

# Änderungsvorschlag für den OPS 2017

## Bearbeitungshinweise

1. Bitte füllen Sie für inhaltlich nicht zusammenhängende Änderungsvorschläge jeweils ein eigenes Formular aus.
2. Füllen Sie dieses Formular elektronisch aus. Die Formulardaten werden elektronisch weiterverarbeitet, so dass nur **strukturell unveränderte digitale** Kopien im DOCX-Format angenommen werden.
3. Vergeben Sie einen Dateinamen gemäß unten stehendem Beispiel; verwenden Sie Kleinschrift ohne Umlaute und ß, ohne Leer- oder Sonderzeichen und ohne Unterstrich:  
*ops2017-kurzbezeichnungdesinhalts-namedesverantwortlichen.docx*  
*kurzbezeichnungdesinhalts* sollte nicht länger als 25 Zeichen sein  
*namedesverantwortlichen* sollte dem unter 1. (Feld 'Name' s.u.) genannten Namen entsprechen  
**Beispiel: ops2017-komplexxkodefruehreha-mustermann.docx**
4. Senden Sie Ihren Vorschlag ggf. zusammen mit Stellungnahmen der Fachverbände unter einem prägnanten Betreff als E-Mail-Anhang bis zum **29. Februar 2016** an **vorschlagsverfahren@dimdi.de**.
5. Der fristgerechte Eingang wird Ihnen per E-Mail bestätigt. Heben Sie diese **Eingangsbestätigung** bitte als Nachweis auf. Sollten Sie keine Eingangsbestätigung erhalten haben, wenden Sie sich umgehend an das Helpdesk Klassifikationen (0221 4724-524, [klassi@dimdi.de](mailto:klassi@dimdi.de)).

## Hinweise zum Vorschlagsverfahren

Änderungsvorschläge sollen **primär durch die inhaltlich zuständigen Fachverbände** eingebracht werden. Dies dient der fachlichen Beurteilung und Bündelung der Vorschläge, erleichtert die Identifikation relevanter Vorschläge und trägt so zur Beschleunigung der Bearbeitung bei.

Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.

**Einzelpersonen** werden gebeten, ihre Vorschläge vorab mit allen für den Vorschlag relevanten Fachverbänden (Fachgesellschaften [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de), Verbände des Gesundheitswesens) abzustimmen. Für Vorschläge, die nicht mit den inhaltlich zuständigen Organisationen abgestimmt sind, leitet das DIMDI diesen Abstimmungsprozess ein. Kann die Abstimmung nicht während des laufenden Vorschlagsverfahrens abgeschlossen werden, so kann der Vorschlag nicht umgesetzt werden.

**Der Einsender stimmt zu, dass das DIMDI den eingereichten Vorschlag komplett oder in Teilen verwendet.** Dies schließt notwendige inhaltliche oder sprachliche Änderungen ein. Im Hinblick auf die unter Verwendung des Vorschlags entstandene Version der Klassifikation stimmt der Einsender außerdem deren Bearbeitung im Rahmen der Weiterentwicklung des OPS zu.

## Erklärung zum Datenschutz und zur Veröffentlichung der personenbezogenen Daten



Ich bin/Wir sind damit einverstanden, dass alle in diesem Formular gemachten Angaben zum Zweck der Antragsbearbeitung gespeichert, maschinell weiterverarbeitet und ggf. an Dritte weitergegeben werden.



Ich bin/Wir sind damit einverstanden, dass der Vorschlag **einschließlich** der personenbezogenen Daten (Seite 1 und 2 des Vorschlagsformulars, Name des Verantwortlichen im Dateinamen) auf den Internetseiten des DIMDI veröffentlicht wird.

Bei Fragen zum Datenschutz wenden Sie sich bitte an den Datenschutzbeauftragten des DIMDI, den Sie unter [dsb@dimdi.de](mailto:dsb@dimdi.de) erreichen.

Pflichtangaben sind mit einem \* markiert.

### 1. Verantwortlich für den Inhalt des Vorschlags

Organisation *	KLINIKUM DORTMUND gGmbH
Offizielles Kürzel der Organisation (sofern vorhanden)	
Internetadresse der Organisation (sofern vorhanden)	<a href="http://www.klinikumdo.de">www.klinikumdo.de</a>
Anrede (inkl. Titel) *	PD Dr.med.
Name *	Franke
Vorname *	Jörg
Straße *	Beurhausstr. 40
PLZ *	44137
Ort *	Dortmund
E-Mail *	<a href="mailto:joerg.franke@klinikumdo.de">joerg.franke@klinikumdo.de</a>
Telefon *	0231 95321891

### 2. Ansprechpartner (wenn nicht mit 1. identisch)

Organisation  
Offizielles Kürzel der Organisation  
(sofern vorhanden)  
Internetadresse der Organisation  
(sofern vorhanden)  
Anrede (inkl. Titel)  
Name  
Vorname  
Straße  
PLZ  
Ort  
E-Mail  
Telefon

**Bitte beachten Sie:** Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 1 und 2 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 1. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 3, also ab hier, veröffentlicht.

**3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) \***

Peptid verstärktes, synthetisches Knochentransplantatmaterial

**4. Mit welchen Fachverbänden ist Ihr Vorschlag abgestimmt? \***

(siehe Hinweise am Anfang des Formulars)

☐

Dem Antragsteller liegen schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Antrags seitens der folgenden Fachverbände vor. Sie werden dem DIMDI zusammen mit dem Vorschlag übersendet.

NOUV

**5. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags \***

(inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Inklusiva, Exklusiva, Texte und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuuzuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Dieser Änderungsvorschlag beinhaltet die Streichung eines Inklusivums und die Einführung neuer Prozedurenkodes innerhalb der OPS Sektion 5-835 'Knochenersatz an der Wirbelsäule' zur Abbildung eines bislang nicht sachgerecht abbildbaren Verfahrens zum Knochenersatz.

Derzeit existieren verschiedene Arten von Knochentransplantaten und Knochenersatzmaterialien, die sich hinsichtlich ihrer Materialien und ihrer Materialherkunft unterscheiden.

Das diesem Vorschlag zugrundeliegende, peptidverstärkte, synthetische Knochentransplantat unterscheidet sich grundlegend von den aktuell kodierbaren Knochenersatzmaterialien. Das hier behandelte Knochenersatzmaterial besteht aus zwei Komponenten: a) einem synthetisch hergestellte Peptid (Name: 'P-15™'), und b) aus einem anorganischen Knochenmineral (ABM). Insbesondere die Peptid-Komponente ist durch das bestehende Inklusivum der OPS-Gruppe 5-835.e nicht sachgerecht abgebildet, auch vor dem Hintergrund kommender Weiterentwicklungen.

Synthetischer Knochenersatz wird normalerweise aus anorganischen Materialien wie Calciumphosphat oder Calciumsulfat hergestellt (z.B. verschlüsselt durch OPS 5-835.b). Im synthetischen Bereich muss zusätzlich zwischen herkömmlichen inaktiven osteokonduktiven Knochenersatzmaterialien (einfache Zellträger) und einer neuen Klasse an biologischen Knochentransplantaten mit osteoinduktiven Eigenschaften, welche die Knochenbildung anregen, differenziert werden. Diese Stimulation wird durch spezifische Proteine wie knochenmorphogenetischen Proteine und Cytokine ausgelöst.

Das hier vorgestellte Verfahren beinhaltet eine neue, andere Art von synthetischen, bioaktiven Knochentransplantaten welches P-15 an ABM bindet. Diese bisher einzigartige ABM/P-15 Kombination agiert als Bindeglied für osteogene Zellen und regt die natürliche Produktion von knochenmorphogenetischen Proteinen und Wachstumsfaktoren an, was letztendlich in der Bildung neuer Knochen resultiert. Der Fokus des Einsatzes liegt auf dem Wirbelsäulenbereich.

Im OPS-Katalog ist im Kapitel 5-835 'Knochenersatz an der Wirbelsäule' die Behandlung mit peptid-verstärkten Knochentransplantaten nur bei xenogenen Transplantaten und dort auch nur als Inklusivum abgebildet. Diese Abbildung ist sowohl unter medizinischer als auch ökonomischer Perspektive für das hier zugrundeliegende Verfahren nicht sachgerecht.

Vorgeschlagen wird darum einerseits die Streichung des Hinweistextes in der Kodegruppe 5-835.e:

5-835.e Verwendung von xenogenem Knochentransplantat

STREICHEN: 'Inkl.: Verwendung eines peptidverstärkten Knochentransplantates'

Außerdem wird die Schaffung der OPS-Gruppe 5-835.f wie folgt vorgeschlagen:

5-835.f Verwendung eines peptidverstärkten Knochentransplantats

5-835.f0 xenogen

5-835.fx Sonstige

## 6. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags

### a. Problembeschreibung \*

Im Vergleich zu derzeit existierenden Knochenersatzmaterialien ist das vorgestellte, peptid-verstärkte Knochentransplantat das einzige Knochentransplantat, welches ein synthetisch hergestelltes Peptid (genannt P-15) mit einem anorganischen Knochenmineral (ABM) kombiniert und daher folgende Eigenschaften aufweist:

- Die ABM Struktur bietet die optimale Oberfläche für die irreversible, elektrostatische Bindung von P-15. ABM besteht aus Kalziumphosphat-Knochenmineral (Hydroxyapatit) und ermöglicht eine wirksame zellvermittelnde Resorption. ABM bietet somit ein ideales Gerüst für osteogenes Knochenwachstum.
- P-15 ist der aktive, neue und entscheidende Bestandteil für die klinischen Vorteile des Knochenersatzmaterials. Es ist ein synthetisch hergestelltes Peptid, bestehend aus 15 Aminosäuren, welches die zellbindende Sequenz des Typ-I-Human-Kollagens perfekt nachahmt. Das Proteinsegment ist als biologischer 'Schlüssel' verantwortlich für die osteogene Zellanbindung und Aktivierung über Integrin-Bindungsstellen, wodurch eine körpereigene Produktion von knochenmorphogenetischen Proteinen und Wachstumsfaktoren angeregt wird, welche die Bildung von natürlichem Knochen steuern.

Dieses spezielle Knochenersatzmaterial wird auf den blutenden Knochen platziert, wo das Umfeld reich an osteogenen Zellen ist. Sobald das Material implantiert wird, erhöht sich die Zellverbindungsmöglichkeit im Fusionsbereich, indem es die Anzahl an P-15 für die osteogenen Vorläuferzellen deutlich erhöht. Osteogene Zellen enthalten spezifische Integrins, die als Signalrezeptoren agieren und den Zellen eine Anbindung an das Peptid ermöglichen. Die Zellbindung zwischen P-15 und Integrins löst eine natürliche Signalwirkung an chemischen und mechanischen Informationen innerhalb der Zelle und der extrazellulären Matrix aus und fördert dadurch die Produktion von spezifischen Wachstumsfaktoren, Cytokinen und knochenmorphogenetischen Proteinen. Es entsteht eine Wirkungskette, die zur Knochenzellproliferation und einer verstärkten, natürlichen Heilung des Knochens mit anschließender Fusion führt.

In mehreren Studien wurde die Wirksamkeit des Verfahrens, bzw. der Peptidkomponente, im Vergleich zu anderen Knochenersatzmaterialien und autologen Knochentransplantaten belegt (siehe hierzu den Abschnitt 'Sonstiges').

Der zentrale und klinisch vorrangig bedeutende Bestandteil des neuen Knochenersatzmaterials, das Peptid, wird vollständig synthetisch hergestellt. Im Moment ist dieses Peptid nur in Kombination mit dem bereits erwähnten anorganischen Knochenmineral verfügbar. Es wird aktuell bereits an der Weiterentwicklung gearbeitet, um das Peptid mit anderen Arten von Materialien zu kombinieren.

Aktuell ist die Verwendung von peptidverstärktem Knochenersatzmaterial nur im Rahmen der OPS-Gruppe 5-835.e 'Verwendung von xenogenem Knochentransplantat' möglich und dort auch nur durch einen Inklusivhinweis. Die Problematik, d-h. die Unmöglichkeit zur sachgerechten Verschlüsselung des Verfahrens im OPS, besteht einerseits darin, dass die entscheidende, neue, klinisch und ökonomisch bedeutsame Komponente als reines Inklusivum abgebildet ist. Außerdem besteht auf Grundlage der aktuellen Kodierung keine Möglichkeit

für zukünftige Abbildungen im Zusammenhang mit nicht-xenogenen Materialien.

Ein separater OPS für die Verwendung des synthetischen Knochenersatzmaterials, wie in Abschnitt 5 vorgeschlagen, rechtfertigt sich durch folgende Aspekte:

- Der Faktor, von dem die klinischen und ökonomischen Implikationen ausgehen (das Peptid) steht bei der Verschlüsselung nicht im Vordergrund und ist somit nahezu intransparent – die entscheidende Komponente für die Wirkung des Knochenersatzmaterials sollte jedoch im Vordergrund stehen
- Durch die Subsumierung unter dem OPS für xenogene Knochentransplantate findet eine Vermischung von solchen Transplantaten, deren Wirkung ohne Peptidverstärkung entfaltet wird, und dem neuen Knochenersatzmaterial statt, wodurch eine eindeutige klinische Dokumentation unmöglich wird
- Eine Trennschärfe sollte auch unter ökonomischen Gesichtspunkten vorhanden sein, um (falls notwendig) getrennte Lösungen im DRG-System realisieren zu können – Hintergrund ist, dass das vorgestellte, neue Knochenersatzmaterial höhere Kosten beinhaltet als konventionelle Materialien
- Im Hinblick auf künftige Entwicklungen von Materialkombinationen ist eine Loslösung der Verschlüsselungsmöglichkeit der Peptidkomponente von den xenogenen Knochenersatzmaterialien und eine Öffnung für weitere Kombinationen notwendig

Aus diesem Grund wird die Änderung des OPS wie im Abschnitt 5 dargestellt vorgeschlagen.

Das eingesetzte Material ist CE zertifiziert, seit 2012 außerhalb klinischer Studien in Deutschland verfügbar und zeigt über diesen Zeitraum ein sehr gutes Sicherheitsprofil.

**b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? \***

Das Verfahren unter Einsatz der Peptidverstärkung wird stationär angewandt und betrifft daher das G-DRG-System. Der Anwendungsfokus liegt auf Operationen an der Wirbelsäule, bzw. Wirbelstabilisierungsverfahren. Die häufigsten betroffenen DRG-Gruppen sind I09\* und I10\*.

Jegliche Knochenersatzmaterialien müssen im Rahmen dieser DRGs mitfinanziert werden, da die Verwendung entsprechender OPS laut den G-DRG Definitionshandbüchern 2016 im Rahmen von Wirbelsäulenstabilisierungsoperationen keinen direkten Einfluss auf die DRG-Zuordnung hat. In den Kalkulationen der am häufigsten betroffenen DRGs sind Fälle mit dokumentierter Anwendung von nicht-autogenem Knochenersatzmaterial (also Prozedurenkodes 5-835.a\* bis 5-835.e\*) anteilig kaum vertreten (siehe Kalkulationen per G-DRG V2014\_2016 Report Browser HA).

Die Kosten dieser Fälle finden bei der DRG-Kalkulation entsprechend nahezu keine Berücksichtigung. Aufgrund der fehlenden sachgerechten Kodiermöglichkeit sind die Kosten des hier vorgestellten, neuen Verfahrens überhaupt noch nicht im DRG-System erfasst, geschweige denn kalkulatorisch berücksichtigt.

Die vorgeschlagenen Änderungen des OPS ermöglichen eine angemessene Abbildung der neuen Behandlungsform ab dem Jahr 2017. Bei Nachweis signifikanter, bislang unberücksichtigter Kosten (vgl. Abschnitt 7d) und einer ausreichend hohen Fallzahl wird nachgelagert eine sachgerechte DRG-Zuordnung durch das InEK möglich sein.

**c. Verbreitung des Verfahrens \***

- ☐ Standard
 ☒ Etabliert
 ☐ In der Evaluation  
☐ Experimentell
 ☐ Unbekannt

**d. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens \***

Bei der Implantation des neuen Knochentransplantats gilt es sowohl Materialkosten als auch Kosten für den Eingriff zu berücksichtigen.

Das synthetische Material in der ABM-P15-Kombination steht in unterschiedlichen Ausführungen mit

unterschiedlichen Charakteristika in der Handhabung zur Verfügung. Die Materialkosten für eine 1-2 Etagen-Fusion belaufen sich auf einen Betrag zwischen 750 und 1.200 Euro zzgl. MwSt. pro Patient. Kalkulatorisch handelt es sich um 'Implantate/Transplantate' (Kostenartengruppe 5 der DRG-Matrix).

Die Kosten und der Zeitaufwand für den Implantationsprozess (Personal, Infrastruktur, usw.) sind vergleichbar mit anderen Knochenersatzeingriffen an der Wirbelsäule. Übergeordnet betrachtet ist die Verwendung des Materials derzeit nicht kostendeckend möglich.

Betrachtet man beispielhaft eine 2-Etagen-Fusion mit Knochenersatzmaterial (5-835.\*), mit intervertebralem Cage (OPS 5-83b.71) sowie einer Stabilisierung mittels Schrauben-Stab-System (OPS 5-83b.51), so kommt primär die die DRG I09D zum Tragen. Der Erlös für diese DRG beträgt derzeit 10.754,00 € (G-DRG 2016, Basisfallwert 3.311,98 €). Laut G-DRG V2014/2016 Report Browser HA sind 2.209,91 € im Sachkostenbereich Implantate/Transplante und andere Materialien im OP ausgewiesen, die jedoch unter Verwendung der in diesem Antrag behandelten Methode nicht ausreicht. So werden zum Beispiel für den Einsatz bei posterolateralen Fusionen und Interbodyfusion durch eine Verwendung von peptid-verstärktem Knochentransplantat im Durchschnitt etwa 1.200 € Mehrkosten verursacht. Dies bedeutet eine Mehrbelastung von 1.200 € (zzgl. MwSt), da die Sachkosten insbesondere bei der 2-Etagenversorgung in aller Regel durch den Fixateur (z.B. Schrauben-Stab-System) und die Cages bereits aufgezehrt sind. Somit entstehen Zusatzkosten in Höhe von etwa 1.200 € pro Fall, die nicht durch diese DRG abgedeckt sind.

Ein anderes Beispiel ist die 1-Etagen-Fusion mittels intervertebralem Cage (OPS 5-83b.70), in welchen Knochenersatzmaterial (5-835.\*) eingespritzt wird und keine weiteren Stabilisierungssysteme verwendet werden. Hierbei erfolgt die Vergütung primär über die DRG I10C (5.319,04 €; G-DRG 2016, Basisfallwert 3.311,98€). Laut G-DRG V2014/2016 Report Browser HA belaufen sich die durchschnittlich kalkulierten Sachkosten für Implantate/Transplante und andere Materialien im OP auf 530,74 € für diese DRG, womit der Cage, das peptid-verstärkte Transplantat sowie weitere OP Materialien zu finanzieren wären.

Der finanzielle Verlust für die Kliniken, der sich aus diesem Ungleichgewicht von Kosten und DRG-Vergütung ergibt und zumindest mittelbar auch auf fehlende Kodiermöglichkeiten zurückzuführen ist, verhindert bislang eine häufigere Verwendung des Verfahrens.

#### e. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt \*

Wie die folgenden Fallzahlen der fallpauschalen-bezogenen Krankenhausstatistik 2014 (DESTATIS) aufzeigen, wurden Knochenersatzverfahren an der Wirbelsäule in den vergangenen Jahren in hohem Maße durchgeführt:

Transplantation von Spongiosa(spänen) oder kortikospongiösen Spänen (autogen)	26.187
Verwendung von Knochenersatzmaterial aus Kollagenfasern	2.598
Verwendung von keramischem Knochenersatzmaterial	8.180
Verwendung von humaner demineralisierter Knochenmatrix	3.331
Verwendung von allogenen Knochentransplantat	2.814
Verwendung von xenogenem Knochentransplantat	440
Sonstige	732

Das Verfahren unter Anwendung des vorgestellten Materials wird derzeit in etwa 15 deutschen Kliniken in einer noch begrenzten Zahl von Fällen eingesetzt.

Hinsichtlich des Potenzials der Methode wären in absehbarer Zukunft vierstellige Fallzahlen pro Jahr denkbar.



**f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) \***

Im Vergleich zu herkömmlichen synthetischen Knochenersatzmaterialien, zum Beispiel bei Verwendung von keramischem Knochenersatzmaterial (OPS 5-835.b), weist das ABM-P15-Knochentransplantat höhere Kosten für Krankenhäuser auf, die in erster Linie aus den erhöhten Produktionskosten rühren.

Die Kosten und der Zeitaufwand für den Implantationsprozess (Personal, Infrastruktur, usw.) sind vergleichbar mit anderen, allogenen und synthetischen Knochenersatzeingriffen an der Wirbelsäule.

Eine Ausnahme stellt die Fusion mittels autologer Spongiosa dar, bei der ein zusätzlicher Eingriff zur Entnahme des Knochenspins am Beckenkamm erforderlich ist, der mit zusätzlicher OP-Zeit sowie daraus korrespondierenden Kosten verbunden ist.

Die am häufigsten betroffenen DRGs berücksichtigen kaum herkömmliche Knochenersatzmaterialien. Die Mehrkosten der neuen Methode im Vergleich zu diesen DRGs liegen daher mindestens in Höhe des Materialpreises des eingesetzten Produkts (vgl. Abschnitt 7d).

Diese Mehrkosten werden sich in absehbarer Zeit nicht reduzieren, da die neue Methode nicht mit herkömmlichen Knochenersatzmaterialien vergleichbar und keine Kostenreduktion zu erwarten ist.

Um eine differenzierte Kostenkalkulation, auch vor dem Hintergrund künftiger Entwicklungen auf der Basis der Peptidverstärkung zu ermöglichen und Informationen über die Verwendung dieser Art von Knochenersatzmaterial zu gewinnen, wird die Einführung eines neuen Prozedurenkodes vorgeschlagen, der die Behandlung mit dem peptid-verstärkten, synthetischen Knochentransplantat adäquat abbildet.

Die Mehrkosten rechtfertigen sich durch die klinische Wirksamkeit und die überzeugenden Ergebnisse der aktuellen Studienlage. Kernelemente dessen sind:

- 1) Die ABM-Komponente im Zusammenspiel mit dem P15-Peptid erhöht die Zellviabilität und stimuliert die frühe Knochenbildung bei einer deutlich höheren Rate im Vergleich zu unbehandeltem, anorganischem Knochenmaterial (Hydroxylapatit) (2, 3, 4).
- 2) Die ABM-P15-Kombination ist zwischenzeitlich in einer Vielzahl von Fällen mit Anwendung im Bereich der spinalen, traumatischen, orthopädischen und parodontalen Indikationen eingesetzt worden mit Ergebnissen, die denen von anderen anorganischen Materialien (5) und Allografts (6) überlegen sind.
- 3) Autogener Knochenersatz (körpereigenes Material des Patienten) beinhaltet alle wichtigen Bestandteile für ein erfolgreiches Knochenwachstum und wird darum als Goldstandard gesehen, mit dem alle anderen Arten von Knochenersatz verglichen werden. Die Gewinnung von autogenem Knochenersatz benötigt Zeit während der Operation und – wenn aus dem Beckenkamm gewonnen – ist mit einer hohen Morbiditätsrate an der Spenderlokalisation assoziiert. Die einzigartige ABM-P15-Kombination hat sich als statistisch signifikant überlegen erwiesen wenn sie bei Operationen an lumbalen Lokalisationen (randomisiert-kontrollierte Studie, 7) und an der Halswirbelsäule (8) mit autogenem Knochenersatz verglichen wird.

Quellen dieser Aussagen:

- (1) Hanks T, Atkinson BL. Comparison of cell viability on anorganic bone matrix with or without P-15 cell binding peptide. *Biomaterials*. 2004 Aug;25(19):4831-6.
- (2) Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Kessler P, Srou S, Wiltfang J, Andreas Schlegel K. Bioactivation of an anorganic bone matrix by P-15 peptide for the promotion of early bone formation. *Biomaterials*. 2005 Oct;26(28):5648-57. Epub 2005 Apr 18.
- (3) Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Srou S, Wiltfang J, Neukam FW, Schlegel KA.

Enhanced bone regeneration with a synthetic cell-binding peptide--in vivo results. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Apr 8;329(2):789-95.

(4) Lindley EM, Guerra FA, Krauser JT, Matos SM, Burger EL, Patel VV. Small peptide (P-15) bone substitute efficacy in a rabbit cancellous bone model. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2010 Aug;94(2):463-8.

(5) Yukna RA, Krauser JT, Callan DP, Evans GH, Cruz R, Martin M. Multi-center clinical evaluation of combination anorganic bovine bone-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell-binding peptide (P-15) and ABM in human periodontal osseous defects: 6-month results. J Periodontol. 2000 Nov;71(11):1671-9.

(6) Yukna RA, Callan DP, Krauser JT, Evans GH, Aichelmann-Reidy ME, Moore K, Cruz R, Scott JB. Multi-center clinical evaluation of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. 6-month results. J Periodontol. 1998 Jun;69(6):655-63.

(7) Arnold PM, Sasso RC, Janssen ME, Fehlings MG, Smucker JD, Vaccaro AR, Heary RF, Patel AI, Goulet B, Kalfas IH, Kopjar B. Efficacy of a Novel Synthetic Peptide (P-15) in Anterior Cervical Arthrodesis: A Randomized, Controlled, Multi-Center Study with 24-month Follow-up. In review.

(8) Lauweryns P, Raskin Y. Prospective analysis of a new bone graft in lumbar interbody fusion: results of a 2- year prospective clinical and radiological study. Int J Spine Surg. 2015 Feb 3;9.

Weitere Literatur ist im Abschnitt 'Sonstiges' zu finden.

**g. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? \***

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

Nicht relevant

**7. Sonstiges**

(z.B. Kommentare, Anregungen)

**Klinische Evidenz**

Im Vergleich zur Behandlung mit autologem Transplantat ('Gold-Standard') bei einer Diskektomie und Fusion im zervikalen Bereich mit anteriorem Zugang werden bessere klinische Outcomes erzielt:

- Arnold PM, Sasso RC, Janssen ME, Fehlings MG, Smucker JD, Vaccaro AR, Heary RF, Patel AI, Goulet B, Kalfas IH, Kopjar B. Efficacy of a Novel Synthetic Peptide (P-15) in Anterior Cervical Arthrodesis: A Randomized, Controlled, Multi-Center Study with 24-month Follow-up. In review.
- Fehlings MG, Janssen M, Sasso R. P-15 Bone Putty – A Novel Bone Graft Substitute for Use in Cervical Spinal Fusion: Early Results of A Multi-Center Randomized Controlled Trial with Independent Outcomes Assessment. AANS/CNS Section on Disorders of the Spine and Peripheral Nerves, February 27 – March 1, 2008, Orlando, FL, Poster No. 348.
- Patel A, Sasso R, Fehlings M. P-15 Bone Putty in Cervical Spinal Fusion for Degenerative Disk Disease: Intermediate Results of Randomized Controlled Trial SpineWeek 2008, May 26-31, 2008, Geneva, Switzerland, Poster No. P49.
- Patel A, Sasso RC, Janssen ME. iFACTOR™ Bone Graft -- a novel bone graft substitute for use in cervical spinal fusion. Early results of an FDA IDE multi-center randomized controlled trial with independent outcomes assessments. 25th Annual Meeting of the Cervical Spine Research Society – European Section, June 10-13, 2009, Uppsala, Sweden, Poster No. P6.

Das Verfahren ist bei der Unterstützung der Bildung von Überbrückungsknochen innerhalb von Cages bei posteriorer Lendenwirbelfusion (PLIF) der Behandlung mit autologem Knochen statistisch signifikant



überlegen:

- Lauweryns P, Raskin Y. Prospective analysis of a new bone graft in lumbar interbody fusion: results of a 2-year prospective clinical and radiological study. Int J Spine Surg. 2015 Feb 3;9.

Es zeigt sich eine hohe Fusionsrate und klinische Verbesserungen, vergleichbar mit ALIF unter der Verwendung von autogenem Transplantat oder morphogenetischen Knochenproteinen (BMP), aber mit einem überlegenen Sicherheitsprofil und geringeren Kosten:

- Mobbs RJ, Maharaj M, Rao PJ. Clinical outcomes and fusion rates following anterior lumbar interbody fusion with bone graft substitute i-FACTOR, an anorganic bone matrix/P-15 composite. J Neurosurg Spine. 2014 Dec;21(6):867-76.
- Mobbs RJ. Prospective Analysis of Graft Options for Anterior Lumbar Interbody Fusion (ALIF): Fusion and Complication Rates. Spine Society of Australia. Melbourne, 2011.

Das synthetische Peptid bietet ein hohes Maß an Knochenkonsolidierung bei schwierigen Fehlheilungen oder verzögerten Heilungen von Röhrenknochen:

- Gomar F, Orozco R, Villar JL, Arrizabalaga F. P-15 small peptide bone graft substitute in the treatment of non-unions and delayed union. A pilot clinical trial. Int Orthop. 2007 Feb;31(1):93-9. Epub 2006 Jun 8.

Das synthetische Peptid ermöglicht eine höhere Fusionsrate bei transforaminaler Lendenwirbelfusionen im Vergleich zu Actifuse® und Vitoss®:

- Berg AJ, Tanel JA, Jensen CD, Hernandez M, Bhatia C, Reddy GR, Friesem T. Transforminal Lumbar Interbody Fusion Rates with Actifuse®, i-FACTOR™ and Vitoss® BA Synthetic Bone Grafts. Accepted as poster, ISASS-14 April 2014, and 15th EFORT Congress in London, June 2014.

Das synthetische Peptid bietet zuverlässige Fusion bei zervikaler Spondylodese (80% fusioniert und 17% zunehmende Versteifung beim FollowUp 26 Wochen nach der OP):

- Berg AJ, Tanel JA, Jensen CD, Hernandez M, Bhatia C, Reddy GR, Friesem T. Cervical Interbody Fusion Rates with i-FACTOR™ Peptide Enhanced Bone Graft. Accepted as poster, ISASS-14 April 2014, and 15th EFORT Congress in London, June 2014

Das synthetische Peptid zeigt eine höhere Defektfüllung im Vergleich zum lyophilisierten Knochenallotransplantat und der offenen Kürettage (Open-Flap-Débridement) in parodontalen Knochendefekten:

- Yukna RA, Callan DP, Krauser JT, Evans GH, Aichelmann-Reidy ME, Moore K, Cruz R, Scott JB. Multi-center clinical evaluation of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects. 6-month results. J Periodontol. 1998 Jun;69(6):655-63.

Das synthetische Peptid zeigt größere Defektfüllung und überlegene klinische Ergebnisse im Vergleich zur anorganischen Hydroxyapatit-Knochenmatrix bei parodontalen Knochendefekten:

- Yukna RA, Krauser JT, Callan DP, Evans GH, Cruz R, Martin M. Multi-center clinical evaluation of combination anorganic bovine bone-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell-binding peptide (P-15) and ABM in human periodontal osseous defects: 6-month results. J Periodontol. 2000 Nov;71(11):1671-9.

Das synthetische Peptid ist beim drei Jahres-Follow-Up wirksam bei der langfristigen Behandlung intraossärer Defekte:

- Yukna RA, Grauser JT, Callan DP, Evans GH, Cruz R, Martin M. Thirty-six month follow-up of 25 patients treated with combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell-binding peptide (P-15) bone replacement grafts in human infrabony defects. J Periodontol. 2002 Jan;73(1):123-128.

Das synthetische Peptid ermöglicht deutlich bessere klinische Ergebnisse im Vergleich zur offenen Kürettage (Open-Flap-Débridement):

- Kasaj A, Röhrig B, Reichert C, Willershausen B. Clinical evaluation of anorganic bovine-derived

hydroxyapatite matrix/cell-binding peptide (P-15) in the treatment of human infrabony defects. Clin Ora Invest 2008 Sep;12(3):241-247.

#### Nachweis des Wirkmechanismus

Das synthetische Peptid bindet sich an die anorganische Knochenmatrix und stellt das Knochenwachstum an der beabsichtigten Lokalisation sicher:

- Hole BB, Schwarz JA, Gilbert JL, Atkinson BL. A study of biologically active peptide sequences (P-15) on the surface of an ABM scaffold (PepGen P-15) using AFM and FTIR. J Biomed Mater Res A. 2005 Sep 15;74(4):712-21.
- Qian JJ, Bhatnagar RS. Enhanced cell attachment to anorganic bone mineral in the presence of a synthetic peptide related to collagen. J Biomed Mater Res. 1996 Aug;31(4):545-54.

Das synthetische Peptid führt zur Differenzierung von Stammzellen in lebensfähige, osteogene Zellen:

- Turhani D, Weissenböck M, Watzinger E, Yerit K, Cviki B, Ewers R, Thurnher D. In vitro study of adherent mandibular osteoblast-like cells on carrier materials. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005 Jul;34(5):543-50. Epub 2005 Jan 26.
- Hennessy KM, Pollet BE, Clem WC, Phipps MC, Sawyer AA, Culpepper BK, Bellis SL. The effect of collagen I mimetic peptides on mesenchymal stem cell adhesion and differentiation, and on bone formation at hydroxyapatite surfaces. Biomaterials. 2009 Apr;30(10):1898-909.
- Yang XB, Bhatnagar RS, Li S, Oreffo RO. Biomimetic collagen scaffolds for human bone cell growth and differentiation. Tissue Eng. 2004 Jul-Aug;10(7-8):1148-59.

Das synthetische Peptid steigert die Zahl angebundener lebensfähiger, osteogener Zellen:

- Design of biomimetic habitats for tissue engineering with P-15, a synthetic peptide analogue of collagen. Bhatnagar RS, Qian JJ, Wedrychowska A, Sadeghi M, Wu YM, Smith N. Tissue Eng. 1999 Feb;5(1):53-65.
- Qian JJ, Bhatnagar RS. Enhanced cell attachment to anorganic bone mineral in the presence of a synthetic peptide related to collagen. J Biomed Mater Res. 1996 Aug;31(4):545-54.
- Turhani D, Weissenböck M, Watzinger E, Yerit K, Cviki B, Ewers R, Thurnher D. In vitro study of adherent mandibular osteoblast-like cells on carrier materials. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005 Jul;34(5):543-50. Epub 2005 Jan 26.
- Turhani D, Item C, Thurnher D, Kapral D, Cviki B, Weissenböck M, Yerit K, Erovic B, Moser D, Watzinger F, Ewers R, Lauer G. [Evidence of osteocalcin expression in osteoblast cells of mandibular origin growing on biomaterials with RT-PCR and SDS-PAGE/Western blotting]. Mund Kiefer Gesichtschir. 2003 Sep;7(5):294-300. Epub 2003 Sep 12. German.
- Bhatnagar RS, Qian JJ, Wedrychowska A, Sadeghi M, Wu YM, Smith N. Design of biomimetic habitats for tissue engineering with P-15, a synthetic peptide analogue of collagen. Tissue Eng. 1999 Feb;5(1):53-65.

Das synthetische Peptid führt zur natürlichen Produktion von alkalischer Phosphatase und knochenbildendem Protein (bone morphogenetic protein, BMP), was zu frühzeitiger Knochenbildung führt:

- Nguyen H, Qian JJ, Bhatnagar RS, Li S. Enhanced cell attachment and osteoblastic activity by P-15 peptide-coated matrix in hydrogels. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Nov 7;311(1):179-86.
- Yang XB, Bhatnagar RS, Li S, Oreffo RO. Biomimetic collagen scaffolds for human bone cell growth and differentiation. Tissue Eng. 2004 Jul-Aug;10(7-8):1148-59.
- Hennessy KM, Pollet BE, Clem WC, Phipps MC, Sawyer AA, Culpepper BK, Bellis SL. The effect of collagen I mimetic peptides on mesenchymal stem cell adhesion and differentiation, and on bone formation at hydroxyapatite surfaces. Biomaterials. 2009 Apr;30(10):1898-909.

Das synthetische Peptid führt im Vergleich zu anderem Knochenersatzmaterial zu höherer Expression von alkalischer Phosphatase (einem frühen Marker von Zellproliferation):

- Growth and proliferation of human osteoblasts on different bone graft substitutes: an in-vitro study. Kübler A, Neugebauer J, Oh JH, Scheer M, Zöller JE. Implant Dentistry. 2004 June : 13(2) :171-9

Das synthetische Peptid beschleunigt die Anbindung, Verbreitung und Ausrichtung von primären Knochenmark-Stroma-Zellen, sowie die Bereitstellung von biomimetischen Mikro-Umgebungen für Osteoblasten, die zur Knochenbildung führen:

- Yang XB, Bhatnagar RS, Li S, Oreffo RO. Biomimetic collagen scaffolds for human bone cell growth and differentiation. Tissue Eng. 2004 Jul-Aug;10(7-8):1148-59.
- Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Kessler P, Srouf S, Wiltfang J, Andreas Schlegel K. Bioactivation of an anorganic bone matrix by P-15 peptide for the promotion of early bone formation. Biomaterials. 2005 Oct;26(28):5648-57. Epub 2005 Apr 18.

Das synthetische Peptid stimuliert die frühe Knochenbildung mit einer signifikant höheren Rate als unbehandelter anorganischer Knochen (Hydroxylapatit):

- Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Kessler P, Srouf S, Wiltfang J, Andreas Schlegel K. Bioactivation of an anorganic bone matrix by P-15 peptide for the promotion of early bone formation. Biomaterials. 2005 Oct;26(28):5648-57. Epub 2005 Apr 18.
- Thorwarth M, Schultze-Mosgau S, Wehrhan F, Srouf S, Wiltfang J, Neukam FW, Schlegel KA. Enhanced bone regeneration with a synthetic cell-binding peptide--in vivo results. Biochem Biophys Res Commun. 2005 Apr 8;329(2):789-95.
- Lindley EM, Guerra FA, Krauser JT, Matos SM, Burger EL, Patel VV. Small peptide (P-15) bone substitute efficacy in a rabbit cancellous bone model. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2010 Aug;94(2):463-8.

Das synthetische Peptid führt im Vergleich zu unbehandeltem, anorganischen Knochen (Hydroxylapatit) und demineralisiertem Knochenallotransplantat zu verbesserter Zellviabilität:

- Hanks T, Atkinson BL. Comparison of cell viability on anorganic bone matrix with or without P-15 cell binding peptide. Biomaterials. 2004 Aug;25(19):4831-6.