

# Bone graft substitutes for the treatment of traumatic fractures of the extremities

## 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

Anja Hagen<sup>1</sup>  
Vitali Gorennoi<sup>1</sup>  
Matthias P.  
Schönermark<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute for Epidemiology,  
Social Medicine and Health  
Systems Research, Hannover  
Medical School, Hannover,  
Germany

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.

**Keywords:** academic review, accident, accuracy study, assessment, blinded, blinded study, blinded trial, blinding, bone and bones, bone fracture, bone graft, bone substitutes, bone substitutes/economics, bone substitutes/therapeutic use, bone transplantation, CCT, clinical study, clinical trial, clinical trials as topic, controlled clinical study, controlled clinical trial, controlled clinical trials as topic, cost analysis, cost control, cost effectiveness, cost minimisation, cost minimization, cost reduction, cost-benefit analysis, cost-cutting, cost-effectiveness, costs, costs and cost analysis, cross-over studies, CT, decision making, EBM, economic aspect, economic model, economics, economics, medical, effectiveness, efficiency, ethics, evaluation, evaluation studies as topic, evaluation study, evidence based medicine, evidence-based medicine, fracture, fractures, bone, health, health economic study, health economics, health funding, health policy, health technology assessment, HTA, HTA report, HTA-report, humans, judgment, medical assessment, medical costs, medical economics, medical efficacy, medical evaluation, medical laboratory science, medical technology, meta analysis, meta-analysis, meta-analysis as topic, models, economic, multicenter studies as topic, multicenter study, peer review, pharmacoeconomics, placebo, placebo effect, placebos, prospective studies, random, random allocation, randomisation, randomised clinical study, randomised clinical trial, randomised controlled trial, randomised study, randomised trial, randomization, randomized clinical study, randomized clinical trial, randomized controlled trial, randomized controlled trials as topic, randomized study, randomized trial, RCT, report, research article, research-article, review, review literature, review literature as topic, risk assessment, sensitivity, sensitivity and specificity, sickness costs, social economic factor, socioeconomic factor, socioeconomic factors, socioeconomic, specificity, systematic review, TA, technical report, technology, technology assessment, technology assessment, biomedical, technology evaluation, traumatology, validation studies as topic, validation study

## 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 (xenogeneus) 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 lat-

ters 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 nonunions. 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 nonunions 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.

**Corresponding author:**

Anja Hagen  
Institute for Epidemiology, Social Medicine and Health Systems Research, Hannover Medical School,  
Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Germany, Phone:  
+49 (0)511/532-9344  
hagen.anja@mh-hannover.de

**Please cite as**

Hagen A, Gorennoi V, Schönermark MP. Bone graft substitutes for the treatment of traumatic fractures of the extremities. *GMS Health Technol Assess.* 2012;8:Doc04.

DOI: 10.3205/hta000102, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001029

**This article is freely available from**

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2012-8/hta000102.shtml>

**Published:** 2012-06-14

**The complete HTA Report in German language can be found online at:** [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta281\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta281_bericht_de.pdf)

**Copyright**

©2012 Hagen et al. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.en>). You are free: to Share – to copy, distribute and transmit the work, provided the original author and source are credited.

# Knochenersatzmaterialien zur Behandlung von traumatischen Frakturen der Extremitäten

## 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

Anja Hagen<sup>1</sup>  
Vitali Gorennoi<sup>1</sup>  
Matthias P.  
Schönermark<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abteilung für Epidemiologie,  
Sozialmedizin und  
Gesundheitssystemforschung,  
Medizinische Hochschule  
Hannover, Hannover,  
Deutschland

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.

**Schlüsselwörter:** akademische Übersicht, akademisches Review, ärztliche Ökonomie, Bericht, Beurteilung, Bewertung, Bruch, CCT, CT, EBM, Effektivität, Effizienz, Entscheidungsfindung, Ethik, Evaluationsstudien, evidenzbasierte Medizin, Forschungsartikel, Fraktur, Frakturen, Knochen-, Genauigkeitsstudie, Gesundheit, Gesundheitsfinanzierung, Gesundheitsökonomie, gesundheitsökonomische Studie, Gesundheitspolitik, gutachtenbasierte Medizin, Health Technology Assessment, HTA, HTA Bericht, HTA-Bericht, klinische Studien, Knochen, Knochenbruch, Knochenersatzmaterialien, Knochenersatzmittel, Knochenfraktur, Knochentransplantat, Knochentransplantation, kontrollierte klinische Studien, Kosten, Kostenanalyse, Kostendämpfung, Kosteneffektivität, Kosten-Effektivität, Kostenkontrolle, Kostenminimierung, Kosten-Nutzen-Analyse, Kostenreduktion, Kostensenkung, Krankheitskosten, medizinische Beurteilung, medizinische Bewertung, medizinische Evaluation, medizinische Kosten, medizinische Technologie, medizinische Wirksamkeit, Mensch, Metaanalyse, Meta-Analyse, Modelle, ökonomische, multizentrische Studien, Ökonomie, ökonomischer Aspekt, ökonomisches Modell, Peer Review, Pharmaökonomie, Placebo, Plazebo, Plazeboeffekt, prospektive Studien, randomisierte klinische Studie, randomisierte kontrollierte Studien, randomisierte Studie, Randomisierung, RCT, Risikoabschätzung, Sensitivität, Sozialökonomie, sozialökonomische Faktoren, sozialökonomischer Faktor, sozioökonomischer Faktor, Spezifität, systematische Übersicht, systematisches Review, TA, Technikfolgen-Abschätzung, biomedizinische, technischer Bericht, Technologie, Technologie, medizinische, Technologiebeurteilung, Technologiebewertung, Technologieevaluation, Technology Assessment, Traumatologie, Übersichtsarbeit, Übersichtsliteratur, Validierungsstudien, verblindet, Verblindung, Wirksamkeit, wirtschaftlicher Aspekt, Zufall



## 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 Frakturbe-

handlungen 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 Knochentransplantat 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 Patientenausgangskarakteristika 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 Unter-

schiede 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.

### Korrespondenzadresse:

Anja Hagen  
Abteilung für Epidemiologie, Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover, Deutschland, Tel.: +49 (0)511/532-9344  
hagen.anja@mh-hannover.de

### Bitte zitieren als

Hagen A, Gorenovi V, Schönemark MP. Bone graft substitutes for the treatment of traumatic fractures of the extremities. *GMS Health Technol Assess.* 2012;8:Doc04.

DOI: 10.3205/hta000102, URN: urn:nbn:de:0183-hta0001029

### Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2012-8/hta000102.shtml>

Veröffentlicht: 14.06.2012

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

[http://portal.dimdi.de/de/hta/hta\\_berichte/hta281\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta281_bericht_de.pdf)

**Copyright**

©2012 Hagen et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.