Notwendigkeit von „bone morphogenetic proteins“ in der Frakturbehandlung

Vorbemerkung

Die verzögerte oder ausbleibende Frakturheilung ist eine häufige und schwer wiegende Komplikation in der Unfallchirurgie. Bei etwa 10% [8] aller Frakturen und in bis zu >30% [24] bei Patienten mit bestimmten Risikofaktoren kommt es zu einer verzögerten Knochenbruchheilung. Entsprechend seiner Komplexität kann der Heilungsvorgang auf vielen Ebenen gestört werden. Allein durch die Tatsache, dass in der Risikogruppe des älteren Menschen Frakturen bis zum Jahr 2010 um 300% zunehmen werden, kommt der Behandlung der Pseudarthrose eine erhebliche volkswirtschaftliche Bedeutung zu [23].

Häufig ist bei verzögerter oder ausbleibender Frakturheilung die bisher in solchen Fällen übliche Behandlung ausreichend, also z. B. Dynamisierung eines Nagels, Verfahrenswechsel auf einen aufgebohrten Nagel oder Plattenosteosynthese und Eigenknochen transplantation. Sollten diese Maßnahmen nicht zum Erfolg führen, müssen wesentlich aufwendigere Verfahren wie eine Segmentresektion und ein Segmenttransport in Erwägung gezogen werden. Letztendlich verbleibt eine nicht zu vernachlässigende Anzahl von Patienten, bei welchen auch hierdurch keine Heilung zu erreichen ist. Eine lange Leidensgeschichte und Arbeitsunfähigkeitzeiten mit all ihren sozioökonomischen Folgen sind die Regel. Zusätzlich sind Komplikationen durch die hohe Anzahl von Folgeeingriffen nicht selten,

und speziell bei der Eigenknochen transplantation sind diesbezüglich Raten bis zu 30% beschrieben.

Seit Mai 2001 besteht eine innovative, zugelassene Therapieoption für verzögert heilende Frakturen. Für den Knochenwachstumsfaktor BMP7 („bone morphogenetic protein 7“) wurde bislang zumindest klinisch die gleiche osteoinduktive Wirksamkeit wie für Eigenspongiosa nachgewiesen. Darüber hinaus scheint er bei Risikopatienten mit Nikotinabusus der Eigenknochen transplantation überlegen zu sein. Die Osteitisrate ist bei seiner Implantation reduziert. Bei seinem alleinigen Einsatz entfallen auch der Eigenknochenentnahme assoziierte Komplikationen.

Die klinische Anwendung von BMP7 findet in unserem Haus seit Mitte 2002 statt. Da wir keine Erfahrung mit der Implantation von BMP2 bei der Therapie offener Tibiafrakturen besitzen, wird im Folgenden auf BMP7 eingegangen.

Ätiologie

Nachgewiesene und epidemiologisch wahrscheinliche Ursachen einer verzögerten Knochenbruchheilung sind

- systemische Defizite (z. B. fortgeschrittenes Alter des Patienten [28], Mangel- und Fehlernährung [9], Anämie [24], Diabetes mellitus [21], Hormonmangel [31]),
- an der Extremität lokal vorbestehende Schädigungen (chronische Schädigung des Weichteilmantels oder der

Zirkulation [25], lokale Adipositas [16] und verminderte Sauerstoffsättigung [15]) sowie

- Charakteristika der traumatischen Schädigung selbst (Lokalisation der Fraktur, [10, 13, 20, 22, 30], Grad der Weichteilschädigung [3] und neurale Schädigung [18]).

Weitere Faktoren stellen dar:

- die Therapie der Fraktur (Etappenlavage [15], Größe des Frakturspalts [4, 11], Frakturstabilität und Belastung [2, 32]) sowie
- pharmakologische Faktoren (Kortikosteroide [6], Antikoagulanzen [27], nichtsteroidale Antiphlogistika [1], Ciprofloxacin [15] und Nikotinabusus [5, 7, 19, 22])

Indikation

Entsprechend der Zulassungsstudie ist BMP7 zumindest in Europa nur für die Anwendung bei Tibiapseudarthrosen nach mindestens einer erfolglosen Spongiosaplastik zugelassen.

Im Gegensatz dazu ist in den außereuropäischen Ländern die Anwendung am ganzen Skelett zulässig und wird hier regelmäßig durchgeführt, ohne dass bisher über wesentliche Komplikationen berichtet wurde. Als „off label use“ liegt es jedoch im Verantwortungsbereich des anwendenden Arztes, BMP7 auch an anderen Lokalisationen anzuwenden.

G. Zimmermann · C. Wagner · A. Moghaddam · A. Wentzensen

Notwendigkeit von „bone morphogenetic proteins“ in der Frakturbehandlung

Zusammenfassung

„bone morphogenetic proteins“ (BMP) sind Knochenwachstumsfaktoren. Sie werden beim Frakturereignis lokal freigesetzt und stimulieren den Prozess der Heilung bis hin zum Knochenremodelling. Seit 2001 können BMP2 und 7 als gentechnologische Medikamente klinisch eingesetzt werden. BMP2 ist bei offenen Unterschenkelfrakturen, BMP7 bei Pseudarthrosen an der Tibia indiziert. Verzögerte oder ausbleibende Frakturheilungen sind häufig, je nach Frakturtyp und Lokalisation kommen sie in bis zu 10% aller Fälle vor (Risikogruppen: bis 30%). Abgesehen von dem individuellen, z. T. katastrophalen Schicksal des einzelnen Patienten stellen sie auch einen erheblichen volkswirtschaftlichen Schaden dar. Die konventionelle Therapie einer Pseudarthrose (u. a. Fremd- oder Eigenknochen transplantation, Dynamisierung eines Nagels oder einer gespannten Platten-

osteosynthese) ist nicht immer erfolgreich. Die Erfolgsrate der ersten Spongiosaplastik am Unterschenkel bei der verzögerten Frakturheilung beträgt nur 60–70%. Im eigenen Patientenkollektiv ($n=26$ mit BMP7 therapierte Tibiafrakturen, durchschnittlich 3 Voroperationen) lag die Ausheilungsrate ohne weitere Maßnahme bei 89%. In Anbetracht des hohen volkswirtschaftlichen Schadens durch die verzögerte Heilung und der deutlich höheren Erfolgsrate durch die Implantation von BMP sollte dieses Medikament trotz seiner hohen Kosten frühzeitig eingesetzt werden.

Schlüsselwörter

Bone morphogenetic protein · Knochenwachstumsfaktoren · Autologe Knochen transplantation · Verzögerte Frakturheilung

Need for bone morphogenetic proteins in fracture treatment

Abstract

Bone morphogenetic proteins (BMP) are bone growth factors. They are released locally following a fracture event and stimulate the healing process right through to bone remodelling. Since 2001 it has been possible to use BMP2 and BMP7 as medications for genetic engineering; BMP2 is indicated for open fractures of the lower leg and BMP7, for nonunion in the tibia. Delayed fracture healing and nonunion are common, being observed in up to 10% of all cases (up to 30% in risk groups). Quite apart from the personal, sometimes disastrous, consequences for the individual patient, they also represent a considerable loss to the national economy. The conventional treatments for nonunion (including autologous and allogeneic bone transplantation, dynamisation of the nail or

a strained plate fixation) are not always successful. The success rate of initial cancellous bone transplantation in the lower leg for delayed fracture healing is only 60–70%. In our patient population (26 tibial fractures treated with BMP7; average of 3 previous operations) healing was achieved with no further surgery in 89% of cases. In view of the high economic costs of delayed healing and the decidedly higher success rate of BMP implantation, this medication should be used at an early stage despite its high cost.

Keywords

Bone morphogenetic protein · Bone growth factors · Autogenous bone transplantation · Delayed fracture healing

Abb. 1 ▲ Implantation des mit Kochsalz vermischten BMP7 in den Pseudarthrosenspalt

Abb. 2 ▲ Implantationseinheit aus 3,5 mg Protein und 1 g Kollagen

Operationstechnik

Die debridierte Pseudarthrose wird so weit angefrischt, dass blutende Knochenenden vorliegen. Nach Abschluss aller operativen Maßnahmen wie Osteosynthese, Jetlavage und ggf. zusätzlicher Spongiosaentnahme sollte BMP7 als letzter Schritt implantiert werden. Auf eine Drainage direkt an der Implantationsstelle muss verzichtet werden, da sonst das Protein abgesaugt werden könnte (■ **Abb. 1**).

Eine Implantationseinheit BMP7 besteht in ihrer Darreichungsform aus 3,5 mg Protein als Pulver an 1 g Kollagen 1 gebunden (■ **Abb. 2**). Vor der Implantation muss diese noch mit 3–5 ml Patientenblut oder Kochsalzlösung angereichert werden, um dann eine Art „nassen Sand“ zu erhalten. Die Menge an implantiertem Protein übertrifft bei weitem die normalerweise physiologisch vorhandene Konzentration im Frakturbereich, sodass durch eine Erhöhung der lokalen

Dosis keine höhere Wirksamkeit zu erwarten ist. Die simultane Implantation von 2 Einheiten BMP7 stellt die zulässige Höchstmenge dar.

Diskussion

Der Einsatz des Knochenwachstumsfaktors BMP7 ist in den deutschsprachigen Ländern noch wenig verbreitet. Die zeitlich verzögerte Zulassung in Europa, die erheblichen Kosten und die sehr eingeschränkte Indikation hierzulande lassen zum jetzigen Zeitpunkt nur wenige Patienten für diese Therapie in Frage kommen.

Für BMP7 liegt eine prospektive, randomisierte und teilweise verblindete klinische Studie mit 122 Patienten vor, die in einem Zeitraum von 7 Jahren in 7 verschiedenen Traumazentren der USA behandelt wurden. Einschlusskriterien waren eine seit mindestens 9 Monaten bestehende Pseudarthrose der Tibia. Als Operationsverfahren musste eine intramedulläre Nagelung erfolgen und eine autologe Knochentransplantation vorgesehen sein. Die Vergleichsgruppe erhielt ebenfalls eine intramedulläre Nagelung und BMP7 statt Spongiosa. 9 Monate nach der Versorgung erfolgte die Auswertung nach den klinischen Kriterien der schmerzarmen Vollbelastung und der radiologischen Durchbauung. In der Gruppe der Patienten mit autologer Spongiosaplastik zeigte sich eine Erfolgsrate von 84% gegenüber 75% bei der Anwendung von BMP7. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,218$). In der Subgruppe der Patienten mit Nikotinabusus zeigte BMP7 im Vergleich zur Eigenspongiosa eine deutliche höhere Heilungsrate. Weiterhin war die Infektrate bei seiner Gabe geringer. Da dies allerdings nicht die Zielkriterien der Studie waren, konnten diese Ergebnisse nicht als signifikant gewertet werden [12].

Kürzlich wurde eine Übersicht über die klinische Anwendung von BMP7 in England publiziert. Von 653 dokumentierten Fällen lag die Indikation im Rahmen von Pseudarthrosen in 60,5% vor. In 74% der Fälle erfolgte zusätzlich eine Spongiosaplastik, in 23% war BMP7 ohne Eigenknochentransplantation implantiert worden. Als erfolgreiche Anwendungen wurden Fälle gewertet, welche radiologisch und

klinisch ohne weitere Maßnahmen ausheilten. Die Erfolgsrate betrug 82% [14].

Kosten

Entscheidend für die Therapie mit BMP7 ist auch der Vergleich zur Erfolgsrate einer Spongiosaplastik und der Kosten beider Maßnahmen. Leider liegen sowohl zur Effizienz als auch zur Kostenrechnung keine publizierten Daten vor. In einer retro- und prospektiven Studie werteten wir die Erfolgsrate einer Eigenknochentransplantation in unserer Klinik aus. Hierbei wurden isoliert Tibiaschaftfrakturen mit verzögerter Frakturheilung und anschließender Spongiosaplastik untersucht. Als erfolgreich wurde die Spongiosaplastik gewertet, wenn die Fraktur ohne weitere Maßnahmen klinisch und radiologisch ausheilte. Bei einer erneuten Intervention aufgrund ausbleibender Frakturheilung wurde sie als erfolglos gewertet. Als Vergleich dienten Patienten, welche an unserer Klinik aufgrund einer Pseudarthrose an der Tibia mit BMP7 therapiert wurden. Die Erfolgskriterien waren identisch mit denen der Eigenspongiosagruppe.

Die Ergebnisse sind in **Tab. 1** dargestellt und zeigen sowohl im prospektiven Anteil als auch bei der retrospektiven Untersuchung eine deutlich niedrigere Erfolgsrate der Eigenknochentransplantation gegenüber BMP7 – trotz höherer Voroperationsquote in der BMP7- als in der Eigenspongiosagruppe.

Volkswirtschaftlich zeigt sich ebenfalls ein Vorteil für BMP7. Die Kosten für eine Einheit betragen momentan zwischen 4000 und 5000 EUR. Die Kosten für eine Spongiosaplastik, welche beim Einsatz von BMP7 mitunter vermieden werden kann, liegen geschätzt zwischen 500 EUR (reine operationstechnische Kosten) und 4000 EUR (volkswirtschaftliche Kosten inklusive Komplikationen, ambulante Behandlung und ggf. Dauerinvalidität). Wesentlich höher sind aber die volkswirtschaftlichen Folgekosten einer nicht zeitgerecht heilenden Fraktur. So konnten Sprague u. Bhandari [26] und Heckman u. Sarasohn-Kahn [17] in einer Kostenanalyse zur verzögerten Frakturheilung auch bei Unterschenkelverletzungen zeigen, dass durch nur 16 Wochen Verlängerung des Krankheitsverlaufs zusätzliche

Tab. 1 Spongiosaplastik vs. BMP7-Implantation bei Unterschenkelfraktur

Methode	Spongiosaplastik prospektiv	Spongiosaplastik retrospektiv	BMP7
Anzahl	78	82	26
Gleichzeitiger Verfahrenswechsel			
Anzahl (n)	71	80	18
Anteil [%]	91	97	69
Voroperationen	1	1	3,05
Ausheilung			
Anzahl (n)	51	58	23
Anteil [%]	65	72	89

volkswirtschaftliche Kosten von nahezu 82.000 US\$ entstehen.

Eine Kostenanalyse für die Behandlung von drittgradig offenen Unterschenkelfrakturen mit BMP2 liegt von Tschedschilsuren et al. [29] vor. Auf der Basis von über 500 Patienten, welche entweder mit oder ohne BMP behandelt wurden, zeigte sich bei der BMP-Gruppe eine Kosteneinsparung von 5685 EUR.

Fazit

Die Therapie verzögert heilender Frakturen mit BMP7 ist erfolgreich und komplikationslos. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass in vielen Fällen BMP7 wirksamer als die Eigenknochentransplantation ist. Somit werden BMP's zumindest als Therapieoption bei schwierigen Situationen benötigt, bieten jedoch auch volkswirtschaftlich eindeutig Vorteile. Da aber die momentane Organisation des Gesundheitswesens im Rahmen der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland betriebswirtschaftlich ausgerichtet ist, wird der regelmäßige Einsatz von BMP momentan nicht möglich sein.

Korrespondierender Autor

Dr. G. Zimmermann

Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, BG-Unfallklinik, Unfallchirurgische Klinik, Universität Heidelberg
Ludwig-Guttman-Straße 13,
67071 Ludwigshafen
Zimmermann@BGU-Ludwigshafen.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Allan HL, Wase A, Bear WT (1980) Indomethacin and aspirin: effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents on the rate of fracture repair in the rat. *Acta Orthop Scand* 51: 595–600
- Augat P, Merk J, Ignatius A et al. (1996) Early, full weight-bearing with flexible fixation delays fracture healing. *Clin Orthop* 328: 194–202
- Brinker MR, Bailey DE (1997) Fracture healing in tibia fractures with an associated vascular injury. *J Trauma* 42: 11–19
- Claes L, Augat P, Suger G et al. (1997) Influence of size and stability of the osteotomy gap on success of fracture healing. *J Orthop Res* 15: 577–584
- Cook SD, Ryaby JB, McCabe J et al. (1997) Acceleration of tibial and distal radius fracture healing in patients who smoke. *Clin Orthop* 337: 198–207
- Cruess RL, Sakai T (1972) The effect of cortisone upon synthesis rates of some components of rat bone matrix. *Clin Orthop* 86: 253–259
- Daftari TK, Whitesides TE, Heller JG et al. (1994) Nicotine on the revascularization of bone graft: an experimental study in rabbits. *Spine* 19: 904–911
- Einhorn TA (1998) The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin Orthop* 355S: 7–21
- Einhorn TA, Bonnarens F, Burnstein AH (1986) The contributions of dietary protein and mineral to the healing of experimental fractures. An biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am* 68A: 1389–1395
- Esterhai JL, Brighton CT, Heppenstall RB et al. (1986) Nonunion of the humerus: clinical, roentgenographic, scintigraphic and response characteristics to treatment with constant direct current stimulation of osteogenesis. *Clin Orthop* 211: 228–234
- Foster RJ, Dixon GL, Bach AW et al. (1985) Internal fixation of fractures and nonunions of the humeral shaft. *J Bone Joint Surg Am* 67A: 857–864
- Friedlaender GE, Perry CR, Cole JD et al. (2001) Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions. *J Bone Joint Surg Am* [Suppl 1] 83-A: S151–S158
- Gelberman RH, Menon J (1980) The vascularity of the scaphoid bone. *J Hand Surg [Am]* 5: 508–513
- Giannoudis PV, Tzioupis C (2005) Clinical applications of BMP-7. The UK perspective. *Injury* 36S: 47–50
- Hayda RA, Brighton CT, Esterhai JL (1998) Pathophysiology of delayed healing. *Clin Orthop* 355S: 31–40
- Healy WL, White GM, Mick CA et al. (1987) Nonunion of the humeral shaft. *Clin Orthop* 219: 206–213
- Heckman JD, Sarasohn-Kahn J (1997) The economics of treating tibia fractures. The cost of delayed unions. *Bull Hosp Joint Dis* 56: 63–72
- Hukkanen M, Kontinen YT, Santavirta A et al. (1993) Rapid proliferation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodelling. *Neuroscience* 54: 969–979
- Kwiatkowski TC, Hanley JEN, Ramp WK (1996) Cigarette smoking and its orthopaedic consequences. *Am J Orthop* 25: 590–596
- Larson RL, Sukkivan CR, Janes JM (1961) Trauma surgery and the circulation of the talus: what are the risks of avascular necrosis? *J Trauma* 1: 13–21
- Macey LR, Kana SM, Jingushi S et al. (1989) Defects of early fracture healing in experimental diabetes. *J Bone Joint Surg Am* 71A: 722–733
- Nelson GE, Kelly PJ, Peterson F et al. (1960) Blood supply of the human tibia. *J Bone Joint Surg Am* 42A: 625–635
- Oestern HJ (1997) Die gesundheitspolitische Bedeutung der Unfallchirurgie in Deutschland und ihre Auswirkung auf Gesellschaft und Wirtschaft. In: Oestern HJ, Probst J (Hrsg) *Unfallchirurgie in Deutschland*. Springer, Berlin Heidelberg New York, S 63–79
- Rothman RH, Klemek JS, Toton JJ (1971) The effect of iron deficiency anaemia on fracture healing. *Clin Orthop* 77: 276–283
- Spector JA, Mehrara BJ, Greenwald JA et al. (2000) Osteoblast expression of vascular endothelial growth factor is modulated by the extracellular microenvironment. *Am J Physiol Cell Physiol* 280: 72–80
- Sprague S, Bhandari M (2002) An economic evaluation of early versus delayed operative treatment in patients with closed tibial shaft fractures. *Arch Orthop Trauma Surg* 122: 315–323
- Stinchfield FE, Sankaran B, Samilson R (1956) The effect of anticoagulant therapy on bone repair. *J Bone Joint Surg Am* 38A: 270–282
- Tonnensen PA, Heerfordt J, Pers M (1975) 150 open fractures of the tibial shaft: the relation between necrosis of the skin and delayed union. *Acta Orthop Scand* 46: 823–835
- Tscheudschilsuren G, Bosserhoff AK, Schlegel J et al. (2006) Regulation of mesenchymal stem cell and chondrocyte differentiation by MIA. *Exp Cell Res* 312: 63–72
- Uthoff HK, Rahn BA (1981) Healing patterns of metaphyseal fractures. *Clin Orthop* 160: 295–303
- Walsh WR, Sherman P, Howlett CR et al. (1997) Fracture healing in the rat osteopenia model. *Clin Orthop* 342: 218–227
- Watson-Jones R (1955) *Fractures and joint injuries*. Churchill Livingstone, Edinburgh London New York