

Trattamento delle pseudoartrosi delle ossa lunghe e dei difetti ossei con fattori di crescita ossea BMPs/PRP

G.M. Calori¹, W. Albisetti², L. Tagliabue², M. D'Avino², M. d'Imporzano¹, G. Peretti²

¹III Divisione di Ortopedia e Traumatologia, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano; ²Istituto di Scienze Ortopediche, Traumatologiche, Reumatologiche, Riabilitative, Istituto Ortopedico G. Pini, Milano



Disponibile all'indirizzo: <http://ecm-italy.springer.com> come corso FAD (attualmente senza erogazione di crediti)

DOI 10.1007/s10261-006-109-7

ABSTRACT Treatment of long bone non-unions and bone defects using BMPs/PRP bone growth factors

Treatment of long bone non-unions (NU) continues to be a challenging task for the trauma surgeon, often resulting in unsatisfactory results and long-term morbidity. While autologous bone grafting remains the gold standard of treatment of these difficult cases, recently, owing to advances made in tissue engineering techniques, other alternatives have become available. In this study we report our preliminary results of treating long bone non-unions using either bone morphogenetic protein-7 (BMP-7) or platelet rich plasma (PRP) concentrations. Thirty-eight cases have entered this study thus far. Preliminary results indicate that BMP-7 is more efficacious than PRP, with a significant failure rate of 6.2% versus 38.5%, respectively.

Introduzione

Le pseudoartrosi (PSA) post-traumatiche rappresentano una delle patologie ortopediche più complesse da trattare; a volte possono richiedere più trattamenti correttivi, e i casi che non guariscono dopo il terzo intervento diventano estremamente refrattari ai trattamenti successivi. Considerata la rilevanza del problema, sono state via via proposte numerose strategie di trattamento e l'adozione contemporanea di più tecniche sembra dare i risultati migliori.

È stato ampiamente dimostrato che alcuni fattori di crescita agiscono come potenti stimolatori della proliferazione osteoblastica in vitro e della guarigione ossea in vivo, tanto da rivelarsi assai utili nel favorire i processi di guarigione se correttamente applicati nella sede di lesione [1]. Grazie all'evoluzione dell'ingegneria tissutale è stato possibile produrre i singoli fattori di crescita, in particolare le BMPs, con la tecnica del DNA ricombinante. Sebbene siano state individuate almeno 40 diverse rh-BMPs/OPs, una chiara dimostrazione clinica del potenziale osteoinduttivo è disponibile a oggi solo per la rh-BMP-7, detta anche OP-1 (Osteogenic Protein-1), e la rh-BMP-2 [2]; inoltre sono stati definiti i canoni per la preparazione del plasma ricco di piastrine (Platelet-Rich Plasma, PRP), che rappresenta una fonte autologa di fattori di crescita (AGFs), ricavati con la tecnica di separazione delle piastrine dal plasma [3, 4]. Data la scarsità di ricerche cliniche controllate, presso l'Istituto G. Pini abbiamo impostato uno studio, condotto dal Dipartimento di Ortotraumatologia Generale in collaborazione con le singole UOC a esso afferenti e parzialmente finanziato dalla Regione Lombardia, per verificare l'efficacia clinica e radiologica dell'utilizzo di rh-BMPs/AGFs nelle PSA delle ossa lunghe, nel tentativo di trovare una reale alternativa all'utilizzo di innesto osseo autoplastico. Tale protocollo è stato esteso e af-

fiancato allo studio delle applicazioni in chirurgia ricostruttiva dell'anca e del trattamento dei difetti osteocondrali, che però, essendo estranei alla problematica in oggetto delle PSA, non verranno trattati nel presente articolo. Abbiamo, perciò, sviluppato una apposita scheda valutativa nella quale sono stati registrati i rilievi clinici e radiografici effettuati in occasione dei controlli di follow-up, programmati per verificare l'effettiva evoluzione dei processi osteo-riparativi e la conseguente ripresa funzionale.

Descrizione del protocollo

La presente ricerca di tipo osservazionale è sviluppata in fase 3; i canoni utilizzati sono quelli di uno studio sperimentale clinico applicativo. Il periodo totale dello studio è di 3 anni, durante i quali 100 pazienti/anno saranno selezionati e divisi nel seguente modo:

- chirurgia dell'anca: 40 casi/anno x 3 anni = 120 casi, di cui 60 trattati con rh-BMPs e 60 con PRP;
- difetti osteocondrali: 20 casi trattati con PRP/anno x 3 anni = 60;
- PSA post-traumatiche delle ossa lunghe/difetti ossei critici: 40 casi/anno x 3 anni = 120 casi, di cui 60 trattati con rh-BMPs e 60 con PRP.

Solamente questi ultimi 120 casi saranno considerati nel presente articolo, alla luce del tema trattato.

Criteri di inclusione

Gruppo A: pazienti con PSA post-traumatiche delle ossa lunghe della durata di almeno 9 mesi, senza segni di guarigione nei 3 mesi precedenti, che non possano prevedibilmente guarire con il solo cambio del mezzo di sintesi
Gruppo B: pazienti con difetti ossei non neoplastici, post-traumatici o post-resettivi di dimensioni "critical size" che non possano prevedibilmente guarire con le tecniche chirurgiche tradizionali o per i quali tali tecniche siano giudicate non idonee.

Criteri di esclusione

Sono stati, invece, esclusi dallo studio i casi che rientrassero in uno o più dei seguenti criteri:

- pazienti dallo scheletro non ancora completamente formato;
- pazienti con infezioni in corso presso il sito di mancata consolidazione o con infezioni sistemiche;
- pazienti con insufficiente cute per coprire il sito di frattura e insufficiente vascolarizzazione del luogo della mancata consolidazione;
- PSA da frattura patologica;
- pazienti con disturbi autoimmuni accertati;
- pazienti che hanno subito un precedente trattamento con qualsiasi BMP ricombinante o PRP;
- pazienti in cui sia ritenuto indispensabile il trapianto di osso autologo.

Trattamento

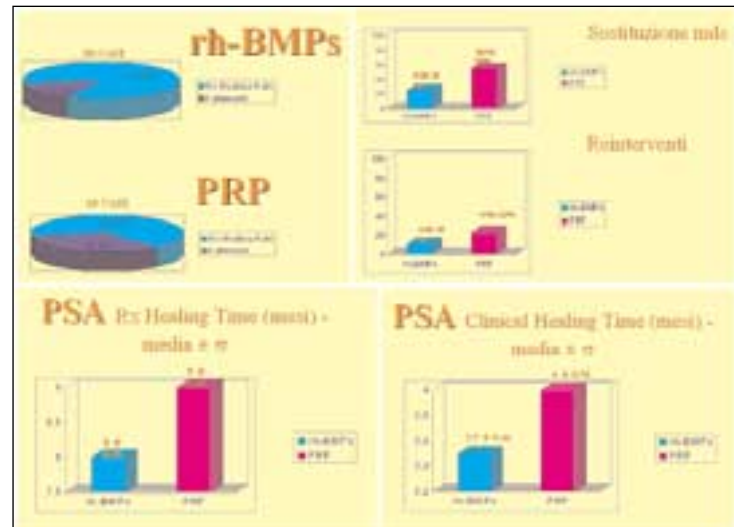
L'unica rh-BMP disponibile in Italia è la rh-BMP-7 (3,5 mg Eptoterminalfa) mescolata a un supporto bio-riassorbibile (1 g di collagene) [5]. Il farmaco è contenuto in una fiala sterile e deve essere ricostituito con 2-3 ml di soluzione fisiologica; viene quindi applicato sulla lesione, dopo posizionamento del dispositivo di fissazione. Possono essere utilizzate al massimo due fiale [6]. Il PRP viene preparato durante l'intervento chirurgico. In base alla estensione dell'area da trattare, è possibile ottenere 10/20 ml di PRP, aggiungendo 12 ml di anticoagulante. Il plasma viene centrifugato due volte per 14 minuti per separare il plasma povero di piastrine (PPA) dal plasma ricco di piastrine (PRP). Un procoagulante ottenuto dal plasma del paziente (2 ml) è necessario per attivare le piastrine; 0,3 ml di cloruro di calcio al 10% sono aggiunti al procoagulante e la miscela è quindi addizionata al PRP per mezzo di un applicatore [7]. La concentrazione piastrinica del nostro PRP è 1582/nl. Si ricorda che tale procedura è assimilata al trattamento degli emocomponenti di tipo 2 e, pertanto, deve essere eseguita in rispetto della Legge, che richiede nella fattispecie di ottemperare agli standard del Centro Trasfusionale.

Risultati

Il reclutamento dei pazienti è cominciato nel mese di aprile 2005. Fino a oggi possono essere valutati solo 38 pazienti tra quelli trattati, che hanno completato il periodo minimo richiesto di follow-up, pari a 9 mesi.

Trattamento

Il trattamento dai noi proposto è stato effettuato in data 11/10/2005: abbiamo riposizionato la vite di bloccaggio distale e applicato 1 dose di BMP-7. L'intervento è durato 30 minuti. Non sono state associate procedure di innesto osseo. Non ci sono stati eventi avversi né intra-operatori,



Di questi, 20 pazienti sono stati trattati con rh-OP-1 e 18 pazienti con PRP. I risultati preliminari ottenuti sono dettagliatamente illustrati nei grafici. Si possono osservare differenti evidenze nel tasso di guarigione e di fallimento all'interno dei due gruppi.

Caso 1 - rh-BMP-7

Anamnesi

- Uomo, 37 anni, non fumatore;
 - il 4/11/2003 riporta una frattura scomposta pluriframmentaria al terzo distale della gamba sinistra (Fig. 1);
 - il primo trattamento, che viene effettuato il 7/11/2003, consiste in riduzione e sintesi con chiodo GK gamba sinistra;
 - il 15/4/2004, dinamizzazione prossimale del chiodo;
 - l'8/3/2005, onde d'urto ad alta potenza (ESWR) gamba sinistra;
 - nessun innesto osseo precedente.
- Stato attuale**
PSA instabile (tipo 2, classificazione di Biasibetti-Calori) non vitale (tipo 3, classificazione di Weber-Cech) della gamba sinistra (Fig. 2) in trattamento con chiodo endomidollare bloccato tipo GK; subsidenza della vite di bloccaggio distale. Non erano presenti deformità né infezioni; vi era tuttavia un difetto osseo pari a 1 cm.



Fig. 1. Caso 1: frattura chiusa biossea della gamba sinistra (tipo AO: 42C1); proiezione A-P



Fig. 2. Caso 1: PSA instabile non vitale: proiezione L-L

né immediatamente post-operatori, né tardivi (Figg. 3, 4).



Fig. 3. Caso 1: PSA: proiezione A-P (valutazione radiografica a 1 mese)



Fig. 4. Caso 1: progressione positiva (valutazione radiografica a 9 mesi): a sinistra proiezione A-P, a destra proiezione L-L

Caso 2 – PRP

Anamnesi

Donna, 22 anni, non fumatrice; nel 2004 incidente stradale in motocicletta: trauma ad alta energia.

Lesione fratturativa

Frattura biossea esposta dell'avambraccio destro (tipo AO 22B2 – Gustilo 1) con codice di gravità ISS <18 (Fig. 5). Si associa lussazione del capitello radiale destro



Fig. 5. Caso 2: frattura biossea tipo AO 22B2, esposta, grado 1 Gustilo con perdita di sostanza: a sinistra proiezione A-P, a destra proiezione L-L

ed esposizione del sottocute in sede di frattura.

Precedente trattamento con FE assiale nel dicembre 2004 senza l'utilizzo di innesti ossei.

Stato attuale

PSA instabile (tipo 2, classificazione di Biasibetti-Calori) non vitale (tipo 3, classificazione di Weber-Cech) con perdita di sostanza all'ulna destra e deformità di 20° in valgo (Fig. 6). Difetto osseo di 0,5 cm. Nessuna infezione.

Trattamento

Il 5/5/2005 abbiamo effettuato il riallineamento dell'ulna e la sintesi con chiodo endomidollare associato ad applicazione di PRP. Durata dell'intervento 70 minuti.

Non ci sono stati eventi avversi né intra-operatori, né immediatamente post-operatori, né tardivi (Fig. 7).



Fig. 6. Caso 2: PSA con perdita di sostanza: a sinistra proiezione A-P, a destra proiezione L-L



Fig. 7. Caso 2: controllo Rx a 3 mesi: si evidenzia una progressione positiva secondo le aspettative

Valutazione clinica (follow-up a 12 mesi)

Il quadro clinico al presente follow-up si presenta ormai stabile e dimostra l'avvenuta guarigione, con l'unico residuo di un leggero deficit nella prono-supinazione (Fig. 8).

Discussione

Linnesto osseo autologo costituisce una delle più frequenti tipologie di trapianto, secondo soltanto alle trasfusioni di sangue, ed è considerato attualmente il



Fig. 8. Caso 2: controllo Rx a 12 mesi: guarigione

“gold standard” per il trattamen-

to delle PSA e dei difetti ossei, grazie alle sue proprietà osteoconduttive (contenuto minerale e collagene), osteoinduttive (rh-BMPs) e osteogenetiche (cellule staminali) [8].

Valutate le difficoltà connesse al prelievo autoplastico, che determinano scarsa “compliance” per il paziente, con manifestazione di dolore cronico spesso residuo al sito donatore [9], penalizzazione nei tempi operatori chirurgici e anestesiológicos, frequenti complicanze chirurgiche anche severe nella sede di prelievo [9-11], tali da incidere a tutti gli effetti negativamente sia sullo stesso paziente sia sul bilancio economico aziendale della struttura sanitaria [12], oggi la ricerca punta su valide soluzioni alternative.

L'uso congiunto degli innesti osteoconduttivi, di stimoli osteoinduttivi (rh-BMPs) o osteoproliferativi (AGFs) e/o di cellule

osteoprogenitrici si sta dimostrando in grado di sostituire con successo la necessità di prelevare l'osso autologo [13]. Questa scelta sembra contrarre favorevolmente i tempi operatori chirurgici e anestesiológicos, con una conseguente diminuzione dei rischi per il paziente e dei tempi di ospedalizzazione, oltre che della conseguente terapia riabilitativa.

La scoperta dei fattori di crescita, in particolare delle rh-BMPs, ha determinato un notevole progresso nella conoscenza della fisiologia e dei meccanismi di riparazione dell'osso [14]. Questi fattori di crescita, principalmente di differenziazione, hanno mostrato la proprietà unica e preziosa di stimolare la formazione di nuovo osso, anche in siti extrascheletrici [15].

È inteso che tale applicazione, essa stessa dispendiosa, deve essere riservata a casi selezionati di PSA: quelle che necessitano di

**Spazio riservato a
Boneschi & C. SpA
Clicca in Home Page il bottone
“Sponsor di questo fascicolo”**

trattamenti chirurgici complessi e che altrimenti potrebbero essere trattate solo con resezione e applicazione di FE con la tecnica ascensionale, ovvero con innesti ossei microvascolari [16].

Nel campo della traumatologia, e in particolare delle PSA, le rh-BMPs hanno la più grande evidenza di efficacia negli studi controllati randomizzati [17] comprendenti anche PSA recalcitranti, difficili da trattare. Per gli AGFs contenuti nel PRP, i dati preclinici indicano che non sono in grado di differenziare la cellula staminale in osteoblasta (osteinduttività) per aumentare la formazione di nuovo osso una volta associati ad agenti osteoconduttivi, e quindi causare ossificazione eterotopica [18]; potrebbero, però, essere proposti per riempire e riparare i grandi difetti ossei cavitari. Benché il loro impiego sia piuttosto diffuso, vi è a oggi una mancanza di documentazione clinica significativa nel campo dell'ortopedia e traumatologia (delle PSA in particolare); risultati non incoraggianti sono stati recentemente segnalati nella chirurgia del rachide [19, 20], anche se l'uso relativo alle applicazioni in chirurgia CMF (cranio-maxillofaciale) è ben documentato. La concentrazione delle piastrine/AGFs, che può variare secondo le varie tecniche usate per la preparazione di PRP, sembra essere l'elemento cruciale per influenzare il risultato clinico [4]. Le BMPs ricombinanti disponibili, registrate in Europa come prodotti farmaceutici e pertanto vincolate unicamente alla legislazione che regola l'impiego dei farmaci, sono la rh-BMP-7, associata al collagene di tipo 1 (unico "carrier" disponibile in Italia) e la rh-BMP-2 assorbibile su una spugna di collagene [21]. La rh-BMP-7 è attualmente la prima e unica BMP approvata per il trattamento delle PSA post-traumatiche delle ossa lunghe refrattarie a innesto osseo autologo (ICBG) [5], con efficacia sovrapponibile a quest'ultimo, ma con vantaggi in termini di migliore tollerabilità ed economicità. Alla luce di queste considerazioni, abbiamo iniziato e condotto lo studio precedentemente descritto che, una volta definitivamente completato, potrà fornire conclusioni utili circa il reale potenziale terapeutico degli AGFs e delle BMPs come possibile alternativa concreta agli ICBG.

Secondo i nostri risultati preliminari, si può osservare una rilevante differenza nel tasso di guarigione/fallimento fra rh-BMP-7 e PRP.

Bibliografia

- Slater M, Patava J, Kingham K, Mason RS (1995) Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res* 13:655-663
- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA (2002) The role of growth factors in the repair of

- bone. *Biology and clinical applications. J Bone Joint Surg Am* 84:1032-1044
- Lin SS (2004) Autologous-derived healing products. 71st Annual Meeting AAOS, San Francisco, March 10-14
- Marx RE (2004) Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 62:489-496
- EMA (2000) European Public Assessment Report. Procedure: n° EMEA/H/C/293
- Biasibetti A, Salomone C, Di Gregorio G et al (2006) Clinical treatment with bone morphogenetic proteins (BMP-7; OP-1). *J Bone Joint Surg Br* 88 [Suppl 1]:130-131
- Calori GM, D'Avino M, Tagliabue L et al (2006) An ongoing research for evaluation of treatment with BMPs or AGFs in long bone non-union: Protocol description and preliminary results. *Injury*

- 37[Suppl 9]:43-50
- McKee MD, Schemitsch EH, Waddell JP, Wild L (2004) The treatment of long bone non-union with rhBMP: results of a prospective pilot study. 71st Annual Meeting AAOS, San Francisco, March 10-14
- Gupta AR, Shah NR, Patel TC, Grauer JN (2001) Perioperative and long-term complications of iliac crest bone graft harvesting for spinal surgery: a quantitative review of the literature. *Intern Med J* 8:163-166
- Goulet JA, Senunas LE, DeSilva GL, Greenfield ML (1997) Autogenous iliac crest bone graft. Complications and functional assessment. *Clin Orthop* 339:76-81
- Younger EM, Chapman MW (1989) Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma* 3:192-195
- St John TA, Vaccaro AR, Sah AP et al (2003) Physical and mone-

- tary costs associated with autogenous bone graft harvesting. *Am J Orthop* 32:18-23
- Dimitriou R, Dahabreh Z, Katsoulis E et al (2005) Application of recombinant BMP-7 on persistent upper and lower limb non-unions. *Injury* 36[Suppl 4]:51-59
- Shimmin A (2002) The use of osteogenic protein-1 (BMP 7) in the treatment of recalcitrant long bone non-union. *J Bone Joint Surg Br* 84[Suppl 2]:137
- Urist MR (1965) Bone: formation by autoinduction. *Science* 150:893-899
- Giltaji LR, Shimmin A, Friedlander GE (2002) Osteogenic Protein 1 (OP-1) in the repair of bone defects and fractures of long bones: clinical experience. In: Vukicevic S, Sampath KT (Eds) *Bone Morphogenetic Proteins: from laboratory to clinical practice*. Birkhauser Verlag, Basel:193-205

- 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[Suppl 1, part 2]:151-158
- Roldan JC, Jepsen S, Miller J et al (2004) Bone formation in the presence of platelet-rich plasma vs. bone morphogenetic protein-7. *Bone* 34:80-90
- Carreon LY, Glassman SD, Anekstein Y, Puno RM (2005) Platelet gel (AGFs) fails to increase fusion rates in instrumented posterolateral fusions. *Spine* 30:243-246
- Weiner BK, Walker M (2003) Efficacy of autologous growth factors in lumbar intertransverse fusion. *Spine* 28:1968-1970
- Calori GM, D'Imporzano M (2005) Special features in the clinical use of OP-1 (osteogenic protein-1, BMP-7): preliminary experience. *J Bone Joint Surg Br* 87[Suppl 2]:175

**Spazio riservato a
Lima Lto SpA
Clicca in Home Page il bottone
"Sponsor di questo fascicolo"**