

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

BMP-2 in der Therapie der Pseudarthrose langer Röhrenknochen
– erste klinische Anwendungen

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Tom Hellriegel
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. G. Schmidmaier

2. Priv.-Doz. Dr. med. F. Kandziora

3. Prof. Dr. A. Nüssler

Datum der Promotion: 29.01.2010

Für Norbert und Martina Hellriegel

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Die Pseudarthrose	6
1.2	Therapie der Pseudarthrose	8
1.3	Wachstumsfaktoren und Knochenheilung	9
1.4	Bone Morphogenetic Protein 2	10
1.4.1	Herstellung von BMP-2	10
1.4.2	Wirkungsweise	11
1.4.3	Trägermaterialien	11
1.4.4	Unerwünschte Wirkungen	12
1.4.5	BMP-2 und Pseudarthrose	12
1.5	Fragestellung	14
2	Patienten, Material und Methoden	15
2.1	Patienten	15
2.1.1	Einschlusskriterien	15
2.1.2	Ausschlusskriterien	15
2.1.3	Zusammensetzung des Patientenkollektives	15
2.2	Material und Methoden	18
2.2.1	Das Medikament rhBMP-2 und dessen Applikation	18
2.2.2	Standardtherapie der Pseudarthrose	21
2.2.3	Nachuntersuchung	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Follow-Up	23
3.2	Radiologische Konsolidierung	24
3.3	Freigabe der Vollbelastung	25
3.4	Sicherheit und Komplikationen	26
3.5	Fallbeschreibungen	27
3.5.1	Tibia	27

3.5.2	Femur	29
3.5.3	Humerus	34
3.5.4	Unterarm	36
4	Diskussion	38
5	Zusammenfassung	44
6	Literaturverzeichnis	45
7	Anhang	50
7.1	Curriculum vitae	50
7.2	Danksagung	52
7.3	Eidesstattliche Erklärung	53

1 Einleitung

Die Pseudarthrose ist eine schwerwiegende Komplikation der Frakturheilung. Sie geht einher mit einem prolongierten Krankheitsverlauf, der oft mehrfache Krankenhausaufenthalte und Operationen notwendig macht. Somit stellt sie neben der offensichtlichen Belastung für den Patienten auch ein sozioökonomisches Problem dar. Ein innovatives Verfahren zur Behandlung der Pseudarthrose ist der Einsatz des rekombinanten Wachstumsfaktors BMP-2, dessen Anwendung am Patienten im Folgenden beobachtet wurde.

1.1 Die Pseudarthrose

Bleibt die knöcherne Heilung einer Fraktur in einem Zeitraum von 4 bis 6 Monaten nach dem Frakturereignis aus, so liegt eine verzögerte Frakturheilung oder „delayed union“ vor. Kommt eine Fraktur 6 bis 8 Monate nach dem Frakturereignis nicht zur Ausheilung, so handelt es sich um eine Pseudarthrose, die auch als Falschgelenk oder „non-union“ bezeichnet wird.

Die Häufigkeit der Pseudarthroseausbildung nach Fraktur wird je nach Frakturform und Weichteilschaden mit 4-10% angegeben [1-3].

Morphologisch lassen sich hypertrophe von atrophen Pseudarthroseformen unterscheiden (Abb. 1).



**Abb. 1: Exemplarische Röntgenbilder von Studienteilnehmern,
a) hypertrophe und b) atrophe Pseudarthrose**

Bei der hypertrophen Form findet sich ein überschießendes, nichtdurchbauendes Reparationsgewebe. Radiologisch wird die hypertrophe Pseudarthrose auch als elefantenfußförmig beschrieben. Im Röntgenbild findet sich ein Pseudarthrosespalt mit reaktiver Sklerosierung des umgebenden Knochens. In der atropen Variante ist das Reparationsgewebe dagegen nur gering ausgeprägt [4, 5].

Die hypertrophe Pseudarthrose ist zumeist mechanisch bedingt. Als eine der wesentlichen Ursachen für die hypertrophe Pseudarthrosebildung gilt eine zu große Mobilität der Fragmentenden zueinander. Dabei reißt der aus Kallus geformte Geflechtkochen durch übermäßige Bewegung immer wieder ein und die knöcherne Überbrückung des Frakturspaltes kommt nicht zustande. Die erhöhte Beweglichkeit der kommunizierenden Fraktarenden kann dabei durch eine ungenügende Stabilisierung oder durch eine verfrühte beziehungsweise übermäßige Belastung sowie durch Weichteilinterposition bedingt sein [6].

Unterdessen wird als mögliche Ursache der atropen Pseudarthrosen eine biologische Störung des Heilungsprozesses diskutiert. Es können eine mangelnde Gefäßeinsprossung oder ausgeprägte Weichteilschäden mit anschließend verzögerter Wundheilung ursächlich an der Ausbildung der atropen Pseudarthroseform beteiligt sein. Auch systemische Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder die periphere arterielle Verschlusskrankheit begünstigen das Auftreten der Pseudarthrose [7]. Im

Rattenmodell konnte gezeigt werden, dass die Entfernung des frakturhaften Periosts und Knochenmarkes reproduzierbar zur atrophischen Pseudarthrosebildung führen [8]. Eine Verletzung von Periost und markbildender Substanz kann auch den menschlichen Knochenheilungsprozess negativ beeinflussen.

Weitere Faktoren, die die Ausprägung eines Falschgelenkes beeinflussen, sind die Frakturform mit Anzahl der Fragmente, das Vorliegen einer offenen Fraktur und das Auftreten einer Wundinfektion.

Beide Pseudarthroseformen beeinträchtigen die Lebensqualität. Die betroffenen Patienten können durch Schmerzen, Funktionseinschränkungen und die Abnahme ihrer Leistungsfähigkeit in Beruf und Freizeit über einen langen Zeitraum stark eingeschränkt sein.

Ferner entstehen durch die lange Erkrankungsdauer dem Gesundheitssystem beträchtliche Kosten [9].

1.2 Therapie der Pseudarthrose

Die Therapie richtet sich nach der Pseudarthroseform.

Wird bei der hypertrophen Pseudarthrose mangelnde Stabilität als ursächlich angesehen, so muss die Therapie in einer Verbesserung der mechanischen Rahmenbedingung bestehen. Häufig wird ein Verfahrenswechsel der osteosynthetischen Versorgung durchgeführt. An den langen Röhrenknochen kommen beispielsweise winkelstabile Platten, Marknägel oder Ringfixateure zur Anwendung [10]. Wurde die Fraktur primär mit einem statisch verriegelten Marknagel versorgt, so kann bei ausbleibender Knochenbruchheilung der statische Verriegelungsbolzen entfernt und durch die Dynamisierung ein erneuter Reiz zur Knochenheilung gesetzt werden.

Bei der atrophischen Pseudarthroseform ist ein gründliches Debridement des avitalen Gewebes von Bedeutung. Ebenfalls ist bei der atrophischen Pseudarthrose eine stabile Osteosynthese wichtig. Besteht nach Debridement des atrophischen Gewebes eine ausgeprägte Defektzone, so kann diese mittels der Distractionsosteogenese überbrückt werden. Um zusätzlichen Wachstumsreiz zu geben, wird die angefrischte Frakturzone biologisch stimuliert und der Frakturspalt mit autologer Spongiosa angereichert. Die autologe Spongiosa gilt derzeit als der Goldstandard bei der Behandlung von Knochendefekten. Deren Entnahme erfolgt häufig aus dem ipsilateralen Beckenkamm.

Vorteile der körpereigenen Spongiosa sind unter anderem die Osteoinduktivität und die Histokompatibilität ohne Risiken für das Auftreten einer Autoimmunreaktion [11]. Für die Entnahmestelle gelten dabei die üblichen Operationsrisiken und Komplikationen wie zum Beispiel Blutverlust, Schmerz oder Wundinfektion bis hin zur Fraktur des Os Ilium [12]. Darüber hinaus ist die Menge an zur Verfügung stehender Spongiosa limitiert. In der Literatur werden nach Behandlung der Pseudarthrose mit autologer Spongiosa Heilungsraten von 60 bis 85 Prozent beschrieben [1, 13]. Unter Berücksichtigung der Erkrankungsdauer, der Morbidität durch die Spongiosaentnahme und der limitierten Erfolgsaussichten der bisherigen Pseudarthrosetherapie rücken alternative Behandlungskonzepte in den Fokus der medizinischen Forschung. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Therapie mit Wachstumsfaktoren.

1.3 Wachstumsfaktoren und Knochenheilung

Ein Knochenbruch heilt nicht durch Ausbildung von Narbengewebe, sondern durch neu wachsenden Knochen. Hierbei wird die embryonale Knochenentwicklung nachvollzogen [14].

Auf die verschiedenen Phasen der Frakturheilung nehmen Wachstumsfaktoren Einfluss. Urist konnte bereits 1965 zeigen, dass demineralisierte Knochenmatrix die Fähigkeit besitzt, nach Implantation im intramuskulären Gewebe Knochenneubildung zu induzieren [15]. Dieses Phänomen schrieb er einem Protein zu, das er Bone Morphogenetic Protein (BMP) nannte [16]. In den späten 80er Jahren stellte sich dann heraus, dass nicht nur ein Protein die Eigenschaft der Osteoinduktion besitzt [17-19]. Vielmehr handelt es sich um eine ganze Gruppe von Proteinen, von denen bis heute mehr als 18 identifiziert wurden. Die BMPs lassen sich als Untergruppe der Transforming Growth Factor Beta (TGF- β) Superfamilie zuordnen [19-22]. Neben den BMPs gehören auch die TGF- β 1-3, Aktivine, Inhibine und die Müllersche Inhibitorische Substanz zur TGF- β Superfamilie [23]. Die BMPs werden wiederum in Subgruppen aufgeteilt [22, 24]. Sie regeln die embryonale Knorpel- und Knochenentwicklung, die Knochenheilung und die Reparation anderen muskuloskeletalen Gewebes [14, 23, 25, 26]. BMP-2 und BMP-7 sind die bisher am besten untersuchten Subtypen aus der Gruppe der Bone Morphogenetic Proteins. Sie weisen eine hohe Osteoinduktivität auf und sind bisher die einzigen Wachstumsfaktoren, die für die klinische Anwendung am

Stütz- und Bewegungsapparat zugelassen sind [20, 27, 28]. Für BMP-2 konnte in einer großen kontrollierten, randomisierten Studie gezeigt werden, dass es einen günstigen Effekt in der Therapie der offenen Unterschenkelschaftfrakturen im Vergleich mit der Standardtherapie aufweist [29]. Im Ergebnis waren die Knochen- und Wundheilungsdauer verkürzt und die Zahl der Folgeeingriffe und Wundinfekte geringer.

1.4 Bone Morphogenetic Protein 2

BMP-2 ist ein dimeres, über eine Disulfidbrücke verbundenes Peptid mit multifaktorieller Aktivität [30, 31].

Neben seinem Einfluss auf die Knochenformation spielt BMP auch bei der Entwicklung anderer Organsysteme eine wichtige Rolle, die bisher nur in geringem Maße erforscht ist. Beispielhaft seien die Amnion-, Chorion-, und Herzentwicklung [32], sowie die Anordnung der embryonalen Astroglia genannt [33].

1.4.1 Herstellung von BMP-2

BMPs wurden von der Zeit ihrer Entdeckung bis Ende der 80er Jahre sowohl aus Tierknochen als auch aus humanen Knochen extrahiert. Zur Gewinnung kleinster Mengen des Wachstumsfaktors waren oft mehrere Kilogramm Knochen nötig [34].

Johnson setzte humanes BMP (hBMP) aus Spenderknochen zwischen 1988 und 1990 zur Therapie von humanen Tibia- und Femurpseudarthrosen ein [35-37]. Diese ersten klinischen Anwendungsversuche von hBMP zeigten positive Ergebnisse und es konnte eine Knochenheilung beobachtet werden. Jedoch wurde auf Grund der wachsenden Kenntnis der Immunogenität von Alloimplantaten sowie der potentiellen Gefahr der Übertragung von Infektionskrankheiten von der weiteren Therapie mit humanem BMP Abstand genommen.

Seit Wozney 1988 die Herstellung aktiver, rekombinanter, humaner BMPs (rhBMP) gelang, war die Möglichkeit gegeben, BMP in größeren Mengen industriell herzustellen. Seit 2002 ist rhBMP-2 als InductOs von der Firma Wyeth (Madison, New Jersey, USA/Leiderdorp, Niederlande/Berkshire, Vereinigtes Königreich) in Deutschland erhältlich. Das Medikament ist zugelassen zur ergänzenden Behandlung offener

Schienbeinfrakturen sowie zur anterioren Lendenwirbelfusion bei Erwachsenen mit degenerativen Bandscheibenerkrankungen. Der Zulassung waren entsprechende prospektive, kontrollierte, randomisierte Studien vorausgegangen [29, 38, 39].

1.4.2 Wirkungsweise

BMP-2 induziert Knochenwachstum [27, 40-44].

Die durch BMP induzierte de novo Knochenbildung zeigt eine typische Abfolge [30, 45]: Initial kommt es zur Rekrutierung und Proliferation von mesenchymalen Progenitorzellen. Unter dem Einfluss des BMP erfolgt die Differenzierung der Zellen zu Chondrozyten mit anschließender Chondrozytenhypertrophie. Die umliegende Knorpelmatrix kalzifiziert. Des Weiteren sprießen Gefäße ein und Osteoblasten differenzieren sich, die eine knöcherne Matrix ausbilden. Im weiteren Verlauf prägt sich Knochenmark aus und der neue Knochen passt sich in seiner Struktur der Belastung an. Dieser Vorgang wird als Remodeling bezeichnet.

In der großen klinischen Studie der BMP-2 Evaluation in Surgery for Tibial Trauma (BESTT) Study Group hat sich die Konzentration von 1,5 mg/ml des rhBMP-2 als wirkungsvoll herausgestellt [29].

1.4.3 Trägermaterialien

BMPs sind lösliche, lokal wirksame Wachstumsfaktoren, die im Körper ohne ein geeignetes Trägermaterial einem schnellen Abbau unterliegen. Um die Frakturheilung anregen zu können, werden deshalb verschiedene Materialien erprobt, die eine möglichst gleichmäßige Freisetzung des BMPs am gewünschten Ort gewährleisten.

Ein bewährtes Medium ist der absorbierende Kollagenschwamm (ACS), der aus Rinderkollagen Typ I besteht. Er wird mit dem gelösten BMP-2 benetzt und intraoperativ platziert [29, 46]. Ein Einfluss des Trägers auf die Frakturheilung wurde bisher nicht beschrieben [47].

Ein weiteres Trägermaterial ist Kalziumphosphat. Es kann als Paste direkt mit dem Wachstumsfaktor injiziert [48, 49] oder als Trikalziumphosphat intraoperativ verwendet werden. Da Kalziumphosphat dem biologischen Knochenapatit ähnelt, werden der

Substanz osteokonduktive Eigenschaften zugeschrieben, d.h. es kann als Leitstruktur für die Knochenneubildung dienen [50].

In der klinischen Erprobung befinden sich auch Polymere als Trägersubstanz für BMP. So konnte mit Poly(D, L-Laktid) und BMP-2 beschichteten Implantaten die BMP-typische Wirkung auf die Knochenheilung nachgewiesen werden [51-53].

1.4.4 Unerwünschte Wirkungen

Patienten die mit rhBMP-2 nach offenen Schienbeinfrakturen behandelt wurden, klagten über Schmerz, Schwellung und Rötung im Operationsgebiet. Das Auftreten dieser Ereignisse war jedoch nicht häufiger als in der operierten Kontrollgruppe ohne rhBMP-2, sodass diese Beschwerden als Folge des Traumas und der Operation gewertet wurden [29].

Bei Tierexperimenten war eine speziesabhängige exzessive Kallusbildung im Frakturgebiet bei hohen BMP-Dosen zu beobachten. Die Knochen nahmen im Verlauf durch Remodeling wieder ihre alte Kontur an [54].

Wird BMP am Menschen in therapeutischer Dosierung angewandt, scheint das Risiko überschießender Knochenneubildung vernachlässigbar [29, 55, 56].

In 6-10% der mit BMP behandelten Patienten kam es zu einer Antikörperbildung gegen BMP [29, 55]. Es wurden keine allergischen Reaktionen oder Störungen der Frakturheilung bei Patienten mit Antikörperbildung beobachtet und auch eine systemische Toxizität des BMP nach lokaler Applikation ist bisher nicht verzeichnet worden [29, 55, 56].

Untersuchungen an Tumorzellen ergaben bis dato keine Stimulation des Tumorwachstums durch BMP, zum Teil konnte eine antiproliferative Wirkung des BMP auf das Tumorwachstum nachgewiesen werden [57-59].

Über mögliche Langzeitwirkungen der BMPs liegen noch keine Studien vor.

1.4.5 BMP-2 und Pseudarthrose

Friedlaender demonstrierte bereits 2001, dass in der Pseudarthrosetherapie mit rhBMP-7 vergleichbare Heilungsraten wie mit dem Goldstandard - der autologen

Spongiosaplastik - erzielt werden können. Der Vorteil der rhBMP-7 Therapie lag in der ausbleibenden Entnahmestellenmorbidity [1, 55].

Eine vergleichbare Studie zur Therapie der Pseudarthrose langer Röhrenknochen mit rhBMP-2 ist bis zu diesem Zeitpunkt nicht publiziert worden. Allerdings lassen in vivo Studien, die bereits mit rhBMP-2 durchgeführt wurden, die begründete Hoffnung entstehen, dass rhBMP-2 ein geeignetes ergänzendes Therapeutikum in der Behandlung der Pseudarthrose sein kann:

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von rhBMP-2 zur ergänzenden Behandlung von offenen Tibiafrakturen sowie zur Lendenwirbelfusion konnte bereits wie oben genannt 2002 nachgewiesen werden [29, 38, 39].

Schon 1992 wurde rhBMP-2 in Segmentdefekte von Rattenfemora injiziert und förderte die knöchernen Heilung [60]. Eine beschleunigte Frakturheilung durch rhBMP-2 bestätigte sich auch in weiteren Studien an Ziegen und Kaninchen [47, 61]. Ferner zeigte sich eine induzierte Heilung von Knochensubstanzdefekten an der Mandibula bei Affen [62].

Mit Blick auf die Therapie der Pseudarthrose langer Röhrenknochen sind die in vivo Studien zum Einsatz von rhBMP-2 bei kritischen Knochendefekten von besonderem Interesse. Es handelt sich um Knochendefekte solcher Größe, die ohne äußere Stimulation, zum Beispiel durch Einsatz von autologer Spongiosa, am Tiermodell keine Knochenheilung zeigen. Tierversuche mit derartigen Knochendefekten ergaben gleiche oder bessere Defektheilungsergebnisse zugunsten von BMP-2 im Vergleich mit autologer Spongiosa, die den Therapiestandard bei der Pseudarthrose darstellt [60, 63-65].

1.5 Fragestellung

Die Pseudarthrose langer Röhrenknochen ist eine schwerwiegende Komplikation der Frakturheilung und bedeutet für den Patienten einen langwierigen und aufwendigen Behandlungsverlauf mit zum Teil unbefriedigendem Ergebnis.

Der Wachstumsfaktor BMP-2 stimuliert in vitro und in vivo die Osteogenese und die Knochenheilung. Wirksamkeit und Verträglichkeit konnten in kontrollierten, randomisierten, klinischen Studien demonstriert werden [29, 38].

In einer ersten klinischen Anwendung soll folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Können Pseudarthrosen langer Röhrenknochen unter operativer Standardtherapie und ergänzender Gabe von rhBMP-2 zur Ausheilung gebracht werden?
2. Treten während der Therapie BMP-2 assoziierte Nebenwirkungen oder Komplikationen auf?

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

Im Zeitraum von Oktober 2003 bis November 2007 wurden im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Patienten mit Pseudarthrose langer Röhrenknochen prospektiv erfasst, unter Applikation von rhBMP-2 operiert und postoperativ regelmäßig nachuntersucht. Ein entsprechendes Ethikvotum liegt vor.

2.1.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterium für die Implantation von BMP-2 galt das Vorliegen einer oder mehrerer Pseudarthrosen an langen Röhrenknochen der Extremitäten. Mindestens eine erfolgreiche operative Frakturversorgung musste der BMP-2-Therapie vorausgegangen sein und ebenso musste das schriftliche Einverständnis der Patienten zur BMP-2-Behandlung vorliegen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für den Einsatz der BMP-2-Behandlung waren wegen des Risikos der Antikörperbildung auf BMP-2 oder Rinderkollagen Typ 1 das Vorliegen einer Autoimmunerkrankung sowie ein supprimiertes Immunsystem. Ebenfalls nicht eingeschlossen wurden Patienten mit pathologischen Frakturen bei bekannten Knochentumoren. Aufgrund mangelnder Langzeiterfahrungen mit BMP-2 und fehlender Studien wurden Kinder und Schwangere ebenfalls aus der Studie ausgeschlossen.

2.1.3 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Es wurden bei 21 Patienten mit 23 Pseudarthrosen langer Röhrenknochen 23 Einheiten rhBMP-2 zusätzlich zur Standardtherapie appliziert.

16 der 21 Patienten waren männlichen und 5 weiblichen Geschlechts.

Die therapierten 23 Pseudarthrosen verteilen sich auf die langen Röhrenknochen der Extremitäten. Es wurden Pseudarthrosen an acht Femora, acht Tibiae, vier Humeri, zwei Ulnae und einem Radius mit der Standardtherapie und zusätzlicher Gabe von BMP-2 behandelt. Das Durchschnittsalter bei BMP-2 Applikation betrug 39,1 Jahre, wobei der jüngste Patient 17 und der älteste 66 Jahre alt war (Tabelle 1).

Tabelle 1: Patientendaten

Patient	Alter	Geschlecht	Pseudarthrose	OPs	Lokalisation	Spongiosa	Stabilisierung
A.-S.S.	17	m	atroph	3	Tibia	allogene	ORIF
A.H.-J.	60	m	infiziert	2	Femur	allogene, autologe	ORIF
B.R.	45	m	hypertroph	2	Humerus	allogene, autologe	ORIF
B.A.	39	m	atroph	3	Tibia	autologe	Ilisarov-Fixateur
G.D.	25	m	atroph	1	Humerus	autologe	ORIF
H.T.	22	m	atroph	1	Femur	autologe	ORIF
K.M.	50	w	atroph	2	Humerus	allogene	ORIF
K.C.	25	m	atroph	2	Humerus	autologe	belassen
K.I.	35	w	atroph	1	Femur rechts	allogene, autologe	belassen
K.I.	35	w	atroph	1	Femur links	allogene, autologe	belassen
M.M.	34	m	hypertroph	2	Femur	autologe	ORIF
M.T.	41	m	infiziert	11	Femur	autologer	Ilisarov-Fixateur
M.A.	40	m	hypertroph	4	Tibia	allogene	Marknagel
P.T.	45	m	atroph	2	Tibia	autologe	ORIF
Sch.M.	35	m	atroph	3	Tibia	autologe	belassen
S.G.-U.	44	m	atroph	1	Ulna	allogene	belassen
S.G.-U.	44	m	atroph	1	Radius	allogene	belassen
Ste.M.	65	m	atroph	1	Femur	autologe	belassen
Stö.M.	41	w	atroph	2	Tibia	autologe	belassen
T.K.	36	w	atroph	2	Femur	autologe	ORIF
We.T.	48	m	atroph	1	Tibia	allogene	Marknagel
Wu.T.	17	w	hypertroph	3	Ulna	autologe	ORIF
Z.G.	66	m	atroph	1	Tibia	allogene, autologe	belassen

Abkürzungen: m: männlich; w: weiblich; ORIF: open reduction/internal fixation; OP's: Anzahl an Voroperationen

Zwischen dem primären Frakturereignis und dem Zeitpunkt der BMP-2-Anwendung lagen minimal 5, maximal 290 und durchschnittlich 29 Monate (Abb. 2).

Intervall zwischen Fraktur und BMP-2 Applikation

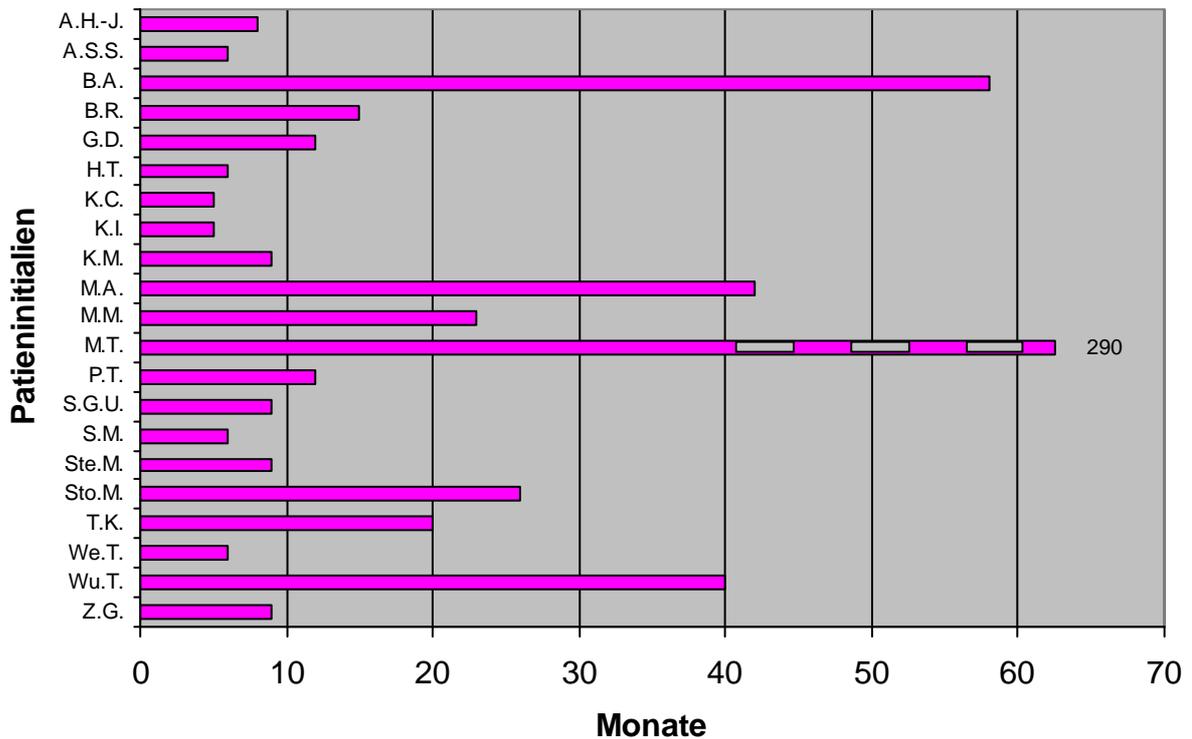


Abb. 2: Zeit zwischen primärem Frakturereignis und der Applikation von BMP-2 in Monaten, Patient M.T. mit verkürzt dargestellter Datenreihe bei einer Gesamtzeit von 290 Monaten

Die durchschnittliche Anzahl an Operationen, die vor der BMP-2-Applikation durchgeführt wurden, betrug 2,4. Es wurden dabei sieben Patienten einmal, acht Patienten zweimal, vier Patienten dreimal und ein Patient viermal voroperiert. In einem Fall sind elf vorhergehende Operationen durchgeführt worden.

12 der 21 Patienten wurden in auswärtigen Kliniken voroperiert.

Zum Zeitpunkt der Operation waren 17 der 23 Pseudarthrosen als atroph, 4 als hypertroph klassifiziert und bei 2 weiteren handelte es sich, wie in einem Fall erst intraoperativ festgestellt wurde, um Infektpseudarthrosen.

Die 4 hypertrophen Pseudarthrosen waren mindestens je zwei Mal voroperiert.

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Das Medikament rhBMP-2 und dessen Applikation

Die Firma Wyeth Europe Ltd. (Berkshire, Vereinigtes Königreich) lieferte das rekombinante, humane Bone Morphogenetic Protein-2 (rhBMP-2) zusammen mit einem als Trägermatrix dienenden Kollagenschwamm in einer Dosis von 12 mg unter dem Produktnamen InductOs mit der Zulassungsnummer EU/1/02/226/001 als Implantationskit (Abb. 3).

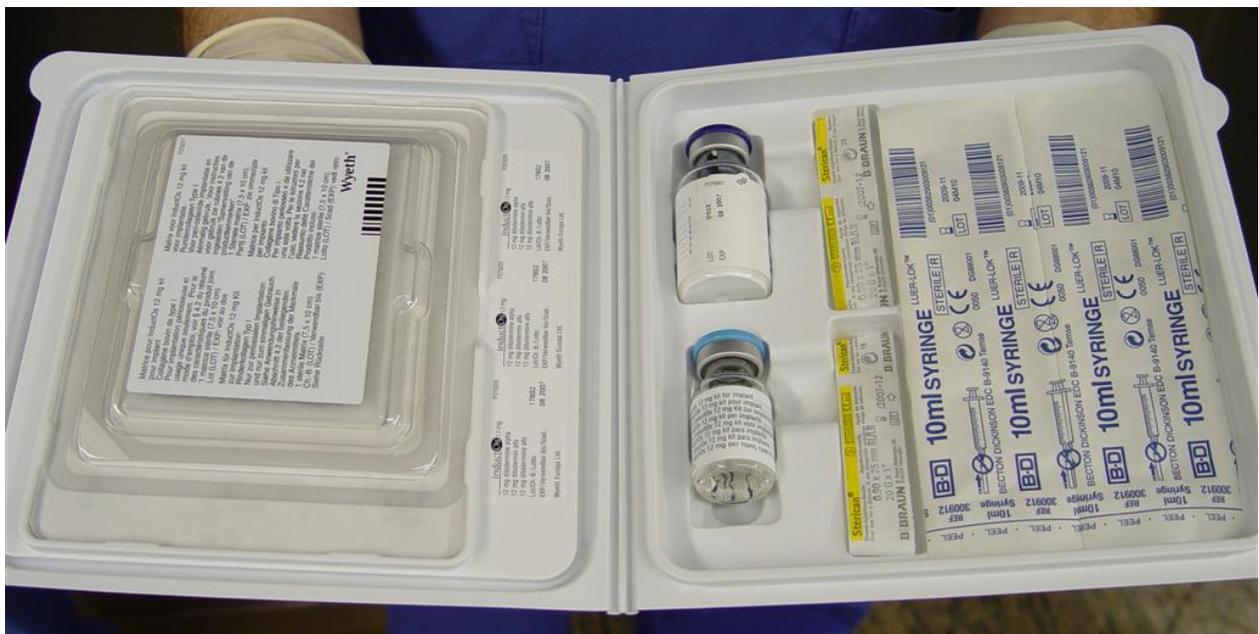


Abb. 3: rhBMP-2 Implantationskit (InductOS 12mg).

Als wirksamen Bestandteil enthält das Kit Diboterin alpha, welches synonym für humanes, rekombinantes Bone Morphogenetic Protein-2 steht. Es wird gentechnologisch von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert.

InductOs ist von der Europäischen Kommission seit 2002 für die Behandlung offener Schienbeinfrakturen bei Erwachsenen ergänzend zur Standardbehandlung bei der Reposition von offenen Brüchen durch eine Osteosynthese mit einem intramedullären Nagel, sowie seit 2005 für die Indikation Wirbelsäulenfusion zugelassen. Hinsichtlich der Zulassung ordnet sich die Verwendung des Arzneimittels BMP-2 zur Therapie von Pseudarthrosen in die Kategorie des so genannten Off-Label-Gebrauchs ein.

Alle Patienten wurden explizit und ausführlich über die Anwendung von BMP-2 aufgeklärt und über den Off-Label-Gebrauch informiert. Die beiden Patienten, die zum Operationszeitpunkt erst 17 Jahre alt waren, wurden im Beisein ihres Erziehungsberechtigten aufgeklärt und gaben zusammen mit diesem ihr Einverständnis zur Operation und der BMP-2-Anwendung.

Intraoperativ wurden 12 Milligramm BMP-2 aus der Pulverform in 8 Milliliter Wasser für Injektionszwecke gelöst. Nach Rekonstitution enthält ein Kit 8 Milliliter Dibotermine alpha in einer Konzentration von 1,5 mg/ml. Das Pulver enthält neben Dibotermine alpha Sucrose, Glycin, Glutaminsäure, Natriumchlorid, Natriumhydroxid und Polysorbat 80. Das gelöste BMP-2 wird mäanderförmig auf ein bovines Kollagenvlies aufgetragen (Abb. 4).



Abb. 4: Benetzung des Kollagenvlieses mit rhBMP-2.

Diese sterile Matrix besteht aus Rinderkollagen vom Typ I und misst 7,5 mal 10 Zentimeter. Sie ist in der Lage, das BMP-2 zu speichern und lokal am Implantationsort wieder freizusetzen.

Nach sorgfältigem Debridement, stabiler Osteosynthese und Anlagerung der autologen oder allogenen Spongiosa erfolgte eine gründliche Spülung des Operationsgebietes. Im Anschluss wurde das mit 12 mg BMP-2 getränkte Kollagenvlies gemäß den lokalen Erfordernissen zurechtgeschnitten und um den Frakturspalt herumgelegt (Abb. 5).

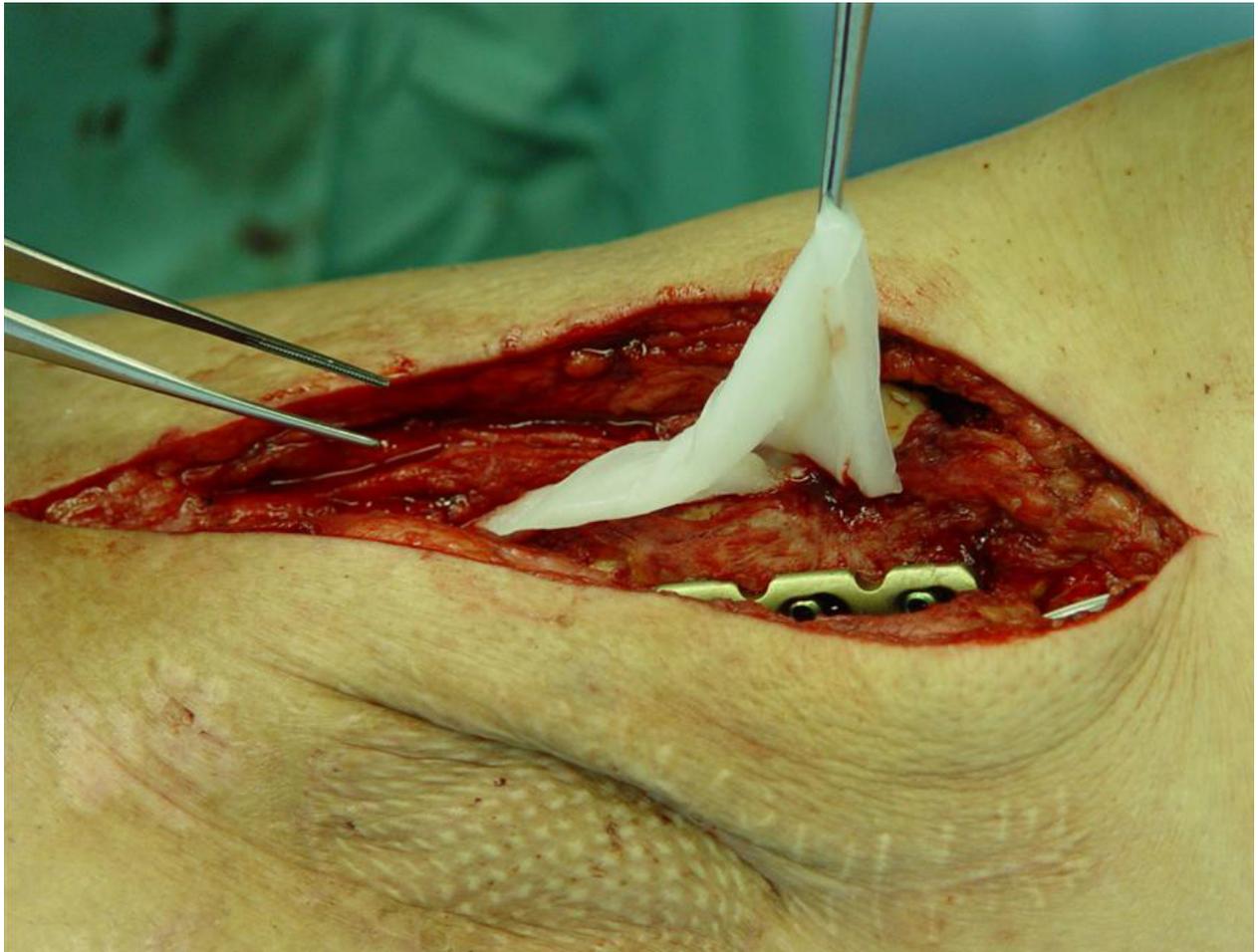


Abb. 5: Einbringen des BMP-2 Kollagenvlieses.

Wenn möglich, erfolgte neben der periossären auch eine intramedulläre Applikation von Vliesanteilen. Es wurde auf eine abschließende Spülung verzichtet, um die Konzentration an BMP-2 in der revidierten Pseudarthroseregion nicht zu vermindern. Aus gleichem Grunde liefen die während des Wundverschlusses eingelegten Wunddrainagen ohne Sog.

2.2.2 Standardtherapie der Pseudarthrose

Bei klinisch und radiologisch gesicherter Pseudarthrose und bestehender Operationsindikation wurde die Operation bei vorliegender Operationseinwilligung in den Operationssälen der Unfallchirurgischen Klinik der Charité, Campus Virchow Klinikum, in Allgemeinnarkose vorgenommen. Alle Operationen wurden von Oberärzten der Unfallchirurgischen Klinik durchgeführt. Insgesamt waren 3 verschiedene Operateure beteiligt, wobei ein Operateur 19 Pseudarthrosen, ein weiterer Operateur 3 Pseudarthrosen und der dritte Operateur 1 Pseudarthrose unter Applikation von BMP-2 versorgte.

Entsprechend der operativen Erfordernisse konnte das vorhandene Osteosynthesematerial entweder belassen oder substituiert werden, oder es wurde ein Verfahrenswechsel auf ein anderes Implantat vorgenommen.

In allen Fällen wurde die Pseudarthrose debridiert und der Knochen unter Schonung des Periosts bis zum Auftreten von ossären Mikroblutung angefrischt, um sicher im vitalen Gewebe zu sein.

Anschließend erfolgte, je nach operativer Notwendigkeit, die Anlagerung von allogener (Herkunft: Knochenbank der Charité, Institut für Transfusionsmedizin) oder autologer Spongiosa. Als finaler Schritt vor dem Wundverschluss wurde der Wachstumsfaktor BMP-2, wie in Punkt 2.2.1 beschrieben, appliziert.

Postoperativ erfolgte eine frühfunktionelle Beübung der Patienten mit zügiger Mobilisierung und befundadaptierter Belastungssteigerung.

2.2.3 Nachuntersuchung

Alle Patienten wurden poststationär zu regelmäßigen und an den Heilungsverlauf adaptierten ambulanten Nachuntersuchungen einbestellt. Dabei wurde die Frakturkonsolidierung sowohl klinisch als auch radiologisch beurteilt.

Der betreffende Extremitätenabschnitt wurde in anteroposteriorer sowie lateraler Ebene geröntgt und die Durchbauung des Frakturspaltes bewertet. Hierzu wurden die in den zwei Ebenen sichtbaren vier Cortices betrachtet und die Überbrückungen beurteilt, woraus eine Höchstzahl von vier Frakturspaltüberbrückungen resultiert. Waren drei von vier Cortices durchbaut, so wurde die Fraktur als radiologisch konsolidiert gewertet.

Zusätzlich wurden die Röntgenbilder auf das Auftreten lokaler heterotoper Ossifikationen im Frakturgebiet untersucht. Bei uneindeutigem Röntgenbefund oder protrahiertem Heilungsverlauf wurde eine Schnittbildgebung veranlasst.

Des Weiteren erfolgte die klinische Untersuchung der Extremität. Hierbei wurde neben dem Auftreten von Infektionen besonders auf vorbeschriebene BMP-2 assoziierte Komplikationen geachtet. Dazu zählten unter anderem Rötung und Schwellung im Gebiet des applizierten BMP-2.

Anhand der klinischen Untersuchungsbefunde und der radiologischen Progression der Frakturkonsolidierung legte der Operateur die Belastungssteigerung fest, bis die Vollbelastung der Extremität erreicht war. Vollbelastung bedeutet im Falle der unteren Extremität das Tragen der ganzen Körperlast. An der oberen Extremität erlaubte die Freigabe den Patienten die Verwendung des Armes für die Verrichtung alltäglicher Aufgaben. Das Tragen schwerer Lasten oder das Betreiben von Sportarten, die hohe Belastungen an die Gliedmaßen stellen, sind zum Zeitpunkt der Freigabe der Vollbelastung noch nicht erlaubt.

Im Rahmen der klinischen Untersuchung erfolgte eine Fotodokumentation. Diese beinhaltete die Erfassung der Vollbelastung und die Darstellung der Bewegungsumfänge der an die Frakturzone angrenzenden Gelenke.

Nichtdigitalisierte Röntgenbilder wurden zwecks elektronischer Datenverarbeitung digital abfotografiert und gespeichert.

3 Ergebnisse

Bei insgesamt 21 Patienten mit 23 Pseudarthrosen langer Röhrenknochen wurden 23 Einheiten BMP-2 zusätzlich zur operativen Standardtherapie implantiert. Dabei wurde pro Pseudarthrose der Inhalt eines BMP Implantationskits (siehe Punkt 2.2.1) appliziert. In 2 Fällen gab es bezüglich der verwendeten BMP-2-Dosen Abweichung:

Ein Patient (S.G.-U.) wies je eine Pseudarthrose an Radius und Ulna desselben Unterarmes auf. Hier wurden die 12mg rhBMP-2 gleichmäßig auf beide Pseudarthrosen aufgeteilt. Ein anderer Patient erhielt bei ausgedehntem Substanzdefekt am Femur 2x12mg rhBMP-2.

Insuffizientes Osteosynthesematerial wurde in 14 Fällen entfernt. Die erneute Osteosynthese erfolgte sieben Mal mit einem Less Invasive Stabilization System (LISS Synthes, Schweiz), drei Mal mittels einer konventionellen Schrauben-Plattenosteosynthese, und je zwei Mal kamen ein Ilisarov Ringfixateur sowie ein Tibia Nailing System (TNS, Synthes, Schweiz) zum Einsatz. In neun Fällen konnte die stabile Osteosynthese erhalten werden.

Des Weiteren erfolgte in zwölf Fällen die Verwendung autologer Spongiosa, die zuvor aus dem Beckenkamm beziehungsweise in einem Fall (Patient M.T.) zur Auffüllung eines größeren Defektes mit einem Reamer aus dem Markraum des kontralateralen Femur gewonnen worden war (siehe Punkt 3.5.2). In fünf Fällen wurde die autologe Spongiosa mit allogenen Material kombiniert. Nur allogene Spongiosa allein kam in sechs Fällen zur Anwendung.

3.1 Follow-Up

Alle 21 Patienten standen für die Nachuntersuchungen bis zur Frakturkonsolidierung oder der erneuten Operation zur Verfügung. 20 der 21 Patienten hatten ein mindestens einjähriges Follow-up. Das durchschnittliche Follow-up betrug 1 Jahr, 8 Monate und 11 Tage, wobei das längste Follow-up 38 und das kürzeste 8 Monate betrug (Abb. 6).

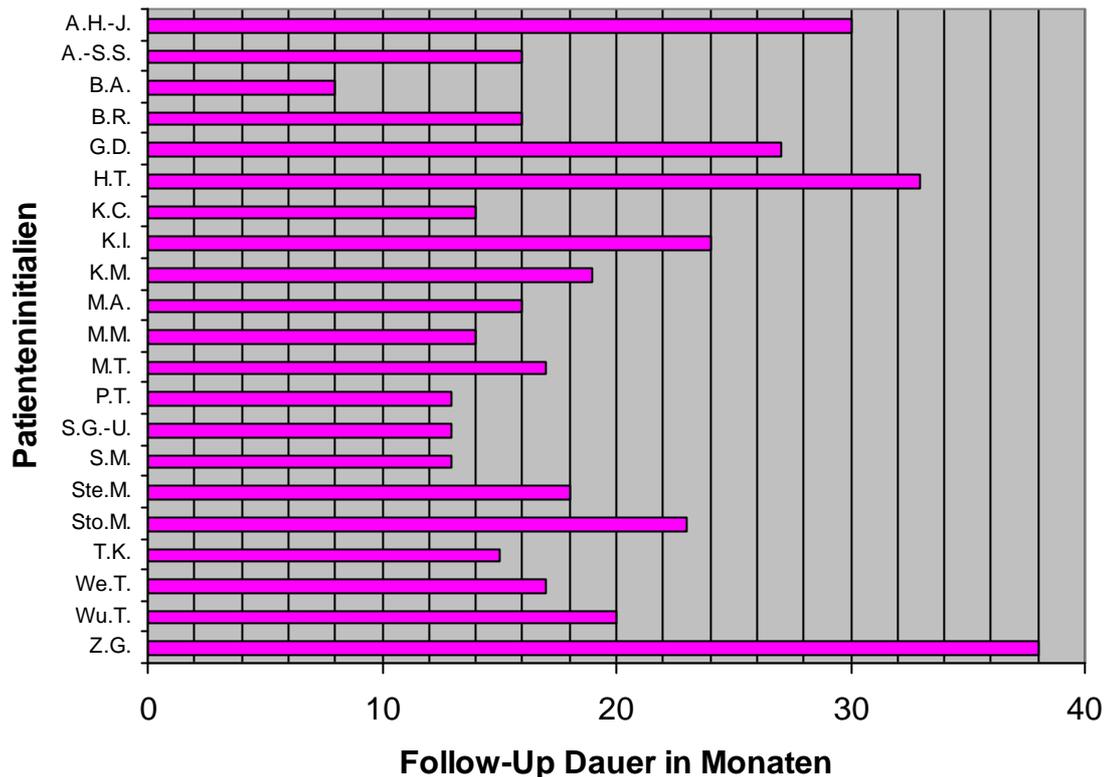


Abb. 6: Nachuntersuchungszeitraum

3.2 Radiologische Konsolidierung

Bei 21 der 23 Pseudarthrosen beziehungsweise bei 20 der 21 Patienten ließ sich die radiologische Konsolidierung der Pseudarthrose nachweisen. Da bei der Patientin K.I. Pseudarthrosen an beiden distalen Femora bestanden, die radiologisch und klinisch keine ausreichende Konsolidierung zeigten, sind 2 der 23 Pseudarthrosen radiologisch nicht verheilt. Eine Fallbeschreibung der Patientin K.I. erfolgt im Kapitel 3.5.2.

Der früheste Zeitpunkt radiologischer Konsolidierung wurde nach 3 Monaten festgestellt. Die längste Dauer bis zur Konsolidierung betrug 15 Monate (Abb.7). Der Mittelwert der Konsolidierungsdauer liegt bei 9 Monaten.

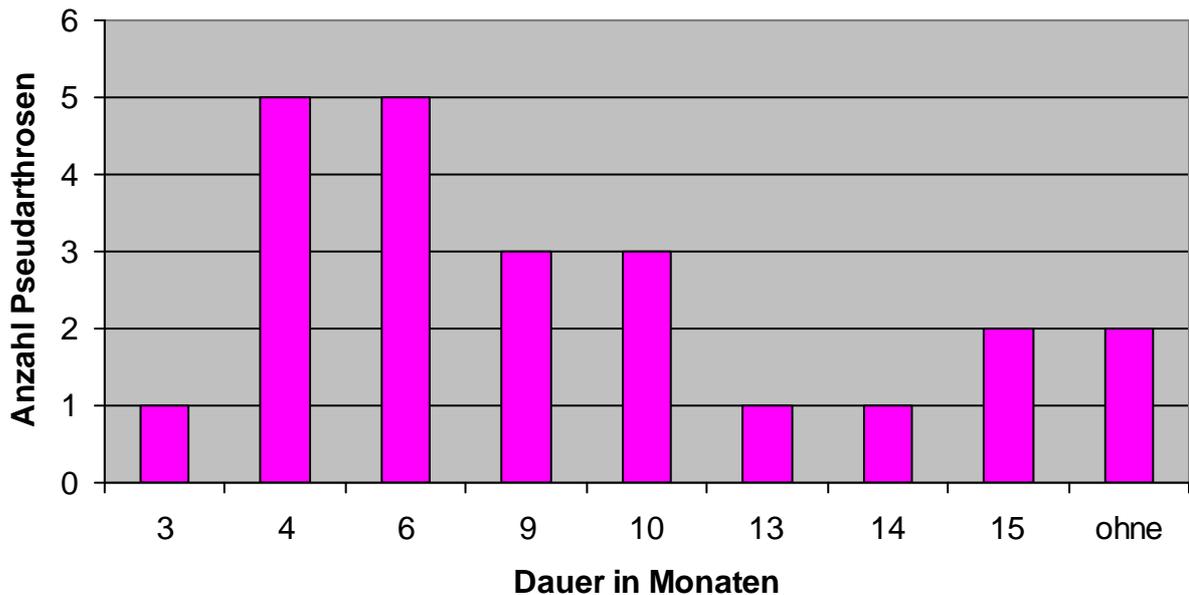


Abb. 7: Dauer bis zur radiologischen Frakturkonsolidierung, bei einer Patientin blieb die knöcherne Durchbauung bei beidseits mit BMP-2 behandelten distalen Femurpseudarthrosen aus (ohne)

3.3 Freigabe der Vollbelastung

In der Zusammenschau von klinischem und radiologischem Heilungsverlauf wurde durch den Operateur die Entscheidung zur Freigabe der Vollbelastung der betreffenden Extremität getroffen. Alle Patienten erhielten im Verlauf der Nachuntersuchungen die Freigabe der Vollbelastung, dabei erfolgte die Freigabe durchschnittlich nach 4 Monaten. Im frühesten Fall erhielt ein Patient die Freigabe nach 1 Monat.

19 der 21 Patienten erhielten die Freigabe innerhalb von 7 Monaten postoperativ. Bei zwei Patienten wurde die Vollbelastung nach 14 Monaten freigegeben (Abb.8).

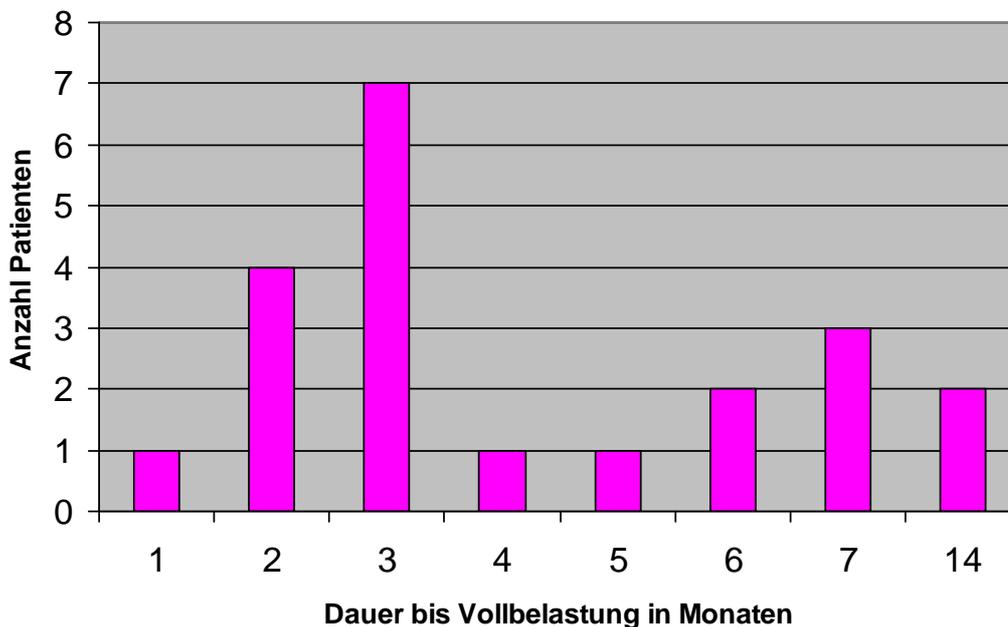


Abb. 8: Zeitspanne von BMP-2 Applikation bis zur Freigabe der Vollbelastung

Bei Patientin K.I. wurde die Freigabe zur Vollbelastung beider wegen Pseudarthrose mit BMP-2 therapierter Femora nach 4 Monaten erteilt. Jedoch kam es nicht zur Heilung der Pseudarthrosen (siehe Punkt 3.5.2). Patient M.T. erhielt die Freigabe der Vollbelastung nach 14 Monaten. Seine Operation und der Heilungsverlauf werden im Kapitel 3.5.2 beschrieben.

3.4 Sicherheit und Komplikationen

In keinem der Fälle kam es zu Wund- oder Knocheninfektionen. Die 2 Patienten mit Infektpseudarthrose zeigten eine komplette radiologische Konsolidierung und einen unauffälligen klinischen Befund.

4 Patienten wiesen im Bereich des applizierten BMP-2 eine Schwellung auf (Abb. 9 c*). Drei Mal wurde eine Schwellung an der Tibia und ein Mal am distalen Femur beobachtet. Keine dieser Schwellungen war revisionsbedürftig. Unter konservativen Maßnahmen wie Hochlagerung der Extremität und Kühlung waren alle

Schwellungen innerhalb von zwei Wochen nach Operation regredient. An der oberen Extremität wurden Schwellungen dieser Art nicht gesehen.

Ein Patient zeigte im Wundbereich über einige Tage eine Rötung, die innerhalb einer Woche rückläufig war.

Es wurden alle angefertigten Röntgenaufnahmen hinsichtlich des Auftretens von heterotopen Ossifikationen untersucht. Bei keinem der Patienten ließ sich im Verlauf der gesamten Nachuntersuchung eine heterotope Ossifikation nachweisen.

Wie unter Punkt 3.5.2 beschrieben, konnten die beiden atrophen Femurpseudarthrosen der Patientin K.I. mit der Standardtherapie und Gabe von BMP-2 nicht zur Ausheilung gebracht werden und bedurften der erneuten operativen Intervention.

3.5 Fallbeschreibungen

3.5.1 Tibia

Es wurden acht Pseudarthrosen der Tibia operativ versorgt und mit BMP-2 therapiert.

In zwei Fällen (Patienten M.A. und We.T.) erfolgte die Versorgung mit einem Tibia Nailing System (TNS, Synthes, Schweiz) und allogener Spongiosa. In beiden Fällen wurde routinemäßig drei Monate postoperativ eine Dynamisierung durch Entfernung der proximalen Verriegelungsschraube in Lokalanästhesie durchgeführt. Vollbelastung und radiologische Konsolidierung waren bei Patient M.A. nach 3 und 6 Monaten, bei Patient We.T. nach 2 und 10 Monaten erreicht.

Bei Patient A.-S.S. wurde die atrophe Pseudarthrose mit einer Metaphysenplatte vom Typ LCP (Locked Compression Plate, Synthes, Schweiz) und allogener Spongiosa versorgt. Die Freigabe der Vollbelastung konnte 3 Monate postoperativ erteilt werden, die radiologische Konsolidierung wurde nach 15 Monaten festgestellt.

Patient B.A. wurde mit einem Fixateur extern und autologer Beckenkamm-spongiosa therapiert. Zuvor bestand eine atrophe Pseudarthrose der distalen Tibia (Abb.9 a,b). In der ersten postoperativen Woche wurde eine Weichteilschwellung im Bereich des applizierten BMP-2 festgestellt, die unter Kühlung und Hochlagerung der Extremität regredient war (Abb.9 c*).

Die volle Belastung der Extremität wurde einen Monat nach Operation gewährt, die radiologische Konsolidierung nach 3 Monaten festgestellt. Aufgrund der posttraumatisch vorhandenen Tibiaverkürzung erfolgte 3 Monate nach BMP-2-Applikation eine Gigli Osteotomie mit anschließender Distraction über den vorhandenen Ilisarov-Fixateur (Abb. 9 d,e). Acht Monate nach BMP-2 Applikation konnte der Fixateur entfernt werden (Abb. 9 g).



Abb. 9: Patient B.A.: a) und b) Pseudarthrose präoperativ. c)* Weichteilschwellung postoperativ. d) und e) distal konsolidierte Fraktur 3 Monate postoperativ, proximale Distractionsosteotomie. f) rückläufige Schwellung 2 Wochen post BMP-2-Applikation. g) 8 Monate postoperativ, Entfernung des Ilisarov-Fixateurs.

Patient P.T. war mit einem anderen Wachstumsfaktor der TGF beta Superfamilie, dem BMP-7, bei Pseudarthrose der distalen Tibia vorbehandelt worden. Als es 3 Monate postoperativ zum Implantatversagen kam, erfolgte die Revision unter Verwendung

eines Less Invasive Stabilization Systems (LISS), autologer Beckenkammpongiosa und BMP-2-Applikation.

Der Patient durfte die Extremität nach 7 Monaten voll belasten und die Fraktur war 10 Monate postoperativ radiologisch konsolidiert.

In 3 weiteren Fällen (Patienten Sch.M, Stö.M. und Z.G.) konnten die stabilen Osteosynthesen belassen werden. Es erfolgte hier ein Debridement mit Spongiosaimplantation und BMP-2-Anlagerung. Bei den Patienten Sch.M. und St.M. wurde autologe Spongiosa verwendet. Patient Z.G. erhielt sowohl allogene als auch autologe Spongiosa sowie zusätzlich zum lateralen LISS eine medial am Tibiakopf angebrachte LCP-Rekonstruktionsplatte (Synthes, Schweiz). Vollbelastung und Konsolidierung erfolgten hier in 2 und 4 (Sch.M.), 2 und 9 (Stö.M.) sowie in 3 und 6 Monaten (Z.G.).

3.5.2 Femur

Die BMP-2-Applikation erfolgte zusätzlich zur operativen Standardtherapie an 8 Femora. In allen Fällen waren die Pseudarthrosen distal lokalisiert.

Der Patient Ste.M. wurde unter Belassung der intakten LISS Osteosynthese mit autologer Spongiosa und einem trikortikalen Beckenkammspan versorgt. Die Freigabe der Vollbelastung erfolgt nach 3 Monaten. Die radiologische Konsolidierung der Pseudarthrose wurde nach 4 Monaten festgestellt.

Die Patientin K.I. war als Mopedfahrerin von einem Kraftfahrzeug erfasst worden und hatte sich distale Femurfrakturen beidseits sowie eine Radiusfraktur links und eine Unterarmfraktur rechts zugezogen. Während die Frakturen an beiden Unterarmen problemlos zur Ausheilung gebracht werden konnten, entwickelten sich an den mit LISS Osteosynthesen versorgten distalen Femurfrakturen im Verlauf atrophe Pseudarthrosen.

Die stabilen Osteosynthesen konnten belassen werden. Es wurden auf beiden Seiten nach gründlichem Debridement sowohl autologe als auch allogene Spongiosa transplantiert und je 12 Milligramm BMP-2 implantiert. Die Freigabe der Vollbelastung erfolgte für beide Extremitäten nach 4 Monaten. In den Folgemonaten stellte sich weder auf der linken noch auf der rechten Seite Schmerzfreiheit ein und die radiologische Konsolidierung blieb aus. Links wurde 21 Monate nach BMP-2-Applikation bei

progredientem Belastungsschmerz, mangelhafter knöcherner Konsolidierung und zunehmender Achsabweichung eine operative Revision durchgeführt (Abb. 10 d-f).

24 Monate postoperativ kam es ebenfalls auf der Gegenseite zum Implantatversagen bei mangelnder knöcherner Durchbauung, sodass auch hier erneut operiert werden musste (Abb. 10 a-c).



Abb. 10: Pat. K.I. a) Röntgen a.p. und b) CT-Rekonstruktion lateral rechtes Femur 21 Monate nach BMP-2 Applikation zeigen ausbleibende Konsolidierung und c) Implantatversagen rechts 24 Monate postoperativ. d) Röntgen a.p. und e) CT-Rekonstruktion lateral linkes Femur zeigen 21 Monate nach BMP-2 Applikation ebenfalls ausbleibende Konsolidierung. f) Zunehmende Varusdeformität Kniegelenk links

Patient A.H.-J. zeigte intraoperativ den Befund einer Infektpseudarthrose des distalen Femurs. Es erfolgte die gründliche chirurgische Infektsanierung und Pseudarthrosenausräumung, Entfernung des Osteosynthesematerials sowie die Reosteosynthese mittels des Less Invasive Stabilization Systems. Anschließend wurde sowohl allogene als auch autologe Spongiosa aus dem Beckenkamm implantiert und abschließend BMP-2 angelagert. 3 Monate postoperativ durfte der Patient die Extremität voll belasten und nach 6 Monaten war der Frakturspalt komplett durchbaut.

Bei den Patienten H.T, M.M. und T.K. wurde ein Verfahrenswechsel auf das Less Invasive Stabilization System vorgenommen und autologe Spongiosa implantiert. Die Freigabe der Vollbelastung erfolgte nach 6, 2 und 6 Monaten. Die radiologische Konsolidierung wurde nach 6 (Patient H.T. in Abb. 11), 4 und 6 Monaten festgestellt.

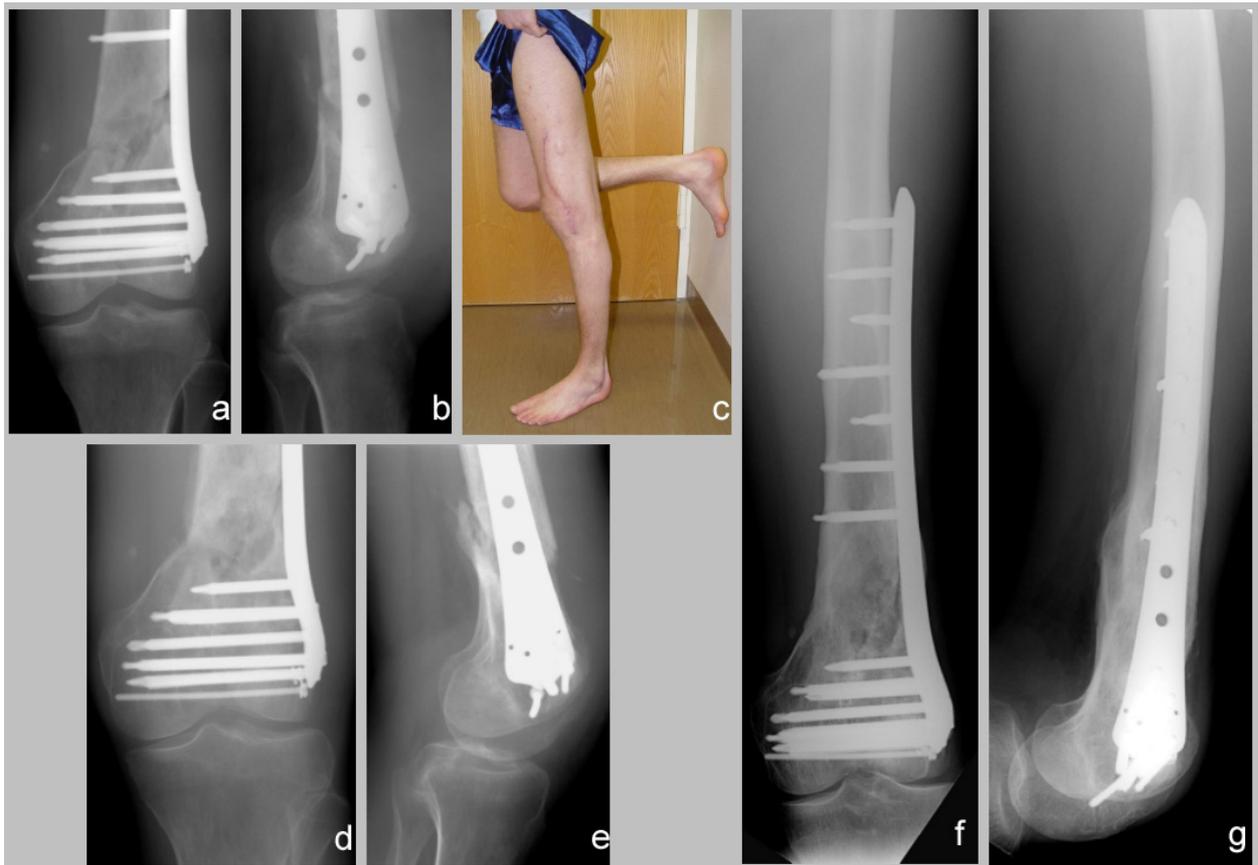


Abb. 11: Patient H.T.: a) und b) anteroposteriores und laterales Röntgenbild postoperativ. c) Freigabe der Vollbelastung 6 Monate postoperativ. d) und e) a.p. und laterales Röntgenbild 6 Monate postoperativ konsolidiert mit 3 von 4 Cortices. f) und g) a.p. und laterales Röntgen mit Konsolidierung 4 von 4 Cortices 33 Monate postoperativ.

Patient M.T. zog sich im Oktober 1981 bei einem Motorradunfall eine komplexe offene Fraktur des linken Femurs zu. Es entwickelte sich eine Infektion mit *Clostridium perfringens*.

Die Fraktur wurde mit einer Plattenosteosynthese stabilisiert. Jedoch kam es im Verlauf zu einer Plattenlockerung, die 1983 eine Reosteosynthese erforderlich machte. Im gleichen Jahr kam es zur Refraktur, die mit einem Fixateur externe und einer Spongiosaplastik therapiert wurde. 1984 trat erneut eine Refraktur auf, die mittels eines Femurnagels versorgt wurde.

1985 zeigte sich eine Fistelbildung im Bereich des linken Oberschenkels, sodass der Nagel entfernt und erneut durch einen Fixateur externe ersetzt wurde. Dieser konnte 1986 entfernt werden. 2003 frakturierte das linke Femur erneut und die Versorgung der

Fraktur erfolgte mit einer Plattenosteosynthese. Bei Nichtvereinigung der Frakturenenden wurde die Platte 2004 entfernt und durch einen Marknagel ersetzt. Im weiteren Verlauf kam es zu einer Fistelbildung mit Infektion des Osteosynthesematerials, sodass die Entfernung des Nagels erforderlich war.

2005 wurde die infizierte Pseudarthroseregion weiträumig debridiert und ein Ilisarov-Ringfixateur angelegt. Mittels einer proximalen Osteotomie des linken Femur und eines anschließenden Segmenttransportes sollte der distale Defekt überbrückt werden. Die Vereinigung der proximalen Osteotomiestelle blieb jedoch aus und es lagen zwei Segmentdefekte des linken Femur vor (Abb. 12).

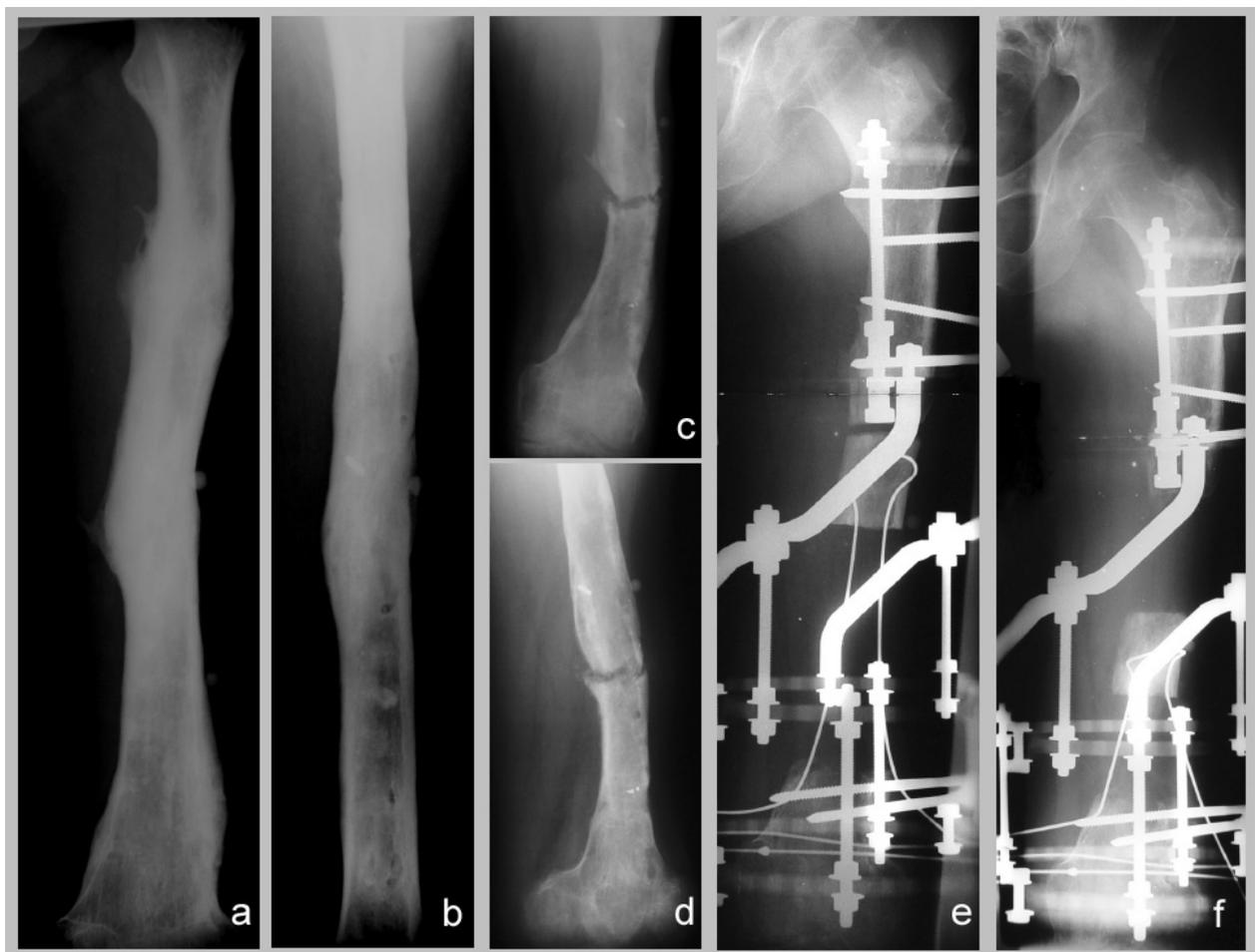


Abb. 12: Patient M.T. und Ausgangssituation vor BMP-2 Applikation: a), b) Femur links 1987 nach 6-fachem Verfahrenswechsel und Materialentfernung in 2 Ebenen c), d) Chronische Osteomyelitis und Pseudarthrose 2005. e) Radikales Debridement der Pseudarthrose (distal) und Osteotomie zum Segmenttransport über Ilisarov-Ringfixateur (proximal) im Mai 2005. f) Ausbleibende Konsolidierung

des proximalen Frakturspaltes, Vorliegen zweier großer Segmentdefekte im November 2005.

Im November 2005 erfolgte nach nunmehr insgesamt zehn vorhergehenden Verfahrenswechseln seit dem Motorradunfall 1981 eine erneute Revision unter Applikation von BMP-2. Beide Segmentdefekte wurden radikal debridiert und das vitale mittlere Femursegment nach proximal verschoben. Für die Füllung des kleineren proximalen und des großen distalen Defektes konnte mittels eines Reamers (Reamer-Irrigator-Aspirator, Firma Synthes, Schweiz) autologe Spongiosa aus dem Markraum des kontralateralen Femurs in ganzer Länge gewonnen werden.

Um die Spongiosa am Ort halten zu können, wurden Vicrylnetze als Ummantelung verwendet (Abb. 13 b). In diese Ummantelung wurden pro Defekt 12 Milligramm BMP-2 auf Kollagenvlies eingelegt. Die Stabilisierung erfolgte mit Modifikationen über den Ilisarov-Ringfixateur, der im Mai 2005 für den Segmenttransport angelegt worden war (Abb. 13 c). Im Januar 2006 begann der Rückbau des Fixateurs mit Freigabe der Beweglichkeit im Kniegelenk und einem geschlossenen Brisement des Kniegelenkes. Im April 2006 wurde der Fixateur komplett demontiert und die Stabilität durch einen neu eingebrachten Femurnagel gewährleistet.

Während der Fixateur die gesamte Körperlast ab Operation im November 2005 tragen konnte, wurde der Patient seit der Implantation des Femurnagels mit Hilfe eines Oberschenkelcasts und Teilbelastung mobilisiert. Die Freigabe der Vollbelastung erfolgte im Januar 2007, also 14 Monate nach BMP-2-Applikation. Eine Überbrückung und Durchbauung der großen Defekte konnte nach 9 Monaten gesehen werden (Abb. 13 d, e).

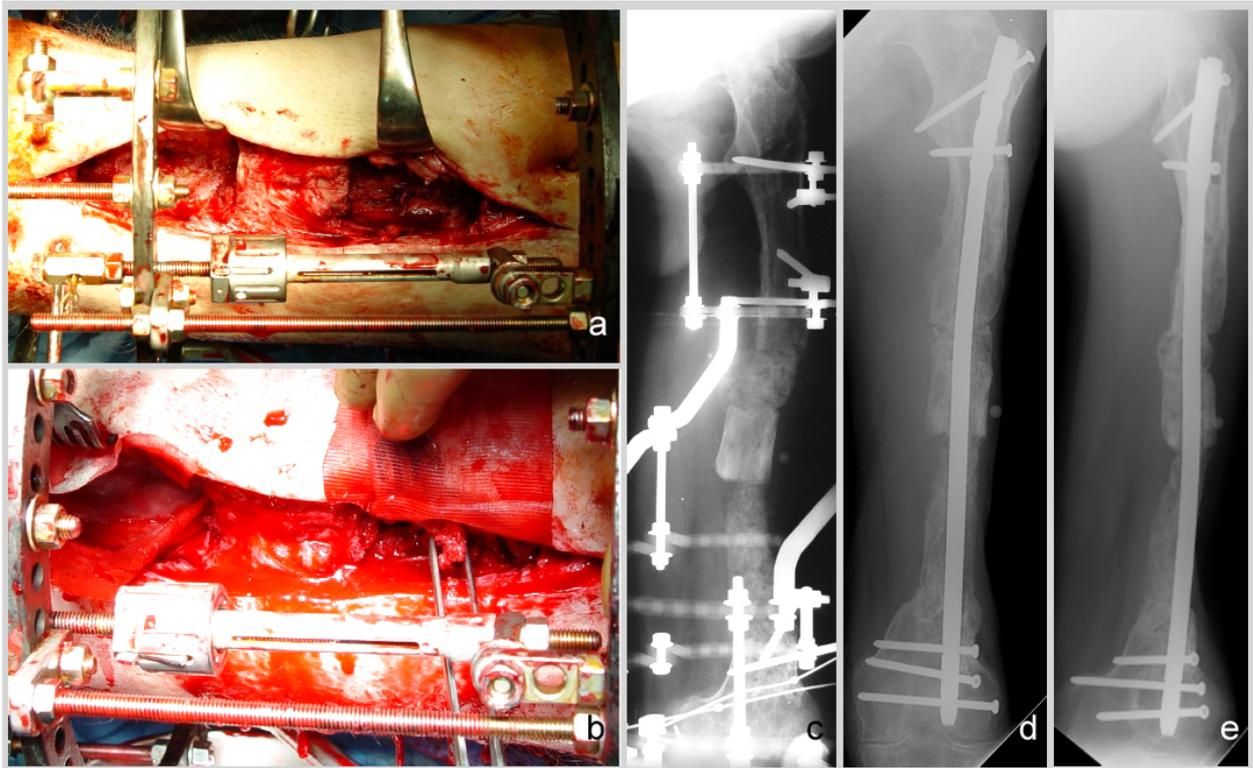


Abb. 13: Patient M.T.: a) Intraoperativer Situs mit proximalem und distalen Segmentdefekt. b) Ummantelung des Defektes mit Vicrylnetz und Bestückung mit Spongiosa. c) Postoperatives Röntgenbild mit Ilisarov-Ringfixateur und den mit Spongiosa und BMP-2 gefüllten Segmentdefekten. d) und e) anteroposteriores und laterales Röntgenbild mit Femurnagel und konsolidierten Segmentdefekten 9 Monate postoperativ.

3.5.3 Humerus

Es wurden insgesamt 4 Pseudarthrosen des Humerus mit BMP-2 therapiert. Davon waren 3 Pseudarthrosen am Humerusschaft und 1 suprakondylär lokalisiert.

Der Patient B.R. hatte sich in Mexiko eine Humerusschaftfraktur zugezogen, die vor Ort stabilisiert worden war. In der Folge kam es zur hypertrophen Pseudarthrosebildung. Es erfolgte ein Verfahrenswechsel auf einen unaufgebohrten Humerusnagel, jedoch blieb erneut die Konsolidierung aus und es kam zur Implantatlockerung (Abb. 14 a). Die Pseudarthrose wurde debridiert und mit einer Metaphysenplatte dorsal stabilisiert. Es wurde sowohl allogene als auch autologe Beckenkammspongiosa implantiert sowie BMP-2 appliziert. Die Freigabe der Vollbelastung erfolgte 7 Monate postoperativ und die Konsolidierung wurde nach 10 Monaten radiologisch festgestellt (Abb. 14 b,c).

Die Humerusfraktur der Patientin K.M. wurde mit allogener und die von Patient K.C. mit autologer Spongiosa und jeweils BMP-2 therapiert. Dabei konnte das stabile Implantat bei K.C. belassen werden. Bei Patientin K.M. erfolgte die Stabilisierung mit einer Metaphysenplatte und sie erreichte die Vollbelastung und Konsolidierung nach 7 und 15 Monaten. Bei K.C. erfolgten diese jeweils nach 14 Monaten.

Der Patient G.D. hatte sich in Frankreich bei einem Verkehrsunfall eine komplexe Humerusschaftsegmentfraktur zugezogen, die vor Ort mittels Bündelnagelung behandelt wurde. Die Frakturkonsolidierung blieb aus und es kam zur Pseudarthrosebildung (Abb. 14 d). Nach der Entfernung der Nägel erfolgten die Stabilisierung mit einer dorsalen Metaphysenplatte sowie die Implantation autologer Spongiosa und eines trikortikalen Beckenkammspanns. Die Vollbelastung des Armes wurde 3 Monate nach Operation freigegeben und die Konsolidierung nach 4 Monaten radiologisch festgestellt (Abb. 14 e, f).

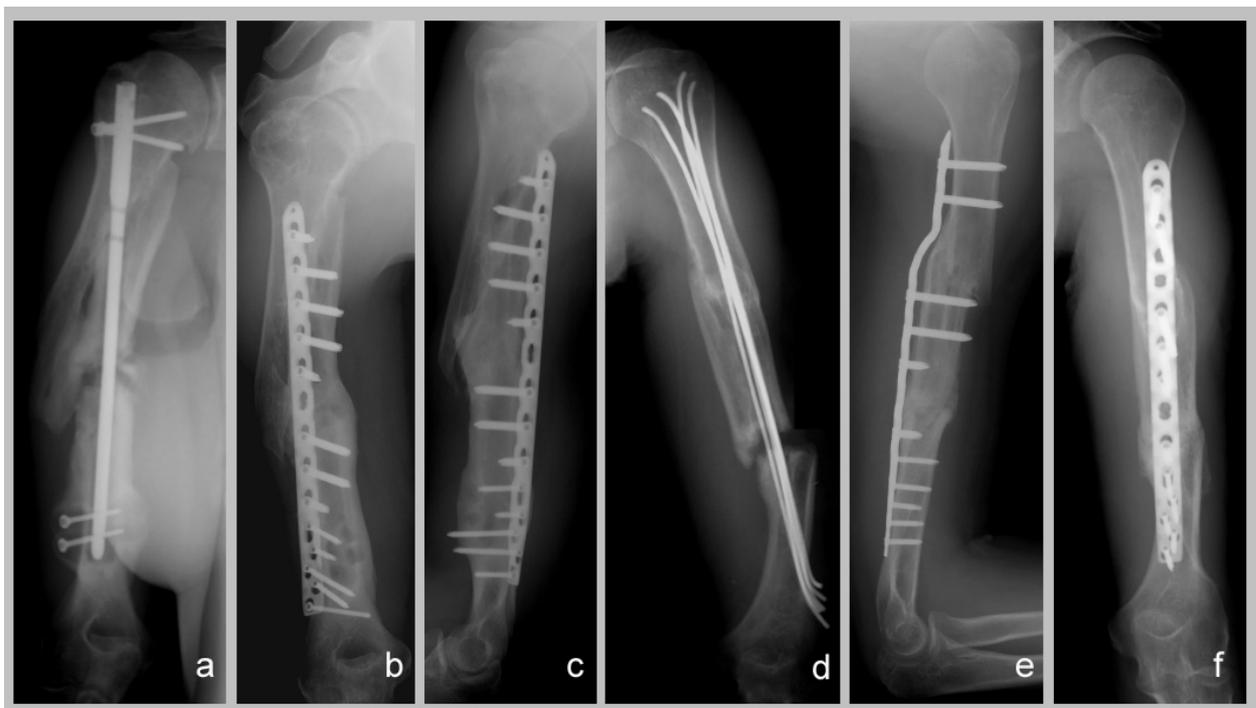


Abb. 14: Patient B.R. (a, b, c): a) Hypertrophe Pseudarthrose mit Implantatlockerung. b), Anteroposteriores und c) laterales Röntgenbild zeigen komplette Konsolidierung 10 Monate nach BMP-2 Applikation.

Patient G.D. (d, e, f): d) Pseudarthrose bei Bündelnagelung ein Jahr nach initialer Frakturversorgung. e), f) Komplette Konsolidierung der Fraktur 4 Monate nach BMP-2 Applikation.

3.5.4 Unterarm

Bei zwei Patienten wurde BMP-2 am Unterarm implantiert.

Die Patientin Wu.T. hatte im Jahre 2002 eine komplette Unterarmfraktur erlitten, die initial mit einer Platten- und Schraubenosteosynthese versorgt worden war. Nach Implantatentfernung kam es zur spontanen Refraktur, einer erneuten Reosteosynthese, wiederholter Implantatentfernung und Ausbildung einer atrophen Pseudarthrose im Ulnaschaftbereich. Eine autologe Spongiosatransplantation verlief erfolglos.

Anschließend wurde 9 Monate versucht, die hypertrophe Pseudarthrose konservativ mit einer Orthese zur Ausheilung zu bringen. Da dies misslang, wurde die Pseudarthrose reseziert und mit einer Plattenosteosynthese stabilisiert. Zusätzlich wurden autologe Spongiosa und ein trikortikaler Beckenkammspan transplantiert sowie BMP-2 appliziert. Der Unterarm konnte 5 Monate postoperativ wieder voll belastet werden und die komplette radiologische Konsolidierung wurde 9 Monate nach BMP-2-Gabe festgestellt (Abb. 15 a-c).

Patient S.G.-U. hatte sich bei Montagearbeiten eine komplette Unterarmfraktur im mittleren Drittel zugezogen, die mit einer Plattenosteosynthese der Ulna und des Radius versorgt worden war. Da es im Verlauf zur Pseudarthrosebildung kam, erfolgte die operative Revision mit Debridement sowie Implantation allogener Spongiosa und BMP-2 unter Belassung der stabilen Plattenosteosynthesen (Typ LCP, Synthes, Schweiz) von Ulna und Radius. Die Freigabe der Vollbelastung erfolgte 3 Monate postoperativ. Die Konsolidierung von Ulna und Radius trat zu unterschiedlichen Zeitpunkten ein. Radiologisch durchbaut war die Ulna bereits 4 Monate nach BMP-2 Implantation, während der Radius erst 13 Monate post operationem eine Überbrückung von 3 der 4 Cortices aufwies (Abb. 15 d-f).



Abb. 15: Patientin Wu.T. (a, b, c): a) Hypertrophe Pseudarthrose, präoperativ. b) Postoperatives Röntgen nach BMP-2 Applikation mit Darstellung der Plattenosteosynthese, resezierter Pseudarthrose und Defektfüllung mit Spongiosa. c) Komplette Konsolidierung 9 Monate nach BMP-2-Applikation. Patient S.G.-U. (d, e, f): d) Pseudarthrose von Ulna und Radius präoperativ. e) Konsolidierte Ulna 4 Monate nach BMP-2 Applikation. f) Partielle Durchbauung des Radius 13 Monate postoperativ.

4 Diskussion

Die Behandlung der Pseudarthrose stellt auch für erfahrene Unfallchirurgen und Orthopäden eine Herausforderung dar.

Die Implantate, die dem Operateur heute zur Stabilisierung der Pseudarthrose zur Verfügung stehen, haben eine optimierte biomechanische Stabilität. Die Verbesserung der Implantatsysteme stand viele Jahrzehnte im Fokus der unfallchirurgischen und orthopädischen Forschung. Jedoch hat sich gezeigt, dass trotz ausgereiften Osteosynthesematerials ein Teil der Pseudarthrosen nicht zur Heilung gebracht werden kann. Eine mögliche Ursache für das Ausbleiben der Heilung kann die fehlende biologische Stimulation im Bereich der Pseudarthrose sein.

Der derzeitige Goldstandard der biologischen Stimulation bei Pseudarthrose ist die autologe Spongiosaplastik. Sie wird zumeist aus dem Beckenkamm des Patienten gewonnen und steht daher nur begrenzt zur Verfügung. Auch ist ihre Entnahme mit zusätzlichen Risiken für den Patienten verbunden und es wird trotz Verwendung autologer Spongiosa bei 2 bis 4 von 10 Patienten keine Heilung erreicht.

Mit der Entdeckung der Wachstumsfaktoren aus der Gruppe der Bone Morphogenetic Proteins bietet sich in der Fraktur- und Pseudarthrosetherapie eine neue Behandlungsmöglichkeit. Die osteoinduktive Potenz von rekombinatem, humanen BMP-2 konnte in vitro und vivo demonstriert werden [27, 29, 40, 42, 60, 65]. In ersten Studien zeigte rhBMP-2 einen positiven Effekt auf die Frakturheilung des Menschen.

Das Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob Pseudarthrosen langer Röhrenknochen unter operativer Standardtherapie und ergänzender Gabe von rhBMP-2 zur Ausheilung gebracht werden können. Des Weiteren wurde die Sicherheit der BMP-Behandlung beobachtet.

In diesen ersten Anwendungen sind 21 Patienten mit 23 Pseudarthrosen der operativen Standardtherapie mit ergänzender Gabe von BMP-2 unterzogen worden. Es handelt sich dabei um ein negativ selektiertes Patientenkollektiv, welches in 12 Fällen auswärtig und in 9 Fällen in der Charité, Campus Virchow Klinikum im Durchschnitt 2,4 Mal voroperiert worden ist. In dieser Situation konnten 21 der 23 (91,3%)

Pseudarthrosen durch Stimulation mit BMP-2 zur Ausheilung gebracht, beziehungsweise 20 von 21 Patienten geheilt werden.

Inwieweit BMP-2 im Einzelfall auf die Knochenheilung eingewirkt hat, kann durch diese Anwendungsbeobachtung nicht beurteilt werden.

Ein Vergleichskollektiv, das im gleichen Zeitrahmen in derselben Klinik unter gleichen Bedingungen ohne BMP-2 therapiert ist, stand nicht zur Verfügung.

Im Vergleich mit Anwendungsbeobachtungen von BMP-7 bei ähnlichen Patientenkollektiven, konnte unter BMP-2-Gabe ein vergleichbares Ergebnis erzielt werden. Sowohl Zimmermann als auch Dimitriou hatten bei Pseudarthrosen der langen Extremitätenknochen unter Gabe des Wachstumsfaktors BMP-7 Heilungsraten von 95,7% und 92,3% beschrieben [66, 67]. Friedlaender hatte in einer randomisierten, kontrollierten Studie an 124 Patienten Pseudarthrosen der Tibia mit BMP-7 oder autologer Spongiosa behandelt und es wurden Heilungsraten von 81 und 85% beschrieben [55].

Die Patientin mit beidseitiger atropher Pseudarthrose der distalen Femora (K.I.) musste auf der linken Seite nach 17 Monaten und rechts nach 21 Monaten bei ausbleibender knöcherner Konsolidierung und daraus resultierendem Implantatversagen operativ revidiert werden. Es waren beide Pseudarthrosen mit allogener und autologer Spongiosa sowie mit BMP-2 behandelt worden. In den Revisionsoperationen zeigten sich wiederum atrophe, avitale Knochenverhältnisse.

Über die Ursache der ausbleibenden Knochenheilung kann nur spekuliert werden. Möglicherweise blieb die knöcherne Durchbauung aus, da die Patientin eine Teilbelastung, die für 4 Monate postoperativ angestrebt wurde, auf Grund der Verletzung beider Beine und Arme nicht umsetzen konnte. Die Mobilisation war entweder im Rollstuhl oder unter Vollbelastung erfolgt. So könnte durch zu frühe Belastung der Kallus mit den zarten Knochenbrücken immer wieder eingerissen sein. Andere Ursachen wie mangelnde Gefäßeinsprossung sind ebenfalls in Betracht zu ziehen, jedoch können Infektion und mangelnder Fragmentkontakt ausgeschlossen werden.

Zur Behandlung der 23 Pseudarthrosen wurde neben der BMP-2-Gabe 12 Mal alleinig autologe Spongiosa, in weiteren 6 Fällen ausschließlich allogene Spongiosa verwendet und 5 Mal wurden autologe und allogene Spongiosa kombiniert.

Autologe Spongiosa ist der derzeitige Goldstandard zur biologischen Stimulation der Knochenheilung. Sie kann auf Grund osteoinduktiver und osteokonduktiver Potenz die Knochenheilung anregen.

Die Patienten, die allein mit allogener Spongiosa and BMP-2 behandelt wurden, zeigten alle eine knöcherne Konsolidierung. Allogene Spongiosa verfügt lediglich über osteokonduktive Eigenschaften, bietet jedoch keinen osteoinduktiven Effekt. Diesen besitzt das BMP-2.

Da bei den 6 mit BMP-2 und allogener Spongiosa behandelten Patienten eine knöcherne Heilung eintrat, stellt diese Kombination ein interessantes Feld für weitere Forschung dar, denn die Morbidität an der Entnahmestelle der autologen Spongiosa entfällt. Zu beachten bleibt, dass auch allogene Spongiosa nicht unbegrenzt zur Verfügung steht, da sie aufwendig von toten Spendern gewonnen werden muss und ein gewisses Risiko für die Übertragung von Infektionskrankheiten aufweist [68].

Während des Beobachtungszeitraums traten keine schwerwiegenden, BMP-2 assoziierten Komplikationen auf. In 4 Fällen kam es im Bereich der Implantation zu nicht revisionsbedürftigen Schwellungen, die nach spätestens 2 Wochen unter konservativer Therapie rückläufig waren. Ein Patient wies eine Rötung auf, die sich nach einer Woche regredient zeigte.

Schwellung und Rötung sind nach Frakturen und chirurgischer Behandlung auch ohne BMP-2 Gabe häufig zu beobachtende Komplikationen [69]. Es lässt sich daher nicht abschließend feststellen, ob sie durch das BMP-2 oder das iatrogene Trauma verursacht wurden.

Schwere systemische Nebenwirkungen wie das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks sind bei keinem Patienten aufgetreten. Antikörper gegen BMP-2 oder bovines Kollagen des Carriers wurden während der Studie nicht bestimmt.

Heterotope Ossifikationen ließen sich radiologisch nicht nachweisen.

Aussagen bezüglich der Langzeitnebenwirkungen können anhand dieses Anwendungsversuchs auf Grund des maximalen Beobachtungszeitraums von nur 3 Jahren und 2 Monaten nicht getätigt werden.

Insgesamt unterstützt diese Studie die von Govender und der BESTT Study Group konstatierte Sicherheit der Anwendung von BMP-2 [29].

Zwei der behandelten Pseudarthrosen waren infektassoziiert und konnten zur knöchernen Durchbauung gebracht werden. Während der Infekt bei einem der beiden Patienten als Ursache der Pseudarthrose bekannt und zuvor im Ilisarov Fixateur behandelt war (Patient M.T. siehe Punkt 3.4.2), wurde die Infektion des anderen (A.H.-J., siehe Punkt 3.4.2) erst intraoperativ entdeckt. Es wurde der Entschluss gefasst, auch hier mit BMP-2 zu therapieren. Der Patient A.H.-J. erreichte die Freigabe der Vollbelastung nach 3 Monaten, 6 Monate postoperativ war die Pseudarthrose radiologisch konsolidiert. Der Heilungsverlauf des Patienten blieb über die Dauer des Follow-ups von 2 Jahren und 7 Monaten unauffällig. Die Behandlung infizierter Frakturen oder Pseudarthrosen mit BMPs am Menschen ist bisher nahezu unerforscht. Chen konnte 2004 für BMP-7 und 2007 für BMP-2 an Ratten zeigen, dass infizierte Segmentdefekte unter BMP-Gabe eine Kallusbildung aufweisen und dass BMP seine osteoinduktive Wirkung in der Infektsituation entfalten kann [70, 71]. Die Ergebnisse der Gruppe um Govender zeigen bei der Behandlung der offenen Tibiafraktur in der BMP-2-Gruppe eine geringere Infektionsrate [29]. 2008 behandelte O'Shaughnessy 20 Patienten mit BMP-2 bei Wirbelkörperosteomyelitis und erzielte gute Fusionsraten ohne erneute chirurgische Intervention [72]. Ein Grund für die scheinbar verbesserte Knochenheilung im Infekt durch BMP-2-Gabe könnte die beschleunigte Konsolidierung mit frühzeitiger Stabilität sein. In jedem Fall bedarf es bezüglich der Behandlung von Infektpseudarthrosen mit BMP weitergehender Forschung.

Durch das vorangegangene Debridement bei Infektpseudarthrose und fehlgeschlagener Distractionsosteotomie wies Patient M.T. zwei mehrere Zentimeter lange Segmentdefekte des linken Femurs auf (siehe Punkt 3.4.2). Diese wurden mit autologer Spongiosa, welche mittels eines Spezialbohrers aus dem kontralateralen Femur gewonnen wurde und jeweils einem BMP-2 Vlies aufgefüllt. Um Spongiosa und BMP-2 am Ort zu halten, wurde beides mit resorbierbaren Netzen ummantelt. Nach geplanter Umstellung vom Ilisarov Fixateur auf einen intramedullären Nagel entwickelte sich im Verlauf ein durchgängiges, belastungsstabiles Femur.

Zur Wirkung von BMP auf die Heilung von Segmentdefekten konnten in verschiedenen Tierstudien Erfahrungen gesammelt werden [60-62, 73]. Möglicherweise ließe sich mit der Kombination aus einer geringen Menge autologer Spongiosa und BMP-2 ex vivo

eine größere Menge Knochensubstanz zur Füllung ausgeprägter Segmentdefekte gewinnen, die in ihren Ausmaßen exakt an den jeweiligen Defekt angepasst wären.

Eine weitere Möglichkeit zur Füllung von Segmentdefekten liegt in der Verwendung von Markraumspirat, welches bei der Aufbohrung des Markraumes langer Röhrenknochen mit speziellen Bohrern gewonnen werden kann [74-76]. Bei der Untersuchung des Aspirates und dem Vergleich mit autologer Beckenkammpongiosa konnte gezeigt werden, dass in beiden Fällen hohe und vergleichbare Wachstumsfaktorkonzentrationen vorhanden sind und bezüglich des BMP-2 sogar eine größere Menge im Aspirat nachzuweisen war [77].

Das zur lokalen BMP-2-Platzierung verwendete Trägersystem ist ein Kollagenschwamm aus Typ 1 Rinderkollagen. Diese Matrix wurde auch bei der BMP-2-Behandlung offener Schienbeinbrüche und zur Wirbelkörperfusion benutzt [29, 38].

Auf Grund allergischer Reaktionen mit Antikörperbildung gegen bovines Kollagen ist der Kollagenschwamm umstritten und es besteht ferner das potentielle Risiko der Übertragung einer Prionenerkrankung. Des Weiteren ist die Freisetzungskinetik des BMP vom Kollagenschwamm im Operationssitus unbekannt. Vermutlich ist sie jedoch diskontinuierlich und kann durch vielerlei Faktoren wie Spülung, Drainagesog oder unterschiedliche Kompression beeinflusst sein [78]. Schließlich entsteht beim Arbeiten mit der Matrix der Eindruck, dass sie schlecht vor Ort zu halten ist und möglicherweise postoperativ disloziert.

Ein potentiell viel versprechender Träger ist das Kalziumphosphat. Es ähnelt der knocheneigenen Struktur und hat den Vorteil der Osteokonduktivität. Diese Trägersubstanz könnte perkutan zusammen mit dem BMP-2 injiziert oder intraoperativ am gewünschten Ort appliziert werden [48-50].

Die zusätzlichen Kosten für eine mit BMP-2 durchgeführte Revisionsoperation betragen derzeit einmalig zwischen 4000 und 6000 Euro. Es ist aber davon auszugehen, dass die Kosten für ein BMP-2-Applikationskit langfristig sinken werden.

Den hohen Einmalkosten gegenüber stehen mögliche Einsparungen durch eine reduzierte Anzahl von Revisionsoperationen aufgrund geringerer Infektions- und höherer Heilungsraten im Verlauf. Wenn durch den BMP-2 Einsatz auf die Entnahme autologer Spongiosa aus dem Beckenkamm verzichtet werden kann, ließen sich durch verkürzte Operationszeiten und geringere Komplikationsraten Kosten weiter senken. Infolge einer beschleunigten Heilung kann sich ebenfalls die Zeit der Arbeitsunfähigkeit

des Patienten verkürzen und dies führt wiederum zu einer Reduzierung der Krankheitskosten.

In einer Analyse für das Vereinigte Königreich konnte bereits ein kostensenkender Effekt bei der Verwendung von BMP-2 gezeigt werden. Es wurde nachgewiesen, dass der Einsatz von BMP-2 bei offener Tibiafraktur im Vergleich mit der Standardtherapie trotz einmalig zusätzlicher Ausgaben im Bezug auf die gesamten Behandlungskosten günstiger, also kosteneffektiv ist [79].

In einer Kosten-Nutzen-Betrachtung des Einsatzes von BMP-2 bei offenen Tibiafrakturen in Deutschland kam Alt zu dem Schluss, dass sich neben dem besseren medizinischen Ergebnis aus Sicht der Krankenkassen bei Frakturen des Typs Gustilo-Anderson Grad III B Einsparungen von 2797 Euro und bei allen Grad III A und B Frakturen von 283 Euro erzielen lassen. Die Einsparungen werden auf verkürzte Krankheitsdauer und verminderte Revisions- und Infektraten durch den Einsatz von BMP-2 zurückgeführt [80]. Da der Behandlungszeitraum bei Pseudarthrosen oft ein sehr langer ist und Revisionsoperationen gehäuft vorkommen, kann der Einsatz von BMP-2 zu Kosteneinsparungen führen.

Eine Alternative in der Pseudarthrosetherapie stellt die Ultraschallbehandlung dar. Es konnte gezeigt werden, dass insbesondere niederenergetisch gepulster Ultraschall die Knochenheilung beschleunigt [81, 82]. Von Vorteil ist die nichtinvasive Applikation, die zum Teil vom Patienten selbst durchgeführt werden kann. Es liegen jedoch keine kontrollierten, randomisierten klinischen Studien zur Wirksamkeit der Ultraschallbehandlung bei Pseudarthrose vor. Darüber hinaus ist das Einsatzgebiet auf stabile Pseudarthrosen limitiert, da instabile Formen weiter der operativen Versorgung bedürfen. Sollte die klinische Wirksamkeit der Ultraschallbehandlung und der BMP-2 Therapie in Zukunft durch entsprechende Studien gesichert sein, so ist eine Synergie durch Kombination beider Verfahren vorstellbar.

Um den tatsächlichen Nutzen des BMP-2 bei Pseudarthrose zu ermitteln, muss zunächst jedoch in einer randomisierten, kontrollierten Multicenter Studie die Wirksamkeit von BMP-2 bei Pseudarthrose im Vergleich mit autologer Spongiosa geprüft werden. Damit könnte im Falle der Nichtunterlegenheit auf die komplikationsträchtige Eigenspongiosaplastik verzichtet werden.

Bis dahin bleibt BMP-2 wegen der damit verbundenen hohen Kosten den komplizierten Verläufen vorbehalten.

5 Zusammenfassung

Die Therapie der Pseudarthrose langer Röhrenknochen stellt noch immer eine Herausforderung in der traumatologischen und orthopädischen Chirurgie dar. Die Lebensqualität der Patienten ist durch die lange Erkrankungsdauer, oftmals verbunden mit Schmerz und Immobilität, erheblich eingeschränkt.

Ein innovativer Ansatz zur Stimulation der Knochenheilung ist die Verwendung von Wachstumsfaktoren. Dem Wachstumsfaktor BMP-2 gilt aufgrund seiner osteoinduktiven Potenz besonderes Interesse. Es konnte für BMP-2 bereits in kontrollierten, randomisierten Studien die Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung offener Schienbeinfrakturen und der Wirbelkörperfusion gezeigt werden.

Das Ziel dieser Arbeit war die Beantwortung der Frage, ob Pseudarthrosen langer Röhrenknochen unter operativer Standardtherapie und ergänzender Gabe von BMP-2 zur Ausheilung gebracht werden können. Des Weiteren wurde die Sicherheit der BMP-2-Behandlung beobachtet.

Es wurden im Zeitraum von Oktober 2003 bis November 2007 21 Patienten mit 23 Pseudarthrosen langer Röhrenknochen mit BMP-2 zusätzlich zur operativen Standardtherapie behandelt. Eine klinische und radiologische Ausheilung von 21 der 23 Pseudarthrosen (91,3%) wurde beobachtet. Eine Patientin mit beidseitigen Femurpseudarthrosen zeigte keine knöcherne Konsolidierung und es kam zum revisionspflichtigen Implantatversagen beidseits. 4 Patienten zeigten eine Schwellung am BMP-2 Implantationsort und ein Patient entwickelte eine Rötung. Schwellung und Rötung waren unter konservativer Therapie innerhalb von 2 Wochen komplett regredient. Das Auftreten von systemische Reaktionen und heterotopen Ossifikationen wurde nicht beobachtet.

Es konnte gezeigt werden, dass Pseudarthrosen langer Röhrenknochen unter zusätzlicher Gabe von BMP-2 zur Ausheilung gebracht werden können und dass die Anwendung im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 20 Monaten sicher war. BMP-2 stellt in der Pseudarthrosebehandlung eine innovative Therapieoption dar. Eine kontrollierte, randomisierte Multi Center Studie zur Abklärung der Wirksamkeit von BMP-2 im Vergleich mit autologer Spongiosa in der Pseudarthrosetherapie langer Röhrenknochen erscheint daher erstrebenswert.

6 Literaturverzeichnis

1. Friedlaender, G.E., *Osteogenic protein-1 in treatment of tibial nonunions: current status*. Surg Technol Int, 2004. **13**: p. 249-52.
2. Littenberg, B., et al., *Closed fractures of the tibial shaft. A meta-analysis of three methods of treatment*. J Bone Joint Surg Am, 1998. **80**(2): p. 174-83.
3. Sanders, R., et al., *The treatment of open tibial shaft fractures using an interlocked intramedullary nail without reaming*. J Orthop Trauma, 1994. **8**(6): p. 504-10.
4. Marsh, D., *Concepts of fracture union, delayed union, and nonunion*. Clin Orthop Relat Res, 1998(355 Suppl): p. S22-30.
5. Runkel, M. and P.M. Rommens, [*Pseudoarthrosis*]. Unfallchirurg, 2000. **103**(1): p. 51-63; quiz 63.
6. Sturmer, K.M., [*Pathophysiology of disrupted bone healing*]. Orthopade, 1996. **25**(5): p. 386-93.
7. Wukich, D.K. and A.J. Kline, *The management of ankle fractures in patients with diabetes*. J Bone Joint Surg Am, 2008. **90**(7): p. 1570-8.
8. Kaspar, K., et al., *A new animal model for bone atrophic nonunion: fixation by external fixator*. J Orthop Res, 2008. **26**(12): p. 1649-55.
9. Heckman, J.D. and J. Sarasohn-Kahn, *The economics of treating tibia fractures. The cost of delayed unions*. Bull Hosp Jt Dis, 1997. **56**(1): p. 63-72.
10. Jurgens, C., et al., [*Treatment concepts and results in non-infected post-traumatic pseudarthroses of the femur and tibia*]. Zentralbl Chir, 1994. **119**(10): p. 706-13.
11. Khan, S.N., et al., *The biology of bone grafting*. J Am Acad Orthop Surg, 2005. **13**(1): p. 77-86.
12. Arrington, E.D., et al., *Complications of iliac crest bone graft harvesting*. Clin Orthop Relat Res, 1996(329): p. 300-9.
13. Bergmann, A., B. Schwarz, and H. Mittelmeier, [*Cause, prognosis and therapy of tibial pseudarthroses*]. Aktuelle Traumatol, 1989. **19**(5): p. 205-8.
14. Gerstenfeld, L.C., et al., *Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation*. J Cell Biochem, 2003. **88**(5): p. 873-84.
15. Urist, M.R., *Bone: formation by autoinduction*. 1965. Clin Orthop Relat Res, 2002(395): p. 4-10.
16. Urist, M.R. and B.S. Strates, *Bone morphogenetic protein*. J Dent Res, 1971. **50**(6): p. 1392-406.
17. Luyten, F.P., et al., *Purification and partial amino acid sequence of osteogenin, a protein initiating bone differentiation*. J Biol Chem, 1989. **264**(23): p. 13377-80.
18. Celeste, A.J., et al., *Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(24): p. 9843-7.
19. Wozney, J.M., et al., *Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities*. Science, 1988. **242**(4885): p. 1528-34.
20. Kang, Q., et al., *Characterization of the distinct orthotopic bone-forming activity of 14 BMPs using recombinant adenovirus-mediated gene delivery*. Gene Ther, 2004. **11**(17): p. 1312-20.

21. Termaat, M.F., et al., *Bone morphogenetic proteins. Development and clinical efficacy in the treatment of fractures and bone defects.* J Bone Joint Surg Am, 2005. **87**(6): p. 1367-78.
22. Wozney, J.M., *Overview of bone morphogenetic proteins.* Spine, 2002. **27**(16 Suppl 1): p. S2-8.
23. Rosier, R.N., R.J. O'Keefe, and D.G. Hicks, *The potential role of transforming growth factor beta in fracture healing.* Clin Orthop Relat Res, 1998(355 Suppl): p. S294-300.
24. Reddi, A.H. and N.S. Cunningham, *Initiation and promotion of bone differentiation by bone morphogenetic proteins.* J Bone Miner Res, 1993. **8 Suppl 2**: p. S499-502.
25. Bostrom, M.P., et al., *Immunolocalization and expression of bone morphogenetic proteins 2 and 4 in fracture healing.* J Orthop Res, 1995. **13**(3): p. 357-67.
26. Groeneveld, E.H. and E.H. Burger, *Bone morphogenetic proteins in human bone regeneration.* Eur J Endocrinol, 2000. **142**(1): p. 9-21.
27. Cheng, H., et al., *Osteogenic activity of the fourteen types of human bone morphogenetic proteins (BMPs).* J Bone Joint Surg Am, 2003. **85-A**(8): p. 1544-52.
28. Valentin-Opran, A., et al., *Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2.* Clin Orthop Relat Res, 2002(395): p. 110-20.
29. Govender, S., et al., *Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients.* J Bone Joint Surg Am, 2002. **84-A**(12): p. 2123-34.
30. Reddi, A.H., *Role of morphogenetic proteins in skeletal tissue engineering and regeneration.* Nat Biotechnol, 1998. **16**(3): p. 247-52.
31. Reddi, A.H., *Bone and cartilage differentiation.* Curr Opin Genet Dev, 1994. **4**(5): p. 737-44.
32. Zhang, H. and A. Bradley, *Mice deficient for BMP2 are nonviable and have defects in amnion/chorion and cardiac development.* Development, 1996. **122**(10): p. 2977-86.
33. Gross, R.E., et al., *Bone morphogenetic proteins promote astroglial lineage commitment by mammalian subventricular zone progenitor cells.* Neuron, 1996. **17**(4): p. 595-606.
34. Wang, E.A., et al., *Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(24): p. 9484-8.
35. Johnson, E.E., M.R. Urist, and G.A. Finerman, *Repair of segmental defects of the tibia with cancellous bone grafts augmented with human bone morphogenetic protein. A preliminary report.* Clin Orthop Relat Res, 1988(236): p. 249-57.
36. Johnson, E.E., M.R. Urist, and G.A. Finerman, *Bone morphogenetic protein augmentation grafting of resistant femoral nonunions. A preliminary report.* Clin Orthop Relat Res, 1988(230): p. 257-65.
37. Johnson, E.E., M.R. Urist, and G.A. Finerman, *Distal metaphyseal tibial nonunion. Deformity and bone loss treated by open reduction, internal fixation, and human bone morphogenetic protein (hBMP).* Clin Orthop Relat Res, 1990(250): p. 234-40.
38. Burkus, J.K., et al., *Anterior lumbar interbody fusion using rhBMP-2 with tapered interbody cages.* J Spinal Disord Tech, 2002. **15**(5): p. 337-49.

39. Burkus, J.K., et al., *Clinical and radiographic outcomes of anterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2*. Spine, 2002. **27**(21): p. 2396-408.
40. Hughes, F.J., et al., *The effects of bone morphogenetic protein-2, -4, and -6 on differentiation of rat osteoblast cells in vitro*. Endocrinology, 1995. **136**(6): p. 2671-7.
41. Mayer, H., A.M. Scutt, and T. Ankenbauer, *Subtle differences in the mitogenic effects of recombinant human bone morphogenetic proteins -2 to -7 on DNA synthesis on primary bone-forming cells and identification of BMP-2/4 receptor*. Calcif Tissue Int, 1996. **58**(4): p. 249-55.
42. Thies, R.S., et al., *Recombinant human bone morphogenetic protein-2 induces osteoblastic differentiation in W-20-17 stromal cells*. Endocrinology, 1992. **130**(3): p. 1318-24.
43. Wildemann, B., et al., *Proliferating and differentiating effects of three different growth factors on pluripotent mesenchymal cells and osteoblast like cells*. J Orthop Surg, 2007. **2**: p. 27.
44. Yamaguchi, A., et al., *Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulates osteoblastic maturation and inhibits myogenic differentiation in vitro*. J Cell Biol, 1991. **113**(3): p. 681-7.
45. Reddi, A.H., *Initiation of fracture repair by bone morphogenetic proteins*. Clin Orthop Relat Res, 1998(355 Suppl): p. S66-72.
46. Hollinger, J.O., H. Uludag, and S.R. Winn, *Sustained release emphasizing recombinant human bone morphogenetic protein-2*. Adv Drug Deliv Rev, 1998. **31**(3): p. 303-318.
47. Bouxsein, M.L., et al., *Recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates healing in a rabbit ulnar osteotomy model*. J Bone Joint Surg Am, 2001. **83-A**(8): p. 1219-30.
48. Edwards, R.B., 3rd, et al., *Percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in a calcium phosphate paste accelerates healing of a canine tibial osteotomy*. J Bone Joint Surg Am, 2004. **86-A**(7): p. 1425-38.
49. Seeherman, H.J., et al., *Recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered in an injectable calcium phosphate paste accelerates osteotomy-site healing in a nonhuman primate model*. J Bone Joint Surg Am, 2004. **86-A**(9): p. 1961-72.
50. Schnurer, S.M., et al., *[Bone substitutes]*. Orthopade, 2003. **32**(1): p. 2-10.
51. Wildemann, B., et al., *Local delivery of growth factors from coated titanium plates increases osteotomy healing in rats*. Bone, 2004. **34**(5): p. 862-8.
52. Schmidmaier, G., et al., *Collective review: bioactive implants coated with poly(D,L-lactide) and growth factors IGF-I, TGF-beta1, or BMP-2 for stimulation of fracture healing*. J Long Term Eff Med Implants, 2006. **16**(1): p. 61-9.
53. Schmidmaier, G., et al., *Bone morphogenetic protein-2 coating of titanium implants increases biomechanical strength and accelerates bone remodeling in fracture treatment: a biomechanical and histological study in rats*. Bone, 2002. **30**(6): p. 816-22.
54. Ripamonti, U., et al., *Complete regeneration of bone in the baboon by recombinant human osteogenic protein-1 (hOP-1, bone morphogenetic protein-7)*. Growth Factors, 1996. **13**(3-4): p. 273-89,color plates III-VIII,pre bk.
55. Friedlaender, G.E., et al., *Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions*. J Bone Joint Surg Am, 2001. **83-A Suppl 1**(Pt 2): p. S151-8.

56. Johnsson, R., B. Stromqvist, and P. Aspenberg, *Randomized radiostereometric study comparing osteogenic protein-1 (BMP-7) and autograft bone in human noninstrumented posterolateral lumbar fusion: 2002 Volvo Award in clinical studies*. Spine, 2002. **27**(23): p. 2654-61.
57. Ide, H., et al., *Growth regulation of human prostate cancer cells by bone morphogenetic protein-2*. Cancer Res, 1997. **57**(22): p. 5022-7.
58. Soda, H., et al., *Antiproliferative effects of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on human tumor colony-forming units*. Anticancer Drugs, 1998. **9**(4): p. 327-31.
59. Yoshikawa, H., et al., *Immunohistochemical detection of bone morphogenetic proteins in bone and soft-tissue sarcomas*. Cancer, 1994. **74**(3): p. 842-7.
60. Yasko, A.W., et al., *The healing of segmental bone defects, induced by recombinant human bone morphogenetic protein (rhBMP-2). A radiographic, histological, and biomechanical study in rats*. J Bone Joint Surg Am, 1992. **74**(5): p. 659-70.
61. Welch, R.D., et al., *Effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 on fracture healing in a goat tibial fracture model*. J Bone Miner Res, 1998. **13**(9): p. 1483-90.
62. Boyne, P.J., *Application of bone morphogenetic proteins in the treatment of clinical oral and maxillofacial osseous defects*. J Bone Joint Surg Am, 2001. **83-A Suppl 1**(Pt 2): p. S146-50.
63. Gerhart, T.N., et al., *Healing segmental femoral defects in sheep using recombinant human bone morphogenetic protein*. Clin Orthop Relat Res, 1993(293): p. 317-26.
64. Nilsson, O.S., et al., *Bone repair induced by bone morphogenetic protein in ulnar defects in dogs*. J Bone Joint Surg Br, 1986. **68**(4): p. 635-42.
65. Sciadini, M.F. and K.D. Johnson, *Evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2 as a bone-graft substitute in a canine segmental defect model*. J Orthop Res, 2000. **18**(2): p. 289-302.
66. Zimmermann, G., et al., *[Clinical experience with bone morphogenetic protein 7 (BMP 7) in nonunions of long bones]*. Unfallchirurg, 2006. **109**(7): p. 528-37.
67. Dimitriou, R., et al., *Application of recombinant BMP-7 on persistent upper and lower limb non-unions*. Injury, 2005. **36 Suppl 4**: p. S51-9.
68. Mellonig, J.T., *Donor selection, testing, and inactivation of the HIV virus in freeze-dried bone allografts*. Pract Periodontics Aesthet Dent, 1995. **7**(6): p. 13-22; quiz 23.
69. Kirby, J.P. and J.E. Mazuski, *Prevention of surgical site infection*. Surg Clin North Am, 2009. **89**(2): p. 365-89.
70. Chen, X., et al., *Osteogenic protein-1 induces bone formation in the presence of bacterial infection in a rat intramuscular osteoinduction model*. J Orthop Trauma, 2004. **18**(7): p. 436-42.
71. Chen, X., et al., *Union of a chronically infected internally stabilized segmental defect in the rat femur after debridement and application of rhBMP-2 and systemic antibiotic*. J Orthop Trauma, 2007. **21**(10): p. 693-700.
72. O'Shaughnessy, B.A., T.R. Kuklo, and S.L. Ondra, *Surgical treatment of vertebral osteomyelitis with recombinant human bone morphogenetic protein-2*. Spine, 2008. **33**(5): p. E132-9.
73. Por, Y.C., et al., *Bone generation in the reconstruction of a critical size calvarial defect in an experimental model*. Ann Acad Med Singapore, 2007. **36**(11): p. 911-9.

74. Nichols, T.A., et al., *An alternative source of autograft bone for spinal fusion: the femur: technical case report*. Neurosurgery, 2008. **62**(3 Suppl 1): p. E179; discussion E179.
75. Muller, C.A., J. Green, and N.P. Sudkamp, *Physical and technical aspects of intramedullary reaming*. Injury, 2006. **37 Suppl 4**: p. S39-49.
76. Pape, H.C. and P. Giannoudis, *The biological and physiological effects of intramedullary reaming*. J Bone Joint Surg Br, 2007. **89**(11): p. 1421-6.
77. Schmidmaier, G., et al., *Quantitative assessment of growth factors in reaming aspirate, iliac crest, and platelet preparation*. Bone, 2006. **39**(5): p. 1156-63.
78. Sorensen, T.S., A.I. Sorensen, and S. Merser, *Rapid release of gentamicin from collagen sponge. In vitro comparison with plastic beads*. Acta Orthop Scand, 1990. **61**(4): p. 353-6.
79. Garrison, K.R., et al., *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of bone morphogenetic proteins in the non-healing of fractures and spinal fusion: a systematic review*. Health Technol Assess, 2007. **11**(30): p. 1-150, iii-iv.
80. Alt, V., et al., *[Cost-benefit analysis of the use of rhBMP-2 in open tibial fractures: savings from a health insurer's perspective]*. Unfallchirurg, 2006. **109**(6): p. 463-70.
81. Khan, Y. and C.T. Laurencin, *Fracture repair with ultrasound: clinical and cell-based evaluation*. J Bone Joint Surg Am, 2008. **90 Suppl 1**: p. 138-44.
82. Romano, C.L., D. Romano, and N. Logoluso, *Low-intensity pulsed ultrasound for the treatment of bone delayed union or nonunion: a review*. Ultrasound Med Biol, 2009. **35**(4): p. 529-36.

7 Anhang

7.1 Curriculum vitae

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

7.2 Danksagung

Mein Dank gilt Universitäts-Professor Dr. Norbert P. Haas, in dessen Klinik ich erste Einblicke in die Traumatologie gewinnen konnte, im Praktischen Jahr eine sehr gute unfallchirurgische Ausbildung genoss und in mir die Entscheidung reifte, eine traumatologisch / orthopädische Laufbahn anzustreben sowie auf dem Gebiet der Unfallchirurgie zu promovieren.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Gerhard Schmidmaier für die Überlassung des interessanten und aktuellen Themas sowie der von Anfang bis Ende vorzüglichen und zeitnahen Betreuung der Arbeit. Er ermöglichte es mir, wertvolle Erfahrungen im Umgang mit Patienten von der präoperativen Phase über den stationären Aufenthalt mit der traumatologischen Operation bis zur ambulanten Nachbehandlung zu gewinnen.

Genauso herzlich danke ich Frau PD Dr. rer. nat. Britt Wildemann für die geleistete Unterstützung und Motivation während der gesamten Arbeit, den Einblick in das wissenschaftliche Arbeiten sowie für ihr unermüdliches Engagement für das Doktorandenkolloquium und jeden einzelnen Doktoranden und schließlich für ihre Hilfe bei der Ausarbeitung wissenschaftlicher Vorträge und dieser Dissertation.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen an der Studie teilnehmenden Patienten für das entgegengebrachte Vertrauen und dafür, ihren der Pseudarthrose geschuldeten und zum Teil langen und schwierigen Genesungsweg begleiten zu dürfen.

Des Weiteren bedanke ich mich sehr herzlich bei meinen Eltern und der ganzen Familie für die immerwährende Unterstützung und den Rückhalt.

Schließlich danke ich von ganzem Herzen meiner Frau Anne, die mich besonders in der Zeit, die ich nicht mit der Doktorarbeit verbrachte, durch ihr lebensfrohes Wesen und die vielen gemeinsamen Aktivitäten mit der Energie auffüllte, der es zum Gelingen der Arbeit bedurfte.

7.3 Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Tom Hellriegel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „BMP-2 in der Therapie der Pseudarthrose langer Röhrenknochen – erste klinische Anwendungen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift