

Charlotte Erika Elleser

Dr. med.

Wie erfolgreich ist die lokale Applikation von Bone Morphogenetic Protein 7 in der Behandlung von therapieresistenten Pseudarthrosen?

Promotionsfach: Chirurgie

Doktorvater: Prof. Dr. med. P. A. Grützner

Komplexe Verläufe der Knochenbruchheilung mit Pseudarthrosenbildung führen zu einer schweren wirtschaftlichen und sozialen Belastung des Patienten und sind durch die hohen Kosten von erheblicher volkswirtschaftlicher Bedeutung. Bei ca. 10 % aller Frakturen kommt es trotz verfeinerter Operationstechniken und moderner Implantate zu einer verzögerten oder ausbleibenden Knochenbruchheilung; bei Patienten mit Risikofaktoren beträgt diese sogar bis zu 30 %. Die erfolgreiche Behandlung besteht häufig aus einer Kombination von biologischer Reaktivität und mechanischer Stabilität. Hierbei kommt die lokale Applikation von rekombinant hergestelltem Bone Morphogenetic Protein 7 (BMP-7) immer häufiger zum Einsatz. Seit Mai 2001 besteht in Europa die Möglichkeit BMP-7 als zugelassenes Medikament (OP-1, Osigraft® der Fa. Stryker) bei Pseudarthrosen der Tibia nach mindestens einer erfolglosen Spongiosaplastik zu implantieren.

Ziel dieser prospektiven Studie ist die Überprüfung der Indikationsstellung, der Anwendung sowie die Evaluierung des Therapieerfolges von BMP-7 in der Behandlung von therapieresistenten Pseudarthrosen.

An der BG Unfallklinik Ludwigshafen wurden im Zeitraum von 06/2002 bis 06/2008 bei 98 Patienten 101 Operationen mit BMP-7 bei ausbleibender Frakturheilung vorgenommen, welche vollständige Datensätze und Verläufe aufwiesen und dementsprechend ausgewertet werden konnten. Das Durchschnittsalter betrug 50 Jahre (18-88). Das Geschlechterverhältnis lag bei 30 % weiblich : 70 % männlich. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der BMP-7 – Applikation durchschnittlich 3-mal voroperiert. An der BG Unfallklinik erfolgten klinische und radiologische Untersuchungen nach 6 und 12 Wochen sowie nach 4, 5, 6 und 12 Monaten bzw. bis zum Abschluss der knöchernen Konsolidierung. Im Anschluss an die Behandlung erfolgte zusätzlich die Erhebung von subjektiven Daten anhand eines Fragebogens zur Erfassung weiterer Faktoren wie Schmerzzustand, maximale Gehstrecke sowie benötigte Hilfsmittel vor und nach der Anwendung von BMP-7.

In 93 von 101 Fällen (92 %) der BMP-7- Anwendungen kam es zu einer ausreichenden knöchernen Konsolidierung. In 8 Fällen (8 %) blieb die knöcherne Konsolidierung aus, es kam zu einer erneuten Pseudarthrose. Die BMP-7- Applikation erfolgte im Durchschnitt 18,4 Monate nach dem Unfallereignis mit einer durchschnittlichen Heilungsdauer von 4,8 Monaten nach der Anwendung.

In unserem Patientenkollektiv traten in 21 Fällen (21 %) Komplikationen auf. Der nicht geringe Anteil an Komplikationen ist unter anderem auf das Patientenkollektiv zurückzuführen. Alle Patienten waren vor der BMP-7- Anwendung im Durchschnitt bereits 3-mal voroperiert. Zudem wiesen 44 Patienten (45 %) initial eine II° bis III° offene Verletzung auf, was insgesamt auf eine schwierige Durchblutungssituation und Narbenbildung hindeutet. Dafür spricht ebenfalls die hohe initiale Nervenverletzung in 14 Fällen (14 %). Die Ausgangssituation wurde durch den hohen Anteil an Rauchern im Kollektiv (51 %) zusätzlich erschwert.

Die durchschnittlich ermittelte Frakturheilungszeit liegt deutlich höher als die in der Literatur genannte. In der Praxis bedeutet dies, dass für die Beurteilung des Therapieerfolges ein längeres Zeitintervall nach der Anwendung von BMP-7 abgewartet werden muss. Die durchschnittliche Frakturheilungszeit von 4,8 Monaten mag zwar lang erscheinen, jedoch die Tatsache, dass diese Patienten vor BMP-7 im Durchschnitt schon eine frustrane Behandlungszeit von 18,4 Monaten durchlaufen hatten, erklärt die hohe subjektive Zufriedenheit mit der Therapie. In der abschließenden Beurteilung anhand eines Fragebogens gaben 56 Patienten (57 %) an, mit dem Behandlungsergebnis sehr zufrieden, 35 Patienten (36 %) zufrieden und 7 Patienten (7 %) nicht zufrieden zu sein. Durch die Operation mit BMP-7 konnte die Lebensqualität zahlreicher Patienten deutlich verbessert werden, was sich in einer Schmerzreduktion, Zunahme der Mobilität und Reduktion der benötigten Hilfsmittel widerspiegelt. Auch die Ergebnisse unserer Nachuntersuchung zeigen, dass BMP-7 eine sichere und effektive additive Therapieoption in der Pseudarthrosenbehandlung darstellt. Die Effizienz von BMP-7 lässt sich offenbar durch eine Kombination mit autologer Spongiosaplastik steigern. In Anbetracht der Kosten bleibt die Anwendung von BMP-7 weiterhin eine Einzelfallentscheidung, die im klinischen Alltag nach kritischer individueller Indikationsstellung auch im „off label use“ durchgeführt werden kann.