

## Le BMP-7 nel trattamento delle necrosi dei condili femorali

G. M. Calori<sup>1</sup>, C. Legnani<sup>2</sup>, L. Tagliabue<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro di Chirurgia Ortopedica Riparativa e Risk Management, Istituto Ortopedico G. Pini, Università degli Studi di Milano; <sup>2</sup>Scuola di Specializzazione in Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Milano

DOI 10.1007/s10261-009-0053-4

**ABSTRACT** Bmp-7s for the treatment of osteonecrosis of the femoral condyles

*Osteonecrosis of the femoral condyle is a well-recognized cause of spontaneous, acute, severe well-localised pain, usually at the antero-medial aspect of the knee joint. Treatment is conservative in the early stages. Surgical procedures include arthroscopy, osteotomy, drilling of the lesion with or without bone grafting, allograft replacement and knee arthroplasty. Five patients diagnosed with osteonecrosis of the medial condyle were treated in our institute with core decompression and local application of growth factors (rhBMP-7). The patients were evaluated after 3, 6 and 12 months with objective evaluation, Knee Society Score and knee radiographs. Four knees were treated successfully, with no evidence of radiographic disease progression, and total knee replacement could be avoided. At 12 months' follow-up four patients report a satisfying outcome (Knee Society Score >80).*

*We believe this technique to be a safe and effective alternative to decrease pain and to avoid knee arthroplasty in the early stages of disease, although prosthetic replacement still remains the gold standard procedure in advanced cases.*

### Introduzione

L'osteonecrosi del ginocchio è la morte biologica di una parte di osso subcondrale in prossimità dell'area di carico. Si manifesta più frequentemente a livello del condilo mediale, ma talvolta può interessare anche il condilo laterale e il piatto tibiale interno. In letteratura sono state riportate numerose possibili cause-fattori di rischio di osteonecrosi dei condili femorali: infettiva, tossica, traumatica, post-gravidica, legata all'uso cronico di corticosteroidi per il trattamento di artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES) o dermatite atopica; anche obesità e abuso di alcool sono stati messi in relazione all'insorgenza della patologia. Questi agenti eziopatogenetici si sono inoltre osservati in associazione. Non ultima si riporta l'osteonecrosi su base idiopatica.

L'osteonecrosi del condilo femorale è una causa riconosciuta di insorgenza di dolore spontaneo, acuto e gravoso, a carico del versante antero-mediale o antero-laterale dell'articolazione del ginocchio [1]. L'insorgenza è maggiore nelle donne sopra i 55 anni [2].

Il dolore iniziale spesso non è accompagnato dal riscontro radiografico della patologia; tra le possibili cause sono state riconosciute ischemia tissutale con edema e incremento di pressione a livello dell'osso subcondrale o microfratture con conseguente stravasamento di liquido sinoviale attraverso la cartilagine articolare [3]. Una percentuale di pazienti superiore al 50% non manifesta nel corso della storia naturale della patologia rilievi radiografici compatibili con l'aggravamento della stessa (dato in contrasto con la necrosi avascolare della testa femorale, in cui una percentuale ben più sostanziosa di pazienti progredisce fino al riscontro di collasso della testa all'RX) [2,3]. In questo disturbo le dimensioni

delle lesioni hanno valore prognostico maggiore rispetto allo stadio di appartenenza.

I rilievi macroscopici iniziali sono costituiti da appiattamento e perdita di colore della cartilagine articolare. In seguito alla deformazione dell'osso subcondrale è possibile riconoscere una lesione a "flap" in corrispondenza della cartilagine articolare, che può andare incontro a distacco. In seguito possono comparire manifestazioni degenerative. L'esame microscopico può riscontrare nelle fasi iniziali una predominanza di fenomeni di rivascularizzazione, seguiti nel corso della patologia da aree di osso necrotico prive di cartilagine e abbondante tessuto di granulazione. La fase finale dell'osteonecrosi è costituita da cedimento articolare e accelerati fenomeni degenerativi [4,5].

Il trattamento è in prima istanza conservativo, mediante terapia antinfiammatoria, analgesici e scarico assoluto. Tuttavia, in presenza di ampie lesioni all'RX o in caso di progressione sintomatologica o radiografica, può essere necessario un approccio chirurgico.

Per il trattamento dell'osteonecrosi del condilo femorale sono state proposte numerose procedure chirurgiche, tra cui "debridement" artroscopico [6,7], osteotomia tibiale [8,9], "drilling" della lesione accompagnato o meno da trapianto osseo [9], sostituzione con "allograft" [10,11] e sostituzione protesica (PTG) [12]. In questo studio esporremo un'esperienza preliminare di trattamento chirurgico dell'osteonecrosi dell'epifisi distale del femore con "core decompression" associata a innesto di osso di sintesi miscelato a OP-1 (rhBMP-7) di zeppaggio.

### Materiali e metodi

Cinque pazienti con diagnosi di osteonecrosi del condilo mediale sono stati trattati con "core de-

compression" a livello del condilo malacico; la procedura è consistita nell'asportazione del materiale necrotico suo esame istologico, applicazione locale di fattori di crescita (ovvero una dose di rhBMP-7) in associazione con uno "scaffold" di sintesi di tricalciofosfato in granuli o in pasta. In Italia la sola rhBMP disponibile è la rhBMP-7 miscelata a un "carrier" bio-riassorbibile (3,5 mg Eptoterminal alpha + 1g collagene, Osi-graft®) [13]. Si tratta di un prodotto farmaceutico ottenuto con tecnica a DNA ricombinante, contenuto in una dose sterile in polvere che può essere ricostituita con 2-3 ml di soluzione fisiologica. Questo gruppo includeva 3 uomini e 2 donne. L'età "media" era 62,6 anni ("range" da 56 a 68). La valutazione radiografica pre-operatoria è stata condotta con radiogrammi in proiezione antero-posteriore e latero-laterale del ginocchio in associazione a risonanza magnetica nucleare (RMN) per la determinazione dello stadio di necrosi secondo la classificazione di Koshino modificata da Aglietti e Insall [4] (Tab. 1). Nei casi dubbi è stata inoltre condotta una scintigrafia ossea polifasica con <sup>99</sup>Tc.

I pazienti trattati presentavano un grado massimo di osteonecrosi di stadio III, corrispondente allo stadio precedente al collasso subcondrale a carico della superficie articolare e pertanto senza riscontro di depressione a livello del condilo femorale (Fig. 1a). Al momento dell'operazione tutti i pazienti erano sintomatici, con riduzione del "range of motion". Quattro pazienti presentavano fattori di rischio generali quali: uso di corticosteroidi, abuso di alcool, elevato uso di tabacco, BMI >30. L'ultimo paziente presentava una osteonecrosi femorale idiopatica (Tab. 2).

In tutte e cinque le operazioni da noi eseguite è stata applicata una dose rhBMP-7 in associazione a uno "scaffold" di tricalciofosfato, previa "core decompression", senza l'applicazione di drenaggi aspirativi.

Abbiamo usato il fluoroscopio per calcolare la traiettoria dell'inserimento dell'impianto sulla cute realizzata attraverso una contenuta incisione longitudinale mediale (Fig. 1b). Si è sempre ritenuto opportuno procedere con un contenuto accesso al femore

mediale con sportello corticale; questo è stato sempre riposizionato alla termine della procedura in virtù della necessità di isolare la camera biologica di applicazione dei fattori di crescita. Il filo guida è stato posizionato nel centro dell'area necrotica dell'epifisi femorale distale sotto guida amplioscopica (Fig. 1c). Si è eseguita l'asportazione dell'intero materiale necrotico mediante "courette" curve a dimensione crescente fino a rimuovere l'osso malacico a livello subcondrale ed eseguendo un esame istologico del materiale asportato. Si è miscelata la dose di rhBMP-7 a uno "scaffold" di tricalciofosfato di sintesi e si è proceduto a zeppare l'area malacica, sempre sotto guida fluoroscopica, fino al livello sottocondrale.

Tutti i pazienti sono rimasti in scarico assoluto per tre settimane, in carico parziale (10 kg) per le successive tre settimane con deambulazione assistita da bastoni canadesi, quindi in carico progressivo per ulteriori sei settimane fino all'abbandono degli ausili. Sono state eseguite radiografie di merito (Fig. 1d) per il follow-up dei pazienti, dopo un mese, a 3, 6, 9 e 12 mesi durante il primo anno; radiogrammi a cadenza semestrale per il secondo anno, quindi una volta l'anno.

I pazienti sono stati valutati clinicamente mediante il Knee Society Score [14] a 3, 6 e 12 mesi dall'intervento chirurgico.

### Risultati

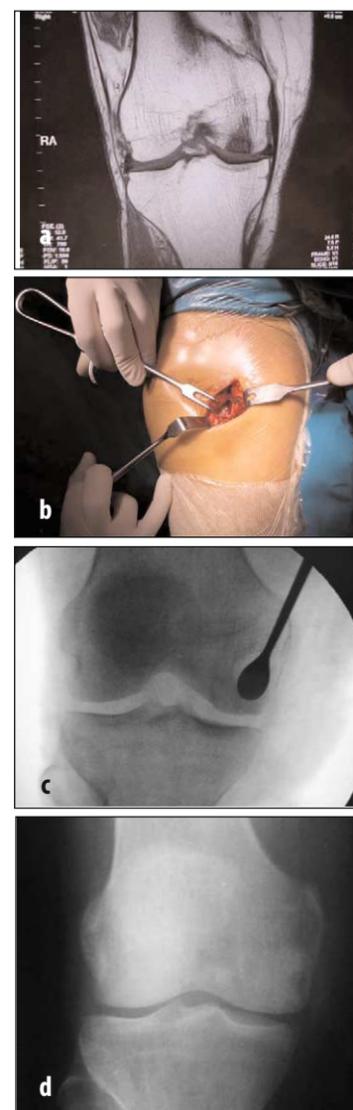
La durata media del follow-up clinico dei pazienti è stata di 18 mesi ("range" 12-24 mesi). Quattro di cinque ginocchia operate (4 pazienti) sono state trattate con successo, senza progressione radiografica della patologia né conversione in protesi.

Tutti i tre pazienti in stadio II e uno in stadio III hanno avuto riduzione del dolore e assenza di progressione radiografica dell'area di necrosi a 1 anno dall'intervento. Tre di cinque pazienti avevano storia di uso di corticosteroidi da più di dieci anni per una patologia immunoreumatica.

Un ginocchio (1 paziente) in stadio III ha manifestato come complicanza la presenza di calcificazioni eterotopiche. Tale complicazione sopraggiunta, ci ha fatto considerare il caso come un insuccesso per la



G.M. Calori



**Fig. 1.** Caso clinico: S.V., 55 anni, affetto da artrite reumatoide, in trattamento con corticosteroidi da più di 10 anni. (a) Necrosi del condilo laterale del ginocchio destro, stadio III visibile in RMN. (b) Dettaglio di tecnica operatoria con mini-accesso mediante sportello corticale femorale. (c) Dettaglio di tecnica operatoria con "core decompression" con strumentario dedicato. (d) Controllo radiografico AP a 6 mesi

presenza di dolore e limitazione del "range of motion", pur in assenza di evoluzione radiografica della patologia epifisaria a carico del femore distale.

I casi trattati con successo hanno mostrato tutti un Knee Society Score superiore a 80 punti. Non si sono verificate complicanze intraoperatorie, né casi di infezioni, con un'esecuzione media dell'intervento fra 50 e 70 minuti.

### Discussione

Il primo sintomo dell'osteonecrosi del condilo femorale è l'insorgenza di dolore spontaneo al ginocchio, spesso in assenza di traumi e con un rilievo radiografico negativo. In molti casi non si manifestano alterazioni radiografiche nemmeno nelle fasi avanzate di patologia. Per questo la considerazione più im-

**Tabella 1.** Classificazione radiografica delle osteonecrosi del condilo femorale secondo Aglietti e Insall

Stadio I:	Nessun segno patologico alla radiografia
Stadio II:	Appiattamento in corrispondenza dell'area di carico a livello del condilo femorale
Stadio III:	Area radiotrasparente a livello dell'osso subcondrale circondata da sclerosi
Stadio IV:	Sclerosi perifocale e collasso dell'osso subcondrale
Stadio V:	Alterazioni degenerative secondarie con osteofitosi, sclerosi subcondrale e geodi

**Tabella 1.** Casistica con risultati clinici e radiografici

	Stadio	AR	LES	Idiopatica	Post-traumatica	Fumo	Alcool	Obesità	Corticosteroidi
Paziente 1	II		x			x			x
Paziente 2	II					x	x	x	
Paziente 3	II	x							x
Paziente 4	III	x					x		x
Paziente 5	III			x					

portante nella cura di questa patologia è il suo riconoscimento. Negli stadi iniziali della malattia, la diagnosi deve pertanto avvalersi di RMN ed eventualmente della scintigrafia ossea.

La diagnosi differenziale deve essere fatta con osteocondrite dissecante, osteoartrosi, lesione meniscale, frattura da stress, borsite della zampa d'oca. La risonanza magnetica nucleare e la scintigrafia ossea possono mostrare alterazioni di segnale a livello del sito di lesione anche in assenza di riscontri radiografici.

Inizialmente il trattamento conservativo si basa su una terapia sintomatica (farmaci antinfiammatori e scarico assoluto).

Sono state proposte numerose procedure chirurgiche per il trattamento dell'osteonecrosi del condilo femorale, benché nessuno di tali trattamenti sia stato in grado di modificare la storia naturale della malattia. Il "debridement" artroscopico ha mostrato buoni risultati negli stadi iniziali di malattia [6,7]; tuttavia l'orientamento attuale è che tali lesioni regrediscono spontaneamente se poste in scarico assoluto. L'osteotomia tibiale prossimale ha mostrato benefici [4,8,9], soprattutto nei casi di osteonecrosi spontanea. Aglietti ha descritto 31 pazienti trattati con osteotomia tibiale, in 21 dei quali è stato associato un trapianto osseo. A distanza di 6 anni l'87% dei pazienti ha riportato buoni risultati e soltanto in due casi si è ricorso alla protesizzazione [4].

La sostituzione con "allograft" è stata impiegata con scarsi risultati soprattutto nei pazienti più anziani [10,11]. Bayne ha impiegato "allograft" in 6 procedure con un solo caso di successo terapeutico [15]. L'impiego di trapianti ossei autologhi può, invece, prevenire il collasso della lesione e promuovere la guarigione [9]. La metodica del trapianto osteocondrale autologo è stata introdotta da Matsusue [16] nel 1993. Con questa metodica Hangody [17] ha riportato un tasso di successo del 90% a medio termine (follow-up 2-5 anni). Attmanspacher ha studiato i risultati di 18 pazienti sottoposti a trapianto osteocondrale autologo con soddisfacenti risultati a breve termine (punteggio Lysholm medio di 90) nelle lesioni focali condrali e osteocondrali [18]. Deie ha riportato soddisfacenti risultati a 25 mesi dal trattamento di 12 casi di osteonecrosi spontanea del ginocchio con l'utilizzo di "bone graft" artificiali: nessun paziente è stato successivamente sottoposto a intervento di PTG [19].

La sostituzione protesica ha mostrato risultati sovrapponibili a quelli riscontrati in corso di artropatie di diversa eziopatogenesi [20,21] e rappresenta la procedura

di elezione nel caso di pazienti con elevato grado di patologia (stadio IV) e sintomatologia di elevato grado che non regredisce con altri trattamenti.

La "core decompression" ha dimostrato risultati soddisfacenti nel "management" delle osteonecrosi primitive e secondarie del femore distale. Questa metodica si basa sulla riduzione della pressione interossea, con il risultato di ristabilire un'adeguata circolazione ematica. Con tale procedura, utilizzata negli stadi iniziali della malattia, pazienti che non avevano ottenuto benefici dal trattamento conservativo hanno evitato il ricorso alla sostituzione protesica. Forst [22] ha riportato i risultati di 16 pazienti in stadio I (nessuna alterazione visibile radiograficamente) sottoposti a "core decompression" con risoluzione della sintomatologia a 35 mesi nel 94% dei casi e progressione radiografica della malattia in un solo caso. Jacobs [23] ha riportato i risultati di pazienti sottoposti a "core decompression" con una procedura simile a quella utilizzata nelle necrosi avascolari della testa femorale; i risultati migliori sono stati osservati nei pazienti con patologia allo stadio iniziale e nel 79% dei casi è stato possibile rinviare l'intervento di PTG. I risultati a lungo termine della "core decompression" proposta da Mont [24] hanno mostrato, infine, come tale procedura possa rallentare la progressione della sintomatologia nei pazienti affetti da osteonecrosi del femore distale, con un tasso di successo del 73% dopo una media di 11 anni dall'intervento.

Circa dieci anni fa è stato proposto l'uso combinato di "core decompression" e fattori di crescita nella riparazione ossea della testa femorale sfruttando il potenziale osteoinduttivo della proteina BMP-7 [25]; alla base vi era l'evidenza di studi dimostranti l'efficacia di alcuni fattori di crescita quali stimolatori della proliferazione degli osteoblasti in vitro e per la cura dell'osso in vivo.

Le proteine morfogenetiche dell'osso (BMP) fanno parte della superfamiglia di "transforming growth factor-beta" (TGF- $\beta$ ) e sono caratterizzate da un immenso potenziale osteoinduttivo [26-29]. Sono in grado di indurre una cascata sequenziale di eventi che aiutano la rigenerazione dell'osso, tra cui chemotassi [26], proliferazione di cellule mesenchimali e osteoprogenitrici [27] e loro differenziazione nelle linee condrogeniche o osteogeniche [28,29]. Attualmente la proteina ricombinante BMP-7 è stata utilizzata con successo in diverse complesse patologie ortopediche, sia in aggiunta sia come alternativa al convenzionale trapianto autologo. È stato dimostrato che la sua efficacia è para-

gonabile a quella del trapianto autologo e l'utilizzo di questi biomateriali è stato considerato sicuro [30-32].

Negli studi su animali di Mont sono state trattate lesioni della testa femorale con "bone graft" e rhBMP-7 (BMP-7 ottenuta con tecnica di DNA ricombinante) ottenendo successi radiografici e biomeccanici da moderati a eccellenti. I difetti ossei non trattati hanno esitato in fallimento. Quando vi è stata l'applicazione di rhBMP-7 con o senza innesto osseo, all'ispezione il profilo della cartilagine è apparso essenzialmente nella norma; di contro, nei casi non trattati si è evidenziata una depressione della testa femorale [33].

Lieberman ha condotto una valutazione retrospettiva su 15 pazienti (17 anche) con necrosi avascolari della testa femorale operati con "core decompression" e BMP umana [34]. Il follow-up dei pazienti è stato di 53 mesi ("range" 26-94 mesi), con un successo clinico in 14 su 15 anche (93% di 13 pazienti) con malattia in stadio II secondo la classificazione di Ficat.

Forti delle esperienze di altri Autori, e basandoci su un criterio di analogia di funzionalità possibile in territorio epifisario distale, abbiamo trattato 5 ginocchia (5 pazienti) sotto lo stadio IV di Aglietti e Insall con necrosi dell'epifisi femorale distale al condilo mediale con trattamento chirurgico di "core decompression" e zeppaggio dell'area necrotica asportata con innesto di fattori di crescita (1 dose di rhBMP-7) e sostituto osso di sintesi in granuli o in pasta.

Questa tecnica da noi utilizzata è dunque percorribile e mostra alcuni importanti vantaggi: ha tempi operatori ridotti (circa 50-70 minuti) che sono accettabili per il rischio infettivo; lascia lesioni cicatriziali limitate; non richiede un approccio multidisciplinare; non inficia una successiva conversione in PTG; comporta una limitata aggressione dei tessuti molli.

Nell'unico caso di fallimento terapeutico non si è rilevata progressione della patologia epifisaria condilare, ma una complicità di estese calcificazioni eterotopiche in regione paracondilare mediale, che hanno comportato una sintomatologia dolorosa e una limitazione funzionale.

Seppur su un numero esiguo di casi, i risultati, da ritenersi preliminari, sono fortemente incoraggianti poiché 4 su 5 pazienti hanno mostrato una regressione della sintomatologia dolorosa e un arresto radiografico della patologia.

In conclusione, consideriamo questa tecnica una possibile metodica alternativa per il trattamento

delle osteonecrosi del condilo femorale sotto lo stadio IV, ove il "gold standard" resta, senza dubbio, l'intervento chirurgico di protesizzazione.

### Bibliografia

- Soucasos PN, Xenakis TH, Beris AE (1997) Idiopathic osteonecrosis of the medial femoral condyle. Classification and treatment. *Clin Orthop* 341:82-89
- Patel DV, Aichroth PM (1992) Osteonecrosis of the knee: an overview. In: Aichroth PM (Ed.) *Knee surgery: current practice*. Dunitz, London:450-455
- Kitzinger KJ, Lotke PA (1992) Osteonecrosis of the knee. In: Aichroth PM (Ed.) *Knee surgery: current practice*. Dunitz, London:456-463
- Aglietti P, Insall JN, Buzzi R, Deschamps G (1983) Idiopathic osteonecrosis of the knee. Aetiology, prognosis and treatment. *J Bone J Surg Br* 65:588-597
- Ahuja SC, Bullough PG (1978) Osteonecrosis of the knee. A clinicopathological study in twenty-eight patients. *J Bone J Surg Am* 60:191-197
- Koshino T, Okamoto R, Takamura K, Tsuchiya K (1979) Arthroscopy in spontaneous osteonecrosis of the knee. *Orthop Clin North Am* 10:609-618
- Miller GK, Maylath DJ, Drennan DB (1986) The treatment of idiopathic osteonecrosis of the medial femoral condyle with arthroscopic debridement. *Arthroscopy* 2:21-29
- Insall JN, Joseph DM, Msika C (1984) High tibial osteotomy for varus gonarthrosis. A long-term follow-up study. *J Bone J Surg Am* 66:1040-1048
- Koshino T (1982) The treatment of spontaneous osteonecrosis of the knee by high tibial osteotomy with and without bone-grafting or drilling of the lesion. *J Bone J Surg Am* 64:47-58
- Ganel A, Israeli A, Horosowski H, Farine I (1981) Osteochondral graft in the treatment of osteonecrosis of the femoral condyle. *J Am Geriatr Soc* 29:186-188
- Gross AE, McKee NH, Pritzker KP, Langer F (1983) Reconstruction of skeletal deficits at the knee. A comprehensive osteochondral transplant program. *Clin Orthop* 174:96-106
- Insall JN, Aglietti P, Bullough PG (1984) Osteonecrosis. In: Insall JN (Ed.) *Surgery of the knee*. Churchill Livingstone, New York:527-549
- EMEA (2000) European public assessment report. Procedure: n° EMEA/H/C/293
- Insall JN, Dorr LD, Scott RD, Scott WN (1989) Rationale of the Knee Society clinical rating system. *Clin Orthop* 248:13-14
- Bayne O, Langer F, Pritzker KP et al (1985) Osteochondral allografts in the treatment of osteonecrosis of the knee. *Orthop Clin North Am* 16:727-740
- Matsusue Y, Yamamuro T, Hama H (1993) Arthroscopic multiple osteochondral transplantation to the chondral defect in the knee associated with anterior cruciate ligament disruption. *Arthroscopy* 9:318-321
- Hangody L, Kish G, Kárpáti Z, Eberhart R (1997) Osteochondral plugs: Autogenous osteochondral mosaicplasty for the treatment of focal chondral and osteochondral articular defects. *Operative Techniques in Orthopaedics* 7:312-322
- Attmanspacher W, Dittrich V, Stedtfeld HW (2000) Experiences with arthroscopic therapy of chondral and osteochondral defects of the knee joint with OATS (Osteochondral Autograft Transfer System). *Zentralbl Chir* 125:494-499
- Deie M, Ochi M, Adachi N et al (2008) Artificial bone grafting [calcium hydroxyapatite ceramic with an interconnected porous structure (IP-CHA)] and core decompression for spontaneous osteonecrosis of the femoral condyle in the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 16:753-758
- Roziing PM, Insall J, Bohne WH (1980) Spontaneous osteonecrosis of the knee. *J Bone J Surg Am* 62:2-7
- Insall JN, Hood RW, Flawn LB, Sullivan DJ (1983) The total condylar knee prosthesis in gonarthrosis. A five to nine-year follow-up of the first one hundred consecutive replacements. *J Bone J Surg Am* 65:619-628
- Forst J, Forst R, Heller KD, Adam G (1998) Spontaneous osteonecrosis of the femoral condyle: causal treatment by early core decompression. *Arch Orthop Trauma Surg* 117:18-22
- Jacobs MA, Loeb PE, Hungerford DS (1989) Core decompression of the distal femur for avascular necrosis of the knee. *J Bone Joint Surg Br* 71:583-587
- Mont MA, Tomek IM, Hungerford DS (1997) Core decompression for avascular necrosis of the distal femur: long term follow-up. *Clin Orthop* 334:124-130
- Mont MA, Jones LC, Einhorn TA et al (1998) Osteonecrosis of the femoral head. Potential treatment with growth and differentiation factors. *Clin Orthop* 355[Suppl.]:314-335
- Wozney JM (1989) Bone morphogenetic proteins. *Prog Growth Factor Res* 1:267-280
- Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL et al (2003) Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. *J Cell Biochem* 88:873-884
- Giannoudis PV, Kanakaris NK, Einhorn TA (2007) Interaction of bone morphogenetic proteins with cells of the osteoclast lineage: review of the existing evidence. *Osteoporos Int* 18:1565-1581
- Sakou T (1998) Bone morphogenetic proteins: from basic studies to clinical approaches. *Bone* 22:591-603
- Cook SD, Barrack RL, Patron LP, Salkeld SL (2004) Osteogenic protein-1 in knee arthritis and arthroplasty. *Clin Orthop* 428:140-145
- 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]:151-158
- Harwood PJ, Giannoudis PV (2005) Application of bone morphogenetic proteins in orthopaedic practice: their efficacy and side effects. *Expert Opin Drug Saf* 4:75-89
- Mont MA, Jones LC, Elias JJ et al (2001) Strut-autografting with and without osteogenic protein-1: a preliminary study of a canine femoral head defect model. *J Bone Joint Surg Am* 83:1013-1022
- Lieberman JR, Conduah A, Urist MR (2004) Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop* 429:139-145