeinträchtigen. Funktionsuntersuchungen werden sechs, zwölf, 26 und 52 Wochen nach der Operation durchgeführt. Schmerzen werden anhand einer VAS evaluiert. Die Beweglichkeit wird mit einem Goniometer gemessen. Flexion, Extension, Pronation und Supination sowie Radius-Ulnar-Abweichung werden als Mittelwert von dreifachen Untersuchungen dokumentiert. Die Messergebnisse werden als Prozentsatz zur nicht betroffenen Gegenseite dargestellt. Die Greifstärke wird für eine nicht dominante Hand mit 10 % adjustiert. Die Untersuchung der Möglichkeit zu normaler Aktivität im täglichen Leben erfolgt mittels eines adaptierten Funktions-Assessment-Scoringsystems. Die Ergebnisse werden in einen Prozentsatz der nicht betroffenen Körperseite überführt. Die radiologische Bewertung erfolgt postoperativ nach zwei, vier, sechs, acht, zwölf, 26 und 52 Wochen anhand von antero-posterioren und lateralen Röntgenbildern. Ein unabhängiger und gegenüber der Patientenzuweisung zu den Gruppen verblindeter Radiologe beurteilt die Heilung.

Eine Fraktur wird als geheilt eingestuft, wenn der Defekt auf beiden Bildern zu mindestens 75 % durch trabekulären Knochen aufgefüllt ist. Des Weiteren werden die dorsale Angulation, die radiale Verkürzung und Achsenstellung des Handwurzelknochens beurteilt.

Ergebnisse

Die 30 randomisierten Patienten (Interventionsgruppe: 14, Kontrollgruppe: 16 Patienten) werden durch den notwendigen Wechsel der Fixationsmethode in Ergebnisse mit Verwendung einer externen Fixation (zehn Patienten) und einer internen Plattenfixation (20 Patienten) unterschieden.

Bei der Verwendung von externer Fixation sind die Patienten sowohl bei der Interventions- als auch bei der Kontrollgruppe bei den meisten Patientencharakteristika ähnlich, ein Großteil der Patienten sind Frauen. Bei den vier Patienten der Interventionsgruppe mit externer Fixation erfolgt eine Heilung nach durchschnittlich 13 Wochen nach der Operation. Bei einem Patienten kommt es zur Heilung ohne Komplikationen, einer behält einen dorsalen Defekt und zwei Patienten entwickeln eine ausgeprägte Osteolyse.

Bei den Patienten der Kontrollgruppe mit externer Fixation erfolgt die Heilung bei fünf Patienten ohne Komplikationen innerhalb von weniger als sechs Wochen. Beim sechsten Patienten tritt nach Entfernung des externen Fixators die Deformität erneut auf.

Beim Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe zeigen sich bei einer externen Fixation folgende Unterschiede: Die Zeit bis zur Heilung ist mit durchschnittlich 13 Tagen in der Interventionsgruppe gegenüber durchschnittlich sieben Tagen in der Kontrollgruppe signifikant kürzer zugunsten der Kontrollintervention ($p = 0,05$). Alle anderen radiologischen und funktionellen Unterschiede sind in der finalen Auswertung nach 52 Wochen nicht signifikant.

Der Studienteil mit der Verwendung der externen Fixation wird allerdings nach gehäuftem Auftreten von Infektionen (bei zehn Patienten vier oberflächliche Infektionen an den Pins der externen Fixation sowie drei Infektionen an der Defektstelle z. T. mit Entwicklung von Osteolyse) abgebrochen und auf ausschließlich interne Fixation umgestellt. Deshalb gehen nur die Daten mit interner Fixation (je zehn Patienten in der Interventionsgruppe mit Einsatz von OP-1 und zehn in der Kontrollgruppe mit autogenem Knochentransplantat) in die weiteren Analysen des vorliegenden Berichts ein.

Bei der Verwendung interner Plattenfixation sind die meisten Patientencharakteristika sowohl bei der Interventions- als auch bei der Kontrollgruppe ähnlich, außer dass alle drei männlichen Patienten der Kontrollgruppe zugeteilt sind.

Bei den zehn Patienten der Interventionsgruppe mit interner Fixation erfolgt eine Heilung nach durchschnittlich 18 Wochen nach der Operation. Von den zehn Patienten kommt es bei acht innerhalb von

maximal 18 Wochen zur vollständigen Heilung (wenn auch bei sechs ein nicht stabilitäts- bzw. funktionsrelevanter dorsaler Füllungsdefekt bestehen bleibt), zwei Patienten entwickeln eine Nonunion.

Bei den zehn Patienten der Kontrollgruppe mit interner Fixation erfolgt die Heilung bei allen Patienten im Durchschnitt innerhalb von sieben Wochen komplett und mit guten funktionellen Ergebnissen.

Beim Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe zeigen sich bei interner Plattenfixation folgende Unterschiede: Die Zeit bis zur Heilung ist mit durchschnittlich 18 Wochen in der Interventionsgruppe gegenüber durchschnittlich sieben Wochen in der Kontrollgruppe signifikant kürzer zugunsten der Kontrollintervention ($p = 0,019$). Die Anzahl an verbleibenden distalen Defekten ist bei sechs Patienten in der Interventionsgruppe gegenüber keinem Patienten in der Kontrollgruppe signifikant besser zugunsten der Kontrollgruppe ($p = 0,015$). Alle anderen Unterschiede sind nicht signifikant.

Zehn (drei Patienten der Interventionsgruppe und sieben der Kontrollgruppe) der 20 Patienten haben Komplikationen mit der Plattenversorgung. Alle betroffenen zehn Patienten weisen eine Irritation an der Stelle der Plattenfixation auf, die eine erneute Operation zur Entfernung der Platte erforderlich macht. In der Interventionsgruppe tritt bei einem Patienten eine Ruptur eines des Muskels (extensor pollicis longus) auf. In der Kontrollgruppe tritt bei einem Patienten ein Riss aller Strecksehnen am Handrücken sowie bei fünf Patienten Hämatome an der Entnahmestelle des Knochentransplantats auf, die jedoch keine weitere Operation erfordern.

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Die Autoren geben in der Publikation an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt. Die Publikation ist nicht industriefinanziert.

Friedlaender GE et al. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions⁴⁰.

Die Studie von Friedlaender et al. wird in 17 Zentren in den USA durchgeführt (Februar 1992 bis August 1996) und wird im 2001 veröffentlicht.

Die Studie schließt 122 Patienten ein, die eine tibiale Nonunion aufweisen, die seit mindestens neun Monaten besteht und in den letzten drei Monaten kein Anzeichen für eine zunehmende Heilung zeigt. Patienten, bei denen nach der Einschätzung ihres behandelnden Chirurgen eine interne Fixation ausreichend sein würde oder Infektionen an der Frakturstelle vorhanden sind, werden ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien sind definiert (z. B. kein ausgewachsenes Skelett, pathologische Frakturen, bekannte Sensibilisierung auf Kollagen).

Die Randomisierung verteilt die Patienten zur Hälfte in die Interventionsgruppe (OP-1 mit Kollagenträger, 61 Patienten mit 63 Nonunions) oder in die Kontrollgruppe (autogenes Knochentransplantat, 61 Patienten mit 61 Nonunions). Nach dem randomisierten Selektionsprozess können die Chirurgen die Gruppe, zu der die Patienten zugeteilt sind, erkennen.

Die für die Patienten in der Interventionsgruppe verwendete OP-1 (Stryker Biotech, Massachusetts) wird als sterile Packung mit 3,5 mg OP-1 geliefert und mit 1 g Typ-1-Kollagen (Gesamtvolumen ergibt 4 ml), gewonnen aus Rinderknochen, vermischt. Je nach Größe des Defekts werden maximal zwei Einheiten verwendet.

Die Patienten in der Kontrollgruppe erhalten ein Knochentransplantat.

Alle Patienten erhalten eine intramedulläre Schienung (Details der Schienung obliegen der Entscheidung des jeweiligen Chirurgen), wobei bei weniger als 10 % der Patienten eine bereits bestehende intramedulläre Schienung belassen wird (9,5 % in der Interventionsgruppe und 8,2 % in der Kontrollgruppe).

Es werden klinische, radiologische und immunologische Follow-up-Untersuchungen durchgeführt. Die klinische Überprüfung beinhaltet die Bewertung von Schmerz an der Frakturstelle (keine, milde, moderate, starke Schmerzen) und die Belastungsfähigkeit (keine, teilweise, volle Belastungsfähigkeit) der betroffenen Extremität. Diese Kriterien werden nach ein, zwei, drei, sechs, neun, zwölf und 24 Monaten nach dem chirurgischen Eingriff durchgeführt, wobei die Ergebnisse der Nachuntersuchung nach neun Monaten als primärer Endpunkt der Studie angegeben werden. Der klinische Erfolg wird definiert als mit weniger als starkem Schmerz mögliche volle Belastbarkeit und keine Notwendigkeit weiterer chirurgischer Maßnahmen zur Verbesserung der Frakturheilung. Neben diesen Kriterien werden auch die Parameter Operationsdauer, Blutverlust und Dauer des Krankenhausaufenthalts erhoben. Bei den

Patienten in der Kontrollgruppe wird auch der Schmerzgrad (kein, milder, moderater, starker Schmerzgrad) an der Knochentransplantat-Entnahmestelle dokumentiert. Des Weiteren werden alle auftretenden Komplikationen dokumentiert und in die Kategorien schwer (behandlungsbedürftig und potenziell lebensbedrohlich), moderat (behandlungsbedürftig, aber nicht lebensbedrohlich) sowie mild (keine Behandlung notwendig) unterteilt.

Für die radiologische Untersuchung werden antero-posteriore, laterale sowie zwei schräge Röntgenaufnahmen angefertigt. Die Auswertung erfolgt durch drei für die Behandlung und Zeitabläufe verblindete Radiologen, die unabhängig voneinander bewerten, ob der Frakturspalt mit neuem Knochen überbrückt und in wie vielen der vier Perspektiven die Überbrückung sichtbar ist. Die finale Einschätzung erfolgt als Konsens von mindestens zwei der drei Radiologen. Die immunologische Bewertung beinhaltet ein Blutserum-Screening aller Patienten auf OP-1- und Typ-1-Kollagen-Antikörper bei jedem Follow-up-Untersuchungstermin. Bei nachgewiesener Aktivität im Screening erfolgt eine weitergehende Spezifizierung der Immunantwort.

Ergebnisse

Die 122 randomisierten Patienten (Interventionsgruppe: 61, Kontrollgruppe: 61 Nonunions) mit 124 Nonunions unterscheiden sich nicht in Bezug auf die relevantesten Variablen Alter, Geschlecht, Dauer der Nonunion sowie Anzahl der vorausgegangenen Interventionen. Das Durchschnittsalter beträgt in der Interventions- bzw. Kontrollgruppe 38 bzw. 34 Jahre. Es liegen signifikant mehr atopische Nonunions in der Interventions- als in der Kontrollgruppe vor ($p = 0,048$). Bei 41 % der Operationen wird begleitend eine Fibulektomie (40 % der Interventionsgruppe, 43 % der Kontrollgruppe) durchgeführt. In der überwiegenden Zahl der Fälle erfolgt die Fixation über verriegelte intramedulläre Schienung (94 % der Interventionsgruppe, 92 % der Kontrollgruppe).

Für alle Patienten liegen vollständige Nachuntersuchungsdaten über neun Monate vor.

Für den Nachweis eines Behandlungserfolgs muss eine volle Belastbarkeit ohne starke Schmerzen möglich sein. Dieses Kriterium erfüllen bei der Follow-up-Untersuchung nach neun Monaten 81 % (51 von 63 Patienten) in der Interventionsgruppe und 85 % (52 von 61 Patienten) in der Kontrollgruppe, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,524$). Bis zum gleichen Untersuchungszeitpunkt wird bei 95 % der Patienten der Interventionsgruppe vs. 90 % in der Kontrollgruppe keine erneute Operation erforderlich ($p = 0,276$). Auch bei den radiografischen Ergebnissen zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, 75 % (47 von 63 Patienten) der Nonunions der Interventionsgruppe vs. 84 % der Kontrollgruppe zeigen eine knöcherne Defektüberbrückung in zumindest einer Perspektive ($p = 0,218$). Bei der Anwendung strengerer radiologischer Bewertungskriterien zeigen sich niedrigere Heilungsraten in beiden Gruppen. Bei der Voraussetzung von nachweisbarer Defektüberbrückung aus mindestens drei von vier Perspektiven als Heilungskriterium werden 62 % der Nonunions der Interventionsgruppe und 74 % der Kontrollgruppe als geheilt eingestuft ($p = 0,158$).

Alle Patienten weisen mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, üblicherweise milder oder moderater Natur. Beispiele hierfür sind z. B. Ödeme, Fieber, Erbrechen oder Hämatome. Die Häufigkeit dieser Ereignisse ist vergleichbar zwischen den Gruppen. 44 % beider Gruppen erleiden schwere unerwünschte Ereignisse, von denen keines als in Beziehung zum OP-1- oder Knochentransplantateinsatz stehend eingeordnet wird. Die Entwicklung einer Osteomyelitis an der Frakturstelle ist mit 3 % der Patienten (zwei von 61) in der Interventionsgruppe vs. 21 % (13 von 61 Patienten) in der Kontrollgruppe signifikant niedriger zugunsten der Interventionsgruppe ($p = 0,002$).

Bei den Patienten der Kontrollgruppe zeigen sich bei allen Patienten Schmerzen an der Transplantatentnahmestelle, bei mehr als 20 % bleiben milde oder moderate Schmerzen bis zur Nachuntersuchung nach sechs Monaten, bei ca. 13 % bis zwölf Monate nach der Operation bestehen.

Bezüglich der Operationsdauer (169 min vs. 178 min) und der Krankenhausaufenthaltsdauer (3,7 vs. 4,1 Tage) zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Hingegen ist der Unterschied im operativen Blutverlust signifikant niedriger zugunsten der Interventionsgruppe (254 ml vs. 345 ml, $p = 0,049$).

Antikörper gegen Typ-I-Kollagen werden postoperativ im Serum von 5 % der Patienten der Interventionsgruppe gefunden, bei 10 % der Patienten der Interventionsgruppe außerdem niedrige Level an OP-1-Antikörpern. Von den sechs Patienten mit OP-1-Antikörpern heilen fünf Nonunions klinisch und radiologisch innerhalb von neun Monaten, eine radiografisch innerhalb von 24 Monaten.

Angaben zu möglichen Interessenkonflikten

Einer oder mehrere Autoren haben Mittel des Herstellers zur Durchführung der Forschungsarbeiten bzw. zur Erstellung des Manuskripts erhalten. Institutionen, mit der die Autoren verbunden sind, haben keine Mittel des Herstellers erhalten. Zwei Autoren sind Angestellte des Herstellers.

5.1.3 Studienübersicht und -bewertung**5.1.3.1 Studiencharakteristika**

Es werden insgesamt 14 Studienpublikationen in die Bewertung einbezogen^{13, 20, 22, 34, 50, 60, 62, 72, 75, 96, 101, 24, 37, 40}.

Sechs Studien untersuchen den Einsatz von BMP, davon beziehen sich drei auf die Behandlung von Frakturen und drei auf die Behandlung von Nonunions (generell getrennt von Studien zu Frakturen ausgewertet). Vier Studien untersuchen den Einsatz von CaP-Zementen, eine Studie den Einsatz von porösem Hydroxylapatit-Material, zwei Studien den Einsatz von knochenmarkhaltigem Kompositmaterial sowie eine Studie den Einsatz von Allograft, alle bezogen auf die Behandlung von Frakturen. Informationen zu den Populationen und Technologien in den eingeschlossenen Studien finden sich in Tabelle 4. Die meisten Studien erfolgen multizentrisch. Sie werden überwiegend im nordamerikanischen und europäischen Raum durchgeführt. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten variiert erheblich zwischen den Studien (Spanne: 14 bis 450), liegt allerdings meistens unter hundert Patienten, lediglich drei Studien schließen mehrere hundert Patienten ein. Das Durchschnittsalter der Patienten in den Studien liegt bei den meisten Studien bei ca. 40 Jahren, die beiden eingeschlossenen Studien mit einem höheren Durchschnittsalter von 61 bzw. 64 Jahren weisen eine große Altersspannbreite auf. Bei sieben Studien befindet sich die Fraktur- bzw. Nonunion-Lokalisation an der Tibia, bei drei am distalen Radius, bei drei an multiplen Lokalisationen (zwei Studien nur lange Röhrenknochen, eine auch Calcaneus) sowie bei einer Studie ausschließlich am Calcaneus. Für die bei Verwendung von Knochenersatzmaterialien oder Knochentransplantation notwendige begleitende Fixation wird in den meisten Studien eine interne Fixation verwendet, in etlichen Studien ist allerdings auch entweder eine interne oder eine externe Fixation möglich.

Studien zu BMP bei Frakturen

Von den drei einbezogenen Studien zum Einsatz von BMP bei Frakturen untersuchen zwei den Einsatz von BMP-2 und eine den Einsatz von OP-1. Eine Studie zu BMP-2 und die Studie zu OP-1 beziehen ihren Vergleich auf die Verwendung von autogenem Knochentransplantat in der Kontrollgruppe, während die andere Studie BMP-2 gegen eine Standardbehandlung ohne Knochentransplantation vergleicht. Alle drei Studien zu BMP bei Frakturen beziehen sich auf eine Frakturlokalisierung an der Tibia.

Studien zu BMP bei Nonunions

Alle drei Studien zum Einsatz von BMP bei Nonunions beziehen sich auf den Vergleich von OP-1 versus autogenes Knochentransplantat. Zwei der Studien schließen Nonunions der Tibia, eine Studie Nonunions des distalen Radius ein.

Studien zu calciumphosphathaltigen Zementen bei Frakturen

Vier Studien beziehen sich auf den Einsatz von CaP-Zementen, darunter untersucht eine Studie Norian-SRS^{®20}, zwei Studien alpha-BMS^{®60, 101} sowie eine BoneSource^{®34}. Alle Studien vergleichen den Einsatz von CaP-Zement mit dem einer Standardbehandlung ohne Einsatz des entsprechenden Zements, darunter fallen zwei Studien mit einem Vergleich vs. autogenes Knochentransplantat^{34, 101} und zwei Studien vs. alleinige Standardbegleitbehandlung^{20, 60}. Von den vier Studien bezieht eine ausschließlich distale Radiusfrakturen²⁰ ein, eine multiple Frakturen der langen Röhrenknochen³⁴, eine ausschließlich Tibia-Plateau-Frakturen¹⁰¹ und eine ausschließlich Calcaneusfrakturen⁶⁰.

Studien zu knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Frakturen

Von den beiden Studien zu knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien untersucht die eine²² das Material Collagraft[®] (Kollagen-CaP-Basis), das mit autogenem Knochenmark vermischt wird. Bei der anderen Studie⁷² wird dem Material Grafton[®] (DBM-Basis) autogenes Knochenmark zugemischt. Beide Studien vergleichen mit autogenem Knochentransplantat. Beide Studien beziehen Frakturen der langen Röhrenknochen ein.

Studien zu sonstigen Knochenersatzmaterialien

Eine einzelne Studie zu einem porösen Hydroxylapatit-Material¹³ vergleicht dieses gegen autogene Knochentransplantation bei Tibia-Plateau-Frakturen.

Eine einzelne Studie zu allogenen Tutoplast®-Knochenchips⁹⁶ vergleicht diese gegen autogene Knochentransplantation bei distalen Radiusfrakturen.

Tabelle 4: Populationen und Technologien in den eingeschlossenen Studien (nach Knochenersatzmaterial) bei Frakturen

Erstautor Publ.-Jahr Zeitraum	N Zentren	Anzahl Pat. (F)	Alter Ø (Jahre)	Alters- spanne (Jahre)	Fraktur- lokalisation	Begleitbeh./ Fixation	Frakturbehandlung Interventions-/ Kontrollgruppe
BMP							
Govender ⁵⁰ 2002 (BESTT Study) 4/1997–12/1998	49	450	34	17–87	Tibia	IF	1,5 mg/ml BMP-2 auf K-schwamm/SC
Jones ⁶² 2006 6/2000–12/2003	6	30	37	18–71	Tibia	IF oder EF	1,5 mg/m BMP-2 auf K-schwamm + Allograft/auKT
Maniscalco ⁷⁵ 2002 10/1995–9/1996	K. A.	14	44	21–68	Tibia	EF	BMP-OP-1 auf Kollagenmatrix/SC
CaP-Zemente							
Cassidy ²⁰ 2003 01/95–?	23	323	64	29–80	Dist. R	CR + Gips od. EF ± KD	Norian-SRS®/SC
Dickson ³⁴ 2002 K. A.	3	38 (40 F)	43	18–80	LB + Calc	OR + IF oder EF	BoneSource®/auKT
Johal ⁶⁰ 2009 12/2001–5/2004	2	47 (52 F)	37	18–61	Calc	OR + IF	Alpha-BMS®/SC
Russell ¹⁰¹ 2008 1999–2002	12	119 (120 F)	43	K. A.	Tibia Plateau	OR +IF	Alpha-BSM®/auKT
HA-Material							
Bucholz ¹³ 1989 1981–1985	1	49	37	16–73	Tibia Plateau	OR + IF	HA-Material auf Korallenbasis/auKT
Allograft							
Rajan ⁹⁶ 2006 1/2000–1/2003	K. A.	90	61	19–90	Dist. R	IF	Allogene Tutoplast® Chips/auKT
Komposit mit aut. KM							
Chapman ²² 1997 9/1986–?	18	297 (345 F)	37	K. A.	LB	IF oder EF	Collagraft® + aut. KM/auKT
Lindsey ⁷² 2006 K. A.	3	18	39	19–75	LB	OR + IF oder EF	Grafton® + aut. KM/auKT

* = Angaben für Interventions- und Kontrollgruppe in Klammern.

Aut = Autogen. Begleitbeh. = Begleitbehandlung. auKT = Autogenes Knochentransplantat. BesTT = Studienname. BMP = Bone morphogenetic protein. Alpha-BSM = Produktname. CaP = Calciumphosphat. Calc = Calcaneus. CR = Geschlossene Reduktion. Dist. R = Distaler Radius. EF = Externe Fixation. F = Frakturen. HA = Hydroxylapatit. IF = Interne Fixation. K. A. = Keine Angabe. KD = Kirschnerdrähte. KM = Knochenmark. K-schwamm = Kollagenschwamm. KT = Knochentransplantat. LB = Lange Röhrenknochen. N = Anzahl. OP-1 = Osteogenic protein-1. OR = Offene Reduktion. Pat. = Patienten. Publ. = Publikation. SC = Standardbehandlung.

Tabelle 5: Population und Technologien in den eingeschlossenen Studien zu Nonunions (nach Knochenersatzmaterial)

Erstautor Publ.-Jahr Zeitraum	N Zentren	Pat. Anzahl*	Alter Ø (Jahre)*	Alters- spanne (Jahre)	NU- Lokalisation	Begleitbeh./ Fixation	NU-Behandlung Interventions-/ Kontrollgruppe
BMP							
Cook ²⁴ 1999	1	30 (31 NU)	K. A.	K. A.	Tibia	IF	OP-1/auKT
K. A. Ekrol ³⁷ 2008	1	30	60	35–78	Dist. R	OT + IF	OP-1/auKT
4/1999–7/2002 Friedlaender ⁴⁰ 2001	17	30	36	22–54	Tibia	IF	OP-1/auKT
2/1992–8/1996							

* = Angaben für Interventions- und Kontrollgruppe in Klammern.

auKT = Autogenes Knochentransplantat. Begleitbeh. = Begleitbehandlung. BMP = Bone morphogenic protein. Dist. R = Distaler Radius. IF = Interne Fixation. K. A. = Keine Angabe. N = Anzahl. NU = Nonunions. OP-1 = Wirkstoffname. OT = Osteotomie. Pat. = Patienten. Publ. = Publikation.

5.1.3.2 Bewertung der Studienqualität

Die methodische Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt in Anlehnung an das international gängige Cochrane Risk-of-bias-Tool⁵³.

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien ist in der Abbildung 1 zusammengefasst, Grundlagen zur Einschätzung der einzelnen Punkte finden sich im Anhang 10.2.

Alle eingeschlossenen 14 Studien geben an, RCT zu sein. Bei sechs der Studien ist die Generierung der Randomisierungssequenz als adäquat einzustufen, von einer adäquaten Verdeckung der Randomisierungsergebnisse ist bei drei Studien auszugehen. Eine Verblindung wird bei sieben Studien berichtet, die Dokumentation von Studienabbrüchen erfolgt ebenfalls bei sieben Studien. Von einer Auswertung auf ITT-Basis und einer Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika ist bei jeweils fünf der Studien auszugehen.

Ein Vergleich weiterer Charakteristika zu den eingeschlossenen Studien findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Methodische Aspekte aller eingeschlossenen Studien, alphabetisch

Erstautor/ Publikations- jahr	Random. Methode	Allocation Concealment	Verblindung	Gruppen- unterschiede	Sample-Size- Kalkulation	Dauer FU*
Bucholz ¹³ 1989	Nach Wochentag, Quasi- Random.	K. A.	K. A.	?	–	(34,5 Mo/ 15,4 Mo)
Cassidy ²⁰ 2003	?, strat, Block	K. A.	K. A.	Geschlecht, Drahteinsatz	Ja	12 Mo
Chapman ²² 1997	Comp-gen	Numbered sealed envelopes	?	Geschlechts- bezogenes Alter	Ja	≥ 24 Mo
Cook ²⁴ 1999	K. A.	K. A.	K. A.	?	K. A.	
Dickson ³⁴ 2002	Comp-gen	Sealed envelopes	K. A.	Alter, Defektgröße, Rauchen, Begleitbe- handlung	K. A.	12 Mo
Ekrol ³⁷ 2008	?	?	Radiol.	Ja	–	12 Mo
Friedlaender ⁴⁰ 2001	?	?	Radiol.	Atrophische NU	–	9 Mo
Govender ⁵⁰ 2002	Aut. System, Strat, Block	Aut. System	Radiol.	Alter, Marknagel- verwendung	Ja (150 Pat.)	12 Mo

Tabelle 6: Methodische Aspekte aller eingeschlossenen Studien, alphabetisch – Fortsetzung

Erstautor/ Publikations- jahr	Random. Methode	Allocation Concealment	Verblindung	Gruppen- unterschiede	Sample-Size- Kalkulation	Dauer FU*
Johal ⁶⁰ 2009	Comp-gen, Block	Unabhängige Person	Radiol.	Ja	Ja (40 Pat.)	12 Mo
Jones ⁶² 2006	?	K. A.	Radiol. am Ende	Ja	Ja (30 Pat.)	12 Mo
Lindsay ⁷² 2006	Comp-gen, strat.	J	K. A.	Alter, Geschlecht	K. A.	12 Mo
Maniscalco ⁷⁵ 2002	?	?	?	?	?	Ca. 7 Mo
Rajan ⁹⁶ 2006	Nach Vorstellungs- datum, Quasi- Random.	K. A.	Klin. und radiol. Auswertung	?	Ja (192 Pat.)	12 Mo
Russell ¹⁰¹ 2008	Comp-gen	Sealed schedules	Finale Untersuchung	Ja	K. A.	12 Mo

* In Publikation nur Prozentzahl angegeben.

Aut. = Autogen. Ca. = Circa. Comp-gen = Computergeneriert. FU = Follow-up. K. A. = Keine Angabe. Klin. = Klinisch. Mo = Monat. NU = Nonunion. Pat. = Patienten. Radiol. = Radiologe/radiologisch. Random. = Randomisierung. Strat = Stratifiziert. ? = Unklar. – = Nicht vorhanden.

	Adequate sequence generation?	Allocation concealment?	Blinding?	Adequate reporting of drop-outs?	Intention to-treat analysis	Baseline Comparability
Bucholz 1989	-	-	?	-	?	?
Cassidy 2003	?	?	?	?	+	?
Chapman 1997	+	?	?	-	-	+
Cook 1999	?	?	?	+	-	?
Dickson 2002	+	?	?	-	-	-
Ekrol 2008	?	?	+	+	+	+
Friedlaender 2001	?	?	+	+	?	?
Govender 2002	+	+	+	+	+	-
Johal 2009	+	+	+	-	?	+
Jones 2006	?	?	+	?	+	+
Lindsey 2006	+	+	?	+	+	?
Maniscalco 2002	?	?	?	+	-	?
Rajan 2006	-	-	+	+	-	?
Russell 2008	+	?	+	-	-	+

– = Nein. + = Ja. ? = Fraglich.

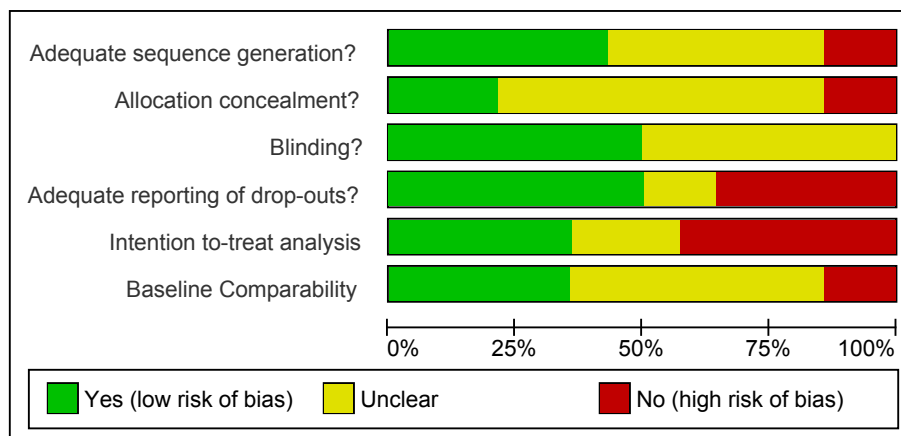


Abbildung 1: Risk-of-bias-Bewertung der eingeschlossenen Studien

5.1.4 Informationssynthese

Daten zur Wirksamkeitsanalyse von Knochenersatzmaterialien liegen für verschiedene Materialgruppen und Vergleichstechnologien vor. Die jeweiligen Studienergebnisse werden getrennt für den:

- Einsatz von BMP bei Frakturen,
- Einsatz von BMP bei Nonunions,
- Einsatz von calciumphosphathaltigen Knochenzementen bei Frakturen,
- Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Frakturen,
- Einsatz von sonstigen Knochenersatzmaterialien bei Frakturen

analysiert und wenn möglich, quantitativ in entsprechenden Metaanalysen zusammengefasst.

5.1.4.1 Informationssynthese zu Einsatz von BMP bei Frakturen

5.1.4.1.1 Frakturheilung bis zum Studienende

Zur Analyse der Frakturheilung ohne notwendige Sekundäroperation können Daten aus drei Studien berücksichtigt werden.

Die beiden Studien zum Einsatz von BMP-2 (1,5 mg/ml) unterscheiden sich erheblich hinsichtlich der in der Kontrollgruppe gewählten Vergleichstechnologie (Standardbehandlung ohne bzw. mit autogenem Knochentransplantat), sodass hier kein gemeinsamer Effektschätzer berechnet wird.

Beim Vergleich BMP-2 vs. Standardbehandlung ohne autogenes Knochentransplantat ergibt das ermittelte RR von 1,41 (95 %-CI 1,14 bis 1,76) einen signifikanten Unterschied zugunsten BMP-2 ($p = 0,002$). Beim Vergleich von rhBMP-2 gegenüber autogenem Knochentransplantat ergibt sich mit einem RR 1,30 (95 %-CI 0,86 bis 1,96) kein signifikanter Unterschied zwischen den Studiengruppen.

Die Studie zum Einsatz von OP-1 zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe, da alle sieben Patienten sowohl der Interventions- als auch der Kontrollgruppe eine entsprechende Frakturheilung erreichen, RR 1 (95 %-CI 0,78 bis 1,29).

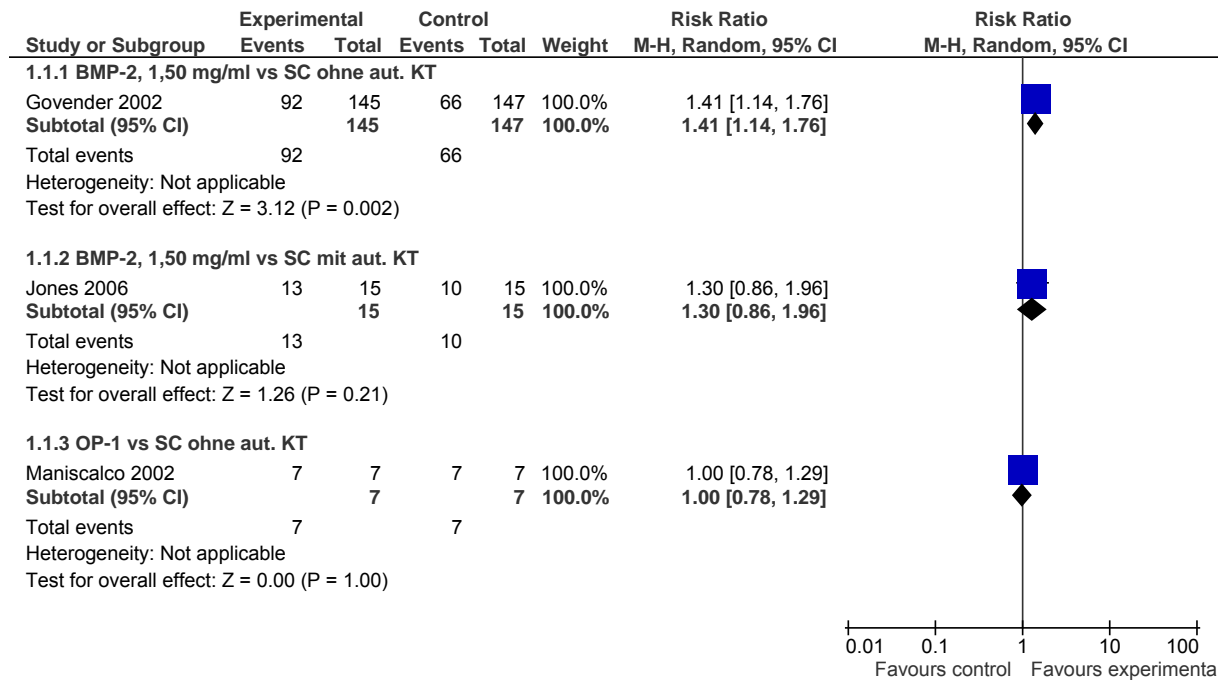


Abbildung 2: Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Frakturheilung ohne notwendigen Sekundäreingriff

Aut. KT = Autogenes Knochentransplantat. BMP = Bone morphogenetic protein. CI = Konfidenzintervall. KT = Knochentransplantat. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). OP-1 = Osteogenic protein-1. SC = Standardbehandlung.

5.1.4.1.2 Frakturheilung mit notwendigem Sekundäreingriff

Daten zur Frakturheilung mit notwendiger Sekundärintervention lassen sich aus den zwei Studien zu BMP-2 extrahieren.

Hierbei zeigt sich beim Vergleich gegenüber SC ohne autogenes Knochentransplantat mit einem RR von 0,56 (95 %-CI 0,40 bis 0,78) ein signifikanter Vorteil zugunsten BMP-2 ($p = 0,0006$). Beim Vergleich gegenüber autogenem Knochentransplantat findet sich mit einem RR von 0,40 (95 %-CI 0,09 bis 1,75) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

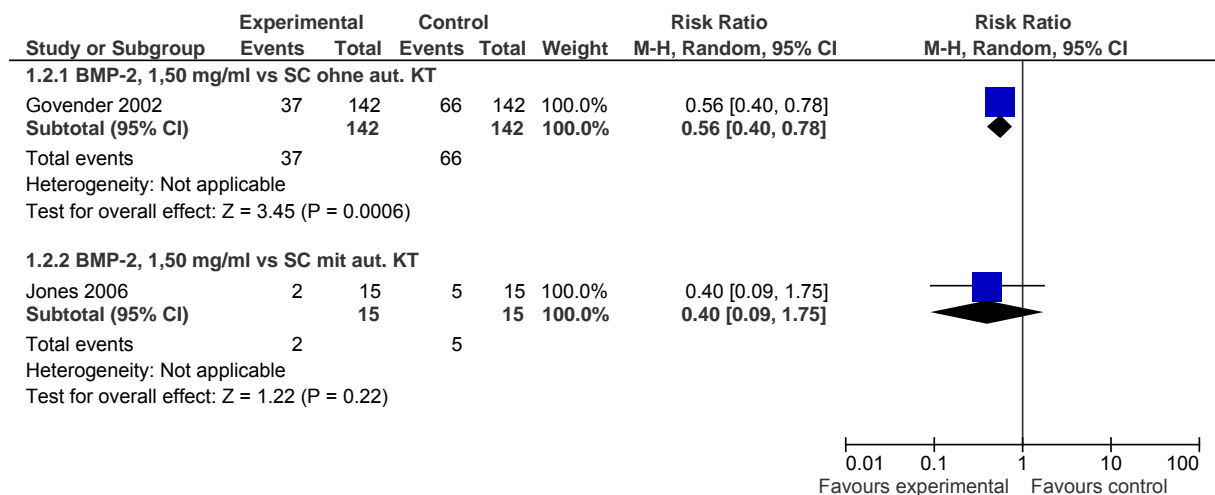


Abbildung 3: Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Frakturheilung mit notwendigem Sekundäreingriff

Aut. KT = Autogenes Knochentransplantat. BMP = Bone morphogenetic protein. CI = Konfidenzintervall. KT = Knochentransplantat. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). SC = Standardbehandlung.

5.1.4.1.3 Komplikation Hardware-Versagen

Die Studien zum Einsatz von rhBMP-2 liefern auch Daten zur Komplikation Hardware-Versagen.

Auch bei diesem Endpunkt findet sich beim Vergleich von rhBMP-2 gegenüber SC ohne autogenes Knochentransplantat mit einem RR von 0,51 (95 %-CI 0,29 bis 0,88) ein signifikanter Vorteil zugunsten BMP-2 ($p = 0,02$).

Beim Vergleich gegenüber autogenem Knochentransplantat zeigt sich mit einem RR von 0,20 (95 %-CI 0,01 bis 3,85) kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

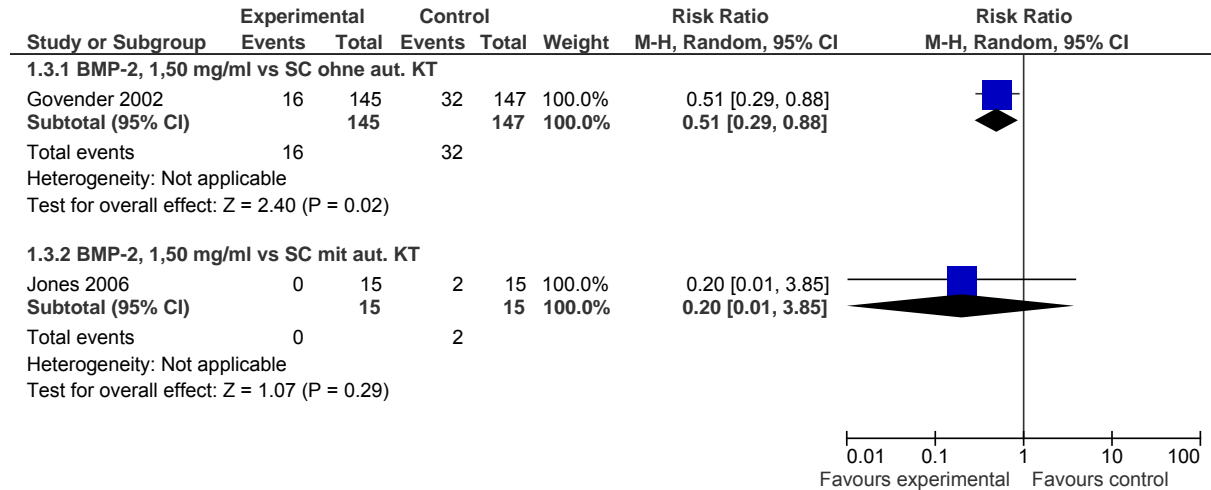


Abbildung 4: Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Komplikation Hardware-Versagen

BMP = Bone morphogenetic protein. CI = Konfidenzintervall. KT = Knochentransplantat. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). OP-1 = Osteogenic protein-1. SC = Standardbehandlung.

5.1.4.1.4 Komplikation Infektionen

Die Studien zum Einsatz von rhBMP-2 liefern ebenfalls Daten zur Komplikation Infektionen.

Daten zu Infektionen beim Einsatz von rhBMP-2 im Vergleich gegenüber SC ohne autogenes Knochen-
transplantat ergeben mit einem RR von 0,85 (95 %-CI 0,56 bis 1,29) keinen signifikanten Unterschied
zwischen den Gruppen.

Auch beim Vergleich von rhBMP-2 gegenüber autogenem Knochentransplantat wird kein signifikanter
Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt, RR = 3,00 (95 %-CI 0,35 bis 25,68).

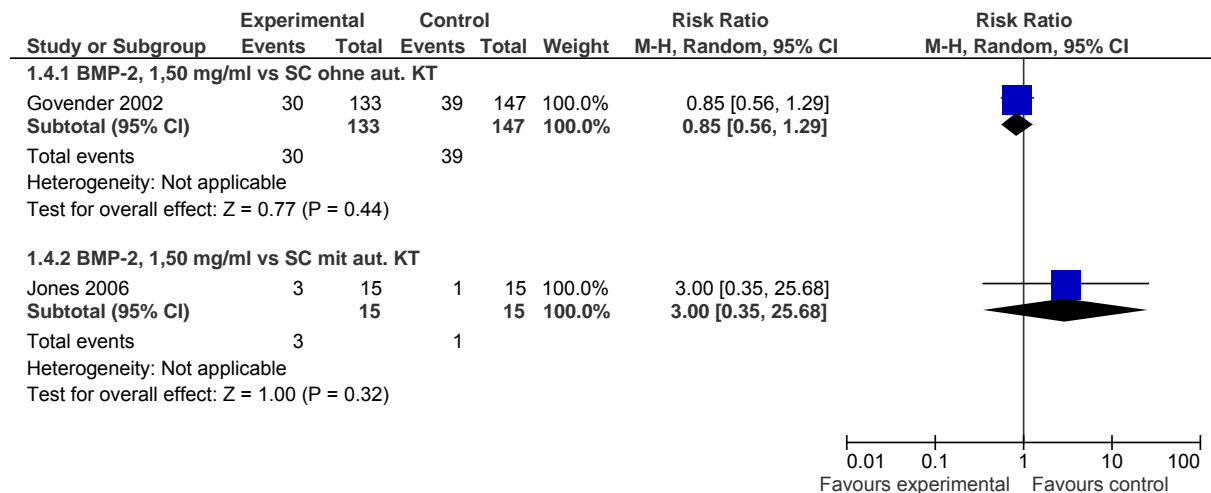


Abbildung 5: Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Komplikation Infektionen

Aut. KT = Autogenes Knochentransplantat. BMP = Bone morphogenetic protein. CI = Konfidenzintervall. KT = Knochen-
transplantat. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). SC = Standardbehandlung.

5.1.4.1.5 Komplikation Schmerzen

Daten zur Komplikation Schmerzen lassen sich lediglich aus einer Studie entnehmen.

Diese Daten zeigen beim Vergleich von rhBMP-2 vs. SC ohne autogenes Knochentransplantat mit einem RR von 0,86 (95 %-CI 0,74 bis 0,99) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

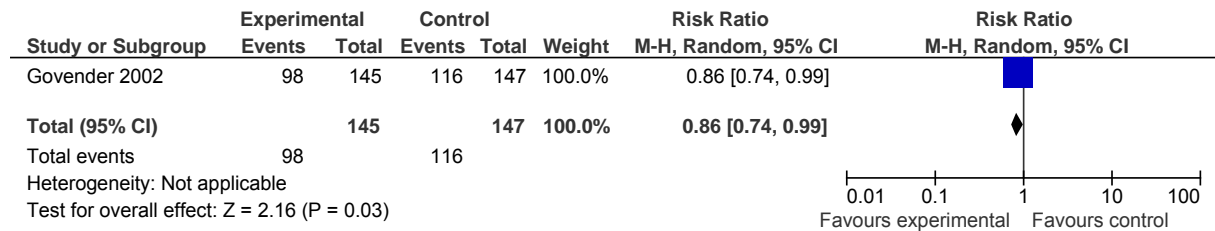


Abbildung 6: Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. Standardbehandlung ohne BMP bei akuten Frakturen, Outcome: Komplikation Schmerzen

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.2 Informationssynthese zu Einsatz von BMP bei Nonunions

5.1.4.2.1 Nonunion-Ausheilung bis zum Studienende

Zur Analyse der Ausheilungen der Nonunions bis zum Studienende können Daten aus drei Studien berücksichtigt werden. Alle Studien vergleichen den Einsatz von OP-1 vs. autogenem Knochentransplantat. In den einzelnen Studien sind die Ergebnisse nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

In der Metaanalyse ergibt sich mit einem RR von 0,86 (95 %-CI 0,74 bis 1,01) ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Es findet sich in der Metaanalyse keine statistische Heterogenität zwischen den Studien ($p = 0,81$, $I^2 = 0\%$).

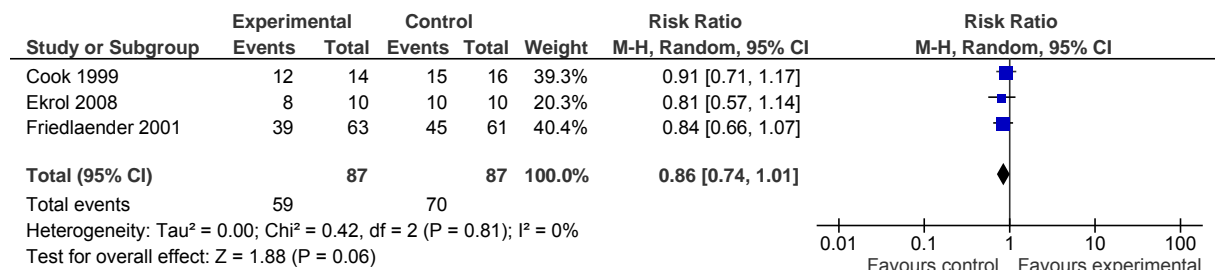


Abbildung 7: Metaanalyse für den Einsatz von BMP (OP-1) vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Nonunion-Ausheilung bis zum Studienende

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.2.2 Sekundäreingriff notwendig

Daten zu einem zusätzlich notwendigen Sekundäreingriff zur Ausheilung der Nonunions liefern zwei Studien. In den beiden Studien sind die Ergebnisse nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

In der Metaanalyse beträgt das RR für einen notwendigen sekundären Eingriff 0,33 (95 %-CI 0,11 bis 1,04) und zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe. Es findet sich keine statistische Heterogenität zwischen den einbezogenen Studien ($p = 0,45$, $I^2 = 0\%$).

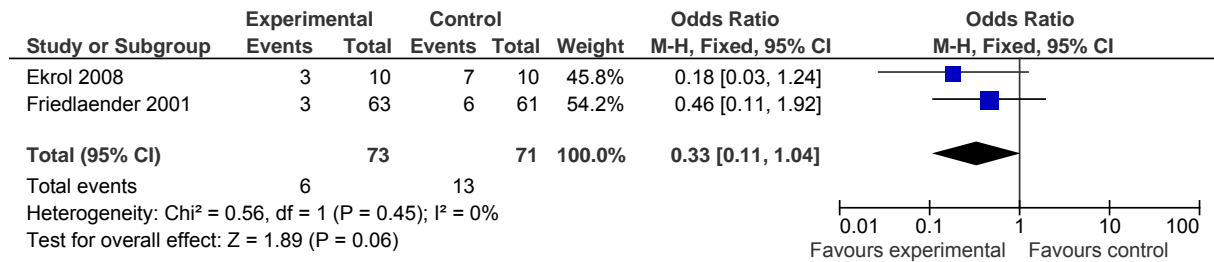


Abbildung 8: Metaanalyse für den Einsatz von BMP vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Sekundäreingriff notwendig

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.2.3 Komplikation Hardware-Versagen

In zwei Studien mit Betrachtung des Endpunkts Hardware-Versagen sind die Ergebnisse nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

Bei der Komplikation Hardware-Versagen zeigt die Metaanalyse aus den beiden Studien bei einem RR von 0,69 (95 %-CI 0,49 bis 0,98) einen signifikanten Unterschied zugunsten OP-1 (p = 0,004). Es findet sich in der Metaanalyse keine statistische Heterogenität zwischen den Studien (p = 0,33, I² = 0 %).

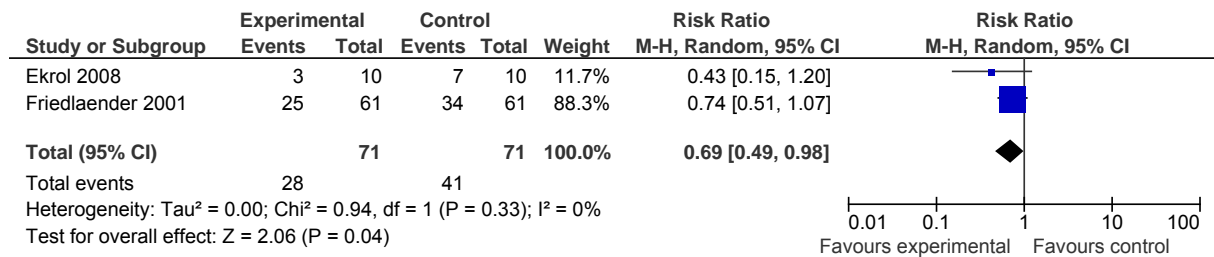


Abbildung 9: Metaanalyse für den Einsatz von BMP vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Komplikation Hardware-Versagen

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.2.4 Komplikation Infektion

Zur Analyse der Komplikation Schmerzen liefert nur eine Publikation Informationen, bei einem RR von 1,17 (95 %-CI 0,59 bis 2,31) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zugunsten einer der beiden Gruppen.

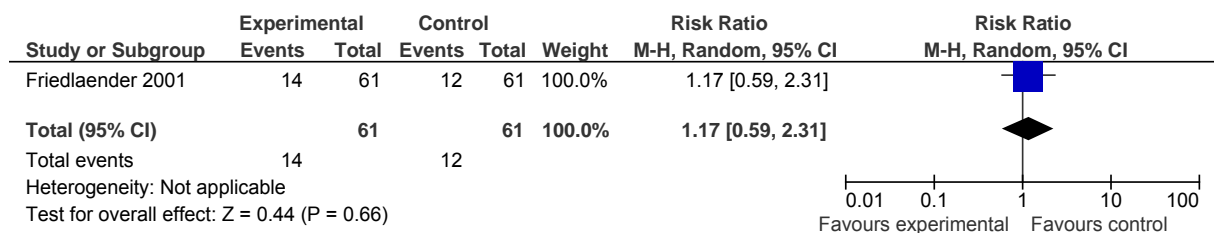


Abbildung 10: Metaanalyse für den Einsatz von BMP vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Komplikation Infektionen

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.2.5 Komplikation Schmerzen

Zur Analyse der Komplikation Schmerzen liefert nur eine Publikation⁴⁰ Informationen, die Publikation von Cook²⁴ gibt zwar Fallzahlen zu Schmerzen an, diese lassen sich allerdings nicht eindeutig der Interventions- bzw. Kontrollgruppe zuordnen.

Mit einem RR von 0,89 (95 %-CI 0,37 bis 2,15) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zugunsten einer der Gruppen.

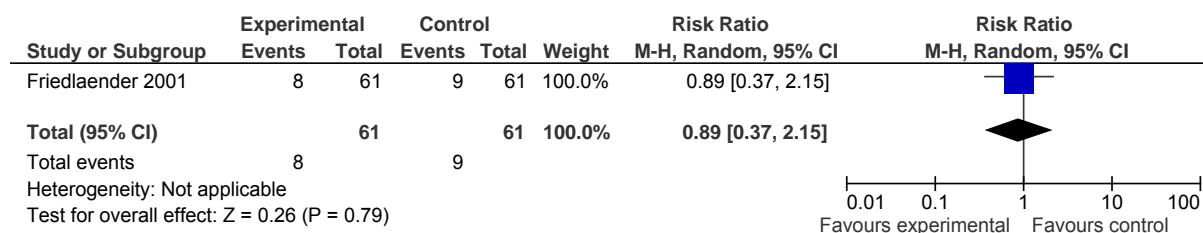


Abbildung 11: Ergebnisse für den Einsatz von BMP vs. autogenes Knochentransplantat bei Nonunions, Outcome: Komplikation Schmerzen

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.3 Informationssynthese zum Einsatz von calciumphosphathaltigen Knochenzementen bei Frakturen

5.1.4.3.1 Sekundäre Repositionsverluste (Loss-of-reduction)

Zur Analyse von sekundären Repositionsverlusten (Loss-of-reduction) können Daten aus drei Studien berücksichtigt werden.

Eine Studie vergleicht den Einsatz von CaP-Zement vs. SC ohne autogenes Knochentransplantat, dabei zeigt sich bei einem RR von 0,16 (95 %-CI 0,80 bis 1,66) kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe.

Von den zwei Studien zum Vergleich CaP-Zement vs. autogenes Knochentransplantat zeigt nur eine Studie einen signifikanten Unterschied zugunsten des CaP-Zements.

In der Metaanalyse der beiden Studien mit einem Vergleich von CaP-Zement vs. autogenes Knochen-
transplantat ergibt sich mit einem RR von 0,33 (95 %-CI 0,15 bis 0,72) ein signifikanter Unterschied zugunsten der CaP-Zemente (p = 0,006). Es findet sich in der Metaanalyse keine statistische Heterogenität zwischen den Studien (p = 0,54, I² = 0 %).

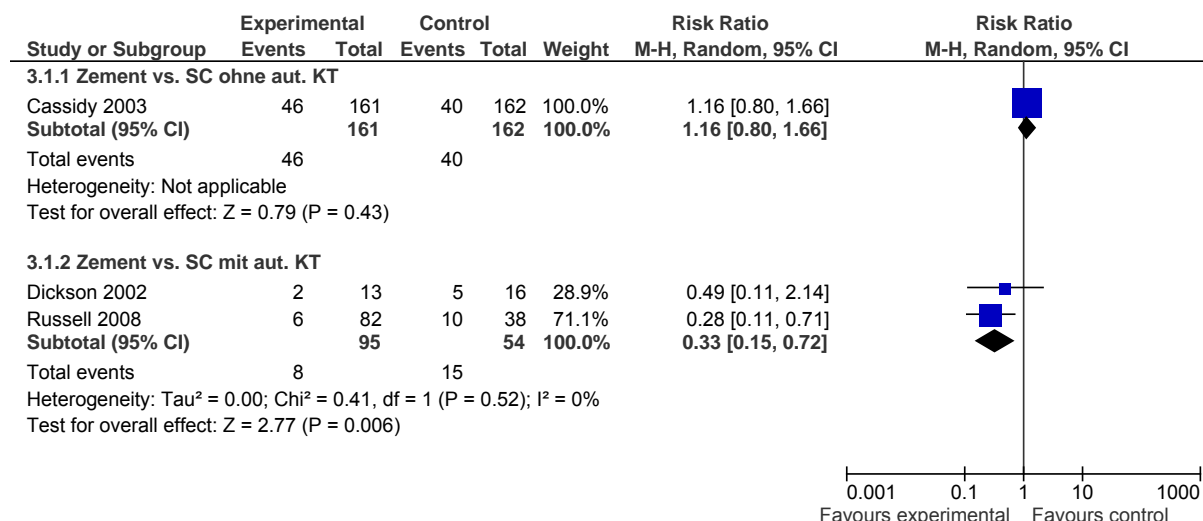


Abbildung 12: Ergebnisse für den Einsatz von CaP-Zement vs. Standardbehandlung ohne CaP-Zement bei Frakturen, Outcome: Sekundäre Repositionsverluste (Loss-of-reduction)

Aut. KT = Autogenes Knochentransplantat. CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). KT = Knochen-
transplantat. SC = Standardbehandlung.

5.1.4.3.2 Frakturheilung nach einem Jahr

Daten zur Frakturheilung nach einem Jahr liegen lediglich für die beiden Studien mit Vergleich von CaP-Zement vs. SC mit autogenem Knochentransplantat vor. In beiden Studien sind die Ergebnisse nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

In der Metaanalyse ergibt sich mit einem RR von 1,21 (95 %-CI 0,98 bis 1,50) kein signifikanter Unterschied zugunsten einer der Interventionen. Es findet sich in der Metaanalyse keine statistische Heterogenität zwischen den Studien ($p = 0,41$, $I^2 = 0\%$).

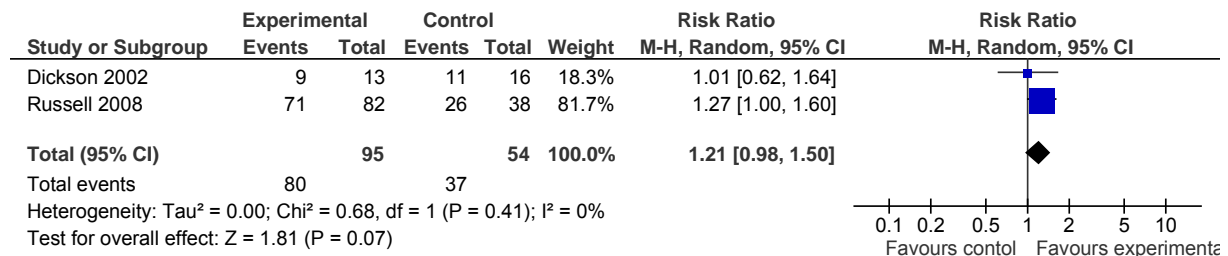


Abbildung 13: Ergebnisse für den Einsatz von CaP-Zement vs. Standardbehandlung ohne CaP-Zement bei Frakturen, Outcome: Frakturheilung nach einem Jahr, Vergleich Zement vs. SC mit auKT

auKT = Autogenes Knochentransplantat. CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). SC = Standardbehandlung.

5.1.4.3.3 Komplikation Infektion

In die Analyse der Komplikation Infektion können Daten aus drei Studien einbezogen werden.

In der Studie mit Vergleich des Einsatzes von CaP-Zement vs. SC ohne autogenes Knochentransplantat zeigt sich bei einem RR von 0,16 (95 %-CI 0,06 bis 0,45) ein signifikanter Unterschied zugunsten des CaP-Zements ($p = 0,0005$).

Beim Vergleich von CaP-Zement vs. autogenes Knochentransplantat sind die Ergebnisse in den zwei Studien nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

In der Metaanalyse der beiden Studien ergibt sich mit einem RR von 1,29 (95 %-CI 0,32 bis 5,23) kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Es findet sich in der Metaanalyse keine statistische Heterogenität zwischen den Studien ($p = 0,72$, $I^2 = 0\%$).

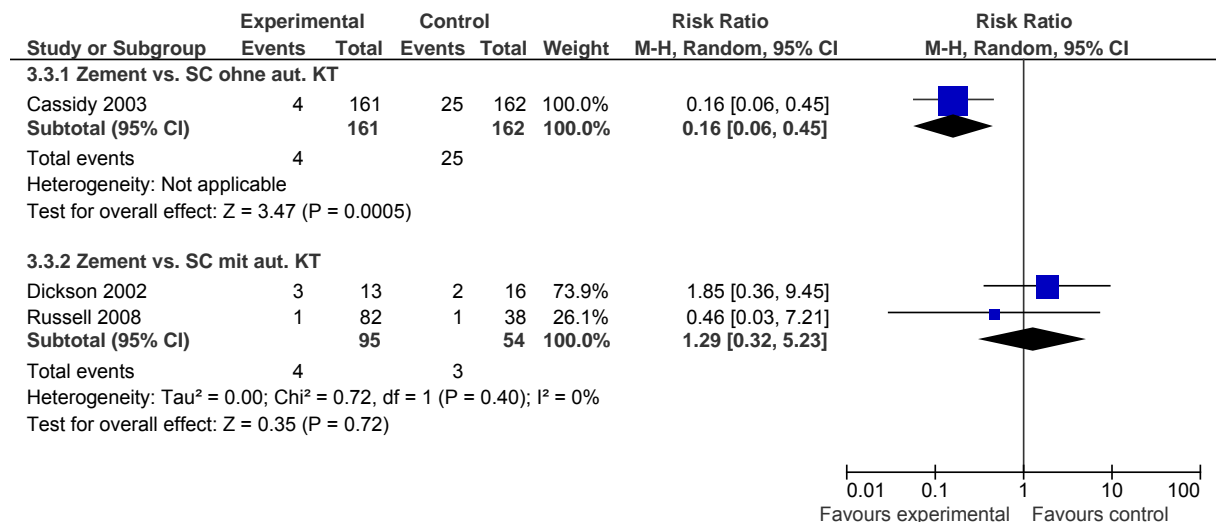


Abbildung 14: Ergebnisse für den Einsatz von CaP-Zement vs. Standardbehandlung ohne CaP-Zement bei Frakturen, Outcome: Komplikation Infektion

Aut. KT = Autogenes Knochentransplantat. CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). KT = Knochentransplantat. SC = Standardbehandlung.

5.1.4.3.4 Komplikation Schmerzen

Zur Analyse der Komplikation Schmerzen können Daten aus drei Studien berücksichtigt werden.

In der Studie zum Vergleich des Einsatzes von CaP-Zement vs. SC ohne autogenes Knochen-
transplantat zeigt sich bei einem RR von 0,39 (95 %-CI 0,12 bis 1,26) kein signifikanter Unterschied zwi-
schen Interventions- und Kontrollgruppe.

Von den zwei Studien zum Vergleich CaP-Zement vs. autogenes Knochen-
transplantat zeigt eine Studie einen signifikanten Unterschied zugunsten des CaP-Zements.

In der Metaanalyse der beiden Studien mit einem Vergleich von CaP-Zement vs. autogenes Knochen-
transplantat ergibt sich mit einem RR von 0,63 (95 %-CI 0,42 bis 0,95) ein signifikanter Unterschied
zugunsten der CaP-Zemente ($p = 0,03$). Es findet sich in der Metaanalyse keine statistische Hetero-
genität zwischen den Studien ($p = 0,83$, $I^2 = 0\%$).

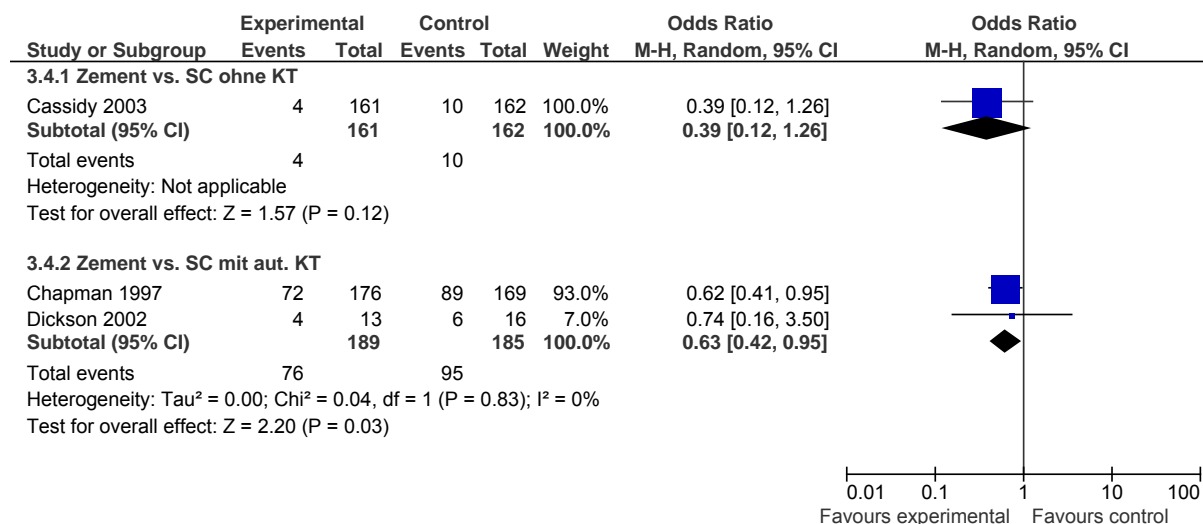


Abbildung 15: Ergebnisse für den Einsatz von CaP-Zement vs. Standardbehandlung ohne CaP-Zement bei Frakturen, Outcome: Komplikation Schmerzen

Aut. KT = Autogenes Knochen-
transplantat. CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode). KT = Kno-
chen-
transplantat. SC = Standardbehandlung.

5.1.4.4 Informationssynthese zum Einsatz von calciumphosphathaltigen Knochenzementen bei Nonunions

Zum Einsatz von calciumphosphathaltigen Knochenzementen bei Nonunions liegen keine einschließ-
baren Studien vor.

5.1.4.5 Informationssynthese zum Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Frakturen

5.1.4.5.1 Sekundäre Repositionsverluste (Loss-of-reduction)

Zur Analyse von sekundären Repositionsverlusten (Loss-of-reduction) können Daten aus zwei Studien
berücksichtigt werden.

Beide Studien vergleichen den Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien gegen SC mit
autogenem Knochen-
transplantat. In den Studien sind die Ergebnisse nicht signifikant unterschiedlich
zwischen den Gruppen.

Die Metaanalyse zeigt bei einem RR von 1,26 (95 %-CI 0,52 bis 3,09) keinen signifikanten Unter-
schied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Es findet sich in der Metaanalyse keine signifi-
kante statistische Heterogenität zwischen den Studien ($p = 0,30$, $I^2 = 7\%$).

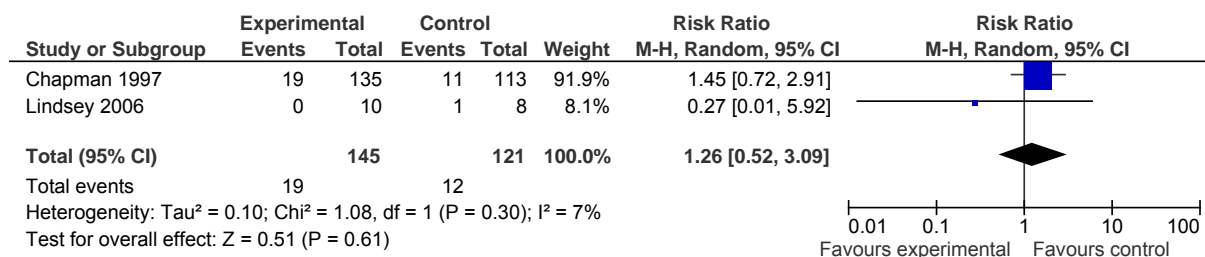


Abbildung 16: Metaanalyse für den Einsatz von knochenmarkhaltigen Knochenersatzmaterialien vs. Standardbehandlung mit autogenem Knochentransplantat bei Frakturen, Outcome: Sekundäre Repositionsverluste (Loss-of-reduction)

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.5.2 Frakturheilung nach einem Jahr

Beide verfügbaren Studien vergleichen den Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien gegen SC mit autogenem Knochentransplantat. In beiden Studien sind die Ergebnisse nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen.

In der Metaanalyse zeigt sich mit einem RR von 1,19 (95 %-CI 0,88 bis 1,60) ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Es findet sich in der Metaanalyse für diesen Endpunkt eine moderate Heterogenität zwischen den Studien ($p = 0,21$, $I^2 = 36\%$).

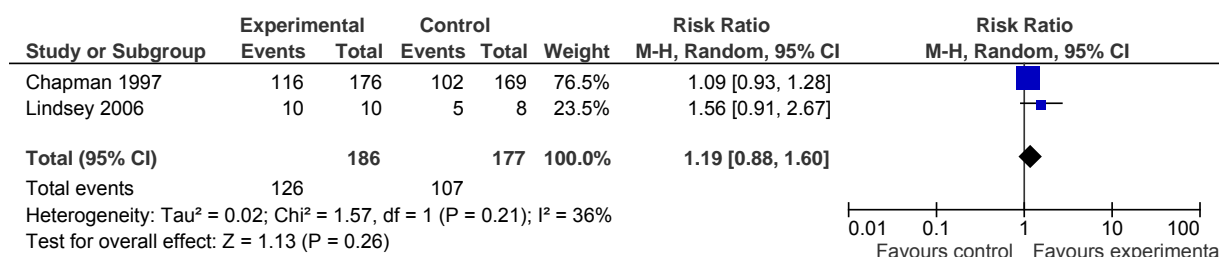


Abbildung 17: Metaanalyse für den Einsatz von knochenmarkhaltigen Knochenersatzmaterialien vs. Standardbehandlung mit autogenem Knochentransplantat bei Frakturen, Outcome: Frakturheilung nach einem Jahr

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.5.3 Komplikation Infektionen

Zur Analyse der Komplikation Infektionen liefert nur eine Publikation entsprechende Daten, die mit einem RR von 0,36 (95 %-CI 0,17 bis 0,75) einen signifikanten Effekt zugunsten des knochenmarkhaltigen Kompositmaterials zeigen ($p = 0,007$).

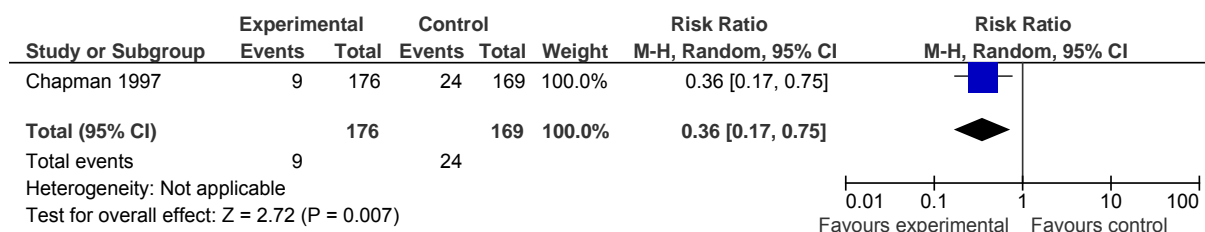


Abbildung 18: Ergebnisse für den Einsatz von knochenmarkhaltigen Knochenersatzmaterialien vs. Standardbehandlung mit autogenem Knochentransplantat bei Frakturen, Outcome: Komplikation Infektion

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.5.4 Komplikation Schmerzen

Die Analyse der Komplikation Schmerzen erfolgt lediglich anhand einer Publikation und ergibt mit einem RR von 0,78 (95 %-CI 0,62 bis 0,98) einen signifikanten Effekt zugunsten des knochenmarkhaltigen Kompositmaterials ($p = 0,03$).

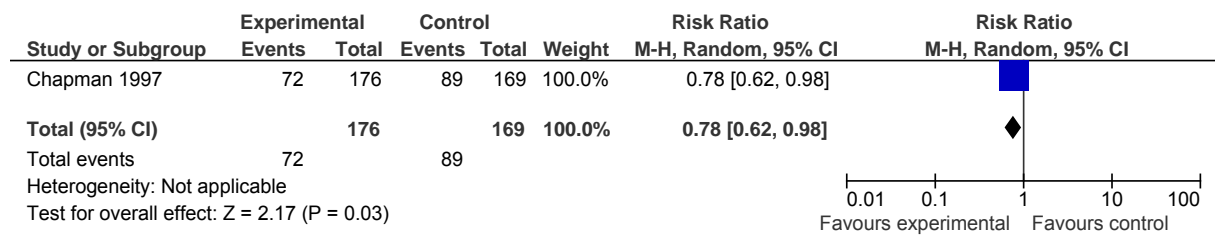


Abbildung 19: Ergebnisse für den Einsatz von knochenmarkhaltigen Knochenersatzmaterialien vs. Standardbehandlung mit autogenem Knochentransplantat bei Frakturen, Outcome: Komplikation Schmerzen

CI = Konfidenzintervall. M-H = Mantel-Haenszel (statistische Methode).

5.1.4.6 Informationssynthese zum Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Nonunions

Zum Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Nonunions liegen keine einschließbaren Studien vor.

5.1.4.7 Informationssynthese zum Einsatz von sonstigen Knochenersatzmaterialien bei Frakturen

Neben den drei Gruppen an Knochenersatzmaterialien (BMP, CaP-Zemente, knochenmarkhaltige Kompositmaterialien), aus denen mehrere Studien in die Analyse einbezogen werden können, liegen noch Daten zu anderen Knochenersatzmaterialien aus einzelnen Studien vor. Neben den ausführlichen Beschreibungen der Studieninhalte unter 4.1.3 werden nachfolgend die in den Metaanalysen analysierten Endpunkten Frakturheilung, Loss-of-reduction, Hardware-Versagen, Infektion und Schmerzen auch für die Studien zu sonstigen Knochenersatzmaterialien zusammengefasst.

Hydroxylapatitmaterial

Die einzelne Studie¹³ zum Vergleich von porösem Hydroxylapatitmaterial vs. autogenes Knochentransplantat bei Tibia-Plateau-Frakturen gibt an, dass sich weder in der radiologischen noch klinischen Nachuntersuchung signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ergeben. Zu den in der vorliegenden Bewertung überwiegend adressierten Endpunkten lassen sich folgende Ergebnisse errechnen:

- Loss-of-reduction: RR = 0,33 (95 %-CI 0,04 bis 2,94), Unterschied nicht signifikant mit $p = 0,32$.
- Komplikation Hardware-Versagen: RR = 0,67 (95 %-CI 0,22 bis 2,01), Unterschied nicht signifikant mit $p = 0,47$.
- Komplikation Infektion: kein Unterschied zwischen den Gruppen, da sowohl von den 20 Patienten in der Interventionsgruppe als auch den 20 Patienten der Kontrollgruppe jeweils zwei Infektionen auftreten.

Allogene Knochenchips

Die einzelne Studie⁹⁶ zum Vergleich von allogenen Tutoplast®-Knochenchips vs. autogenes Knochentransplantat bei distalen Radiusfrakturen zeigt bei der Gesamterfolgsrate keinen signifikanten Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Zu den in der vorliegenden Bewertung überwiegend adressierten Endpunkten lassen sich folgende Ergebnisse errechnen:

- Komplikation Schmerzen (inkl. Schmerzen an der Knochentransplantat-Entnahmestelle mehr als moderat nach einem Jahr): RR = 0,25 (95 %-CI 0,08 bis 0,85), Unterschied signifikant mit $p = 0,03$.

5.1.4.8 Informationssynthese zum Einsatz von sonstigen Knochenersatzmaterialien bei Nonunions

Zum Einsatz von sonstigen Knochenersatzmaterialien bei Nonunions liegen keine einschließbaren Studien vor.

5.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

5.2.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche ergibt 134 Treffer. Es werden insgesamt 134 Titel und 30 Zusammenfassungen durchgesehen. 13 Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Zwölf Publikationen werden nach Durchsicht im Volltext ausgeschlossen und eine eingeschlossen. Eine weitere Publikation wird zusätzlich durch die Handsuche identifiziert, sodass die gesundheitsökonomische Bewertung insgesamt zwei Publikationen einschließt (Tabelle 7).

Tabelle 7: Ergebnis der Literaturrecherche zur ökonomischen Bewertung

	N-Treffer
Ergebnisse Literaturrecherche	134
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	134
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	30
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	13
	N-Publikationen
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung)	13
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts	12
Eingeschlossen nach Durchsicht des Volltexts	1
Zusätzlich durch Handsuche identifizierte Publikationen	1
Insgesamt eingeschlossen	2

*= Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

N = Anzahl.

In den beiden identifizierten gesundheitsökonomischen Studien wird basierend auf der randomisierten kontrollierten BESTT-Studie der Effekt des Einsatzes von rhBMP-2 auf einem Kollagenträger zusätzlich zur Standardtherapie ohne Knochentransplantation im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie ohne Knochentransplantation bei Patienten mit offenen Frakturen bewertet.

5.2.2 Beschreibung und Bewertung der Publikationen

Alt et al. Kosten-Nutzen-Betrachtung des Einsatzes von rhBMP-2 bei offenen Tibiafrakturen⁸.

Zielsetzung

In der Analyse von Alt et al.⁸ werden die Kosteneinsparungen und das Kosten-Nutzen-Verhältnis durch den Einsatz von rhBMP-2 zusätzlich zur Standardtherapie ohne Knochentransplantation bei Patienten mit offenen Tibiafrakturen aus Sicht einer gesetzlichen Krankenkasse in Deutschland berechnet.

Methodik

Die klinischen Daten stammen aus der BESTT-Studie zum Einsatz von rhBMP-2 auf einem Kollagenträger zusätzlich zur Standardtherapie ohne Knochentransplantation im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie ohne Knochentransplantation bei Patienten mit offenen Frakturen (Publikation verweist auf Govender et al.⁵⁰ und Korrespondenz mit Firma Wyeth). Für die Analyse werden nur die Daten für eine rhBMP-2-Dosis von 1,5 mg/ml analysiert, die sich als signifikant vorteilhaft gegenüber der Standardtherapie erwies (die genaue Beschreibung der Studie findet sich in der medizinischen Bewertung des vorliegenden Berichts). Als Endpunkte der Studie werden die Frakturheilungszeit, die Revisionseingriffe für verzögerte Frakturheilung und die Infektbehandlung erfasst.

Die Studie wird aus einer einjährigen Krankenkassenperspektive durchgeführt. Eine Aufstellung der gesamten Anschlussbehandlungskosten nach initialer Therapie wird aus den Daten für die untersuchten klinischen Endpunkte und mithilfe des Deutschen Fallpauschalenkatalogs (G-DRG) für 2005, aus durchschnittlichen Krankengeldzahlungen und aus Preisen für die ambulante Medikation für jeden Patienten, vorgenommen. Der Preis für eine rhBMP-2-Applikation wird in Höhe von 2.900 Euro angesetzt.

Es wird eine Unterteilung aller Patienten nach dem Schweregrad der frakturbegleitenden Weichteilverletzung nach der Gustilo-Anderson-Klassifikation vorgenommen (Patienten mit IIIC-Verletzungen werden nicht in die Studie eingeschlossen). Für alle Parameter der rhBMP-2-Gruppe und der Kontrollgruppe wird entsprechend der jeweiligen Gustilo-Anderson-Untergruppe ein Durchschnittswert ermittelt (entspricht einem Wert für einen Durchschnittspatienten) sowie eine Differenz zwischen den „Durchschnittswerten“ der Kontrollgruppe und der rhBMP-2-Gruppe errechnet.

Die operativen Eingriffe zur Therapie verzögerter knöcherner Heilungsprozesse werden je nachdem, ob sie einer G-DRG zugeordnet werden können oder nicht, in invasive und weniger invasive unterteilt. Zu invasiven Eingriffen zählen Reosteosynthese mit Platte oder Nagel (G-DRG: I13Z), Spongiosaplastik (G-DRG: I57Z) und Fibulaosteotomie (G-DRG: I13Z), wobei ein Basiswert von 2.975 Euro entsprechend der Kalkulation des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus für 2005 angenommen wird. Für weniger invasive Eingriffe – betrachtet werden nur die in der Regel ambulant durchgeführten Dynamisierungsoperationen durch Bolzenentfernung – wird von den Autoren ein Durchschnittswert von 313 Euro veranschlagt, der nach dem einheitlichen Bewertungsmaßstab von 2001 ungefähr der Vergütung eines solchen Eingriffs entsprechen soll.

Die Operationen zur Behandlung von posttraumatischen bzw. postoperativen Infektionen, Wundtoilette und Spülung, werden je nach Änderungen an der Osteosynthese oder nicht ebenfalls in invasive und weniger invasive unterteilt. Als invasive septische Eingriffe werden Operationen mit Nagelentfernung mit oder ohne Fixateur-externe-Anlage (G-DRG: I12Z), als wenig invasive Eingriffe – Operationen ohne diese Maßnahmen (G-DRG: T61B) – genannt. Die Kosten für ambulante Antibiotikabehandlung werden in Höhe von zehn Euro pro Tag angesetzt, was ungefähr den täglichen Medikationskosten von Ciprofloxacin entsprechen soll. Es wird dabei angenommen, dass bei allen invasiven Eingriffen eine poststationäre Antibiotikatherapie für acht Wochen durchgeführt wird.

Als durchschnittliche Krankengeldleistung werden 46,73 Euro pro Tag angesetzt, was dem in Deutschland 2003 durchschnittlich von den gesetzlichen Krankenkassen bezahlten Krankengeld pro Tag inklusive der Beiträge für Renten- und Arbeitslosenversicherung entspricht. Für die Berechnung der Krankengeldleistung werden folgende Annahmen getroffen, dass alle Patienten einen Arbeitsplatz besitzen und die Krankengeldleistungen über ihre Krankenversicherung beziehen sowie dass die Wiederaufnahme der Arbeit dem ersten Tag entspricht, an dem die Fraktur als geheilt klassifiziert wird.

Ergebnisse

Insgesamt werden die Daten für 291 Patienten einbezogen, davon 145 aus der rhBMP-2-Gruppe und 146 aus der Kontrollgruppe.

Für alle offenen Tibiafrakturen ergibt sich eine potenzielle Kosteneinsparung von 1.884 Euro pro Patient zugunsten der rhBMP-2-Behandlung vor Berücksichtigung des rhBMP-2-Produktpreises. Unter Berücksichtigung des rhBMP-2-Preises ist eine Behandlung ohne rhBMP-2-Anwendung mit 1.016 Euro Einsparung die kostengünstigere Alternative, obwohl ca. 65 % des Preises dieses Wachstumsfaktors aus Sicht einer Krankenversicherung beim rhBMP-2-Einsatz gespart werden.

Bei der Betrachtung von einzelnen Gustilo-Anderson-Untergruppen zeigt sich ein eindeutiger Trend, dass die Einsparungen umso höher sind, desto schwerwiegender die Verletzung ist. Bei den erst- bzw. zweitgradig offenen Verletzungen ist die Behandlung ohne rhBMP-2-Anwendung immer noch eine kostengünstigere Alternative. Eine Nettoeinsparung für Krankenkassen, wenn die rhBMP-2-Applikation bei sämtlichen Grad-IIIA- und -B-Verletzungen bzw. nur bei Grad-IIIB-Verletzungen angewendet wird, beläuft sich auf 283 Euro bzw. 2.797 Euro pro Patient. Das Haupteinsparungspotenzial ist in allen Untergruppen auf eine schnellere Frakturkonsolidierung durch die rhBMP-2-Applikation und damit geringere Krankengeldleistungen zurückzuführen. Für die Grad-I- und -II-Verletzungen bleibt die Therapie ohne rhBMP-2-Anwendung mit 1.828 bzw. 1.382 Euro Einsparungen pro Patient kostengünstiger.

Bemerkungen

Die Signifikanz der Unterschiede für die medizinischen Annahmen bleibt unklar.

Es wird keine Sensitivitätsanalyse mit Angabe der 95%igen Konfidenzintervall durchgeführt.

Die Bewertung erfolgt nur aus Perspektive der gesetzlichen Krankenkasse.

Die gesundheitsökonomischen Annahmen stammen zwar aus Deutschland, sind aber etwas veraltet.

ABACUS-Modell⁴²

Zielsetzung

Im ABACUS-Modell⁴² wird der Einsatz von rhBMP-2 zusätzlich zur Standardtherapie ohne Knochentransplantation bei Patienten mit offenen Tibiafrakturen im Vereinigten Königreich gesundheitsökonomisch bewertet.

Methodik

Die klinischen Daten stammen ebenfalls aus der BESTT-Studie, dem Vergleich von rhBMP-2 auf einem Kollagenträger zusätzlich zur Standardtherapie ohne Knochentransplantation im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie ohne Knochentransplantation bei Patienten mit offenen Frakturen (Vergleich auf Govender et al.⁵⁰). Für dieses Modell werden die Daten für die beiden rhBMP-2-Dosen, 0,75 mg/ml und 1,5 mg/ml einbezogen (die genaue Beschreibung der Studie findet sich in der medizinischen Bewertung des vorliegenden Berichts). Als relevante klinische Ereignisse werden Infektionen, Revisionseingriffe und die Zeit bis zur Frakturheilung berücksichtigt. Die Berechnungen werden auf die gesamte Population des Vereinigten Königreichs extrapoliert, wobei die Daten entsprechend dem Anteil verschiedener Grade an offenen Frakturen nach der Gustilo-Anderson-Klassifikation in der Bevölkerung unterteilt werden (zwischen 21 % und 28 % jeweils für die Typen I, II, IIIA und IIIB; 4 % für den Typ IIIC).

Die Änderung in der Infektionsrate wird nur für Frakturen von Gustilo-Anderson-Grad-III als signifikant angesehen. Die Revisionseingriffe werden in invasive und weniger invasive und dann weiter in verschiedene Einzeloperationen unterteilt (Knochentransplantat und wiederholte Fraktur Nagelung jeweils knapp 40 % bei invasiven, Nageldynamisierung 95 % bei weniger invasiven Operationen). Durch Zeitverkürzung bis zur Frakturheilung wird die Anzahl von verminderten ambulanten Kontakten berechnet, im Modell wird von einem Arztbesuch jede vierte Woche bis zur Frakturheilung ausgegangen. Der Lebensqualitätverlust in der Zeit bis zur Frakturheilung wird aus indirekten Daten zu Unannehmlichkeiten durch die Frakturen abgeschätzt, außerdem für andere Frakturen und Patientengruppen. Die durch den Einsatz von rhBMP-2 gewonnenen qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) werden über den Lebensqualitätverlust durch Frakturen und die Zeitverkürzung bis zur Frakturheilung errechnet.

Die Kostenparameter werden aus dem UK NHS National Schedule of Reference Costs von 2003 entnommen (in der Publikation aufgelistet, Angaben in britischen Pfund). Als Preis einer rhBMP-2-Applikation wird nach Anfrage bei der Firma Wyeth in Höhe von 1.790 britischen Pfund eingesetzt (2.558 Euro in 2003; Kurs: 1 britisches Pfund = 1,429 Euro). Im Modell werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse Änderungen mehrerer Parameter für eine probabilistische Simulation untersucht (95 %-CI bestimmt durch 10.000 Wiederholungsziehungen).

Nach der Diskussion der Inputparameter wird das Modell modifiziert und aktualisiert. Der Lebensqualitätverlust durch Frakturen wird wegen einer möglichen Überschätzung durch die angewendeten indirekten Annahmen zu Unannehmlichkeiten um 30 %, die Kosten für eine Infektionsbehandlung und einen Arztbesuch um 10 % wegen möglicher doppelter Berücksichtigung von gleichen Kosten bei verschiedenen Endpunkten gesenkt. In der probabilistischen Simulation werden noch größere Änderungen mehrerer Parameter wegen hoher Unsicherheit untersucht. Es werden die Anzahl der Bevölkerung im Vereinigten Königreich 2005 sowie die Kostenparameter aus dem UK NHS National Schedule of Reference Costs von 2005/2006 und National Tariff 2006/2007 einbezogen.

Ergebnisse

Die im Originalmodell errechneten Zusatzkosten von rhBMP-2-Applikation bei offener Tibiafraktur betragen 941 britische Pfund (95 %-CI: 561 bis 1.279), entspricht 1.345 Euro in 2003 (95 %-CI: 802 bis

1.828). Die inkrementellen Kosten pro gewonnenes QALY betragen 20.364 britische Pfund (95 %-CI: 11.683 bis 31.321), entspricht 29.100 Euro in 2003 (95 %-CI: 16.695 bis 44.758).

Die im modifizierten und aktualisierten Modell errechneten Zusatzkosten von rhBMP-2-Applikation bei offener Tibiafraktur betragen 1.054 britische Pfund (95 %-CI: 454 bis 1.526), entspricht 1.530 Euro in 2006 (95 %-CI: 659 bis 2.216). Die inkrementellen Kosten pro gewonnenes QALY betragen 32.603 britische Pfund (95 %-CI: 14.085 bis 61.257), entspricht 46.590 Euro in 2006 (95 %-CI: 20.127 bis 87.536). Die Wahrscheinlichkeit, dass die inkrementellen Kosten pro gewonnenes QALY unter 30.000 britische Pfund betragen (entspricht 42.870 Euro in 2006), liegt bei 35,5 %.

Das Modell erweist sich als sehr sensitiv hinsichtlich des rhBMP-2-Preises. Falls ausschließlich Tibiafrakturen vom Gustilo-Anderson-Grad-III betrachtet werden, betragen die errechneten Zusatzkosten von rhBMP-2-Applikation 689 britische Pfund (985 Euro in 2006).

Bemerkungen

Die Signifikanz der meisten Unterschiede für die medizinischen Annahmen bleibt unklar.

Die Bewertung erfolgt nicht aus gesamtwirtschaftlicher Perspektive (Kosten des Arbeitsausfalls).

Die gesundheitsökonomischen Annahmen stammen nicht aus Deutschland, sie sind außerdem etwas veraltet.

5.2.3 Informationssynthese

Von allen bei der medizinischen Bewertung beschriebenen Knochenersatzmaterialien werden nach den Einschlusskriterien relevante gesundheitsökonomische Bewertungen nur zum Einsatz von rhBMP-2 auf einem Kollagenträger zusätzlich zur Standardtherapie ohne Knochentransplantation im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie ohne Knochentransplantation bei Patienten mit offenen Frakturen identifiziert.

Die beiden Modelle berücksichtigen als Endpunkte die Frakturheilungszeit, die Revisionseingriffe für verzögerte Frakturheilung und die Infektbehandlung, dabei werden die einzelnen Eingriffe in invasive und weniger invasive unterteilt. In der Analyse von Alt et al.⁸ werden im Gegensatz zum ABACUS-Modell⁴² auch die Operationen zur Behandlung von Infektionen in invasive und weniger invasive unterteilt sowie die Kosten für die ambulante Antibiotikabehandlung berücksichtigt. Die Zeitverkürzung bis zur Frakturheilung wird bei Alt et al.⁸ für die Berechnung des Krankengelds und im ABACUS-Modell für die Anzahl von verminderten ambulanten Kontakten verwendet. Im ABACUS-Modell werden zusätzlich Angaben zum Lebensqualitätsverlust (über die Unannehmlichkeiten durch Frakturen) und entsprechende Berechnungen der Kosten pro gewonnene QALY gemacht.

Die Kostenannahmen stammen bei Alt et al.⁸ aus Deutschland von 2005 und im ABACUS-Modell⁴² aus dem Vereinigten Königreich von 2003 bis 2007 (entsprechend ursprünglicher und aktualisierter Version). Eine Sensitivitätsanalyse wird nur im Rahmen des ABACUS-Modells⁴² durchgeführt.

Bei Alt et al.⁸ ist die Behandlung ohne rhBMP-2-Anwendung im Durchschnitt mit 1.016 Euro Einsparung pro Patient die kostengünstigere Alternative, obwohl ca. 65 % des Preises dieses Wachstumsfaktors aus Sicht einer Krankenversicherung beim rhBMP-2-Einsatz gespart werden. Bei der Betrachtung von einzelnen Gustilo-Anderson-Untergruppen in der Studie zeigt sich ein eindeutiger Trend, dass die Einsparungen umso höher sind, je schwerwiegender die Verletzung ist. Für die Grad-I- und -II-Verletzungen bleibt die Therapie ohne rhBMP-2-Anwendung im Durchschnitt mit 1.828 bzw. 1.382 Euro Einsparungen pro Patient kostengünstiger, für sämtliche Grad-III-A- und -B-Verletzungen bzw. nur bei Grad-III-B-Verletzungen wird eine Nettoeinsparung aus Krankenkassensicht im Durchschnitt mit 283 Euro bzw. 2.797 Euro pro Patient errechnet. Das Haupteinsparungspotenzial liegt bei den Krankengeldleistungen.

Die im originalen ABACUS-Modell⁴² errechneten Zusatzkosten von rhBMP-2-Applikation bei offener Tibiafraktur betragen 2003 umgerechnet 1.345 Euro (95 %-CI: 802 bis 1.828 Euro), die inkrementellen Kosten pro gewonnenes QALY 29.100 Euro (95 %-CI: 16.695 bis 44.758 Euro). Die im modifizierten und aktualisierten ABACUS-Modell errechneten Zusatzkosten von rhBMP-2-Einsatz betragen 2006 umgerechnet 1.530 Euro (95 %-CI: 659 bis 2.216 Euro), die inkrementellen Kosten pro gewonnenes QALY 46.590 Euro (95 %-CI: 20.127 bis 87.536 Euro). Die Wahrscheinlichkeit, dass die inkrementellen Kosten pro gewonnenes QALY 2006 unter 42.870 Euro betragen, liegt bei 35,5 %. Das Modell

erweist sich als sehr sensitiv hinsichtlich des rhBMP-2-Preises. Bei ausschließlicher Betrachtung von Tibiafrakturen mit Gustilo-Anderson-GradIII betragen die errechneten Zusatzkosten 2006 beim rhBMP-2-Einsatz 985 Euro.

5.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Bei der durchgeführten Literaturrecherche (Angaben zu Informationsquellen und Recherchestrategie siehe medizinische Bewertung) wird nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethischen, sozialen und juristischen Aspekten der Anwendung verschiedener Knochenersatzmaterialien bei der Behandlung von traumatischen Frakturen erwachsener Patienten ohne knochenrelevante Vorerkrankungen gesucht.

5.3.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Die Literaturrecherche ergibt 122 Treffer. Es werden insgesamt 122 Titel und 55 Zusammenfassungen durchgesehen. Elf Publikationen werden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt (Tabelle 8).

Tabelle 8: Ergebnisse der Literaturrecherche zur ethischen, sozialen und juristischen Bewertung

	N-Treffer
Ergebnisse Literaturrecherche	122
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	122
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)*	55
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	11
	N-Publikationen
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung)	11
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts	11
Insgesamt eingeschlossen	0

* = Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

N = Anzahl.

6 Diskussion

6.1 Medizinische Bewertung

6.1.1 Methodische Aspekte

Die vorliegende Evidenz wird aus den durch die systematische Literaturrecherche identifizierten primären Studien entnommen und ggf. in Form einer Metaanalyse zusammengefasst. Deshalb muss an dieser Stelle auf die methodischen Aspekte der Recherche, der Studien sowie der daraus folgenden Informationssynthese eingegangen werden.

6.1.1.1 Literaturrecherche

Die Literatursuche für den vorliegenden HTA-Bericht wird anhand einer systematischen Literaturrecherche mit einer breit angelegten Suchstrategie ohne Einschränkung des Suchzeitraums in den wichtigsten medizinischen Datenbanken durchgeführt. Nach den Empfehlungen der DAHTA werden nur publizierte Studien berücksichtigt. Deshalb ist ein sog. Publikationsbias (vorrangige Veröffentlichung von Studien mit signifikanten Ergebnissen) nicht vollkommen auszuschließen. Bei der generell geringen Anzahl einschließbarer Studien in die jeweilige Informationssynthese erfolgt keine tiefer gehende Adressierung eines Publikationsbias z. B. im Sinn einer Funnel-Plot-Analyse.

Die vorgenommene systematische Literaturrecherche in den Datenbanken wird durch eine Handsuche z. B. in den Referenzlisten der identifizierten Studien ergänzt. Dies führt zur zusätzlichen Identifizierung einer kleinen, älteren Studie¹³.

6.1.1.2 Studienqualität

Alle für die vorliegende Analyse einbezogenen Studien sind zwar formal der Kategorie RCT (hohe Evidenzstufe) zuzuordnen, weisen aber alle mehr oder weniger schwere qualitative Mängel auf.

Die adäquate Generierung der Randomisierungssequenz, verdeckte Zuteilung in die Gruppen, Vergleichbarkeit der Patientenausgangscharakteristika sowie Durchführung der Analyse nach ITT-Prinzip ist in deutlich über 50 % der Studien als zumindest fraglich einzuschätzen. Liegt keine adäquate Randomisierung (zumindest einige Studien sind als lediglich quasi-randomisiert einzustufen) und entsprechende verdeckte Zuordnung in die Gruppen vor, ist eine selektive Auswahl und Zuweisung der Patienten z. B. durch Präferenz der zuteilenden Ärzte nicht ausgeschlossen (sog. Selektionsbias).

Die entsprechende Unbalanciertheit in den Patientenausgangscharakteristika zwischen den Studiengruppen kann die Validität ebenfalls erheblich einschränken, da unterschiedliche Ergebnisse der Gruppen nicht durch die unterschiedliche Behandlung, sondern durch die unterschiedlichen Ausgangscharakteristika verursacht sein können (Selektionsbias). Auch die häufig fehlende Anwendung des ITT-Auswertungsprinzips innerhalb der Studien kann zu Verzerrungen führen, da z. B. Patienten, die eine andere als in der Zuteilung vorgesehene Behandlung erhalten haben, aus der Analyse ausgeschlossen werden. In den vorgenommenen Metaanalysen wird eine Berücksichtigung dieser ausgeschlossenen Patienten als Therapieversager angestrebt, um entsprechendem Bias entgegenzuwirken.

Auch die in etwa 50 % der Studien als zumindest fraglich einzuschätzende Verblindung kann systematische Unterschiede in der Bewertung der verglichenen Technologien in den Studien verursachen, z. B. wenn Präferenzen der Untersucher bzw. Auswerter zu einer Überschätzung der ihrer Meinung nach erfolgversprechenderen Technologie führt (sog. Detection bias). Selbst wenn in den Studien eine Verblindung vorliegt, bezieht sich diese überwiegend auf die Auswerter und nicht auf die Patienten und betreuenden Ärzte. Eine Verblindung der Patienten sollte zumindest beim Vergleich gegenüber Standardtherapie ohne Knochenersatzmaterial möglich sein, beim Vergleich mit autogenem Knochenersatz ist eine Scheinbehandlung schon schwieriger durchzuführen.

Die ebenfalls nur in 50 % der Studien vorhandene adäquate Beschreibung der Drop-outs kann durch die Unvollständigkeit der Daten die Ergebnisse in den Studien ebenfalls verzerren (sog. Attrition bias). Dies kann wie im Fall der Studie von Jones⁶² auch ansonsten relativ hochwertige und mit entsprechender Fallzahl versehene Studien betreffen. Dieser Patientenverlust kann sich selektiv auf Pa-

tienten mit besseren oder schlechteren Behandlungsergebnissen beziehen, sodass diese Verzerrung grundsätzlich sowohl zu einer Unter- als auch Überschätzung des zu beobachtenden Effekts führen kann.

Darüber hinaus umfassen die meisten Studien nur sehr kleine Fallzahlen, nur in wenigen Studien wird eine adäquate Fallzahlplanung beschrieben. Dies kann dazu führen, dass fehlende signifikante Unterschiede auf zu geringe Fallzahlen zurückzuführen sind.

Die Dauer des Follow-up in den Studien ist für die meisten betrachteten Endpunkte bei Nachbeobachtungszeiträumen von einem Jahr oder länger überwiegend als angemessen einzuschätzen (nur eine Studie mit dem Follow-up von sieben⁷⁵ [Maniscalco] und eine von neun Monaten [Friedlaender]). Lediglich zur Betrachtung möglicher immunologischer Nebenwirkungen wie z. B. Sensibilisierungen auf BMP oder Kollagenbestandteile einiger Knochenersatzmaterialien, sind längere Nachbeobachtungszeiträume notwendig.

Eine Erklärung sowohl für die insgesamt im Vergleich zur auf dem Markt vorhandene Vielzahl an Knochenersatzmaterialien zu geringe Anzahl einschließbarer Studien als auch die eher geringe Studienqualität kann die für die Vermarktung nicht immer notwendige regulative Prüfung der Wirksamkeit und des Nutzens für die als Medizinprodukte einstuftbaren Knochenersatzmaterialien sein⁵³. Häufig werden auch in den USA Knochenersatzmaterialien über den wenig strikten Prozess der „premarket notification/510(k)“ zugelassen. Hierbei muss lediglich anhand entsprechender Daten dargelegt werden, dass das Produkt gegenüber einem anderen bereits zugelassenen als äquivalent einzustufen ist⁵³. Insgesamt erscheint die Studienqualität im Bericht der BMP-2-Studien zumindest konzeptionell besser als die zu anderen Knochenersatzmaterialien. Dies kann mit der höheren „biologischen Aktivität“ der mit rekombinanten Wachstumsfaktoren versehenen Knochenersatzmaterialien erklärt werden, sodass im entsprechenden Prüfungsprozess höhere Anforderungen an die Studienqualität von den regulativen Stellen zu erwarten sind.

Ein weiterer hervorzuhebender Diskussionspunkt ergibt sich beim in den Studien vorherrschenden alleinigen Vergleich von Knochenersatzmaterialien vs. Knochentransplantation, jeweils bei Standardtherapie. Grundsätzlich wäre für den Kliniker aber ebenfalls von Interesse wie sich der Vergleich von Knochenersatzmaterial vs. alleiniger Standardbehandlung gestaltet. Eine solche Studie liegt lediglich für BMP-2⁵⁰ (Govender) und für ein CaP-Zement²⁰ (Cassidy) vor, wäre aber auch für die anderen Knochenersatzmaterialien sinnvoll.

Als weiter limitierender Faktor ist der hohe Anteil an herstellergesponserten Studien und Publikationen (von den Herstellern bezahlte oder angestellte Autoren), da Untersuchungen zeigen, dass industrie-gesponserte Studien vermehrt Ergebnisse berichten, die zugunsten des jeweiligen Produkts ausfallen⁴³. Insgesamt ist die Studienqualität als überwiegend schlecht einzustufen, sodass die Ergebnisse zurückhaltend zu interpretieren sind.

6.1.1.3 Informationssynthese

Bedingt durch die breite Fragestellung des vorliegenden Berichts unter Einbeziehung aller verschiedenen Knochenersatzmaterialien bei einer Vielzahl von möglichen Fraktur- bzw. Nonunionlokalisationen ergibt sich eine erhebliche klinische Heterogenität der Studien, die die Ermittlung eines gemeinsamen Effektschätzers über alle Studien ausschließt. Selbst innerhalb der im Rahmen der Analysen gebildeten Subgruppen bestehen Unterschiede bezüglich Vergleichstechnologien, betrachteten Endpunkten sowie angewendeten Begleitbehandlungen, sodass die Durchführung von Metaanalysen nur in begrenztem Maß sinnvoll ist.

Nach unserem Kenntnisstand existiert bisher auch international keine systematische Übersicht, die alle Knochenersatzmaterialien und Lokalisationen adressiert. In der von der internationalen Cochrane-Collaboration veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit zum Einsatz von BMP⁴³ werden die teilweise identischen Studien wesentlich unkritischer inform von Metaanalysen zusammengefasst, auch wenn sich z. B. die Vergleichstechnologien erheblich unterscheiden. Dieser Vorgehensweise wird in der vorliegenden, eher konservativen Analyse nicht gefolgt, was dazu führt, dass gemeinsame Effektschätzer zwar in etwas geringerer Anzahl vorliegen, die Ergebnisse allerdings als methodisch weniger angreifbar einzuschätzen sind.

Eine weitere systematische Übersicht zu einem Teilbereich der Fragestellung (CaP-Zemente bei Frakturen des appendikulären Skeletts) weist ebenfalls Überschneidungen in der Studienselektion auf. In dieser systematischen Übersicht wird wie im vorliegenden Bericht nach der Art der Begleittherapie unterschieden und Metaanalysen werden nur zu wenigen Endpunkten (Schmerzen und Loss-of-reduction) durchgeführt. Die in dieser Übersicht weiterhin vorgenommene Subgruppenbildung nach der Frakturlokalisierung wird im vorliegenden Bericht nicht durchgeführt, da eine gemeinsame Auswertung der vorliegenden Studien gerechtfertigt scheint: es existieren einschließbare Studien zu multiplen Frakturen (fokussieren fast ausschließlich auf Frakturen der langen Röhrenknochen mit vergleichsweise ähnlichen Heilungscharakteristika) und es zeigt sich bei den Analysen eine breite Überlappung der entsprechenden Konfidenzintervalle.

Lediglich die einzelne Studie ausschließlich zu Calcaneusfrakturen⁶⁰ kann in der vorliegenden Analyse aufgrund des zu unterschiedlichen untersuchten primären Endpunkts (Böhler-Winkel) nicht in die Metaanalysen aufgenommen werden. Dies liegt allerdings primär nicht an der Frakturlokalisierung. Eine andere Studie zu multiplen Frakturen³⁴, die Calcaneusfrakturen einschließt, aber ähnliche Endpunkte wie der Großteil der anderen Studien untersucht, wird in die Metaanalyse eingeschlossen.

Da die vorgenommene Einbeziehung verschiedener Frakturlokalisationen auch bei Fokussierung der Studien auf Frakturen der langen Röhrenknochen eine potenzielle relevante klinische Heterogenität birgt, kann bei auftretender statistischer Heterogenität zwischen den Studien die Frakturlokalisierung als mögliche Erklärung für Unterschiede betrachtet werden. Insgesamt zeigen sich aber keine durch die Frakturlokalisierung erklärbaren heterogenen Ergebnisse.

6.1.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Die bereits diskutierte überwiegend schlechte methodische Qualität der dem Bericht zugrunde liegenden Studien und die möglichen Limitationen der Informationssynthese schränken die Belastbarkeit der Ergebnisse insgesamt deutlich ein.

Gemessen an der Vielzahl an eingeschlossenen Knochenersatzmaterialien und Frakturlokalisationen, ist die Datenlage mit 14 identifizierten Studien als ziemlich gering einzuschätzen. Zu den einzelnen Knochenersatzmaterialien liegen meist nur wenige oder sogar einzelne Studien vor, die sich teilweise auch noch in den Vergleichstechnologien insoweit unterscheiden, dass sie getrennt ausgewertet werden müssen. Studien zu Nonunions finden sich lediglich zum Einsatz von BMP. Studien zum Einsatz von CaP-Zementen, knochenmarkhaltigen und allen sonstigen Knochenersatzmaterialien bei Nonunions können dagegen nicht identifiziert werden, sodass ein Beleg für eine Wirksamkeit dieser Knochenersatzmaterialien in der Behandlung von Nonunions in der vorliegenden Analyse nicht zu ermitteln ist.

Einsatz von BMP bei Frakturen

Beim Einsatz von BMP-2 bei Frakturen zeigt sich im Vergleich BMP-2 vs. Standardbehandlung ohne autogenes Knochentransplantat bei den Endpunkten Frakturheilung bis zum Studienende, Frakturheilung mit notwendigem Sekundäreingriff sowie Komplikation Hardware-Versagen und Komplikation Schmerzen ein signifikanter Unterschied zugunsten BMP-2. Diese Ergebnisse sind als relativ präzise (enge Konfidenzintervalle) und als klinisch relevant einzuschätzen. Lediglich beim Endpunkt Komplikation Infektionen zeigt sich kein signifikanter Unterschied zugunsten BMP, sodass nicht von der Wirksamkeit von BMP-2 im Vergleich zu Standardbehandlung ohne Knochentransplantat bei der Behandlung von Frakturen hinsichtlich Infektionen auszugehen ist. Aufgrund der vorliegenden methodischen Limitationen der Studie kann trotz signifikanter Unterschiede in einigen Endpunkten zugunsten BMP-2 nicht von einem Wirksamkeitsnachweis, sondern nur von einem starken Hinweis ausgegangen werden. Beim Vergleich BMP-2 gegenüber autogenem Knochentransplantat ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, sodass die Wirksamkeit BMP-2 nicht als belegt anzusehen ist. In der Studie wird eine 20 %-Nicht-Unterlegenheitsspanne für den primären Endpunkt Frakturheilung ohne Sekundäreingriff festgelegt. Von dieser Nicht-Unterlegenheit für diesen Endpunkt kann nur mit der retrospektiv errechneten Power (etwas niedriger als Standard von 80 %) ausgegangen werden. Bei den weiteren Endpunkten ist die Nicht-Unterlegenheit laut der Konfidenzintervalle nicht gegeben. Aufgrund der methodischen Limitationen der Studie ist lediglich von einem Hinweis auf Nicht-Unterlegenheit auszugehen.

Zum Einsatz von OP-1 im Vergleich gegenüber Knochentransplantation ergeben sich auf Basis einer sehr kleinen Studie⁷⁵ (lediglich Endpunkt Frakturheilung extrahierbar) ebenfalls keine signifikanten Unterschiede, sodass nicht von einem Wirksamkeitsbeleg für OP-1 bei Frakturen ausgegangen werden kann.

Die ermittelten Ergebnisse zum Einsatz von BMP-2 (Vorteil gegenüber Standardtherapie ohne Knochentransplantat, kein Vorteil gegenüber Standardtherapie mit Knochentransplantat) stehen im Einklang mit der international vorherrschenden Meinung, dass ein autogenes Knochentransplantat als das gängige Verfahren in der Versorgung von traumatischen Knochendefekten bei entsprechender Defektgröße anzusehen ist⁹.

Da die Knochentransplantation allerdings nur begrenzt verfügbar ist und eine zusätzliche Operation erfordert^{9, 10}, kann grundsätzlich sowohl eine nachgewiesene Überlegenheit als auch eine Nicht-Unterlegenheit des Knochenersatzmaterials gegenüber der Knochentransplantation für den Einsatz des jeweiligen Knochenersatzmaterials sprechen. Die in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien sind allerdings überwiegend nicht adäquat als Nicht-Unterlegenheitsstudien konzipiert (benötigt spezielle Methodik wie z. B. A-priori-Festlegung des Irrelevanzbereichs). Somit ist der pauschale Umkehrschluss, in den fehlenden signifikanten Unterschieden eine Gleichwertigkeit der beiden Alternativen zu sehen, methodisch nicht statthaft.

Neben der Analyse der o. g. Endpunkte ergeben sich beim Einsatz von BMP Fragen in Bezug auf eine mögliche Sensibilisierung auf BMP oder die als Trägerstoff verwendeten Kollagenmaterialien. Diesbezüglich sind aus den vorliegenden Studien im Beobachtungszeitraum von wenigen Jahren zwar keine schwerwiegenden Komplikationen zu erkennen. Trotzdem sollte vom Einsatz dieser Materialien zumindest bei Patienten mit bekannten Sensibilisierungen auf die genannten Bestandteile abgesehen werden, da entsprechende Langzeitbeobachtungen noch ausstehen.

Einsatz von BMP bei Nonunions

Alle Studien zum Einsatz von BMP bei Nonunions untersuchen OP-1 vs. autologes Knochentransplantat und zeigen lediglich in der Metaanalyse zum Endpunkt Hardware-Versagen einen signifikanten Unterschied zugunsten OP-1. Dieser Endpunkt hat aber nur eine indirekte Relevanz für die klinischen Ereignisse und sollte nicht überbewertet werden. Insgesamt kann bei der eher schlechten Studienqualität nicht von einem Wirksamkeitsnachweis für den Einsatz von OP-1 bei Nonunions ausgegangen werden, da sich bei allen übrigen Endpunkten durchgehend keine signifikanten Unterschiede zugunsten OP-1 zeigen.

Einsatz von CaP-Zementen bei Frakturen

Für die Gruppe der CaP-Zemente ergibt sich beim Vergleich mit Standardbehandlung ohne Knochentransplantat in einer Studie ein signifikanter Vorteil zugunsten des CaP-Zements beim Endpunkt Komplikation Infektion, der als klinisch relevant einzustufen ist. Bei den beiden anderen Endpunkten Loss-of-reduction und Schmerzen lassen sich allerdings keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiealternativen ableiten. Ein Wirksamkeitshinweis kann somit nur in Bezug auf die Reduktion von Infektionen festgestellt werden.

Beim Vergleich mit autogenem Knochentransplantat findet sich in der Metaanalyse ein signifikanter Unterschied bei den Endpunkten sekundärer Repositionsverlust und Komplikation Schmerzen zugunsten der CaP-Zemente, der klinisch relevant einzustufen ist. Der Unterschied beim Endpunkt Frakturheilung ist zwar in der Metaanalyse nicht signifikant zugunsten der CaP-Zemente, bei einem Konfidenzintervall von 0,98 bis 1,50 kann der tatsächliche Effekt aber durchaus zugunsten der CaP-Zemente liegen, zumal die größere der beiden Studien mit einem Konfidenzintervall von 1,00 bis 1,60 nur knapp die Signifikanz verfehlt. Bei vorliegender schlechter Studienqualität kann lediglich von einem möglichen Wirksamkeitshinweis in Bezug auf die Vermeidung sekundärer Repositionsverluste sowie Schmerzen ausgegangen werden, der in den weiteren Studien überprüft werden soll.

Einsatz von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien bei Frakturen

Die beiden Studien zum Vergleich von knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien vs. Standardbehandlung mit Knochentransplantation finden sich in der Metaanalyse bei relativ breiten Konfidenzintervallen keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen bei den Endpunkten sekundärer Repositionsverlust und Frakturheilung. Signifikante Ergebnisse lassen sich lediglich aus einer einzelnen Studie zugunsten der knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien entnehmen, dabei sind beim End-

punkt Infektionen sowohl die klinische Relevanz als auch die Effektstärke als relativ hoch einzustufen. Beim Endpunkt Komplikation Schmerzen liegt der Unterschied ebenfalls im signifikanten Bereich, allerdings ist die Effektstärke als geringer einzuschätzen. Bei vorliegender schlechter Studienqualität ist lediglich von einem möglichen Hinweis auf eine Wirksamkeit von knochenmarkhaltigem Kompositmaterial im Vergleich zum autogenen Knochentransplantat in Bezug auf weniger Infektionen und Schmerzen auszugehen.

Einsatz von sonstigen Knochenersatzmaterialien bei Frakturen

Von allen sonstigen untersuchten Knochenersatzmaterialien ergibt sich nur aus einer einzelnen Studie⁹⁶ für die allogenen Knochenchips in Bezug auf die Komplikation Schmerzen ein signifikanter Vorteil zugunsten des Knochenersatzmaterials, der sowohl als klinisch relevant einzustufen ist. Aufgrund der schlechten Studienqualität ist dies lediglich als ein möglicher Hinweis auf eine Wirksamkeit in Bezug auf die Verringerung von Schmerzen im Vergleich zum Einsatz von autogenem Knochentransplantat zu interpretieren, der weiter überprüft werden muss.

Für das Hydroxylapatitmaterial¹³ lässt sich kein Wirksamkeitsnachweis gegenüber autogenem Knochentransplantat ableiten.

Leider liegt offensichtlich ein Mangel an Studien mit direkten Vergleichen der einzelnen Knochenersatzmaterialien vor, da weder durch die breite Suchstrategie noch durch die entsprechende Hand- suchung eine solche einschließbare Studie identifiziert werden kann. Insbesondere direkte Vergleiche von Knochenersatzmaterialien würden dem Kliniker aber eine gute Hilfestellung bei der Auswahl entsprechender Materialien in der jeweiligen klinischen Situation liefern. Hier besteht dringender Forschungsbedarf, der offensichtlich bei den überwiegend industriegesponserten Studien zumindest bisher nicht zum Tragen gekommen ist.

Die Übertragbarkeit der überwiegend in Nordamerika und Europa durchgeführten Studien auf die Behandlungssituation in Deutschland ist als relativ gut einzuschätzen, da die Diagnose, Therapie sowie Verfügbarkeit von Knochenersatzmaterialien und Begleittherapie zwischen den westlichen Studienländern relativ ähnlich sein dürften. Alle in den Studien verwendeten Knochenersatzmaterialien sind auch in Deutschland erhältlich. Schwieriger gestaltet sich die Frage nach der Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse auf Patienten mit anderen Ausgangscharakteristika (z. B. Defekte aufgrund degenerativer oder maligner Erkrankungen) oder Lokalisationen (z. B. Wirbelsäule oder platte Knochen). Eine solche Übertragbarkeit ist als kaum gegeben einzuschätzen, da die genannten Parameter den Heilungsverlauf erheblich beeinflussen. Außerdem werden oft z. B. an der Wirbelsäule komplett andere Verfahren wie Einspritzung des Materials in einen Hohlkörper verwendet. Auf Patienten mit entsprechenden Begleiterkrankungen und anderen Lokalisationen sind die Ergebnisse deshalb nicht übertragbar.

6.2 Gesundheitsökonomische Bewertung

6.2.1 Methodische Aspekte

Literaturrecherche

Für den vorliegenden HTA-Bericht ist eine systematische Literaturrecherche nach publizierten Studien mit einer breit angelegten Suchstrategie in den wichtigsten medizinischen und gesundheitsökonomischen Datenbanken durchgeführt worden, zu denen die DAHTA des DIMDI Zugang hat. Ein systematischer Fehler durch Nichtberücksichtigung von unpublizierten Studien ist trotz des geschilderten Vorgehens nicht vollständig auszuschließen.

Gesundheitsökonomische Studien

Die beiden Analysen basieren auf den Daten der BESTT-Studie zum Einsatz von rhBMP-2 auf einem Kollagenträger zusätzlich zur Standardtherapie ohne Knochentransplantation im Vergleich zur alleinigen Standardtherapie ohne Knochentransplantation bei Patienten mit offenen Frakturen. Das ist die einzige Studie zu diesem Vergleich, sodass sich die Überprüfung der klinischen Annahmen mit den Ergebnissen der Metaanalyse erübrigt.

Das Verzerrungspotenzial der BESTT-Studie wird im medizinischen Teil des vorliegenden Berichts ausführlich bewertet. Anhand dieser Bewertung weist das zugrunde liegende RCT mehrere metho-

dische Limitationen auf. Es ist hier insbesondere eine fehlende Verblindung der behandelnden Ärzte anzumerken, was möglicherweise zu einer unterschiedlichen Begleittherapie in den Studienarmen führt (d. h. alternative Erklärung der beobachteten Effekte), sowie einige Unterschiede in den Basischarakteristika der Patienten in den Studiengruppen (z. B. Alter).

Die BESTT-Studie wird als einfach-blinde Studie bezeichnet (damit ist üblicherweise Patientenverblindung gemeint), explizite Angaben zur Verblindung der Patienten in der Studie fehlen allerdings. Eine fehlende Patientenverblindung kann im Allgemeinen zur Überschätzung der erfolgversprechenderen bzw. zur Unterschätzung der nebenwirkungsreicheren Therapie und entsprechend zur Verweigerung der zugewiesenen Intervention führen. Ebenso kann das Wissen über durchgeführte Interventionen entweder ein höheres Sicherheits- oder Unsicherheitsgefühl verursachen und folglich die Schmerzwahrnehmung sowie ggf. die Reinterventionsschwelle beeinflussen.

Mehrere Daten zu den eingesetzten klinischen Annahmen (z. B. Ereignisse bei einzelnen Gustilo-Anderson-Frakturgraden) sind aus der Studienpublikation nicht nachvollziehbar und stammen vermutlich aus persönlicher Korrespondenz der Autoren mit der Industrie. Wegen fehlender Transparenz sind die mit diesen Daten errechneten Ergebnisse mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial verbunden. Auch kann weiteres Verzerrungspotenzial durch selektive bzw. ungenaue Ergebnispräsentation bei der Finanzierung der Studie durch die Industrie nicht ausgeschlossen werden.

Außerdem bleibt auch die Signifikanz der meisten Unterschiede zwischen den Gruppen in den für die Modellannahmen einbezogenen klinischen Ereignissen unklar. Durch eine kleine Patientenzahl mit einzelnen Gustilo-Anderson-Frakturgraden können die errechneten Unterschiede sehr breite CI und somit große Unsicherheit des Effektschätzers aufweisen.

Angaben zum Lebensqualitätsverlust (über Unannehmlichkeiten durch Frakturen) in der Zeit bis zur Frakturheilung und entsprechende Berechnungen der Kosten pro qualitätsadjustierte Lebensjahre im ABACUS-Modell⁴² sind wegen großer Unsicherheit der Parameter für die vorliegende Bewertung mit Blickwinkel auf das deutsche Gesundheitssystem, in dem kein Schwellenwert für die Kosten pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr definiert ist, kaum verwertbar.

Die Kostenannahmen in Alt et al.⁸ beziehen sich auf deutsche Daten aus 2005 und sind somit etwas veraltet. Die aktuellen Kosten der Krankengeldleistungen, der einzelnen operativen Eingriffe und die ambulante Antibiotikabehandlung in Deutschland unterscheiden sich allerdings nicht wesentlich von den in Alt et al.⁸ eingesetzten Kosten. In einer anderen Analyse von Alt et al. aus 2009 mit Kostenparameter von 2008 wird der gleiche rhBMP-2-Preis angesetzt. Der aktuelle Preis von rhBMP-2 ist allerdings nicht bekannt, sodass die Ergebnisinterpretation nur mit dem in Alt et al.⁸ angegebenen Preis möglich ist.

Die Kostenannahmen im ABACUS-Modell stammen aus dem Vereinigten Königreich und sind somit ohne entsprechende Konvertierung nur bedingt auf die Situation in Deutschland übertragbar. Für diese Konvertierung werden Wechselkurse vom 02.05.2003 und 02.05.2006 verwendet, die relativ ähnliche Werte zeigen (1,429 und 1,452 Euro pro britisches Pfund). Die Kostenparameter gelten für 2003 bis 2006 und sind somit denen der Analyse von Alt et al.⁸ ähnlich. Vom Einsatz gesundheitsbezogener Kaufkraftparitäten wird wegen einer suggerierten Scheingenauigkeit abgesehen, insbesondere in Bezug auf die Unsicherheit anderer Modellparameter. Wegen gesundheitssystemspezifischer Unterschiede zwischen dem Vereinigten Königreich und Deutschland bleiben die aus dem ABACUS-Modell errechneten Kostenschätzungen für das Vereinigte Königreich weniger relevant als die aus der Analyse von Alt et al.⁸ für Deutschland.

Eine Sensitivitätsanalyse wird nur im Rahmen des ABACUS-Modells mit Variation mehrerer Parameter durchgeführt und zeigt eine große Breite der errechneten CI, was die Stärke der ermittelten Evidenz abschwächt. Die fehlende Sensitivitätsanalyse in der Analyse von Alt et al.⁸ erschwert die Interpretation der Ergebnisse deutlich.

Die Kosten des Arbeitsausfalls werden in den beiden Modellen nicht betrachtet, was ihre Aussagekraft aus der gesamtwirtschaftlichen Perspektive erheblich einschränkt. Der Kostengewinn durch verminderten Arbeitsausfall soll prinzipiell der Zeitverkürzung bis zur Frakturheilung proportional sein. Die in Alt et al.⁸ berücksichtigten Krankengeldleistungen von 46,73 Euro pro Tag sprechen allerdings nicht für die tatsächlichen Kosten des Produktivitätsverlusts, die mit 181 Euro⁸ geschätzt werden.

6.2.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

Bei der Betrachtung aller Patienten mit Frakturen verschiedener Gustilo-Anderson-Grade ist die Standardbehandlung ohne zusätzliche rhBMP-2-Anwendung trotz des zu erwartenden Lebensqualitätsverlusts durch eine längere Zeit der Frakturkonsolidierung mit ca. 1.016 bis 1.530 Euro Einsparung pro Patient die kostengünstigere Alternative. Bei der Betrachtung von einzelnen Gustilo-Anderson-Untergruppen kann von einem eindeutigen Trend ausgegangen werden, dass die Einsparungen je höher sind, desto schwerwiegender die Verletzungen ausfallen. Eine geringfügige Nettoeinsparung für Krankenkassen im deutschen Gesundheitssystem entsteht möglicherweise bereits durch Einsatz von rhBMP-2 bei Frakturen mit sämtlichen Grad-III-A- und -B-Verletzungen. Durch Einsatz von rhBMP-2 bei Frakturen mit Grad-III-B-Verletzungen ergeben sich gesundheitsökonomisch relevante Einsparungen in Höhe von ca. 2.800 Euro pro Patient (kein 95 %-CI des Effektschätzers vorliegend). Somit wäre der zusätzliche Einsatz von rhBMP-2 als Alternative zur Standardbehandlung ohne Knochentransplantation bei Tibiafrakturen mit Grad-III-B-Verletzungen aus Kostenspargründen zu empfehlen. Bei der Berücksichtigung von Kosten aufgrund von Produktivitätsverlust wären die Ersparnisse beim rhBMP-2-Einsatz noch deutlicher. Insbesondere eine Senkung der rhBMP-2-Preise kann den Einsatz dieses Wachstums- und Differenzierungsfaktors attraktiver gestalten. Durch das erhöhte Verzerrungspotenzial der zugrunde liegenden Studie und damit verbundener Unsicherheit der verwendeten klinischen Annahmen soll allerdings die Evidenzstärke für die durch Einsatz von rhBMP-2 zu erwartenden Gewinne in der Lebensqualität als niedrig eingestuft werden.

Wie oben bereits erwähnt, sind die Berechnungen der Kosten pro QALY im ABACUS-Modell⁴² wegen großer Unsicherheit der Parameter mit Blinkwinkel auf das deutsche Gesundheitssystem kaum verwertbar. Übrigens liegen die inkrementellen Kosten pro gewonnenem QALY in diesem Modell im günstigsten Fall bei knapp 17.000 Euro pro Patienten. Diese Kosten erscheinen zur Annahme einer Kostenwirksamkeit zu hoch, obwohl kein entsprechender Schwellenwert für das deutsche Gesundheitssystem definiert ist. Die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von BMP-2 für Deutschland ist somit aus heutiger Sachlage als nicht nachgewiesen zu betrachten.

Nach der international vorherrschenden Meinung wird ein autogenes Knochentransplantat als der gängige Standard in der Versorgung von traumatischen Knochendefekten bei entsprechender Defektgröße angesehen⁹. Bei der Übertragung vorliegender Ergebnisse zum Einsatz von rhBMP-2 zusätzlich zur SC ohne Knochentransplantation im Vergleich zur alleinigen SC ohne Knochentransplantation auf die Entscheidung im Vergleich zur Standardtherapie mit Knochentransplantation bei Patienten mit offenen Frakturen sollen sowohl geringere bzw. fehlende Unterschiede in der Wirksamkeit (siehe medizinische Bewertung) und entsprechend in den Folgekosten zwischen den beiden Alternativen sowie zusätzliche Kosten der autogenen Knochentransplantation (Schätzungen der reinen Operationskosten für eine Spongiosaentnahme beginnend bei ca. 500 Euro¹³²) berücksichtigt werden. Belastbare Daten zu diesem Vergleich liegen nicht vor, über die Priorisierung einer der Alternativen aus gesundheitsökonomischer Sicht kann somit nur spekuliert werden.

Die gesamtwirtschaftliche Betrachtung des Kostengeschehens wird außerdem durch fehlende Daten zu Kosten möglicher Rehabilitationsmaßnahmen sowie zu intangiblen Kosten eingeschränkt.

6.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Bei der Literaturrecherche wird keine relevante Publikation primär zu ethischen Aspekten beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei Patienten mit Frakturen oder Nonunions identifiziert, deswegen kann über ethische Aspekte dieser Interventionen nur diskutiert werden.

Wichtig ist beim Einsatz von den verschiedenen auf dem Markt erhältlichen Knochenersatzmaterialien die „partizipative Entscheidungsfindung“ zwischen Arzt und Patient bezüglich der zu wählenden Therapieoption. Eine ausführliche Information der Patienten über mögliche fehlende Langzeitergebnisse (z. B. in Bezug auf immunologische Veränderungen), insbesondere bei Verwendung von BMP, ist hierbei erforderlich.

Juristische Implikationen beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien können insbesondere beim sog. Off-label-Gebrauch (Verwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen) auftreten und sollten vermieden werden.

7 Beantwortung der Forschungsfragen

7.1 Medizinische Bewertung

1. Für welche Knochenersatzmaterialien existiert Evidenz zum Einsatz bei traumatischen Frakturen?

Gemessen an der Vielzahl an eingeschlossenen Knochenersatzmaterialien und Frakturlokalisationen ist die Datenlage mit 14 eingeschlossenen Studien als ziemlich gering einzuschätzen. Zu den einzelnen Knochenersatzmaterialien liegen meist nur wenige oder sogar nur einzelne Studien mit kleinen Patientenzahlen vor. Evidenz aus mehreren Studien liegt zum Einsatz von BMP bei Frakturen und Nonunions, CaP-Zementen bei Frakturen und knochenmarkhaltigen Kompositen bei Frakturen vor; zusätzlich liefert jeweils eine Studie Informationen zum Einsatz von Hydroxylapatitmaterial bzw. von Allograft.

2. Wie gestaltet sich die medizinische Wirksamkeit des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?

Aus der vorliegenden Analyse lässt sich aufgrund von geringen Fallzahlen und der eher schlechten Studienqualität kein Beleg, sondern nur ein starker Hinweis auf eine Wirksamkeit des Einsatzes von BMP-2 im Vergleich zur Standardbehandlung ohne Knochentransplantat bei der Behandlung von Frakturen ableiten, der allerdings beim Vergleich mit Knochentransplantat nicht zu beobachten ist. Für eine Nicht-Unterlegenheit von BMP-2 gegenüber der Knochentransplantation liegt ebenfalls lediglich ein Hinweis in Bezug auf die Frakturheilung ohne Sekundäreingriff vor. Für den Einsatz von OP-1 bei Frakturen und bei Nonunions kann im Vergleich gegenüber Knochentransplantation auch kein Wirksamkeitsbeleg ermittelt werden. Für den Einsatz von CaP-Zementen lassen sich gegenüber Knochentransplantaten Vorteile bei den Endpunkten sekundärer Repositionsverlust und Schmerzen gegenüber Knochentransplantationen ableiten, bei knochenmarkhaltigen Kompositmaterialien für die Endpunkte Infektion und Schmerzen; allerdings sind diese Ergebnisse bei der dünnen Datenlage lediglich als mögliche Hinweise zu interpretieren. Aus den jeweils einzelnen Studien zu einem Hydroxylapatitmaterial sowie zu einem Allograft gegenüber Knochentransplantat lassen sich keine Wirksamkeitsbelege ermitteln.

7.2 Ökonomische Bewertung

1. Wie ist die Informationslage zur Kostenwirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?

Die Informationslage zur Kostenwirksamkeit des Einsatzes von verschiedenen Knochenersatzmaterialien ist gering. Es werden nur zwei gesundheitsökonomische Studien identifiziert, beide zu BMP-2.

2. Wie gestaltet sich die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen?

Die rhBMP-2-Anwendung zusätzlich zur SC ohne Knochentransplantation bei der Betrachtung aller Patienten mit Frakturen führt zur Kostenerhöhung. Einsparungen sind allerdings bei hochgradigen Verletzungen zu erwarten. Bei Gustilo-Anderson-Grad-IIIB-Frakturen ergeben sich Einsparungen für Krankenkassen in Höhe von ca. 2.800 Euro pro Patient (Evidenzstärke niedrig). Die Kostenwirksamkeit des Einsatzes von BMP-2 ist aus heutiger Sachlage als nicht nachgewiesen zu betrachten.

Die Kostenwirksamkeit sowie die Kostenunterschiede beim Einsatz anderer Knochenersatzmaterialien sind bislang nicht ermittelt worden.

7.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung

Welche spezifischen ethischen, sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien bei traumatischen Frakturen zu beachten?

Mögliche ethische und juristische Implikationen beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien können durch unzureichende Information der Patienten über fehlende Langzeituntersuchungen insbesondere bei der Anwendung von BMP z. B. in Bezug auf immunologische Veränderungen und beim sog. Off-label-Gebrauch (Verwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen) auftreten.

8 Schlussfolgerungen

Der Einsatz von verschiedenen Knochenersatzmaterialien bei der Behandlung von traumatischen Frakturen und Nonunions ist differenziert zu betrachten, die Datenlage und Studienqualität ist unbefriedigend.

Der Einsatz von BMP-2 ist bei Patienten mit offenen Tibiafrakturen eine Therapieoption, vor allem dann, wenn ein Knochentransplantat nicht infrage kommt. Gegenüber dem Einsatz von OP-1 bei Frakturen und bei Nonunions ist die Knochentransplantation vorzuziehen. Der Einsatz von CaP-Zementen bei Frakturen soll klinisch für den jeweiligen Einzelfall abgewogen werden, da sich Vorteile hinsichtlich sekundären Repositionsverlusts und Schmerzen gegenüber den Knochentransplantationen ergeben können. Gleiches gilt bei der Entscheidung für den Einsatz knochenmarkhaltiger Kompositmaterialien hinsichtlich Infektion und Schmerzen. Der Einsatz des Hydroxylapatitmaterials und der evaluierten Allograft-Knochenchips kann gegenüber einer Knochentransplantation nicht empfohlen werden.

Allein aus fehlenden signifikanten Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen darf grundsätzlich keine Gleichwertigkeit der untersuchten Alternativen konstruiert werden. Die Durchführung von entsprechend methodisch geplanten Nicht-Unterlegenheitsstudien ist sinnvoll. Ebenso besteht aus klinischer Sicht Bedarf an qualitativ hochwertigen Studien mit direkten Vergleichen verschiedener Knochenersatzmaterialien, um dem Kliniker die Entscheidung in der jeweiligen Situation zu erleichtern.

Die ermittelten Ergebnisse sind nur auf Patienten mit den in den Studien untersuchten Frakturen bzw. Nonunions der langen Röhrenknochen übertragbar. Studien zu anderen Indikationsstellungen sollten noch durchgeführt werden.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht wird der Einsatz von BMP-2 als Alternative zur Standardbehandlung ohne Knochentransplantation bei Patienten mit Gustilo-Anderson-Grad-IIIB-Frakturen als vorteilhaft angesehen. Der Empfehlungsgrad ist wegen großer Unsicherheit der Kostenparameter und niedrigerer Evidenzstärke für die betrachteten klinischen Vorteile niedrig.

Es können aus gesundheitsökonomischer Sicht keine Empfehlungen zum Einsatz von BMP-2 als Alternative zur Standardbehandlung mit Knochentransplantation sowie zum Einsatz anderer Knochenersatzmaterialien bei Patienten mit Frakturen gemacht werden.

Aus ethischer und juristischer Sicht soll im Rahmen der „partizipativen Entscheidungsfindung“ zwischen Arzt und Patient eine ausführliche Information der Patienten auch über mögliche fehlende Langzeitergebnisse (z. B. in Bezug auf immunologische Veränderungen) insbesondere bei Verwendung von BMP, erfolgen.

Juristische Implikationen beim Einsatz von Knochenersatzmaterialien können insbesondere bei Verwendung außerhalb der zugelassenen Indikationen auftreten und sollten zumindest dann vermieden werden, wenn die Verwendung von Knochentransplantaten als Behandlungsalternative infrage kommt.

9 Literaturverzeichnis

1. N. N. Pschyrembel, klinisches Wörterbuch. 261. Auflage Berlin 2007.
2. Agarwal R, Williams K, Umscheid CA, Welch WC. Osteoinductive bone graft substitutes for lumbar fusion: a systematic review. *Journal of neurosurgery.Spine* 2009; 11(6): 729-740.
3. Alanay A, Acaroglu E, Yazici M, Aksoy C, Surat A. The effect of transpedicular intracorporeal grafting in the treatment of thoracolumbar burst fractures on canal remodeling. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2001; 10(6): 512-516.
4. Alanay A, Acaroglu E, Yazici M, Oznur A, Surat A. Short-segment pedicle instrumentation of thoracolumbar burst fractures: does transpedicular intracorporeal grafting prevent early failure? *Spine* 2001; 26(2): 213-217.
5. Alexander H, Brunski J, Cooper S, Hench L, Hergenrother R, Hoffmann A et. al. Classes of materials used in medicine. In: Ratner BD, Hoffmann AS, and Schoen FJea (Hrsg.). *Bio-materials science: an introduction to materials in medicine*. San Diego, 1996: 137-130.
6. Alshryda SJM, Shah A, Rhodes S, Odak S, Murali SR, Ilango B. Interventions for treating acute fractures of the carpal scaphoid bone in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; (2).
7. Alt V, Chhabra A, Franke J, Cucho M, Schnettler R, Le Huec JC. An economic analysis of using rhBMP-2 for lumbar fusion in Germany, France and UK from a societal perspective. *European Spine Journal* 2009; 18(6): 800-806.
8. Alt V, Eicher A, Bitschnau A, Schnettler R. Kosten-Nutzen-Betrachtung des Einsatzes von rhBMP-2 bei offenen Tibiafrakturen. *Der Unfallchirurg* 2006; 109(6): 463–470.
9. Bajammal SS, Zlowodzki M, Lelwica A, Tornetta P, III, Einhorn TA, Buckley R, Leighton R, Russell TA, Larsson S, Bhandari M. The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment. A meta-analysis of randomized trials. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2008; 90(6): 1186-1196.
10. Baroli B. From Natural Bone Grafts to Tissue Engineering Therapeutics: Brainstorming on Pharmaceutical Formulative Requirements and Challenges. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 98(4): 1317-1375.
11. Boden SD. Spinescope. *Seminars in Spine Surgery* 2008; 20(4): 293-299.
12. Boden SD, Schimandle JH. Biologic enhancement of spinal fusion. *Spine* 1995; 20(24 suppl.): 113.
13. Bucholz RW, Carlton A, Holmes R. Interporous Hydroxyapatite As A Bone-Graft Substitute in Tibial Plateau Fractures. *Clinical orthopaedics and related research* 1989; (240): 53-62.
14. Burkus JK, Dorchak JD, Sanders DL. Radiographic assessment of interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein type 2. *Spine* 2003; 28(4): 372-377.
15. Burkus JK, Heim SE, Gornet MF, Zdeblick TA. Is INFUSE Bone Graft superior to autograft bone? An integrated analysis of clinical trials using the LT-CAGE Lumbar Tapered Fusion device. *Journal of Spinal Disorders and Techniques* 2003; 16(2): 113-122.
16. Burkus JK, Sandhu HS, Gornet MF, Longley MC. Use of RHBMP-2 in combination with structural cortical allografts: Clinical and radiographic outcomes in anterior lumbar spinal surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series A* 2005; 87(6): 1205-1211.
17. Calori GM, Tagliabue L, Gala L, d'Imporzano M, Peretti G, Albisetti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions: a prospective randomised clinical study on 120 patients. *Injury* 2008; 39(12): 1391-1402.
18. Cammisa FP, Jr., Lowery G, Garfin SR, Geisler FH, Klara PM, McGuire RA, Sassard WR, Stubbs H, Block JE, Stubbs H. Two-Year Fusion Rate Equivalency between Grafton® DBM Gel and Autograft in Posterolateral Spine Fusion: A Prospective Controlled Trial Employing a Side-by-Side Comparison in the Same Patient. *Spine* 2004; 29(6): 660-666.

19. Carreon LY, Glassman SD, Djurasovic M, Campbell MJ, Puno RM, Johnson JR, Dimar JR. RhBMP-2 versus iliac crest bone graft for lumbar spine fusion in patients over 60 years of age: a cost-utility study. *Spine* 2009; 34(3): 238-243.
20. Cassidy C, Jupiter JB, Cohen M, Li-Santi M, Fennell C, Leinberry C, Husband J, Ladd A, Seitz WR, Constanz B. Norian SRS cement compared with conventional fixation in distal radial fractures. A randomized study. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2003; 85-A(11): 2127-2137.
21. Chan YS, Ueng SW, Wang CJ, Lee SS, Chen CY, Shin CH. Antibiotic-impregnated autogenic cancellous bone grafting is an effective and safe method for the management of small infected tibial defects: a comparison study. *The Journal of trauma* 2000; 48(2): 246-255.
22. Chapman MW, Bucholz R, Cornell C. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 1997; 79(4): 495-502.
23. Cohen MS, Whitman K. Calcium phosphate bone cement - the Norian skeletal repair system in orthopedic surgery. *AORN journal* 1997; 65(5): 958-962.
24. Cook SD. Preclinical and clinical evaluation of osteogenic protein-1 (BMP-7) in bony sites. *Orthopedics* 1999; 22(7): 669-671.
25. Dahabreh Z, Calori GM, Kanakaris NK, Nikolaou VS, Giannoudis PV. A cost analysis of treatment of tibial fracture nonunion by bone grafting or bone morphogenetic protein-7. *International orthopaedics* 2009; 33(5): 1407-1414.
26. Dai LY, Jiang LS, Jiang SD. Anterior-only stabilization using plating with bone structural autograft versus titanium mesh cages for two- or three-column thoracolumbar burst fractures: a prospective randomized study. *Spine* 2009; 34(14): 1429-1435.
27. Dallari D, Stagni C, Cenacchi A, Fornasari PM, Giunti A. Bone grafts with platelet gel and autologous stem cells in tibial osteotomies: Randomized study. *International Journal of Artificial Organs* 2005; 28(9): 939.
28. Dawson E, Bae HW, Burkus JK, Stambough JL, Glassman SD. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 on an absorbable collagen sponge with an osteoconductive bulking agent in posterolateral arthrodesis with instrumentation: A prospective randomized trial. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series A* 2009; 91(7): 1604-1613.
29. De Boer P, Morgan SJ, Van der Werken Ch et al. *Orthopaedic Trauma Care*. Stuttgart, 2009.
30. De Long WG, Einhorn TA, Koval K, McKee M, Smith W, Sanders R, Watson T. Bone, grafts and bone graft substitutes in orthopedic trauma surgery – A critical analysis. *Journal of bone and joints surgery. American volume* 2007; 89A(N3): 649-658.
31. Delloye C, Cornu O, Druetz V, Barbier O. Bone allografts – What they can offer and what they cannot. *Journal of bone and joints surgery. British volume* 2007; 89B(5): 574-579.
32. Deutsch H, Haid R, Rodts G, Jr., Mummaneni PV. The decision-making process: Allograft versus autograft. *Neurosurgery* 2007; 60(1 Suppl.): 1-98.
33. Dickman CA. A prospective, randomized, controlled cervical fusion study using recombinant human bone morphogenetic protein-2 with the CORNERSTONE-SR[®] allograft ring and the ATLANTIS[®] anterior cervical plate: Point of view. *Spine* 2003; 28(12): 1225.
34. Dickson KF, Friedman J, Buchholz JG, Flandry FD. The use of BoneSource hydroxyapatite cement for traumatic metaphyseal bone void filling. *The Journal of trauma* 2002; 53(6): 1103-1108.
35. Dimar JR. The art of bone grafting. *Current Opinion in Orthopaedics* 2007; 18(3): 226-233.
36. DIMDI. ICD-10-GM. 2010 (27.01.-2010).
37. Ekrol I, Hajducka C, Court-Brown, McQueen MM. A comparison of RhBMP-7 (OP-1) and autogenous graft for metaphyseal defects after osteotomy of the distal radius. *Injury* 2008; 39 (Suppl. 2): 73-82.

38. Emara KM, Allam MF. Intramedullary fixation of failed plated femoral diaphyseal fractures: Are bone grafts necessary? *Journal of Trauma – Injury, Infection and Critical Care* 2008; 65(3): 692-697.
39. Friedlaender GE. OP-1 clinical studies. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2001; 83-A Suppl 1(Pt 2): 160-161.
40. Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD, Cook SD, Cierny G, Muschler GF, Zych GA, Calhoun JH, LaForte AJ, Yin S. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2001; 83-A Suppl 1 (Pt 2): 151-158.
41. Fu FH. Rate of improvement was not different after osteochondral repair with matrix-induced autologous chondrocyte implantation or autologous chondrocyte implantation with a cover made from porcine-derived type I/type III collagen. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series A* 2005; 87(11).
42. Garrison KR, Donell S, Ryder J, Shemilt I, Mugford M, Harvey I, Song F.. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of bone morphogenetic proteins in the non-healing of fractures and spinal fusion: a systematic review. *Health Technology Assessment* 2007; 11(30): 1-150.
43. Garrison KR, Donell S, Ryder J, Shemilt I, Mugford M, Harvey I, Song F, Alt. Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 6. Art. No.: CD006950. DOI:10.1002/14651858.CD006950.pub2.
44. Geesink RGT, Hoefnagels NHM, Bulstra SK. Osteogenic activity of OP-1 bone morphogenetic protein (BMP-7) in a human fibular defect. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B* 1999; 81(4): 710-718.
45. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. www.gbe-bund.de (Stand: 28.01.2010).
46. Gibson S, McLeod I, Wardlaw D, Urbaniak S. Allograft Versus autograft in instrumented posterolateral lumbar spinal fusion: A randomized control trial. *Spine* 2002; 27(15): 1599-1603.
47. Glassman SD, Carreon LY, Campbell MJ, Johnson JR, Puno RM, Djurasovic M, Dimar JR, Carreon LY. The perioperative cost of Infuse bone graft in posterolateral lumbar spine fusion. *Spine Journal* 2008; 8(3): 443-448.
48. Glassman SD, Carreon LY, Djurasovic M, Campbell MJ, Puno RM, Johnson JR, Dimar JR. RhBMP-2 versus iliac crest bone graft for lumbar spine fusion: a randomized, controlled trial in patients over sixty years of age. *Spine* 2008; 33(26): 2843-2849.
49. Gobbi A, Francisco RA, Lubowitz JH, Allegra F, Canata G. Osteochondral Lesions of the Talus: Randomized Controlled Trial Comparing Chondroplasty, Microfracture, and Osteochondral Autograft Transplantation. *Arthroscopy – Journal of Arthroscopic and Related Surgery* 2006; 22(10): 1085-1092.
50. Govender S, Csimma C, Genant HK, Valentin-Opran A, Amit Y, Arbel R, Aro H, Atar D, Bishay M, Börner MG, Chiron P, Choong P, Cinats J, Courtenay B, Feibel R, Geulette B, Gravel C, Haas N, Raschke M, Hammacher E, van der Velde D, Hardy P, Holt M, Josten C, Ketterl RL, Lindeque B, Lob G, Mathevon H, McCoy G, Marsh D, Miller R, Munting E, Oevre S, Nordsletten L, Patel A, Pohl A, Rennie W, Reynders P, Rommens PM, Rondia J, Rossouw WC, Daneel PJ, Ruff S, Rüter A, Santavirta S, Schildhauer TA, Gekle C, Schnettler R, Segal D, Seiler H, Snowdowne RB, Stapert J, Taglang G, Verdonk R, Vogels L, Weckbach A, Wentzensen A, Wisniewski T, Evaluation in Surgery for Tibial Trauma (BESTT) Study Group. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2002; 84-A(12): 2123-2134.
51. Griffin XL, Smith CM, Costa ML. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: A systematic review. *Injury* 2009; 40(2): 158-162.
52. Gunzburg R, Szpalski M. Use of a novel beta-tricalcium phosphate – Based bone void filler as a graft extender in spinal fusion surgeries. *Orthopedics* 2002; 25(5 Suppl.): 591-595.

53. Hak DJ. The use of osteoconductive bone graft substitutes in orthopaedic trauma. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2007; 15(9): 525-536.
54. Heinegård D, Johnell O, Lidgren L. Bone and Joint Decade's Muskuloskeletal Portal. www.boneandjointdecade.org (Stand: 25.05.2010).
55. Henne-Bruns D, Kremer B, Duerig M. *Chirurgie*. 3. Auflage, Stuttgart 2010.
56. Henry MH. Distal Radius Fractures: Current Concepts. *Journal of Hand Surgery* 2008; 33(7): 1215-1227.
57. Hirner A, Weise K et al. *Chirurgie*. 2. Auflage, Stuttgart 2008.
58. Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, Berlemann U. Vertebroplasty and kyphoplasty: A systematic review of 69 clinical studies. *Spine* 2006; 31(17): 1983-2001.
59. Jeyam M, Andrew JG, Muir LT, MCGovern A. Controlled trial of distal radial fractures treated with a resorbable bone mineral substitute. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)* 2002; 27(2): 146-149.
60. Johal HS, Buckley RE, Le IL, Leighton RK. A prospective randomized controlled trial of a bioresorbable calcium phosphate paste (alpha-BSM) in treatment of displaced intra-articular calcaneal fractures. *The Journal of trauma* 2009; 67(4): 875-882.
61. Jones AL. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in fracture care. *Journal of orthopaedic trauma* 2005; 19(10 suppl.): 23-25.
62. Jones AL, Bucholz RW, Bosse MJ, Mirza SK, Lyon TR, Webb LX, Pollak AN, Golden JD, Valentin-Opran A, Evaluation in Surgery for Tibial Trauma-Allgraft (BESTT-ALL) Study Group. Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2006; 88(7): 1431-1441.
63. Kalfas IH. Principles of bone healing. *Neurosurg Focus* 2001; 10(4): 1-4.
64. Kallmes DF. Randomized vertebroplasty trials: Current status and challenges. *Academic radiology* 2006; 13(5): 546-549.
65. Kanakaris NK, Giannoudis PV. Clinical applications of bone morphogenetic proteins: current evidence. *Journal of surgical orthopaedic advances* 2008; 17(3): 133-146.
66. Kasai Y, Takegami K, Uchida A. Mixture ratios of local bone to artificial bone in lumbar posterolateral fusion. *Journal of Spinal Disorders* 2003; 16(1): 31-37.
67. Khanal GP, Garg M, Singh GK. A prospective randomized trial of percutaneous marrow injection in a series of closed fresh tibial fractures. *International orthopaedics* 2004; 28(3): 167-170.
68. Kim SJ, Shin YW, Yang KH, Kim SB, Yoo MJ, Han SK, Im SA, Won YD, Sung YB, Jeon TS, Chang CH, Jang JD, Lee SB, Kim HC, Lee SY. A multi-center, randomized, clinical study to compare the effect and safety of autologous cultured osteoblast (Ossron) injection to treat fractures. *BMC musculoskeletal disorders* 2009; 10: 20.
69. Kopylov P, Adalberth K, Jonsson K, Aspenberg P. Norian SRS versus functional treatment in redisplaced distal radial fractures: a randomized study in 20 patients. *Journal of hand surgery (Edinburgh, Scotland)* 2002; 27(6): 538-541.
70. Kopylov P, Runnqvist K, Jonsson K, Aspenberg P. Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures. A randomized study in 40 patients. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1999; 70(1): 1-5.
71. Lindner T, Kanakaris NK, Marx B, Cockbain A, Kontakis G, Giannoudis PV. Fractures of the hip and osteoporosis: the role of bone substitutes. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2009; 91(3): 294-303.
72. Lindsey RW, Wood GW, Sadasivian KK, Stubbs HA, Block JE. Grafting long bone fractures with demineralized bone matrix putty enriched with bone marrow: pilot findings. *Orthopedics* 2006; 29(10): 939-941.
73. Linhart W. *Knochenersatzmaterialien*. Hamburg 2002.

74. Maneerit J, Meknavin S, Hanpanitkitkan S. Percutaneous versus open bone grafting in the treatment of tibial fractures: a randomized prospective trial. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2004; 87(9): 1034-1040.
75. Maniscalco P, Gambera D, Bertone C, Rivera F, Crainz E, Urgelli S. Healing of fresh tibial fractures with OP-1. A preliminary report. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* 2002; 73(1-2): 27-33.
76. Marsh CL, Slongo TF, Agel J, et al. Fracture and Dislocation Classification Compendium-2007. *J Orthop Trauma* 2007; 21(10 Suppl.): S1-S6.
77. Matschke S, Wagner C, Wentzensen A. Kyphoplasty and vertebroplasty for the treatment of vertebral fractures. *Kyphoplastie und Vertebroplastie in der Behandlung von Wirbelkörperfrakturen. Trauma und Berufskrankheit* 2008; 10([3]): 402-407.
78. Mattsson P, Alberts A, Dahlberg G, Sohlman M, Hyldahl HC, Larsson S. Resorbable cement for the augmentation of internally-fixed unstable trochanteric fractures. A prospective, randomised multicentre study. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2005; 87(9): 1203-1209.
79. Mattsson P, Larsson S. Stability of internally fixed femoral neck fractures augmented with resorbable cement. A prospective randomized study using radiostereometry. *Scandinavian journal of surgery: SJS: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* 2003; 92(3): 215-219.
80. Mattsson P, Larsson S. Unstable trochanteric fractures augmented with calcium phosphate cement. A prospective randomized study using radiostereometry to measure fracture stability. *Scandinavian journal of surgery: SJS: official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society* 2004; 93(3): 223-228.
81. Mattsson P, Larsson S. Calcium phosphate cement for augmentation did not improve results after internal fixation of displaced femoral neck fractures: a randomized study of 118 patients. *Acta orthopaedica* 2006; 77(2): 251-256.
82. McConnell JR, Freeman BJC, Debnath UK, Grevitt MP, Prince HG, Webb JK. A prospective randomized comparison of coralline hydroxyapatite with autograft in cervical interbody fusion. *Spine* 2003; 28(4): 317-323.
83. Mckay WF, Peckham SM, Badura JM. Development of a novel compression-resistant carrier for recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) and preliminary clinical results. 2008: 7-23.
84. McQueen MM, Hajducka C, Court-Brown. Redisplaced unstable fractures of the distal radius: a prospective randomised comparison of four methods of treatment. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 1996; 78(3): 404-409.
85. Miyazaki M, Tsumura H, Wang JC, Alanay A. An update on bone substitutes for spinal fusion. *European Spine Journal* 2009; 18(6): 783-799.
86. Mohtadi N. Function after ACL reconstruction: A review - Commentary. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2008; 18(1): 105-106.
87. Moran CG. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. A randomized clinical trial. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 1998; 80([3]): 454.
88. Mueller ME. Müller AO Classification of Fractures. In: AO Foundation (Hrsg.). Switzerland. 2007.
89. Novicoff WM, Manaswi A, Hogan MV, Brubaker SM, Mihalko WM, Saleh KJ. Critical analysis of the evidence for current technologies in bone-healing and repair. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series A* 2008; 90(Suppl. 1): 85-91.
90. Ontario Ministry of Health and Long-Term Care. Osteogenic protein-1 for long bone nonunion (Structured abstract). Toronto: Medical Advisory Secretariat, Ontario Ministry of Health and Long-Term Care (MAS) 2005; 62.
91. Papakonstantinou VV, Kaitelidou D, Gkolfinopoulou KD, Siskou OC, Papapolychroniou T, Baltopoulos P, Liaropoulos L. Extracapsular hip fracture management: Cost-consequences analysis of two alternative operative methods. *International Journal of Technology Assessment in Health Care* 2008; 24(2): 221-227.

92. Pei XW, Wang KZ, Yan HW, Bai CY, Jiang ZR. Transforming growth factor-beta 1 expression in callus and the effect of callus bone graft on the post-operative function. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 2006; 10(5): 149-151.
93. Petruskevicius J, Nielsen S, Kaalund S, Knudsen PR, Overgaard S. No effect of osteoset[®], a bone graft substitute, on bone healing in humans: A prospective randomized double-blind study. *Acta orthopaedica Scandinavica* 2002; 73(5): 575-578.
94. Phieffer LS, Goulet JA. Delayed unions of the tibia. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series A* 2006; 88(1): 206-216.
95. Piliitsis JG, Lucas DR, Rengachary SR. Bone healing and spinal fusion. *Neurosurg Focus* 2002; 13(6): 1-6.
96. Rajan GP, Fornaro J, Trentz O, Zellweger R. Cancellous allograft versus autologous bone grafting for repair of comminuted distal radius fractures: a prospective, randomized trial. *The Journal of trauma* 2006; 60(6): 1322-1329.
97. Rawlinson JN. Morbidity after anterior cervical decompression and fusion. The influence of the donor site on recovery, and the results of a trial of surgibone compared to autologous bone. *Acta Neurochirurgica* 1994; 131(1-2): 106-118.
98. Rogozinski A, Rogozinski C. Efficacy of implanted bone growth stimulation in instrumented lumbosacral spinal fusion. *Spine* 1996; 21(21): 2479-2483.
99. Rossler M, Wilke A, Griss P, Kienapfel H. Fehlende osteokonduktive Wirkung des resorbierbaren PEO/PBT Kopolymers beim humanen Knochendefekt: Eine klinisch relevante Pilotstudie mit gegensätzlichen Ergebnissen zu bisherigen tierexperimentellen Studien. Missing osteoconductive effect of a resorbable PEO/PBT copolymer in human bone defects: A clinically relevant pilot study with contrary results to previous animal studies. *Osteologie* 1999; 8(1): 7-16.
100. Rueger JM. Knochenersatzmittel. Berlin 1992.
101. Russell TA, Leighton RK, Alpha-BSM Tibial Plateau Fracture Study Group. Comparison of autogenous bone graft and endothermic calcium phosphate cement for defect augmentation in tibial plateau fractures. A multicenter, prospective, randomized study. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 2008; 90(10): 2057-2061.
102. Ryken TC, Heary RF, Matz PG, Anderson PA, Groff MW, Holly LT, Kaiser MG, Mummaneni PV, Choudhri TF, Vresilovic EJ, Resnick DK. Techniques for cervical interbody grafting. *Journal of Neurosurgery: Spine* 2009; 11(2): 203-220.
103. Sanchez-Sotelo J, Munuera L, Madero R. Treatment of fractures of the distal radius with a remodellable bone cement: a prospective, randomised study using Norian SRS. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 2000; 82(6): 856-863.
104. Sanchez-Sotelo J, Munuera L, Madero R, Chamorro L. Treatment of distal radius fractures with remodelable bone cement. *Revista de Ortopedia y Traumatologia* 2000; 44(4): 370-383.
105. Scharf HP, Rueter A, Pohlemann T, Marzi I, Kohn D, Guenther KP et al. *Orthopädie und Unfallchirurgie*. 1. Auflage München 2008.
106. Schieker M, Heiss C, Mutschler W. Bone substitutes. *Unfallchirurg* 2008; 111(8): 613–619.
107. Schmalholz A. Bone cement for redislocated Colles' fracture. A prospective comparison with closed treatment. *Acta orthopaedica Scandinavica* 1989; 60(2): 212-217.
108. Schmalholz A. External skeletal fixation versus cement fixation in the treatment of redislocated Colles' fracture. *Clinical orthopaedics and related research* 1990; (254): 236-241.
109. Schmelzer-Schmied N, Cartens C, Meeder PJ, Dafonseca K. Comparison of kyphoplasty with use of a calcium phosphate cement and non-operative therapy in patients with traumatic non-osteoporotic vertebral fractures. *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* 2009; 18(5): 624-629.
110. Siddiqui AA, Jackowski A. Cage versus tricortical graft for cervical interbody fusion. *Journal of Bone and Joint Surgery – Series B* 2003; 85(7): 1019-1025.

111. Soldner E, Herr G. Knochen, Knochentransplantate und Knochenersatzmaterialien. *Trauma und Berufskrankheit* 2001; 3(43): 256-269.
112. Statistisches Bundesamt. Destatis. www.destatis.de (Stand: 27.01.2010).
113. Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2009. www.destatis.de (Stand: 24.02.2010).
114. Suchomel P, Barsa P, Buchvald P, Svobodnik A, Vanickova E. Autologous versus allogenic bone grafts in instrumented anterior cervical discectomy and fusion: A prospective study with respect to bone union pattern. *European Spine Journal* 2004; 13(6): 510-515.
115. Sun K, Tian SQ, Zhang JH, Xia CS, Zhang CL, Yu TB. ACL reconstruction with BPTB autograft and irradiated fresh frozen allograft. *Journal of Zhejiang University: Science B* 2009; 10(4): 306-316.
116. Tay BKB, Patel VV, Bradford DS. Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes – Mimicry of the mineral phase of bone. *Orthopedic Clinics of North America* 1999; 30(4): 615-623.
117. Taylor RS, Taylor RJ, Fritzell P. Balloon kyphoplasty and vertebroplasty for vertebral compression fractures: a comparative systematic review of efficacy and safety. *Spine* 2006; 31(23): 2747-2755.
118. Termaat MF, Den Boer FC, Bakker FC, Patka P, Haarman HJTM. Bone morphogenetic proteins – Development and clinical efficacy in the treatment of fractures and bone defects. *Journal of Bone and Joint Surgery – American volume* 2005; 87A(6): 1367-1378.
119. Wardlaw D, Bastien L, Van Meirhaeghe J, Ranstam J, Cummings S, Boonen S. A randomized trial of balloon kyphoplasty and nonsurgical care for patients with acute vertebral compression fractures. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47([Suppl. 2]): 176.
120. Wardlaw D, Boonen S, Bastian L, Van Meirhaeghe J, St Jan AZ. An international multicenter randomized comparison of balloon kyphoplasty and nonsurgical care in patients with acute vertebral body compression fractures. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007; 22([7]): 1119.
121. Wardlaw D, Cummings SR, Van Meirhaeghe J, Bastian L, Tillman JB, Ranstam J, Eastell R, Shabe P, Talmadge K, Boonen S. Efficacy and safety of balloon kyphoplasty compared with nonsurgical care for vertebral compression fracture (FREE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373(9668): 1016-1024.
122. Washington State Department of Labor and Industries. Bone morphogenetic proteins (BMP) for long bone nonunions and spinal fusions (Structured abstract). Olympia, Washington: Washington State Department of Labor and Industries (WSDLI) 2003: 34.
123. Watts NB. Is percutaneous vertebral augmentation (vertebroplasty) effective treatment for painful vertebral fractures? *American Journal of Medicine* 2003; 114(4): 326-328.
124. WCB Evidence Based Practice Group. Percutaneous vertebroplasty for pain relief in the management of compressive vertebral fractures (Structured abstract). Richmond, BC: WorkSafe BC 2003: 15.
125. Widman J, Isacson J. Primary bone grafting does not improve the results in severely displaced distal radius fractures. *International orthopaedics* 2002; 26(1): 20-22.
126. Wigfield C, Robertson J, Gill S, Nelson R. Clinical experience with porous tantalum cervical interbody implants in a prospective randomized controlled trial. *British Journal of Neurosurgery* 2003; 17(5): 418-425.
127. Wigfield CC, Nelson RJ. Nonautologous interbody fusion materials in cervical spine surgery: How strong is the evidence to justify their use? *Spine* 2001; 26(6): 687-694.
128. Winkler O, Deharde H. Vorschläge zur ICD-10 und zum OPS. www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/ops/vorschlaege (Stand: 26.05.2010).
129. Winter RB, Winter RB. The prospective, randomized, controlled clinical trial in spine surgery: Fact or fiction? *Spine* 1999; 24(23): 2550-2552.
130. Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer. Richtlinien zum Führen einer Knochenbank. *Dtsch. Ärzteblatt* 1996; 93(34-35): A-2166-A-2171.

131. Wu CC, Chen WJ. Treatment of femoral shaft aseptic nonunions: comparison between closed and open bone-grafting techniques. *The Journal of trauma* 1997; 43(1): 112-116.
132. Zimmermann G, Moghaddam A, Wagner C, Vock B, Wentzensen A. Kosten-Nutzen-Betrachtung des Einsatzes von rhBMP-2 bei offenen Tibiafrakturen.[Clinical experience with bone morphogenetic protein 7 (BMP 7) in nonunions of long bones]. *Unfallchirurg* 2006; 109(7): 528-537.

10 Anhang

10.1 Suchstrategie

Gesamtrecherche-Protokoll HTA 22/09 vom 08.12.2009

	No	Hits	Suchformulierung
C=	1	90076756	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME83; EM83; CB85; BA83; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I178; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS83; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; DD83; IA70; GM03; LQ97; HN69; HG05; TVPP; KP05
S=	2	12516	CT =BONE GRAFT
	3	1745	CT=BONE ALLOGRAFT
	4	18901	CT=BONE TRANSPLANTATION
	5	15379	CTG=KNOCHENTRANSPLANTATION
	6	1308	CT=BONE SUBSTITUTE/QF=TU
	7	11764	BONE # SUBSTITUT?
	8	14248	TRANSPLANT? # # # # BONE
	9	15865	KNOCHENTRANSPLANTAT?
	10	33115	AUTOLOG### # # # # BONE
	11	40659	ALLOGEN? # # # # BONE
	12	6134	OSTEOGEN? # # # # BONE
	13	499	OSTEOCONDUCTIVE # # # # BONE
	14	1021	OSTEOINDUCTIVE # # # # BONE
	15	11	OSTEOKONDUKTIV? # # # # KNOCHEN?
	16	26	OSTEOINDUKTIV? # # # # KNOCHEN?
	17	109	BONE SOURCE
	18	1420	BONE CHIP#
	19	17958	BONE MATRIX
	20	10	SYNTHETIC BONE SCAFFOLD#
	21	2589	BONE # RECONSTRUCTION?
	22	326	RECONSTRUCTION # BONE DEFECT#
	23	178	BONE DEFECT REPAIR
	24	401	SKELETAL REPAIR
	25	204	REPAIRING BONE DEFECT#
	26	2550	BONE # FILL?
	27	5196	KNOCHENERSATZ?
	28	145746	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 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
	29	59716	CT=BIOMATERIALS
	30	3488	CT=ALLOTRANSPLANTATION
	31	448715	CT=GRAFT?
	32	37139	AUTOGRAFT?
	33	8231	HOMOGRAFT#
	34	745	DEFECT HEALING
	35	70998	HYDROXY#APA?
	36	581058	COLLAGEN OR KOLLAGEN
	37	613048	POLYMER
	38	1206	PUTTY
	39	529242	COMPOSITE# OR KOMPOSIT
	40	4519	BIOACTIVE# GLASS##
	41	2151	BIOGLA#S##
	42	162745	CERAMICS#
	43	9091	KERAMIK##
	44	1439	CALCIUM#SULFAT##
	45	6710	CALCIUM SULFAT##

Gesamtresearch-Protokoll HTA 22/09 vom 08.12.2009 – Fortsetzung

No	Hits	Suchformulierung
46	5770	CALCIUM#PHOSPHAT##
47	47797	CALCIUM PHOSPHAT##
48	107340	CEMENT#
49	7235	ZEMENT#
50	2436235	29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49
51	2010874	BONE OR BONY
52	72226	KNOCHEN
53	2018368	51 OR 52
54	365202	50 AND 53
55	439796	54 OR 28
56	15884	TRAUMATOLOG?
57	5320	CT=TRAUMATOLOGY
58	1543	CTG=TRAUMATOLOGIE
59	594519	FRACTURE#
60	2037	ORTHOP#EDIC TRAUMA
61	370833	ORTHOP#EDIC SURGERY
62	46678	FRAKTUR##
63	3469	CT=FRACTURE NONUNION
64	4814	MALUNION#
65	17353	NONUNION#
66	3925	DELAYED UNION#
67	218	KNOCHENBRUCH
68	165	KNOCHENBRUECHE OR KNOCHENBRÜCHE
69	34	POSTTRAUMATIC BONE DEFECT#
70	16	POST TRAUMATIC BONE DEFECT#
71	906705	56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61 OR 62 OR 63 OR 64 OR 65 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70
72	60080	55 AND 71
73	61	72 AND RCT
74	4236	72 AND RANDOM?
75	634	72 AND DT=RANDOM?
76	4248	73 OR 74 OR 75
77	3897	76 AND LA=(ENGL OR GERM)
78	3237	77 AND (HUMAN# OR HOMINID## OR PATIENT# OR MEN OR WOMEN)
79	2031	check duplicates: unique in s=78
80	5	79 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
81	5	79 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
82	1	79 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
83	0	29 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
84	7	79 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
85	0	79 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
86	0	79 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
87	5	79 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
88	5	79 AND HTA
89	0	79 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
90	5	79 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
91	0	79 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
92	0	79 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
93	0	79 AND EVALUATION #, MEDICAL?
94	0	79 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
95	0	79 AND EVALUATION #, HEALTH CARE

Gesamtresearche-Protokoll HTA 22/09 vom 08.12.2009 – Fortsetzung

No	Hits	Suchformulierung
96	13	80 OR 81 OR 82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86 OR 87 OR 88 OR 89 OR 90 OR 91 OR 92 OR 93 OR 94 OR 95
97	1	79 AND CT=REVIEW LITERATURE
98	31	79 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
99	0	CTG=UEBERSICHTSARBEIT
100	56	79 AND DT=REVIEW LITERATURE
101	0	79 AND REVIEW, ACADEMIC
102	69	79 AND REVIEW/TI
103	0	79 AND REVIEW LITERATURE
104	0	79 AND REVIEW SYSTEMATIC
105	0	79 AND REVIEW ACADEMIC
106	68	79 AND SYSTEMATIC REVIEW
107	20	79 AND LITERATURE REVIEW
108	0	79 AND ACADEMIC REVIEW
109	1	79 AND ÜBERSICHTSARBEIT
110	1	79 AND UEBERSICHTSARBEIT
111	146	97 OR 98 OR 99 OR 100 OR 101 OR 102 OR 103 OR 104 OR 105 OR 106 OR 107 OR 108 OR 109 OR 110
112	20	79 AND CT=META ANALYSIS
113	25	79 AND CT=META-ANALYSIS
114	13	79 AND DT=META-ANALYSIS
115	77	79 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
116	77	112 OR 113 OR 114 OR 115
117	181	111 OR 116
118	315	79 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
119	533	79 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
120	32	79 AND CTG=RANDOMISIERUNG
121	108	79 AND CT D RANDOM ALLOCATION
122	32	79 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
123	14	79 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
124	6	79 AND CT=SINGLE BLIND METHOD
125	132	79 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
126	222	79 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
127	155	79 AND CT D PLACEBO?
128	23	79 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
129	12	79 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
130	16	79 AND RCT
131	1167	79 AND (RANDOMIED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMIED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
132	547	79 AND (RANDOMIED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMIED? ? CLINICAL? ? STUD?)
133	1539	79 AND (RANDOMIED? ? TRIAL? OR RANDOMIED? ? STUD?)
134	47	79 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
135	115	79 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
136	27	79 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
137	1	79 AND (TRIPLE-BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
138	0	79 AND EINFACH? ? ?BLIND?
139	0	79 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
140	0	79 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
141	478	79 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
142	0	79 AND ZUFALL?
143	32	79 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
144	0	79 AND UEBERKREUZ?

Gesamtresearch-Protokoll HTA 22/09 vom 08.12.2009 – Fortsetzung

No	Hits	Suchformulierung
145	444	79 AND PLA#EBO?
146	18	79 AND MASK?
147	1682	118 OR 119 OR 120 OR 121 OR 122 OR 123 OR 124 OR 125 OR 126 OR 127 OR 128 OR 129 OR 130 OR 131 OR 132 OR 133 OR 134 OR 135 OR 136 OR 137 OR 138 OR 139 OR 140 OR 141 OR 142 OR 143 OR 144 OR 145 OR 146
148	321	79 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
149	540	79 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
150	38	79 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
151	0	79 AND CCT
152	618	79 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
153	6	79 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
154	1032	148 OR 149 OR 150 OR 151 OR 152 OR 153
155	230	79 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
156	111	79 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
157	311	79 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
158	311	155 OR 156 OR 157
159	1703	147 OR 154
160	1694	147 OR 158
161	1095	154 OR 158
162	1714	147 OR 154 OR 158
163	1	79 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
164	0	79 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
165	0	79 AND DT=VALIDATION STUDIES
166	0	79 AND DT=REPORT
167	321	79 AND DT=CLINICAL TRIAL
168	5	79 AND DT=EVALUATION STUDIES
169	0	79 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
170	76	79 AND DT=MULTICENTER STUDY
171	0	79 AND DT=TECHNICAL REPORT
172	1859	79 AND (STUDY OR STUDIE?)
173	1417	79 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
174	342	79 AND REPORT?
175	1	79 AND RESEARCH ARTICLE?
176	0	79 AND TECHNICAL REPORT?
177	1983	163 OR 164 OR 165 OR 166 OR 167 OR 168 OR 169 OR 170 OR 171 OR 172 OR 173 OR 174 OR 175 OR 176
178	1997	96 OR 117 OR 162 OR 177
179	0	79 AND DT D ECONOMICS
180	2	79 AND CTG D ÖKONOMIE
181	2	79 AND CTG D OEKONOMIE
182	1	79 AND CT D SOCIOECONOMICS
183	5	79 AND CT D MODELS, ECONOMIC
184	49	79 AND CT D ECONOMIC ASPECT
185	43	79 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
186	43	79 AND CT D HEALTH ECONOMICS
187	52	79 AND CT D COST?
188	2	79 AND CTG D KOSTEN?
189	29	79 AND CT D EFFICIENCY?
190	18	79 AND CT D COST ANALYSIS
191	62	79 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI? OR ÖKONOMI?)
192	0	79 AND (GESUNDHEITSOEKONOMIE OR GESUNDHEITSOÖKONOMIE)

Gesamtrecherche-Protokoll HTA 22/09 vom 08.12.2009 – Fortsetzung

No	Hits	Suchformulierung
193	12	79 AND EFFICIENC?
194	0	79 AND HEALTH CARE FINANCING?
195	26	79 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
196	5	79 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
197	43	79 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
198	2	79 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
199	37	79 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
200	0	79 AND (COST? ? MINIMI%ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
201	6	79 AND (COST? ? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
202	50	79 AND (COST? ? ANALYSIS? AND (STUD? OR TRIAL?))
203	1	79 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
204	0	79 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
205	0	79 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
206	0	79 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
207	1	79 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
208	2	79 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
209	134	179 OR 180 OR 181 OR 182 OR 183 OR 184 OR 185 OR 186 OR 187 OR 188 OR 189 OR 190 OR 191 OR 192 OR 193 OR 194 OR 195 OR 196 OR 197 OR 198 OR 199 OR 200 OR 201 OR 202 OR 203 OR 204 OR 205 OR 206 OR 207 OR 208
210	0	79 AND CT=PHARMACOECONOMICS
211	18	79 AND (PHARMACOECONOM? OR PHARMAKOOEKONOM? OR PHARMAKOÖKONOM?)
212	134	209 OR 211
213	7	79 AND CT D ETHICS
214	0	79 AND CT D MORALS
215	5	79 AND CT D INFORMED CONSENT
216	0	79 AND CT=MORALITY
217	0	79 AND CT=SOCIAL JUSTICE
218	0	79 AND ACCESSIBILITY
219	0	79 AND HEALTH CARE ACCESSIBILITY
220	0	79 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
221	0	79 AND CT=FREEDOM
222	0	79 AND CT=ALTRUISM
223	0	79 AND CT=HUMAN RIGHTS
224	17	79 AND ETHIC?
225	0	79 AND BIOETHI?
226	0	79 AND PATIENT# RIGHT#
227	3	79 AND CONSUMER?
228	0	79 AND JUSTICE
229	0	79 AND GERECHTIGKEIT?
230	0	79 AND MORAL?
231	0	79 AND (AUTONOMY OR AUTONOMIE)
232	0	79 AND BENEFICIENC?
233	0	79 AND ETHIK?
234	0	79 AND ETHISCH##
235	0	79 AND MENSCHENRECHT?
236	0	79 AND RECHTSPRECHUNG?
237	1	79 AND JURISDICTION?

Gesamtrecherche-Protokoll HTA 22/09 vom 08.12.2009 – Fortsetzung

No	Hits	Suchformulierung
238	0	79 AND LEGAL?
239	2	79 AND LAW#
240	0	79 AND SCHADENSVERMEIDUNG?
241	0	79 AND NON-MALEFICIENC?
242	0	79 AND PROPORTIONALITY
243	0	79 AND VERHAELTNISMAESSIGKEIT?
244	0	79 AND PRIMUM-NON-NOCERE
245	12	79 AND LEBENSQUALIT%T?
246	96	79 AND QUALITY-OF-LIFE?
247	122	213 OR 215 OR 224 OR 227 OR 237 OR 239 OR 245 OR 246
248	1997	178
249	134	212
250	122	247
251	1998	248 OR 249 OR 250
252	1998	check duplicates: unique in s=251

10.2 Risk of bias-Bewertung der eingeschlossenen Studien**Buchholz 1989**

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	No	Inadäquat, Quasi-Randomisierung nach Wochentag
Allocation concealment?	No	Bereits keine adäquate Randomisierung
Blinding?	Unclear	K. A.
Adequate reporting of drop-outs?	No	Drop-outs bzw. Loss-to-follow-up-Patienten (9 Patienten) nicht weiter adressiert
Intention-to-treat analysis	Unclear	K. A.
Baseline Comparability	Unclear	Keine ausreichenden Angaben

Cassidy 2003

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	"randomized ...controlled trial", "stratified and blocked randomization schedule", keine weiteren Angaben
Allocation concealment?	Unclear	"stratified and blocked randomization schedule", keine weiteren Angaben
Blinding?	Unclear	"independent bone radiologists"
Adequate reporting of drop-outs?	Unclear	Teilweise nur Prozentzahlen angegeben, Drop-outs dabei unklar, ansonsten berichtet
Intention-to-treat analysis	Yes	Wurden offensichtlich in den randomisierten Gruppen ausgewertet
Baseline Comparability	Unclear	Bis auf Geschlecht und Drahteinsatz vergleichbar

Chapman 1997

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	„Computer-generated randomization schedule“
Allocation concealment?	Unclear	„Consecutively umbered sealed envelopes“
Blinding?	Unclear	„Radiographs also were reviewed independently by a radiologist who was blinded with respect to the treatment and the clinical outcome, although the radiologist was blinded with respect to the treatment, the type of treatment could be determined from many radiographs because the radiopaque ceramic particles of the collagen-ceramic graft were visible“
Adequate reporting of drop-outs?	No	Drop-outs bzw. Loss-to-follow-up-Patienten nicht weiter adressiert (325 Patienten randomisiert, nur 297 abgeschlossenes Enrollment in die Studie, nach 24 Monaten nur noch 213 ausgewertet)
Intention-to-treat analysis	No	Patienten, die randomisierte Tranplantation nicht erhielten, wurden ausgeschlossen
Baseline Comparability	Yes	Bis auf geschlechtsbezogenes Alter vergleichbar

Cook 1999

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	"Randomized, prospective clinical evaluation", keine weiteren Angaben
Allocation concealment?	Unclear	K. A.
Blinding?	Unclear	K. A.
Adequate reporting of drop-outs?	Yes	Kein Loss-to-follow-up
Intention-to-treat analysis	No	Keine Anhaltspunkte, schon Randomisierung fraglich
Baseline Comparability	Unclear	K. A.

Dickson 2002

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	„Computer-generated randomization schedule“
Allocation concealment?	Unclear	“By a sealed envelope” method
Blinding?	Unclear	"independent review panel"
Adequate reporting of drop-outs?	No	Von 40 Defekten in Zwölfmonats-Follow-up nur noch 20 berücksichtigt (9 Interventions-, 11 Kontrollgruppe), restliche nicht adressiert
Intention-to-treat analysis	No	Patient mit anderer Behandlung als die der Randomisierungsgruppe wurde ausgeschlossen
Baseline Comparability	No	Nicht für Alter, Defektgröße, Begleitbehandlung, Raucheranteil

Ekrol 2008

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	"patients were randomised to receive RhBMP-7 or autogenous bone graft", keine weiteren Angaben
Allocation concealment?	Unclear	K. A.
Blinding?	Yes	"An independent radiologist blinded to the treatment allocation assessed healing"
Adequate reporting of drop-outs?	Yes	Kein Loss-to-follow-up
Intention-to-treat analysis	Yes	Kein Loss-to-follow-up, kein Cross-over
Baseline Comparability	Yes	Ähnlich

Friedlaender 2001

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	"A Prospective, Randomized Clinical Trial", keine weiteren Angaben
Allocation concealment?	Unclear	K. A.
Blinding?	Yes	Partially blinded
Adequate reporting of drop-outs?	Yes	Kein Loss-to-follow-up
Intention-to-treat analysis	Unclear	K. A.
Baseline Comparability	Unclear	Bis auf Anteil atrophischer Nonunions vergleichbar, Unterschiede ansonsten Trends

Govender 2002

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	"On the basis of a prospectively defined, stratified, blocked randomization schedule, treatments were assigned with use of a central, twenty-four-hour, automated system."
Allocation concealment?	Yes	"Treatments were assigned with use of a central, twenty-four-hour, automated system".
Blinding?	Yes	Single-blind study („investigators were not blinded to treatment assignment“), Zusätzlich: "blinded, independent radiographic assessments of fracture union", einschränkend ggf, dass diese Ergebnisse mit nicht verblindeten Ergebnissen der klinischen Untersuchung kombiniert werden.
Adequate reporting of drop-outs?	Yes	Mit gewissen Einschränkungen bezüglich der 29 Patienten ohne finale Studienuntersuchungsergebnisse (geringer Prozentsatz von 6 %, gleichverteilt zwischen Gruppen), in Publikation beschrieben
Intention-to-treat analysis	Yes	Trotzdem methodische Mängel
Baseline Comparability	No	Nicht für Alter und Marknagelung

Johal 2009

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	"By a computer generated randomization schedule"
Allocation concealment?	Yes	"Having an independent person pull the next consecutive tab from the randomization schedule after the patient had been enrolled ensured concealed allocation. The surgeon was not made aware of the treatment group until in the operating room."
Blinding?	Yes	"The investigator was blinded as to the patient and chronology of the radiograph, All radiographs were analyzed in a blinded fashion with regards to patient and chronology"
Adequate reporting of drop-outs?	No	Von 47 Patienten nur 35 zur Zwölfmonats-Follow-up-Untersuchung (Drop-out: 25,5 %, recht hoher Anteil), nicht weiter adressiert
Intention-to-treat analysis	Unclear	Nicht adressiert, hoher Drop-out
Baseline Comparability	Yes	"did not differ significantly with respect to patient demographics and fracture parameters"

Jones 2006

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	"Patients were randomly assigned to receive either"
Allocation concealment?	Unclear	K. A.
Blinding?	Yes	"A blinded independent musculoskeletal radiologist ... performed a separate assessment of outcomes at the end of the trial.", "...identified the six-month visit as the threshold at which the blind was consistently maintained", "the inclusion of a blinded radiographic assessment as a means to verify the clinical investigators' unblinded assessment of fracture union."
Adequate reporting of drop-outs?	Unclear	24 (80 %) der 30 Patienten verleben bis zur Zwanzigmonats-Follow-up-Untersuchung. Prozentangaben mit zum momentanen Zeitpunkt verfügbaren Daten berechnet. Fehlende Daten werden nach der Last-observation-carried-forward-Methode bewertet.
Intention-to-treat analysis	Yes	"All data were analyzed on an intent-to-treat basis (i.e., patient data were included in the treatment group and stratum to which the patient had been randomly assigned)."
Baseline Comparability	Yes	Ähnlich

Lindsey 2006

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	"Randomization schedules for each clinical site were computer-generated"
Allocation concealment?	Yes	"... and assignment was concealed until the day of surgery"
Blinding?	Unclear	Unklar
Adequate reporting of drop-outs?	Yes	Kein Loss-to-follow-up, alle 18 Patienten erreichen Zwölfmonats-Follow-up
Intention-to-treat analysis	Yes	Zwar nicht erwähnt aber kein Crossover zu erkennen und kein Loss-to-follow-up
Baseline Comparability	Unclear	Alter, Geschlecht, Frakturtyp gewisse Unterschiede

Maniscalco 2002

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Unclear	K. A.
Allocation concealment?	Unclear	K. A.
Blinding?	Unclear	K. A.
Adequate reporting of drop-outs?	Yes	Kein Loss-to-follow-up
Intention-to-treat analysis	No	K. A.
Baseline Comparability	Unclear	Relevanz von Unterschieden z. B. Alter unklar

Rajan 2006

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	No	Quasi-Randomisierung
Allocation concealment?	No	S. o.
Blinding?	Yes	"Clinical parameters were assessed by an independent surgeon not involved in the study and department, unaware of the locally available and utilized filling materials.", "The following parameters obtained from posteroanterior and lateral radiographs were measured by an independent external radiologist, unaware of the utilized filling materials, as follows"
Adequate reporting of drop-outs?	Yes	Komplette Angaben zu Bewertung von Bewegungsumfang und Gesamtoutcomebewertung für alle Patienten (44 Interventions-, 46 Kontrollgruppe) vorhanden.
Intention-to-treat analysis	No	Patienten, die Knochentransplantatentnahme ablehnen, werden von Analyse ausgeschlossen
Baseline Comparability	Unclear	Gewisse Unterschiede u. a. Alter, Geschlecht nicht weiter adressiert

Russell 2008

Item	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	"randomized by sealed computer-generated randomization schedules"
Allocation concealment?	Unclear	"sealed computer-generated randomization schedules, which were opened in the operating room to determine which grafting material would be used"
Blinding?	Yes	"The final review was done by a blinded panel consisting of two experienced orthopaedic trauma surgeons and one consultant...", "Although the panelists were blinded as to treatment group, we cannot confirm that individual reviewers were not able to detect the difference in treatment"
Adequate reporting of drop-outs?	No	Zwölfmonatsdaten nur für 89 Frakturen (63 Interventions-, 26 Kontrollgruppe) von ursprünglich 120 Frakturen vorhanden. Das entspricht ca. 26 % Loss-to-follow-up
Intention-to-treat analysis	No	Nicht adressiert, hohe Drop-outs
Baseline Comparability	Yes	"no differences ... with respect to baseline conditions"

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.