



# Trattamento delle lesioni ossee traumatiche con le BMPs: revisione della letteratura

Jacopo Tamini<sup>1,2</sup>, Biagio Tangredi<sup>3</sup>, Michael Mazzacane<sup>2</sup>, Roberto Marin<sup>2</sup>, Federico Fazzari<sup>2</sup>, Placido Stissi<sup>2</sup>, Davide Pin<sup>2</sup>, Giorgio Zappalà<sup>4</sup>, Nicolò Castelnuovo<sup>5</sup>, Mario Ronga<sup>3,a</sup> (✉)

<sup>1</sup>U.O. Clinica Ortopedica CTO, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-CTO, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia

<sup>2</sup>Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita (DBSV), Università degli Studi dell'Insubria, Varese, Italia

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina e di Scienze della Salute 'Vincenzo Tiberio', Università degli Studi del Molise, Campobasso, Italia

<sup>4</sup>Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII Bergamo, Bergamo, Italia

<sup>5</sup>U.O. Ortopedia e Traumatologia, Istituto Clinico Città Studi di Milano, Milano, Italia

<sup>a</sup>[mario.ronga@unimol.it](mailto:mario.ronga@unimol.it)

## ABSTRACT – TREATMENT OF TRAUMATIC BONE INJURIES WITH BMPs: A REVIEW OF THE LITERATURE

*The treatment of open fractures and fracture non-unions is a challenging situation for the orthopaedic surgeon. The use of bone morphogenetic proteins (BMPs) in the treatment of these injuries has been assessed by several authors. Indicated for the treatment of open tibial fractures treated with intramedullary fixation and for the treatment of tibial long-bone non-union, BMPs nowadays have been tested in other anatomical sites. Although the clinical efficacy in these cases has not been demonstrated definitely, the use of BMPs has also been considered on the basis of its high cost. This review summarises the evidence present in the literature on BMPs for the treatment of open fractures and non-unions.*

Publicato online: 1 ottobre 2019

© Società Italiana Ortopedici Traumatologi Ospedalieri d'Italia 2019

## Introduzione

La sequenza delle diverse fasi biologiche che conducono alla riparazione ossea è oggetto di ricerche da circa 40 anni non solo in campo ortopedico. Nel 1965, la scoperta di Urist delle capacità osteoinduttive della matrice ossea demineralizzata ha focalizzato l'attenzione sul ruolo dei fattori di crescita in essa presenti [1]. Negli anni seguenti sono state identificate più di 15 proteine morfogenetiche dell'osso o *bone morphogenetic proteins* (BMP), ognuna delle quali svolge una determinata azione agonista e/o antagonista sui diversi passaggi del processo di formazione del callo osseo [2]. Nonostante le capacità rigenerative del tessuto osseo, alcuni fattori possono diminuirne l'efficacia: età del paziente, tipo e sede di frattura, stabilità della osteosintesi, infezione, fumo, ecc. [3, 4]. La percentuale di pseudoartrosi (PSA) è di circa il 10% di tutte le fratture e del 50% solo per le fratture esposte di tibia [5]. Da un punto di vista sociale, ciò si traduce in alti costi di gestione per il sistema sanitario nazionale, incapacità a riprendere la propria attività lavorativa e sportiva, ecc. Negli

Stati Uniti, il costo globale del trattamento dei disturbi di consolidazione è di circa 14,6 milioni di dollari all'anno [5]. In passato le diverse strategie terapeutiche per il trattamento di queste complicazioni si basavano sull'utilizzo di autotrapianti, allotrapianti e xenotrapianti ossei [3]. L'autotrapianto, in particolare se prelevato dalla cresta iliaca, è da tempo considerato la prima scelta grazie alle tre proprietà necessarie per la formazione di osso: osteogenica (abilità a formare osso), osteoconduttiva (conduce e sostiene la formazione di osso), osteoinduttiva (stimola la formazione di osso). I limiti dell'autotrapianto risiedono nella limitata disponibilità di tessuto e nella morbilità del sito donatore. La percentuale di dolore a distanza di 24 mesi dall'intervento varia dal 18 al 24% [6]. Possibili complicazioni legate al prelievo sono: ernie, lesioni vascolari e nervose, fratture dell'ala iliaca, infezioni, ematomi [6]. Il rischio di trasmissione di patologie infettive, la ridotta resistenza agli stress meccanici e la scarsa compatibilità con l'ospite sono fattori limitanti l'utilizzo degli allotrapianti e gli xenotrapianti [2].

**Tabella 1** Percentuale di successo delle BMP nelle fratture esposte

Autore	Sede anatomica	BMP/Innesto <sup>a</sup>	Percentuale di successo
Govender et al., 2002 [4]	Tibia	– Nessuno (150)	– 47%
		– 0,75 mg/mL BMP-2 (151)	– 54%
		– 1,50 mg/mL BMP-2 (149)	– 65%
Jones et al., 2006 [9]	Tibia	– BMP-2 + Omologo (15)	– 13/15 (86,6%)
		– Autologo (15)	– 10/15 (66,6%)
Swiontkowski et al., 2006 [10]	Tibia	– Nessuno (131)	– 80%
		– 1,50 mg/mL BMP-2 (113)	– 98%
Schwartz et al., 2006 [11]	Tibia	– BMP-2 + sostituti innesto osseo (solfato o fosfato di calcio) (19)	– 84%
Ristiniemi et al., 2007 [13]	Tibia	– BMP-7 (20)	– 18/20 (90%)
		– Nessuno (20)	– 13/20 (65%)
Kuklo et al., 2008 [14]	Tibia	– BMP-2 (62)	– 92%
		– Autologo (67)	– 76%

<sup>a</sup>numero di casi trattati

Diversi autori hanno sottolineato come la concentrazione dei fattori di crescita e, in particolare, delle BMP rappresenti una delle chiavi per il successo del trattamento [3, 6, 7]. Grazie a tecniche di biologia molecolare, oggi si possono ottenere alte concentrazioni di singoli fattori di crescita. Diversi studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato l'efficacia delle proteine osteogeniche ricombinanti (rhBMP) nella rigenerazione ossea [2, 8]. Solo due BMP sono utilizzate oggi in clinica: rhBMP-2 e rhBMP-7. In letteratura sono stati pubblicati numerosi studi clinici prospettici randomizzati e case series sull'utilizzo delle rhBMP [3, 4, 9–40]. Obiettivo del lavoro è presentare una revisione sintetica della letteratura sull'utilizzo delle rhBMP per la rigenerazione del tessuto osseo nella pratica clinica.

### Materiale e metodi

Due revisori (JOINT e BT) hanno identificato in modo indipendente le pubblicazioni da una ricerca sistematica su Embase, Medline e Registro Central della Cochrane sui Trials Controllati, dall'inizio del database al 30 giugno 2019, utilizzando varie combinazioni di parole chiave: “recombinant”, “bone morphogenetic protein”, “BMP”, “human”, “open, fracture”, “non-union”, “trauma”, “cost-effectiveness”, “complication”. L'obiettivo di questa revisione è stato quello di riportare in modo sintetico le percentuali di successo e fallimento nelle applicazioni cliniche delle BMP nelle fratture esposte e nelle pseudoartrosi. I criteri di inclusione sono stati: pubblicazioni scritte in inglese, riviste con revisione paritaria (peer-reviewed), studi randomizzati, controllati, prospettici e casistiche retrospettive. I criteri di esclusione sono stati: abstract,

case report, revisioni. Per le parole chiave “complicazioni” e “costo-efficacia” sono stati inclusi case report e revisioni. I due revisori hanno analizzato in modo indipendente i titoli e gli abstract delle citazioni identificate e, quindi, hanno acquisito il testo completo degli articoli giudicati potenzialmente idonei. Sono stati applicati in modo indipendente i criteri di inclusione ed esclusione per l'ammissione delle pubblicazioni alla revisione. In caso di disaccordo, l'ammissione di una pubblicazione è stata ottenuta solo dopo una discussione collegiale con il *senior author* (MR).

### Risultati

In totale, 28 studi sono stati inclusi in questo lavoro [3, 4, 9–40]. Sono stati inclusi anche quattro case report o piccole casistiche che hanno riportato complicazioni relative all'uso delle BMP [41–44]. Le Tab. 1 e 2 riassumono la percentuale di successo delle BMP nel trattamento delle fratture esposte e delle pseudoartrosi.

### Utilizzo nelle fratture esposte

Il razionale per l'utilizzo delle BMP nelle fratture esposte si basa sugli effetti che derivano dall'osteoiduzione, ovvero velocizzare la formazione del callo osseo e stimolare l'angiogenesi con conseguente riduzione delle complicazioni a distanza [2]. Il BMP-2 Evaluation in Surgery for Tibial Trauma (BESTT) trial rappresenta ad oggi lo studio multicentrico, prospettico, randomizzato, controllato che ha incluso il maggior numero di pazienti (450) con fratture esposte di

**Tabella 2** Percentuale di successo delle BMPs nelle pseudoartrosi

Autori	Sito anatomico	BMP/Innesto <sup>a</sup>	Percentuale di successo
Cook et al., 1999 [15]	Tibia	– BMP-7 (14) – Autologo (16)	– 86% (12/14) – 94% (15/16)
Friedlaender et al., 2001 [3]	Tibia	– BMP-7 (63) – Autologo (61)	– 75% – 84%
Bong et al., 2005 [16]	Omero	– BMP-7 e vari innesti (23)	– 100%
Dimitriou et al., 2005 [17]	Siti differenti	– BMP-7 (9) – BMP-7 + Autologo (17)	– 8/9 (88,88%) – 16/17 (94,11%)
Giannoudis et al., 2005 [18]	Siti differenti	– BMP ± vari innesti (395/653 disturbi di consolidazione)	– 82%
Bilic et al., 2006 [19]	Scafoide	– BMP-7 + Autologo (6) – Autologo (6) – BMP-7 + Omologo (5)	– 100%
Ronga et al., 2006 [20]	Siti differenti	– BMP-7 + Autologo (50) – BMP-7 ± innesto non osteoinduttivo (49)	– 86% – 85,7%
Giannoudis et al., 2007 [21]	Pelvi	– BMP-7 (9)	– 8/9 (89%)
Desmyter et al., 2008 [22]	Tibia	– BMP-7 (62)	– 84,9%
Kanakaris et al., 2008 [12]	Tibia	– BMP-7 (68)	– 89,7%
Kanakaris et al., 2009 [23]	Femore	– BMP-7 (30)	– 86,6%
Calori et al., 2008 [24]	Tibia, femore, omero, ulna, radio	– BMP: 5 tibia, 10 femore, 15 omero, 12 ulna, 8 radio – PRP: 19 tibia, 8 femore, 16 omero, 8 ulna, 9 radio	– rhBMP-7: 52 (86,7%) – PRP: 41 (68,3%)
Giannoudis et al., 2009 [26]	Omero, femore, tibia	– BMP-7 + Autologo (7 omero, 19 femore, 19 tibia)	– 100%
Crawford et al., 2009 [27]	Omero	– BMP-2 (9)	– 8/9 (88,8%)
Dohin et al., 2009 [28]	Siti differenti	– BMP-7 (23)	– 17/23 (73,9%)
Desai et al., 2010 [29]	Tibia	– BMP-2 + Autologo (9)	– 100%
Tressler et al., 2011 [30]	Siti differenti	– BMP-2 + Omologo (19) – Autologo (74)	– 13/19 (68,4%) – 63/74 (85,1%)
Papanna et al., 2012 [31]	Siti differenti	– BMP-7 (52)	– 48/52 (94%)
Desai et al., 2015 [32]	Femore, tibia, omero	– aspirato midollare cresta iliaca + BMP-2 (24) – aspirato midollare cresta iliaca + matrice ossea demineralizzata (22)	– 70,8% – 86,4%
Brannan et al., 2016 [33]	Scafoide carpale	– BMP-2 (6)	– 4/6 (66,66%)
Nabil et al., 2016 [34]	Femore distale	– BMP-2 + Autologo (5) – BMP-2 (5) – Autologo (4)	– 4/5 (80%) – 3/5 (60%) – 1/4 (25%)
Von Ruden et al., 2016 [35]	Diafisi ulna o radio	– BMP-2 + innesto (4) / BMP-7 + innesto (20) – Autologo (25)	– 22/24 (91,66%) – 18/25 (72%)

<sup>a</sup>numero di casi trattati

**Tabella 2** (Continua)

Autori	Sito anatomico	BMP/Innesto <sup>a</sup>	Percentuale di successo
Morison et al., 2016 [36]	Siti differenti (ossa lunghe)	– BMP-7 (65)	– 58/65 (89%)
Singh et al., 2016 [37]	Siti differenti arto superiore	– BMP-7 + Autologo (41) – BMP-7 (1)	– 40/42 (95%)
Papanna et al., 2016 [38]	Siti differenti (bambini)	– BMP-2 (17)	– 16/17 (94,1%)
Hackl et al., 2017 [39]	Omero, femore e tibia	– BMP-7 + Autologo (62) – Autologo (50)	– 55/62 (88%) – 48/50 (96%)
Haubruck et al., 2018 [40]	Siti differenti arto inferiore	– BMP-2 + Autologo (46) – BMP-7 + Autologo (110)	– 42/46 (91%) – 64/110 (58%)

<sup>a</sup>numero di casi trattati

tibia [4]. Dopo iniziale lavaggio, pulizia della sede di esposizione e osteosintesi con chiodo endomidollare, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere una chiusura dell'esposizione in maniera convenzionale o con aggiunta della BMP-2. La randomizzazione è stata stratificata a seconda del grado di esposizione secondo la classificazione di Gustilo-Anderson, per avere un numero eguale di "fratture tipo III" per ogni gruppo. I pazienti sono stati seguiti per 12 mesi. I risultati dello studio hanno dimostrato una percentuale inferiore di pazienti trattati con BMP-2 che hanno richiesto un secondo intervento confrontati al gruppo di controllo (26 vs 46%,  $p = 0,0004$ ). Inoltre, il gruppo di studio ha mostrato una più rapida formazione di callo osseo e chiusura della ferita. L'analisi dei sottogruppi "fratture esposte tipo IIIA e IIIB" ha evidenziato una percentuale inferiore di infezione nel gruppo di studio (24 vs 44%,  $p = 0,0219$ ). Le critiche sollevate al lavoro si riferiscono al disegno a "singolo cieco": il chirurgo sapeva quali pazienti avevano ricevuto la BMP-2 e, pertanto, poteva essere condizionato nel definire un esito a distanza come fallimento. Inoltre, il gruppo "BMP-2" era stato trattato con un numero maggiore significativo di chiodi alesati inserendo, così, un bias nello studio. In una successiva pubblicazione, Swiontkowski e collaboratori hanno integrato un sottogruppo di pazienti del BESTT trial con uno studio prospettico, randomizzato, controllato di 60 pazienti trattati nello stesso modo [10]. I pazienti sono stati suddivisi in due sottogruppi: 131 pazienti (65 gruppo di controllo) con alto grado di esposizione (tipo IIIA e IIIB) e 113 pazienti (48 gruppo di controllo) con basso grado di esposizione (tipo I-III). Nel sottogruppo "alto grado di esposizione" la percentuale di secondi interventi o infezione era inferiore nel gruppo "BMP-2" (9 vs 28%,  $p = 0,0065$ ; 21 vs 40%,  $p = 0,0234$ , rispettivamente). Nel sottogruppo "basso grado di esposizione" non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi ma un trend migliore a favore del gruppo "BMP-2". Gli autori imputavano il risultato al basso grado di esposizione delle fratture e al numero limitato

di pazienti. Le BMP sono state utilizzate in casi selezionati di fratture esposte trattate con fissatore esterno. In uno studio retrospettivo, Ristiniemi e colleghi [13] hanno valutato l'uso della BMP-7 associata all'applicazione di un fissatore esterno ibrido per le fratture distali della tibia. Venti pazienti sono stati confrontati con un gruppo di controllo omogeneo per età, sesso, tabagismo e tipo di frattura trattato con sola fissazione esterna. Gli autori hanno osservato una guarigione più rapida e un più rapido ritorno al lavoro nel gruppo rhBMP-7 rispetto al controllo ( $p = 0,002$  e  $0,018$ , rispettivamente). Il tempo medio per la guarigione ossea ( $p = 0,002$ ), la durata dell'assenza dal lavoro ( $p = 0,018$ ) e il tempo per il quale è stata richiesta la fissazione esterna ( $p = 0,037$ ) erano significativamente più brevi nel gruppo BMP rispetto al gruppo controllo. Un numero significativamente più elevato di fratture erano consolidate a 16 ( $p = 0,039$ ) e 20 settimane ( $p = 0,022$ ) nel gruppo BMP rispetto al gruppo controllo. Si è osservato, inoltre, un trend positivo ma non significativo verso una diminuzione di intervento secondari nel gruppo BMP. Come limite parziale dello studio, gli autori hanno incluso solo 2 casi di fratture esposte per ciascun gruppo. Alcuni autori hanno descritto l'uso delle BMP nella perdita di osso in seguito a fratture esposte. Schwartz e Hicks hanno valutato l'efficacia della BMP-2 in combinazione con sostituti ossei (fosfato di calcio o solfato di calcio) per la gestione di difetti ossei in un studio retrospettivo su 18 pazienti con 19 difetti segmentali (79% dei difetti erano secondari alle fratture esposte) [11]. Gli autori hanno riportato un 84% di successo senza la necessità di successivi interventi. I lavori presentati in questa revisione fanno riferimento a un impiego immediato delle BMP. Pertanto, sono state escluse le possibili applicazioni a breve distanza dal trauma nel caso di gravi perdite di tessuto osseo. La Tabella 1 riassume la percentuale di successo delle BMP nelle fratture esposte.

## Utilizzo nelle pseudoartrosi

Rispetto alla limitata esperienza sull'utilizzo delle BMP nelle fratture esposte, diversi studi prospettici randomizzati controllati (RCT) e case series sono stati pubblicati per il trattamento delle pseudoartrosi. Garrison e collaboratori hanno pubblicato una review sulla Cochrane Database Syst Rev. riguardo l'utilizzo delle BMP nella rigenerazione ossea evidenziando 4 RCT per il trattamento delle pseudoartrosi (Chen [45], Cook [15], Friedlaender [3], Perry [46]) [47]. Il lavoro di Perry è stato pubblicato in forma di abstract, mentre quello di Chen è in lingua cinese. Cook e colleghi hanno valutato 30 pazienti con PSA di tibia trattate con chiodo endomidollare alesato e divisi, quindi, in due gruppi: gruppo BMP-7 (14) e gruppo autograft (16) [15]. La percentuale di successo è stata rispettivamente 86% (12/14) per il gruppo BMP-7 e 94% (15/16) per il gruppo autograft ( $p > 0,05$ ). Friedlaender e colleghi hanno valutato 122 pazienti con 124 PSA di tibia. Dopo inchiodamento di tibia, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: gruppo BMP-7 (63) e gruppo autograft (61). Il gruppo BMP-7 presentava una percentuale maggiore di fumatori [3]. A 9 mesi di follow-up l'81% del gruppo BMP-7 ( $n = 63$ ) e l'85% del gruppo autograft ( $n = 61$ ) sono stati considerati clinicamente guariti ( $p = 0,524$ ). Dal punto di vista dei criteri radiografici, 75% dei pazienti del gruppo BMP-7 e 84% dei pazienti del gruppo autograft presentavano segni di guarigione ossea ( $p = 0,218$ ). Questi risultati si sono mantenuti costanti a distanza di 2 anni, con una percentuale di successi simili tra i due gruppi ( $p = 0,939$ ). Al contrario, l'80% dei pazienti del gruppo autograft ha riferito dolore di tipo moderato o severo nel periodo postoperatorio, 20% a 6 mesi e circa il 13% a 12 mesi dall'intervento. Calori et al. hanno riportato uno studio prospettico randomizzato su 120 pazienti con diverse sedi di PSA confrontando la BMP-7 e il plasma ricco di piastrine (PRP) [24]. I due gruppi, di 60 pazienti ciascuno, non presentavano differenze in età, sede di intervento, durata della PSA, numero di precedenti interventi, precedente utilizzo di autograft, revisione del mezzo di sintesi e utilizzo di innesti ossei. Il follow-up medio è stato di 12,43 mesi (range: 9–25), e 52/60 pazienti (86,7%) del gruppo BMP-7 e 41/60 pazienti (68,3%) del gruppo PRP hanno evidenziato una guarigione clinica e radiografica ( $p = 0,016$ ). Il tempo di consolidazione radiografica è stato di  $8 \pm 0,48$  mesi vs  $9 \pm 0,52$  mesi a favore del gruppo BMP-7. In 3 e 13 casi, rispettivamente per il gruppo BMP-7 e PRP, si è reso necessario eseguire un reintervento ( $p = 0,0317$ ). Limiti dello studio sono stati il diverso tipo di innesto osseo utilizzato nei due gruppi e la scelta del mezzo di sintesi dettata dall'esperienza del chirurgo e dal tipo di PSA da trattare. Desmyter e collaboratori hanno riportato l'esperienza in Belgio dell'utilizzo della BMP-7 nel trattamento delle PSA di tibia. In questo studio retrospettivo la percentuale di guarigione clinica e consolidazione ossea

a livello radiografico sono state, rispettivamente, di 79,6 e 84,9% in una media di circa 7,5 mesi [22]. Kanakaris e collaboratori hanno osservato l'89,7% di consolidazione in 68 pazienti con PSA di tibia. Gli stessi autori hanno ottenuto l'86,6% di consolidazione in 30 pazienti con PSA di femore [23].

Diversi autori hanno riportato i risultati sull'utilizzo delle BMP nei disturbi di consolidazione dell'arto superiore. Bilic e colleghi, in uno studio prospettico randomizzato su 17 PSA di scafoide, hanno registrato una maggiore velocità di consolidazione nei pazienti che avevano ricevuto BMP-7 + autograft o allograft rispetto ai pazienti che avevano ricevuto solo l'autograft (4 settimane vs 9 settimane) [19]. Bong et al. hanno ottenuto il 100% di consolidazioni in 23 casi di PSA diafisaria di omero trattati con BMP-7 e innesti ossei in una media di circa 5 mesi (2,3–12 mesi) [16]. von Rūden et al. hanno comunque sottolineato che alla base del successo del trattamento ci deve essere prima la correzione dei fattori meccanici che hanno potenzialmente condotto al disturbo di consolidazione e, quindi, l'implementazione con fattori di tipo biologico [35]. Tale tipo di trattamento è stato utilizzato anche nei disturbi di consolidazione della pelvi. Giannoudis e collaboratori hanno rivalutato l'applicazione della BMP-7 nel trattamento delle PSA del bacino e nell'instabilità postpartum della pelvi [21]. La consolidazione è stata osservata in 8/9 casi (89%) tra i 4 e 7 mesi con un risultato buono o eccellente nel 78% dei casi.

Pochi studi hanno riportato l'utilizzo delle BMP su una casistica elevata di pazienti con diverse sedi di PSA. In uno studio retrospettivo condotto nel Regno Unito, Giannoudis e Tzioupis hanno riportato i risultati dell'utilizzo della BMP-7 in 653 pazienti, 395 dei quali affetti da pseudoartrosi. La percentuale di successo totale era di 82% [18]. Ronga et al., in uno studio retrospettivo, non randomizzato, di tipo osservazionale, hanno riportato i dati del BMP-7 Italian Observational Study (BIOS) group [20]. Lo studio ha incluso 105 pazienti con PSA a livello di diverse sedi scheletriche delle quali la tibia era la più rappresentata (43,8%). È stata condotta una valutazione clinica e radiografica a tempi progressivi su 2 gruppi equivalenti in numero di pazienti: BMP-7 + autograft e BMP-7 da solo o con innesto non osteoinduttivo. La scelta se utilizzare o meno gli innesti ossei è derivata dall'esperienza del chirurgo e dalla gravità della lesione. Nel caso di gravi perdite di sostanza ossea l'utilizzo dell'innesto è un passaggio obbligato. Ciò rientra nel concetto più ampio di "diamante" che definisce non solo la necessità di apportare un agente osteoinduttivo a livello della sede di PSA ma di supportare la rigenerazione ossea con cellule, supporti tridimensionali, vascolarizzazione e stabilità meccanica. La difficoltà di eseguire studi prospettici randomizzati su larga scala nei disturbi di consolidazione deriva, infatti, dalle diverse problematiche di tipo biologico e meccanico che si

riscontrano nell'approccio alle PSA. Per valutare il potenziale degli agenti osteoinduttivi, l'ideale sarebbe avere casi selezionati nei quali l'unica variabile da introdurre dopo fallimento della guarigione ossea e di eventuali innesti di autografit è appunto l'effetto degli agenti osteoinduttivi. Il follow-up medio è stato di 29,2 mesi. All'ultimo controllo clinico-radiografico è stato registrato l'88,8% totale di successi con un tempo di guarigione medio di 7,9 mesi (range: 2–21). A 9 mesi si è osservata una sovrapposizione di risultati tra i due gruppi: 86,0% (BMP-7 + autografit) e 85,7% (BMP-7 da solo o con innesto non osteoinduttivo). Non sono state notate differenze significative nelle percentuali di consolidazione dei due gruppi alla luce delle variabili "precedenti complicazioni;  $\leq 2$  precedenti interventi chirurgici;  $\geq 3$  precedenti interventi chirurgici". Lo studio, limitato dal tipo di impostazione (retrospettivo e di tipo osservazionale), ha confermato l'efficacia della BMP-7 anche se utilizzata senza autografit e in situazioni critiche quali precedenti complicazioni ed elevato numero di precedenti interventi chirurgici. Vista la quasi totale assenza di dati nell'applicazione delle BMP in modelli sperimentali in fase di accrescimento, solo in casi selezionati queste ultime sono state utilizzate per trattare PSA in pazienti in età pediatrica/adolescenziale. Dohin e collaboratori hanno osservato la guarigione clinica e radiografica in 17/23 sedi scheletriche di pazienti con età media di 11,6 anni (range: 4,8–20,3) con PSA delle ossa lunghe [28]. Papanna e colleghi, in 15 bambini/adolescenti hanno riportato la consolidazione nel 93% di pseudoartrosi recalcitranti (media di 2 pregressi interventi) con l'utilizzo della rh-BMP-2 [38]. Non sono state osservate complicazioni maggiori derivanti dall'utilizzo delle BMP in questi lavori. La Tabella 2 riassume la percentuale di successo delle BMP nelle pseudoartrosi.

### Complicazioni

Diverse complicazioni sono state riportate in letteratura sull'utilizzo delle BMP in chirurgia spinale quali edema postoperatorio con conseguente disfga e insufficienza respiratoria, formazione ectopica di osso o riassorbimento dell'innesto osseo, osteolisi, ecc. [48, 49]. La maggior parte delle complicazioni relative all'utilizzo delle BMP sullo scheletro appendicolare sono da riferire alle ossificazioni eterotopiche. Wysocki e Cohen hanno riportato il primo caso nel trattamento di una PSA distale di omero con BMP-7 in una regione extrarticolare nel contesto del muscolo tricipite [44]. Boraiah e colleghi hanno osservato la comparsa di ossificazioni eterotopiche con l'utilizzo di BMP-2 per il trattamento di fratture complesse del piatto tibiale in 10 su 17 pazienti. In 4 casi si è reso necessario un intervento di asportazione delle ossificazioni [42]. Axelrad et al. hanno riportato altri 3 casi di ossificazioni eterotopiche utilizzando in 3 casi la BMP-7 e in 1 la BMP-2 [41]. Due pazienti hanno richiesto

un intervento di revisione. La spiegazione delle ossificazioni muscolari è da riferire all'effetto di induzione del processo di ossificazione a tale livello, come dimostrato nel modello animale. Pertanto si raccomanda durante utilizzo della BMP di eseguire una meticolosa emostasi, limitare l'esposizione chirurgica allo stretto necessario, evitare l'irrigazione dopo l'applicazione della BMP e il contatto con strutture muscolari e neurovascolari.

### Rapporto costo-efficacia

L'efficacia delle BMP deve essere valutata alla luce del loro elevato costo. La domanda che bisogna porsi è se l'utilizzo delle BMP riesce realmente a diminuire i tempi e i costi della degenza ospedaliera ma, soprattutto, a migliorare la gestione del paziente dopo la dimissione intesa come tempo di guarigione, ritorno alle attività pre-trauma e, quindi, giorni di assenza dal lavoro, controlli ambulatoriali, eventuale gestione di complicazioni con conseguenti ulteriori ricoveri e interventi chirurgici. Utilizzando il sistema sanitario tedesco come modello, Alt e colleghi hanno osservato come il costo di gestione complessiva delle fratture esposte di tibia ottenuto con la BMP-2 ha determinato un risparmio netto per le imprese di assicurazione sanitaria rispetto ai costi di un trattamento convenzionale [50]. Dahabreh et al. hanno confrontato i costi di gestione delle PSA di tibia confrontando 2 gruppi omogenei di pazienti: gruppo autografit vs gruppo BMP-7 [51]. Gli autori hanno notato come non vi fossero globalmente differenze significative nel rapporto costo-efficacia tra i due gruppi, con l'eccezione dei costi inferiori di sala operatoria, controlli radiografici e ambulatoriali a favore del gruppo BMP-7. Gli autori concludevano facendo notare come il 41% dei costi del trattamento del gruppo BMP-7 dipendesse dal prezzo della BMP. A tali conclusioni sono arrivati anche Garrison e collaboratori in una review che ha confrontato l'efficacia clinica al rapporto costo-efficacia [52]. Gli autori suggerivano come tale rapporto potesse essere migliorato riducendo il prezzo delle BMP e applicando le stesse soltanto nei casi più difficili.

### Conclusioni

L'uso delle BMP nelle fratture esposte o nelle pseudoartrosi ha mostrato risultati promettenti anche se diverse complicazioni sono state riportate, in particolare nella chirurgia spinale. Mentre per il trattamento delle fratture esposte di grado elevato vi è evidenza che l'impiego delle BMP accelera il processo di guarigione e riduca il numero di complicazioni a distanza di tempo, l'impiego nei disturbi di consolidazione ha dimostrato, se non una superiorità rispetto all'impiego dell'autografit, risultati simili. Fondamentale è l'indicazione delle BMP, che non devono essere considerate come la panacea di tutti i problemi ma come un'ulteriore opzione nella

gestione delle pseudoartrosi. Il rispetto della stabilità meccanica e, in particolare, della biologia della lesione deve concentrarsi sull'impiego di tutti i fattori necessari alla guarigione della stessa. Le BMP rappresentano un punto di partenza e non di arrivo nella stimolazione della rigenerazione ossea. Diversi quesiti necessitano di una risposta: l'effetto della sovrastimolazione fisiologica a livello locale può determinare una *up-regulation* degli inibitori delle BMP con conseguente fallimento della guarigione?; qual è la fase critica per l'applicazione della BMP?; qual è la variabilità dei tempi di rilascio del carrier?; data la complessità della cascata molecolare alla base della rigenerazione ossea, quando e quale altro fattore di crescita o elemento cellulare deve essere utilizzato con le BMP?; è possibile definire a livello molecolare la capacità del paziente di rispondere o meno all'applicazione delle BMPs? Inoltre, sono auspicabili studi clinici prospettici randomizzati su larga scala che possano definitivamente chiarire le reali potenzialità delle BMP e, in particolare, definire le indicazioni al trattamento.

**CONFLITTO DI INTERESSE** Gli autori Jacopo Tamini, Biagio Tangredi, Michael Mazzacane, Roberto Marin, Federico Fazzari, Placido Stissi, Davide Pin, Giorgio Zappalà, Nicolò Castelnuovo, Ronga Mario dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse.

**CONSENSO INFORMATO E CONFORMITÀ AGLI STANDARD ETICI** Tutte le procedure descritte nello studio e che hanno coinvolto esseri umani sono state attuate in conformità alle norme etiche stabilite dalla dichiarazione di Helsinki del 1975 e successive modifiche. Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti inclusi nello studio.

**HUMAN AND ANIMAL RIGHTS** L'articolo non contiene alcuno studio eseguito su esseri umani e su animali da parte degli autori.

## Bibliografia

- Urist MR (1965) Bone: formation by autoinduction. *Science* 150:893–899
- Reddi AH (2001) Bone morphogenetic proteins: from basic science to clinical applications. *J Bone Joint Surg, Am* 83:1–6
- 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* 83-A(Suppl 1(Pt2)):S151–S158
- Govender S, Csimma C, Genant HK et al (2002) 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* 84(12):2123–2134
- Zimmermann G, Wagner C, Schmeckenbecher K et al (2009) Treatment of tibial shaft non-unions: bone morphogenetic proteins versus autologous bone graft. *Injury* 40:50–53
- Arrington ED, Smith WJ, Chambers HG et al (1996) Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res* 329:300–309
- Argintar E, Edwards S, Delahay J (2011) Bone morphogenetic proteins in orthopaedic trauma surgery. *Injury* 42:730–734
- Cook SD, Wolfe MW, Salkeld SL et al (1995) Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of segmental defects in non-human primates. *J Bone Joint Surg, Am* 77(5):734–750
- Jones AL, Bucholz RW, Bosse MJ et al (2006) Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects: a randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg, Am* 88(7):1431–1441
- Swiontkowski MF, Aro HT, Donell S et al (2006) Recombinant human bone morphogenetic protein-2 in open tibial fractures: a subgroup analysis of data combined from two prospective randomized studies. *J Bone Joint Surg, Am* 88(6):1258–1265
- Schwartz ND, Hicks BM (2006) Segmental bone defects treated using recombinant human bone morphogenetic protein. *J Orthop* 3:e2
- Kanakaris NK, Calori GM, Verdonk R et al (2008) Application of BMP-7 to tibial non-unions: a 3-year multicenter experience. *Injury* 39(Suppl 2):83–90
- Ristiniemi J, Flinkkila T, Hyvonen P et al (2007) RhBMP-7 accelerates the healing in distal tibial fractures treated by external fixation. *J Bone Joint Surg, Br* 89(2):265–272
- Kuklo TR, Groth AT, Anderson RC, Frisch HM (2008) Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for grade III open segmental tibial fractures from combat injuries in Iraq. *J Bone Joint Surg, Br* 90(8):1068–1072
- Cook S (1999) Preclinical and clinical evaluation of osteogenic protein-1 (BMP-7) in bony sites. *Orthopedics* 22:669–671
- Bong MR, Capla EL, Egol KA et al (2005) Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) combined with various adjuncts in the treatment of humeral diaphyseal nonunions. *Bull. Hosp. Joint Dis.* 63:20–23
- Dimitriou R, Dahabreh Z, Katsoulis E et al (2005) Application of recombinant BMP-7 on persistent upper and lower limb non-unions. *Injury* 36(4):51–59
- Giannoudis PV (2005) Clinical applications of BMP-7: the UK perspective. *Injury* 36(Suppl 3):47–50
- Bilic R, Simic P, Jelic M et al (2006) Osteogenic protein-1 (BMP-7) accelerates healing of scaphoid non-union with proximal pole sclerosis. *Int Orthop* 30:128–134
- Ronga M, Baldo F, Zappalà G, Cherubino P (2005) Recombinant human bone morphogenetic protein-7 for treatment of long bone non-union: an observational, retrospective, non-randomized study of 105 patients. *Injury* 37(Suppl 3):51–56
- Giannoudis PV, Psarakis S, Kanakaris NK, Pape HC (2007) Biological enhancement of bone healing with Bone Morphogenetic Protein-7 at the clinical setting of pelvic girdle non-unions. *Injury* 38(Suppl 4):43–48
- Desmyter S (2008) The role of bone morphogenetic protein-7 (osteogenic protein-1) in the treatment of tibial fracture non-unions. An overview of the use in Belgium. *Acta Orthop Belg* 74:534–537
- Kanakaris NK, Lasanianos N, Calori GM et al (2009) Application of bone morphogenetic proteins to femoral non-unions: a 4-year multicentre experience. *Injury* 40:54–61
- Calori GM, Tagliabue L, Gala L et al (2008) Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions. A prospective randomised clinical study on 120 patients. *Injury* 39:1391–1402
- Kanakaris NK, Mallina R, Calori GM et al (2009) Use of bone morphogenetic proteins in arthrodesis: clinical results. *Injury* 40:62–66
- Giannoudis PV, Kanakaris NK, Dimitriou R et al (2009) The synergistic effect of autograft and BMP-7 in the treatment of atrophic nonunions. *Clin Orthop Relat Res* 467:3239–3248

27. Crawford CH (2009) Atrophic nonunion of humeral diaphysis treated with locking plate and recombinant bone morphogenetic protein: nine cases. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 38:567–570
28. Dohin B, Dahan-Oliel N, Fassier F, Hamdy R (2009) Enhancement of difficult nonunion in children with osteogenic protein-1 (OP-1): early experience. *Clin Orthop Relat Res* 467:3230–3238
29. Desai PP, Bell AJ, Suk M (2010) Treatment of recalcitrant, multiply operated tibial nonunions with the RIA graft and rh-BMP2 using intramedullary nails. *Injury* 41(Suppl 2):69–71
30. Tressler MA, Richards JE, Sofianos D et al (2011) Bone morphogenetic protein-2 compared to autologous iliac crest bone graft in the treatment of long bone nonunion. *Orthopedics* 34:877–884
31. Papanna MC, Al-Hadithy N, Somanchi BV et al (2012) The use of bone morphogenetic protein-7 (OP-1) in the management of resistant non-unions in the upper and lower limb. *Injury* 43:1135–1140
32. Desai P, Hasan SM, Zambrana L et al (2015) Bone mesenchymal stem cells with growth factors successfully treat nonunions and delayed unions. *HSS J* 11:104–111
33. Brannan PS, Gaston RG, Loeffler BJ, Lewis DR (2016) Complications with the use of BMP-2 in scaphoid nonunion surgery. *J Hand Surg Am* 41:602–608
34. Ebraheim NA, Buchanan GS, Liu X et al (2016) Treatment of distal femur nonunion following initial fixation with a lateral locking plate. *Orthop Surg* 8:323–330
35. Von Rden C, Morgenstern M, Hierholzer C et al (2016) The missing effect of human recombinant Bone Morphogenetic Proteins BMP-2 and BMP-7 in surgical treatment of aseptic forearm nonunion. *Injury* 47:919–924
36. Morison Z, Vicente M, Schemitsch EH, McKee MD (2016) The treatment of atrophic, recalcitrant long-bone nonunion in the upper extremity with human recombinant bone morphogenetic protein-7 (rhBMP-7) and plate fixation: a retrospective review. *Injury* 47:356–363
37. Singh R, Bleibleh S, Kanakaris NK, Giannoudis PV (2016) Upper limb non-unions treated with BMP-7: efficacy and clinical results. *Injury* 47:33–39
38. Papanna MC, Saldanha KA, Kurian B et al (2016) The use of recombinant morphogenetic protein-2(rhBMP-2) in children undergoing revision surgery for persistent non-union. *Strateg Trauma Limb Reconstr* 11:53–58
39. Hackl S, Hierholzer C, Friederichs J et al (2017) Long-term outcome following additional rhBMP-7 application in revision surgery of aseptic humeral, femoral, and tibial shaft nonunion. *BMC Musculoskelet Disord* 18:1–10
40. Haubruck P, Tanner MC, Vlachopoulos W et al (2018) Comparison of the clinical effectiveness of bone morphogenetic protein (BMP)-2 and -7 in the adjunct treatment of lower limb nonunions. *Rev Chir Orthop Traumatol* 104:832–833
41. Axelrad TW, Steen B, Lowenberg DW et al (2008) Heterotopic ossification after the use of commercially available recombinant human bone morphogenetic proteins in four patients. *J Bone Joint Surg, Br* 90B:1617–1622
42. Boraiah S, Paul O, Hawkes D, Wickham M (2009) Complications of recombinant human BMP-2 for treating complex tibial plateau fractures: a preliminary report. *Clin Orthop Relat Res* 467:3257–3262
43. Ritting AW, Weber EW, Lee MC (2012) Exaggerated inflammatory response and bony resorption from BMP-2 use in a pediatric forearm nonunion. *J Hand Surg Am* 37:316–321
44. Wysocki RW, Cohen MS (2007) Ectopic ossification of the triceps muscle after application of bone morphogenetic protein-7 to the distal humerus for recalcitrant nonunion: a case report. *J Hand Surg Am* 32:647–650
45. Chen G, Yang JZ, Xu HM (2000) The application of NNB/BMP complex in the treatment of ununited-tibia fracture. *Orthop J China* 7:758–761
46. Perry CR, Cole D, Perry M (1997) Osteogenic protein (OP-1) vs autograft in the management of tibial non-unions [poster]. In: *Orthopedic trauma association 1997 annual meeting, Louisville, KY* pp 17–19.
47. Garrison K, Shemilt I, Donell S et al (2008) Bone morphogenetic protein (BMP) for fracture healing in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 6:CD006950
48. Shields LB, Raque GH, Glassman SD et al (2006) Adverse effects associated with high-dose recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in anterior cervical spine fusion. *Spine* 31:542–547
49. Buttermann GR, Beaubien BP (2008) In vitro disc pressure profiles below scoliosis fusion constructs. *Spine* 33:2134–2142
50. Alt V, Heissel A (2006) Economic considerations for the use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in open tibial fractures in Europe: the German model. *Curr Med Res Opin* 22(Suppl 1):19–22
51. Dahabreh Z, Calori GM, Kanakaris NK et al (2009) A cost analysis of treatment of tibial fracture nonunion by bone grafting or bone morphogenetic protein-7. *Int Orthop* 33:1407–1414
52. Garrison KR, Donell S, Ryder J et al (2007) Clinical effectiveness and cost-effectiveness of bone morphogenetic proteins in the non-healing of fractures and spinal fusion: a systematic review. *Health Technol Assess* 11:1–150