

Formular für Vorschläge zur ICD-10 und zum OPS

Bitte füllen Sie dieses Vorschlagsformular in einem Textbearbeitungsprogramm aus und schicken Sie es als eMail Anhang ans DIMDI an folgende eMail Adresse: Vorschlagsverfahren@dimdi.de

Das DIMDI behält es sich vor, die Vorschläge für 2007 ggf. auf seinen Internetseiten zu veröffentlichen.

Pflichtangaben sind mit einem * markiert.

1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags (Anschrift des Einsenders und vertretene Organisation)

Organisation *	
Name *	
Vorname *	
Titel	
Straße	
PLZ	
Ort	
eMail-Adresse *	
Telefon *	
Telefax	

2. Ansprechpartner (wenn nicht mit Einsender identisch)

Name	
Vorname	
Titel	
Straße	
PLZ	
Ort	
eMail-Adresse	
Telefon	
Telefax	

3. Fachgebiet * (Mehrfachnennungen möglich)

Unfallchirurgie, Orthopädie

4. Ist Ihr Vorschlag bereits mit einer Fachgesellschaft abgestimmt? Wenn ja, mit welcher?*

<input type="checkbox"/> Ja
Name der Fachgesellschaft:
<input checked="" type="checkbox"/> Nein
Status der Abstimmung:
<input type="checkbox"/> Begonnen
<input type="checkbox"/> Abgeschlossen

5. Muss Ihr Vorschlag mit weiteren Fachgesellschaften abgestimmt werden? Wenn ja, mit welcher? *

<input checked="" type="checkbox"/> Ja
Name der Fachgesellschaft: DGU, DGOOC
<input type="checkbox"/> Nein

Im Geschäftsbereich des



Bundesministerium
für Gesundheit
und Soziale Sicherung

6. Art der Änderung *

Redaktionell

z.B. Schreibfehlerkorrektur, Textkorrektur

Inhaltlich

z.B. Differenzierung bestehender Codes, Neuaufnahme, Zusammenfassung, Streichung

7. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags *

Grundprinzip:

Hauptgründe für das frühe Versagen von Hüftendoprothesen innerhalb der ersten fünf bis zehn Jahre nach Implantation sind infektionsbedingte Lockerungen (rund 8%) und nichtinfektionsbedingte Lockerungen (75%), die sogenannten aseptische Lockerungen. Daneben lassen sich frühe Lockerungen noch auf technische Probleme bzw. Dislozierungen zurückführen.

Die genauen Ursachen für die aseptische Lockerung unzementierter Hüftendoprothesen sind bisher nicht bekannt. Vermutlich spielen bei der Entstehung allgemeine Fremdkörperreaktionen des Implantationsgewebes und durch Mikrobewegungen des Implantats entstandene Abriebpartikel, die ebenfalls zu Fremdkörperreaktionen führen, und Knochenresorptionsprozesse mit nachfolgendem fibrösem Ersatz eine Rolle. An der Grenzfläche zwischen Knochengewebe und Implantat findet sich eine bindegewebige pseudokapsuläre Membran mit Einschluß von u. a. Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen und Granulozyten. Diese „Narbe“ ist schlecht durchblutet und hält die Prothese federnd fest. Es gibt derzeit keine Methoden diese narbige Bindegewebsschicht wieder in festen Knochen umzuwandeln. Bei der operativen Revision muß diese Bindegewebsschicht möglichst vollständig entfernt werden, um wieder ein gut durchblutetes ersatzstarkes Knochenlager herzustellen.

Unter den Körperzellen selbst gibt es zwischen den Fibroblasten und den Osteoblasten einen Wettbewerb um die Besiedlung der Implantatoberfläche, welcher Auswirkungen auf die Lebensdauer des Implantats haben kann. Bindegewebszellen sind die ersten Wirtszellen, welche in die Blutgerinnsel um das Implantat eindringen und sich auf der Implantatoberfläche absiedeln. Je nach Gestaltung des Implantats führt dies zur Bildung eines mehr oder minder ausgeprägten initialen Bindegewebsaumes. Im Implantationslager vorhandene Osteoblasten oder Präosteoblasten, welche auch durch Differenzierung im Knochenmark vorhandener adulter Stammzellen entstehen können, hingegen brauchen am längsten, um mit der Implantatoberfläche in Kontakt zu kommen. Dennoch können sie bei entsprechend attraktiv gestalteter Implantatoberfläche dieselbe großflächig besiedeln. Dabei wird der initiale Bindegewebsaum umgebaut und somit die Grundlage für eine gute knöcherne Integration des Implantats gelegt. Bei zu früher mechanischer Belastung jedoch oder einem zu prominenten initialen Bindegewebsaum manifestiert sich die fibröse Umkapselung der Prothese und die Osteoblasten können nicht in unmittelbaren Kontakt mit der Implantatoberfläche treten. Das knöcherne Einwachsen der Prothese ist dann nicht mehr möglich.

Methode:

Unzementierte Hüftendoprothesen werden industriell mit einer RGD-Beschichtung versehen. Die verfolgten Beschichtungskonzepte greifen an den erläuterten Problempunkten während des Einwachsprozesses von unzementierten Hüftendoprothesen an.

Durch spezifische Signalmoleküle (RGD-Peptide), welche fest an die Prothesenoberfläche gebunden sind, werden speziell die knochenbildenden Osteoblasten über eine Art Schlüssel-Schloss-Prinzip an die Prothesenoberfläche gebunden. Damit wird eine übermäßigen Besiedlung der Implantatoberfläche mit Bindegewebszellen und damit die Ausbildung einer fibrösen Kapsel verhindert.

8. Vorschlag für (neuen) Kode, Text und Klassifikationsstruktur

(Bitte geben Sie auch Synonyme für das Alphabetische Verzeichnis an)

Verwendung von RGD-beschichteten Implantaten

5-829.f

9. Begründung des Vorschlags (bei redaktionellen Änderungen nicht erforderlich) *

Die Technologie der RGD-Beschichtung bindet auf der Implantatoberfläche Signalmoleküle für Osteoblasten, um diese spezifisch auf der Prothese anzusiedeln.

Je nachdem in welcher Umgebung sich eine Körperzelle befindet oder auf welchem Substrat sie zu liegen kommt, werden unterschiedliche Reaktionen der Zelle erforderlich. Ein Mechanismus, mit dem eine Zelle erkennen kann, in welchem Milieu oder auf welcher Oberfläche sie sich befindet, wird über sogenannte Rezeptoren vermittelt. Rezeptoren sind komplexe Moleküle auf der Zellaußenseite, die sich bei Bindung eines bestimmten Signalmoleküls, des sog. Liganden, verändern und in der Zelle damit Signaltransportwege in Gang setzen, die zu ganz gezielten zellphysiologischen Reaktionen führen können. Die Spezifität der Ligandenbindung wird nach einer Art Schlüssel-Schloss-Prinzip erreicht: in der Regel bindet nur ein bestimmter Ligand an den jeweiligen Rezeptor.

Ein wichtiges Rezeptormolekül fast aller Körperzellen sind die sogenannten Integrine. Integrinrezeptoren sind aus zwei Untereinheiten, der alpha- und der beta-Untereinheit aufgebaut. Zur Zeit sind 18 alpha-Untereinheiten und 8 beta-Untereinheiten bekannt, welche die insgesamt 24 bekannten Integrine bilden können. Diese starke Diversifizierung ist dazu nützlich, daß bestimmte Zelltypen einen ganz spezifischen Satz an Integrinrezeptoren tragen, der für die betreffende Zellart wichtige Signalmoleküle erkennt. So finden sich auf Osteoblasten vor allem die Integrinrezeptoren $\alpha 5 \beta 1$ und $\alpha v \beta 3$ während zum Beispiel Endothelzellen hauptsächlich das Integrin $\alpha 2 \beta 1$ tragen.

Das Erkennen, auf welchem Substrat eine Zelle aufliegt, ob sie sich also an einem Ort im Körper befindet, wo sie auch hingehört, wird über die Moleküle der extrazellulären Matrix vermittelt. Die extrazelluläre Matrix setzt sich aus einer Vielzahl auch makromolekularer Moleküle wie dem Kollagen, dem Fibronectin und vielen anderen zusammen. Auch hier ist eine bestimmte Zusammensetzung der extrazellulären Matrix für das jeweilige Gewebe typisch. So findet sich im Knochen neben der mineralischen Phase auch eine extrazelluläre Matrix, die unter anderem Kollagen I, Fibronectin, Osteopontin und noch viele andere Moleküle enthält. Viele dieser Matrixproteine weisen die Aminosäuresequenz Arginin-Glycin-Asparaginsäure (RGD im Einbuchstabencode) auf, die als Ligand für die Integrinrezeptoren dient.

Die Spezifität nun, mit welcher ein Integrinrezeptor in der extrazellulären Matrix seinen spezifischen RGD-Liganden, zum Beispiel im Vitronectinmolekül, erkennt, hängt dabei von den die RGD-Gruppe flankierenden Aminosäuren und/oder der räumlichen Anordnung der RGD-Gruppe ab. Mit der Synthese der zyklischen Peptide $c(RGDf-N(Me)V)$ und $c(RGDfK)$ ist es gelungen, für die Integrine von Endothelzellen und Osteoblasten spezifische RGD-Liganden darzustellen. Um das für Osteoblasten spezifische $c(RGDfK)$ an verschiedene Oberflächen binden zu können, wird das Molekül über einen chemischen Distanzhalter (spacer) an eine für das jeweilige Implantatmaterial angepaßte Ankergruppierung synthetisiert. So eignet sich der sog. Akrylatanker vornehmlich für die Bindung an PMMA. Zur Bindung an Titan eignen sich besonders der Thiolanker und der sogenannte Phosphonatanker.

Das $c(RGDfK)$ mit Phosphonatanker ist zur Produktreife zur Beschichtung von Metallimplantaten entwickelt worden. Die resultierende Beschichtung weist eine „Dicke“ von nur 5 nm auf, wobei die Belegungsdichte nur rund 250 pM/cm² beträgt. Die Anbindung an die Implantatoberfläche erfolgt adsorptiv. Dennoch ist die Bindung so fest, daß die $c(RGDfK)$ -Beschichtung auch nicht durch Ultraschall und eine Salpetersäurebehandlung entfernt werden kann.

Über die Ankergruppierung an das Implantat gebunden präsentiert sich die aktive $c(RGDfK)$ -Gruppe in einer räumlichen Form, welche die Erkennung durch die Integrinrezeptoren der Osteoblasten erlaubt.

Jedoch nicht nur das Bindungsverhalten der einzelnen Osteoblastenzelle ändert sich. Auch binden an eine $c(RGDfK)$ -beschichtete Titanoberfläche vielfach mehr Osteoblasten als an eine unbeschichtete.

Weitere Ergebnisse belegen ferner, daß eine Beschichtung mit $c(RGDfK)$ die Zellanheftung von Osteoblasten im Vergleich zu Fibroblasten signifikant stärker zu steigern vermag.

Ob die verstärkte Bindung von Osteoblasten gegenüber Fibroblasten tatsächlich auch in vivo zu besseren histologischen und biomechanischen Ergebnissen führt, wurde in Tierversuchen in Kaninchen, Hund und Schaf getestet. Diese belegen zugleich auch die höhere mechanische Stabilität der $c(RGDfK)$ -beschichteten Testimplantate.

Die in-vivo Untersuchungen zeigen hinsichtlich der histologischen Untersuchungen bei allen verwendeten

Tierarten für die RGD-Beschichtung eine deutliche Verbesserung der knöchernen Integration, die sich auch statistisch sicher läßt. Die geförderte Knochenbildung ist dabei auf die Grenzfläche des Implantats und dessen nähere Umgebung beschränkt. Da das oberflächengebundene Peptid sich nicht ablöst, lassen sich in größerer Entfernung vom beschichteten Implantat keine Beschichtungseffekte beobachten. In keiner Untersuchung traten unerwünschte Knochenneubildungen wie überschießendes Wachstum oder veränderte Knochenstrukturen auf. Damit grenzt sich die c(RGDfK)-Beschichtung deutlich von den sogenannten Bone Morphogenic Proteins (BMPs) ab. Diese vermögen nämlich auch dort Knochen zu erzeugen, wo überhaupt keine Knochenzellen vorkommen und auch kein Knochen wachsen soll; ein als ektopische Knochenbildung beschriebenes Phänomen. Grund hierfür ist, daß BMPs die Differenzierung von Stammzellen zu Knochenzellen induzieren können und zudem noch die Vermehrung vorhandener und neugebildeter Knochenzellen bewirken. Da bislang noch keine marktreife Lösung erarbeitet werden konnte, BMPs bei Erhalt Ihrer Funktionsfähigkeit sicher auf einer Prothesenoberflächen zu immobilisieren, muß streng darauf geachtet werden, daß sie am Wirkort bleiben, da sie bei systemischer Verteilung zu Knochenneubildungen in anderen Organen, vor allem der Niere mit schwerwiegenden gesundheitlichen Folgen führen können. Im Gegensatz dazu hat die fest an die Implantatoberfläche gebundene c(RGDfK)-Beschichtung weder Einfluß auf das Differenzierungserhalten von Stammzellen und Präosteoblasten und gleichfalls ändert sich durch die c(RGDfK)-Beschichtung auch nicht die Zellteilungsrate. Die c(RGDfK)-Beschichtung fördert lediglich die Bindung am Implantationsort vorhandener Osteoblasten an die Prothesenoberfläche. Ein weiterer Unterschied zu den komplexen und großen BMP-Molekülen ist, daß das um ein vielfaches kleinere c(RGDfK)-Phosphonatpeptid recht kostengünstig vollständig synthetisch hergestellt werden kann. Es gehört damit nicht wie die BMPs zu den biotechnologisch hergestellten Biopharmazeutika, die sowohl von Seiten des Produktionsaufwands und der regulatorischen Anforderungen viel höheren Anforderungen genügen müssen.

Bei einem Tierversuch im Schaf erfolgte zusätzlich eine eingehende tierärztliche Untersuchung bei der Tötung der Tiere sowie mehrere Blutuntersuchungen (Blutbild) zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Eine Vielzahl unterschiedlicher Gewebe (regionale Lymphknoten, Schleimhäute, Leber usw.) wurde zudem bei der Nekropsie optisch untersucht und die entnommenen Proben werden aufbewahrt. Bei keinem Tier ergab sich ein Anhalt für Abweichungen vom Sollzustand. Somit sind unerwünschte Nebenwirkungen der RGD-Beschichtung nahezu vollständig auszuschließen.

Die höhere initiale mechanische Stabilität zusammen mit der beobachteten Reduktion bindegewebiger Bildung um das Implantat läßt berechtigt annehmen, daß eine RGD-Beschichtung von orthopädischen Implantaten in noch geringeren Versagerraten als bislang beobachtet resultieren wird.

Ist Ihr Vorschlag für das **Entgeltsystem** erforderlich? Wenn ja, bitte kurz begründen!

Ja

Begründung:

- Kosten: Die Methode wird erstmalig 2006 in Deutschland eingeführt. Deshalb wurden im Datenjahr der Kalkulation (2004) keine Patienten mit der neuen Methode behandelt. Entsprechend konnten keinerlei Kosten- und Leistungsdaten bei der Ermittlung des G-DRG-Fallpauschalen-Kataloges berücksichtigt werden. Die Kosten des neuen Verfahrens sind erheblich und können die mit der DRG-Fallpauschale verbundenen Erlöse teilweise übersteigen.

- Nutzen: Die Methode führt zu einem verbesserten Einwachsen entsprechender beschichteter Implantate in den umgebenden Knochen. Die sich bei der Implantation von unbeschichteten Metallimplantaten üblicherweise bildende bindegewebige Zwischenschicht wird reduziert oder ganz vermieden (verbesserte Sekundärstabilität). Langfristig wird auf diese Weise eine Erhöhung der Überlebensrate solcherart beschichteter Prothesen bzw. eine Reduktion der Revisionsraten aufgrund aseptischer Lockerungen erreicht.

Nein

Ist Ihr Vorschlag für die externe **Qualitätssicherung** erforderlich? Wenn ja, bitte kurz begründen!

Ja

Begründung:

Nein

Verbreitung des Verfahrens (nur bei Vorschlägen für den OPS)

Standard

- Etabliert
- In der Evaluation
- Experimentell
- Unbekannt

Geschätzte Häufigkeit des Verfahrens (z.B. Zahl der Fälle, Zahl der Kliniken) (nur bei Vorschlägen für den OPS)

Erwartungen für das Jahr 2006: ca. 400 Patienten in schätzungsweise 10 Kliniken

Geschätzte Kosten der Prozedur (nur bei Vorschlägen für den OPS)

Mehrkosten entstehen durch das Aufbringen der Beschichtung auf die Implantate in Höhe von durchschnittlich 175,- € pro Patient.

Zusammensetzung der Mehrkosten:

Sachkosten: Beschichtungsmaterial + Fertigungsprozess i.H.v. 175 €

Personalkosten: Es entstehen keine zusätzlichen Personalkosten, der Operationsprozess bleibt unverändert.

10. Sonstiges (z.B. Kommentare, Anregungen)

--