

Unfallchirurg 2008 · 111:613–620
DOI 10.1007/s00113-008-1489-6
© Springer Medizin Verlag 2008

Rubrikherausgeber

D. Nast-Kolb, Essen
T. Mittlmeier, Rostock
H. Reilmann, Braunschweig



CME.springer.de – Zertifizierte Fortbildung für Kliniker und niedergelassene Ärzte

Die CME-Teilnahme an diesem Fortbildungsbeitrag erfolgt online auf CME.springer.de und ist Bestandteil des Individualabonnements dieser Zeitschrift. Abonnenten können somit ohne zusätzliche Kosten teilnehmen.

Unabhängig von einem Zeitschriftenabonnement ermöglichen Ihnen CME.Tickets die Teilnahme an allen CME-Beiträgen auf CME.springer.de. Weitere Informationen zu CME.Tickets finden Sie auf CME.springer.de.

Registrierung/Anmeldung

Haben Sie sich bereits mit Ihrer Abonnementnummer bei CME.springer.de registriert? Dann genügt zur Anmeldung und Teilnahme die Angabe Ihrer persönlichen Zugangsdaten. Zur erstmaligen Registrierung folgen Sie bitte den Hinweisen auf CME.springer.de.

Zertifizierte Qualität

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Als Abonnent von *Der Unfallchirurg* oder *Der Orthopäde* können Sie kostenlos alle CME-Beiträge der beiden Zeitschriften nutzen – 24 CME-Beiträge pro Jahr.

Für Fragen und Anmerkungen stehen wir Ihnen jederzeit zur Verfügung:

Springer Medizin Verlag GmbH
Fachzeitschriften Medizin/Psychologie
CME-Helpdesk, Tiergartenstraße 17
69121 Heidelberg
E-Mail: cme@springer.com
CME.springer.de

M. Schieker¹ · C. Heiss² · W. Mutschler¹

¹ Chirurgische Klinik und Poliklinik Innenstadt, Klinikum,
Ludwig-Maximilians-Universität München

² Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Gießen-Marburg GmbH, Marburg

Knochenersatzmaterialien

Zusammenfassung

Knochenersatzmaterialien werden eingesetzt, um die Spongiosaplastik zu ergänzen oder zu ersetzen. Sie können nach der Implantation strukturelle Elemente substituieren und sollen allein oder zusammen mit anderen Substanzen den Knochenheilungsprozess fördern. Die Indikation zum Einsatz dieser Biomaterialien in der Unfallchirurgie besteht derzeit v. a. im kleinen spongiosen, metaphysären Defekt im ersatzstarken Lager nach Frakturen. Der entscheidende Vorteil der Ersatzstoffe im Vergleich zur autogenen Spongiosatransplantation liegt in ihrer ausreichenden Verfügbarkeit ohne zusätzliche Entnahmemorbidität. Zudem können die Materialien gelagert und damit ausreichend vorgehalten werden. Dieser Weiterbildungsartikel gibt einen Überblick über die derzeit im klinischen Einsatz befindlichen Knochenersatzmaterialien.

Schlüsselwörter

Knochenersatzmaterialien · Autogene Spongiosatransplantation · Osteoinduktion · Osteokonduktion · Osteogenität

Bone substitutes

Abstract

Bone substitutes are used to supplement or substitute autogenous transplantation of cancellous bone. These materials should provide a scaffold structure and support bone healing alone or in combination with other substances. In trauma surgery the indication for use of bone substitutes lies mostly in filling of small metaphyseal cancellous bone defects with high vascularization following fracture. In comparison to transplantation of cancellous bone, the advantages of bone substitutes are sufficient availability without additional donor site morbidity. Moreover, biomaterials can be stored, also ensuring ready availability. This educational article gives an overview of bone substitutes currently in clinical use.

Keywords

Bone substitutes · Autogenous cancellous bone transplantation · Osteoinduction · Osteoconduction · Osteogenicity

Im vorliegenden Beitrag werden die Indikationsgebiete von Knochenersatzmaterialien, die den Heilungsprozess des Knochens fördern sowie dessen Struktur wiederherstellen und stabilisieren sollen, vorgestellt. Anschließend wird auf die verschiedenen Arten dieser Ersatzstoffe eingegangen. Insbesondere werden ihre jeweiligen Vor- und Nachteile im Vergleich zur Spongiosaplastik vorgestellt. Nachteilig in dieser Hinsicht ist v. a. die Tatsache, dass Knochenersatzmaterialien meist nur über eine der 3 die Knochenheilung fördernden Eigenschaften – Osteogenese, -induktion und -konduktion – verfügen. Dem wird versucht, durch die Kombination verschiedener Knochenersatzmaterialien zu so genannten Composites zu begegnen. Entscheidender Vorteil der Knochenersatzmaterialien gegenüber der autogenen Spongiosatransplantation sind ihre ausreichende Verfügbarkeit, die Möglichkeit der Lagerung sowie die fehlende zusätzliche Entnahmemorbidität.

Nach Lektüre dieses Beitrags wird der Leser die wichtigsten derzeit verwendeten Materialien kennen und in der Lage sein, unter Abwägung der Vor- und Nachteile die Indikation für den klinischen Einsatz zu stellen.

Indikationsgebiete

Posttraumatische Defekte des Skelettsystems verhindern die störungsfreie Funktion des Organismus. Primäre Erwartung des betroffenen Patienten sind die Korrektur und Wiederherstellung der gestörten Funktion.

Die vielfältigen Optionen zur Überbrückung von posttraumatischen Knochendefekten haben wir bereits in einem Leitthemenbeitrag ausführlich erörtert [14]. **Abb. 1** stellt noch einmal die Einteilung von Knochendefekten in 4 Grundtypen und die jeweils empfohlenen prinzipiellen Therapieoptionen dar.

Knochenersatzstoffe können, v. a. in Kombination mit autogener Spongiosa oder mit induktiven Wachstumsfaktoren, bei Wirbelsäulen-, Halbschaft- und metaphysären Defekten eingesetzt werden. Letztere stellen die häufigste Indikation für die Auffüllung mit Biomaterialien dar. Im Rahmen der Vertebro- und Kyphoplastie werden v. a. PMMA-Zemente (**► Polymethylmethacrylatzemente**) zur Augmentation der Wirbelkörper verwendet (s. CME Weiterbildung von DaFonseca et al. [4]). Komplette Schaftdefekte können bis heute noch nicht mit Knochenersatzmaterialien behandelt werden. Hier kommen insbesondere die primäre Verkürzung mit anschließendem Segmenttransport oder mikrovaskuläre autogene Transplantate zur Anwendung [14].

Ein weiteres wichtiges Indikationsgebiet für den Einsatz von Knochenersatzstoffen ist die Defektauffüllung im Rahmen von kieferchirurgischen Operationen [11]. Diese sind jedoch nicht Gegenstand dieses unfallchirurgisch orientierten Weiterbildungsartikels.

Definition

Knochenersatzstoffe können nach Implantation strukturelle Elemente oder deren Teilfunktion ersetzen und sollen allein oder zusammen mit anderen Substanzen den Knochenheilungsprozess fördern. Weil Ersatzmaterialien nach der Implantation eine Reaktion des Körpers hervorrufen, sind sie streng genommen alle **► bioaktiv**. Während eine entzündliche Immunantwort nicht gewünscht ist, sollen Knochenersatzmaterialien die Knochenneubildung unterstützen. Man unterscheidet osteogenetische, osteoinduktive und osteokonduktive Eigenschaften der Ersatzstoffe. Dabei sind **► osteogenetische Materialien** solche, die lebende Zellen beinhalten, die zu Knochen differenzieren können. **► Osteoinduktive Substanzen** stimulieren lokale oder applizierte Zellen zur Differenzierung zu Osteoblasten und somit zur Knochenneubildung. **► Osteokonduktive Knochenersatzmaterialien** dienen als Leitstruktur, wobei der neu gebildete Knochen an der Oberfläche der Ersatzmaterialien entsteht.

Während bei der autogenen Spongiosatransplantation Zellen, Wachstumsfaktoren in der Knochengrundsubstanz und eine Leitschiene in den Defekt eingebracht werden und dieses Verfahren somit alle 3 Eigenschaften vereint, zeichnen sich Knochenersatzmaterialien in der Regel nur durch eine der oben genannten Fähigkeiten aus. Vornehmlich osteokonduktiv sind die meisten anorganischen Knochenersatzmaterialien (s. unten), wobei bei Keramiken die Knochenneubildung auf der Oberfläche stattfindet. Bei Zementen wird Knochen in den Resorptionszonen des Ersatzmaterials gebildet. Osteoinduktive Eigenschaften besitzen v. a. die rekombinant hergestellte Wachstumsfaktoren (BMP-2 und -7) und in geringem Maß auch manche biologische, organische Knochenersatzmateri-

Primäre Erwartung des von einem posttraumatischen Defekt betroffenen Patienten sind die Korrektur und Wiederherstellung der gestörten Funktion

► Polymethylmethacrylatzement

Komplette Schaftdefekte können nicht mit Knochenersatzmaterialien behandelt werden

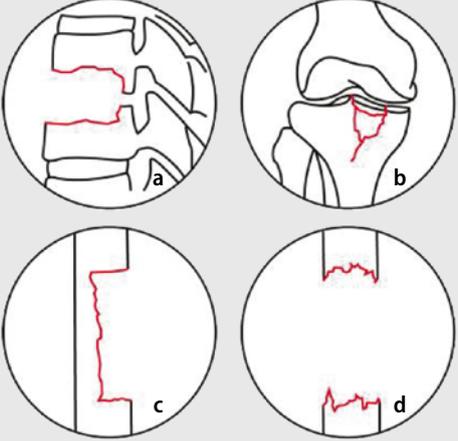
► Bioaktivität

► Osteogenetische Materialien

► Osteoinduktive Substanzen

► Osteokonduktive Knochenersatzmaterialien

Knochenersatzmaterialien weisen im Gegensatz zur autogenen Spongiosa meist nur eine der 3 die Knochenneubildung unterstützenden Eigenschaften auf



| Defektart | Optionen |
|------------------------|---|
| a) Wirbelsäulendefekt | 1. autogener Span 2. Metallimplantat + Spongiosa / Wachstumsfaktoren 3. Vertebro-/Kyphoplastie |
| b) Metaphysärer Defekt | 1. autogene Spongiosa / Span 2. Knochenersatzmaterialien 3. Endoprothese 4. Osteochondrale Allo- Transplantate |
| c) Halbschaftdefekt | 1. autogene Spongiosa / Span 2. Knochenersatzmaterialien / Wachstumsfaktoren |
| d) Schaftdefekt | 1. < 3cm: autogene Spongiosa / Wachstumsfaktoren 2. > 3cm: Segmenttransport / Kallusdistraction 3. > 3cm: Mikrovaskuläre autogene Transplantate |

Abb. 1 ▲ Einteilung der Knochendefekte in 4 Grundtypen und empfohlene Therapieoptionen. (Mod. nach [14])

alien (demineralisierte Knochenmatrixpräparate). Durch Kombination von osteokonduktiven und osteoinduktiven Materialien zu so genannten Composites versucht man, verbesserte Materialeigenschaften zu erreichen.

Die Menge an Knochenersatzmaterialien, die zur klinischen Anwendung angeboten werden, ist kaum mehr überschaubar. Verschiedene Autoren gaben einen Überblick über die vielen auf dem Markt befindlichen Materialien und Verfahren [8, 9, 18]. ■ **Tab. 1** fasst die wichtigsten Knochenersatzstoffe, die im Folgenden näher beschrieben werden, entsprechend ihrer biologischen Eigenschaften zusammen.

Vorstellung einiger derzeit verwendeter Knochenersatzstoffe

Klassifikation

Entsprechend ihrer Zusammensetzung können Knochenersatzstoffe in anorganische und organische Materialien eingeteilt werden. ► **Compositematerialien** sind Kombinationen verschiedener Ersatzstoffe.

Anorganische Knochenersatzmaterialien

Sie lassen sich aufgrund ihrer Grundsubstanzen in Keramiken und Zemente auf ► **Kalziumphosphatbasis** sowie ► **Kalziumsulfate** und Biogläser (saure Oxide) untergliedern. Obwohl Kalziumsulfate bereits seit dem Ende des 19. Jahrhunderts zur Auffüllung von Defekten verwendet werden [13], haben sie heute, ebenso wie die ► **Biogläser**, weniger klinische Bedeutung als die Materialien auf Kalziumphosphatbasis. Entsprechend den Aushärtungsverfahren wird bei Letzteren zwischen Keramiken (Sinterung) und Zementen (Sedimentation) unterschieden. Die Kalziumphosphatzemente können nach Anmischen von Pulver mit wässriger Lösung als Paste, welche bei Körpertemperatur im Defekt aushärtet, direkt appliziert werden und kommen im metaphysären Lager z. B. bei distalen Radius- oder Tibiakopffrakturen zur Anwendung (s. auch Beitrag OP-Technik zu diesem Artikel). Keramiken werden hingegen im Herstellungsprozess Sinterungsschritten bei hohen Temperaturen unterzogen und sind in der Regel nicht bzw. nur nach sehr langen Zeiträumen abbaubar. Entsprechend der verwendeten Ausgangsmaterialien kann man zwischen synthetischen (Trikalziumphosphat, Hydroxylapatit bzw. Kombinationen beider Materialien) und biologischen (bovine Spongiosa, Korallen) Keramiken unterscheiden (ausführlicher Überblick bei [3, 9]).

Organische Materialien

Sie gliedern sich in die Gruppe der (synthetischen) Polymere und die der (biologischen) allogenen bzw. xenogenen Ersatzstoffe. Bei Letzteren werden mittels chemischer Verfahren die zellulären Bestandteile aus dem meist bovinen spongiösen Knochen entfernt, wobei die poröse Struktur und Stabilität der mineralisierten Grundsubstanz erhalten bleibt.

Mit der Kombination von osteokonduktiven und -induktiven Materialien zu Composites sollen die Materialeigenschaften verbessert werden

► Compositematerialien

► Kalziumphosphatbasis ► Kalziumsulfate

► Biogläser

Kalziumphosphatzemente können als Paste direkt appliziert werden und kommen im metaphysären Lager zur Anwendung

Bei xenogenen Ersatzstoffen werden die zellulären Bestandteile chemisch aus dem Ausgangsknochen unter Erhalt von dessen Struktur und Stabilität entfernt

► Allogenes Implantat

Auch ► **allogene Implantate** können durch chemische Verfahren bearbeitet und von Zellen und weiteren antigenen Bestandteilen befreit werden. Sie sind somit wie die Knochenmatrizes und Knochenmatrixextrakte aus allogenem Knochen bei den organischen Knochenersatzmaterialien aufzuführen.

Basierend auf Arbeiten von Urist [19] wurde versucht, die osteoinduktive Potenz der nichtmineralisierten Bestandteile im Knochen zu nutzen. Durch verschiedene chemische Schritte erfolgt die (Teil-) ► **Demineralisierung** von allogenem

Knochen; die induktiven Faktoren (z. B. BMP) der resultierenden Knochenmatrix sollen die Knochenneubildung stimulieren. Erst die Möglichkeit zur rekombinanten Herstellung von ► **BMP** und damit der Produktion größerer Mengen des Proteins ebnete den Weg für den klinischen Einsatz (Übersicht in [1]). Derzeit sind 2 Präparate (BMP-2 bzw. BMP-7) in Kombination mit Leitschienen auf Kollagenbasis unter spezieller Indikationsstellung für den klinischen Einsatz zugelassen [6, 7].

► **Abbaubare Polymere** zählen zu den organischen Substanzen und werden v. a. als Schrauben, Stifte, Platten, Netze, Anker und Markraumstopper eingesetzt. Synthetische biodegradierbare Polymere haben eine mechanische Primärstabilität, die im Zuge des fortschreitenden Abbaus (hydrolytische Spaltung) abnimmt. Die wichtigsten Grundsubstanzen sind ► **aliphatische Polyester**, die durch Polykondensation von Milchsäure bzw. Glykolsäure (Polylaktide bzw. Polyglykolide) hergestellt werden. Beim Abbau entstehen durch hydrolytische Spaltung wieder diese Ausgangssubstanzen, wobei die Polyglykolide schneller abgebaut werden als Polylaktide. Durch Kombination beider Materialien als Kopolymere bzw. Kombination mit anderen Materialien lassen sich die biomechanischen Eigenschaften und die Abbaugeschwindigkeit steuern. Vor allem aufgrund der lokalen pH-Wert-Senkung durch Freisetzung von Säuren und des Zerfall in Mikrokristallite bei der Degradation mit konsekutiven Immun- und Fremdkörperreaktionen sind diese Polymere bisher als Knochenersatzmaterial in der verbreiteten klinischen Anwendung limitiert [10].

Weiterhin werden zu den organischen Substanzen auch die natürlichen Biopolymere (Kollagen, Gelatine) gezählt. Diese werden ähnlich den oben beschriebenen Leitschienen mittels chemischer Aufbereitungsverfahren aus xenogenem (tierischem) Ausgangsmaterial, z. B. Rinderhaut, hergestellt. Gelatine ist denaturiertes Kollagen und wird in der klinischen Anwendung weniger verwendet als Kollagen. Biopolymere finden ihre Hauptanwendung, z. B. in Form von Schwämmen, in Kombination mit anderen Substanzen (Wachstumsfaktoren, aber auch z. B. Antibiotika) als Composites.

Merkmale

Weitere wichtige Charakteristika von Knochenersatzmaterialien sind die ► **Applikationsform** und die ► **Integration nach Implantation**, wobei die Bioresorbierbarkeit bzw. -degradierbarkeit eine wichtige Rolle spielen. Während die Resorption einen aktiven Vorgang durch Osteoklasten darstellt [16], ist die Degradation ein chemischer Prozess. Für die synthetischen Polymere wurden die Nebenwirkungen aufgrund der Degradation bereits oben beschrieben. Bei den anorganischen Kalziumphosphatzementen erfolgt die osteoklastäre Resorption mit konsekutiver Knochenneubildung in der Resorptionszone ([20], s. auch **Abb. 2**). Bei den Keramiken steht v. a. die fehlende Abbaubarkeit im Vordergrund. Obwohl Hydroxylapatit mit einem Kalzium-Phosphor-Verhältnis von 1,67 dem biologischen Apatit sehr ähnlich ist, werden Hydroxylapatitkeramiken nur sehr langsam bzw. nicht abgebaut [2]. Hingegen ist der Abbau von Keramiken auf der Basis von Trikalziumphosphat mit einem ► **Ca-P-Verhältnis** von 1,5 aufgrund chemischer Lösungsprozesse und zellulärer Resorp-

Tab. 1 Wichtigste im klinischen Einsatz befindliche Knochenersatzstoffe

| Biologische Eigenschaft | Klinisch eingesetzte Knochenersatzstoffe |
|-----------------------------|--|
| Osteogene Materialien | Autogene Spongiosa |
| | Zellbesiedelte Implantate ^a |
| Osteokonduktive Materialien | Hydroxylapatitkeramiken |
| | Kalziumphosphatzemente |
| | Xenogene Keramiken |
| | Allogener Knochen (chemisch verändert) |
| | Korallen |
| | Biogläser |
| Osteoinduktive Materialien | Biopolymere |
| | BMP („bone morphogenetic protein“) |
| | Demineralisierte Knochenmatrix |
| | PRP („platelet rich plasma“) |

Einteilung der Knochenersatzstoffe entsprechend ihrer biologischen Eigenschaften

^aAnwendung in der Kieferchirurgie

► Demineralisierung

► BMP

► Abbaubare Polymere

► Aliphatische Polyester

Synthetische biodegradierbare Polymere sind als Knochenersatzmaterial in der verbreiteten klinischen Anwendung limitiert

Biopolymere finden ihre Hauptanwendung in Kombination mit anderen Substanzen als Composites

► Applikationsform

► Integration nach Implantation

Bei den Keramiken steht v. a. die fehlende Abbaubarkeit im Vordergrund

► Ca-P-Verhältnis

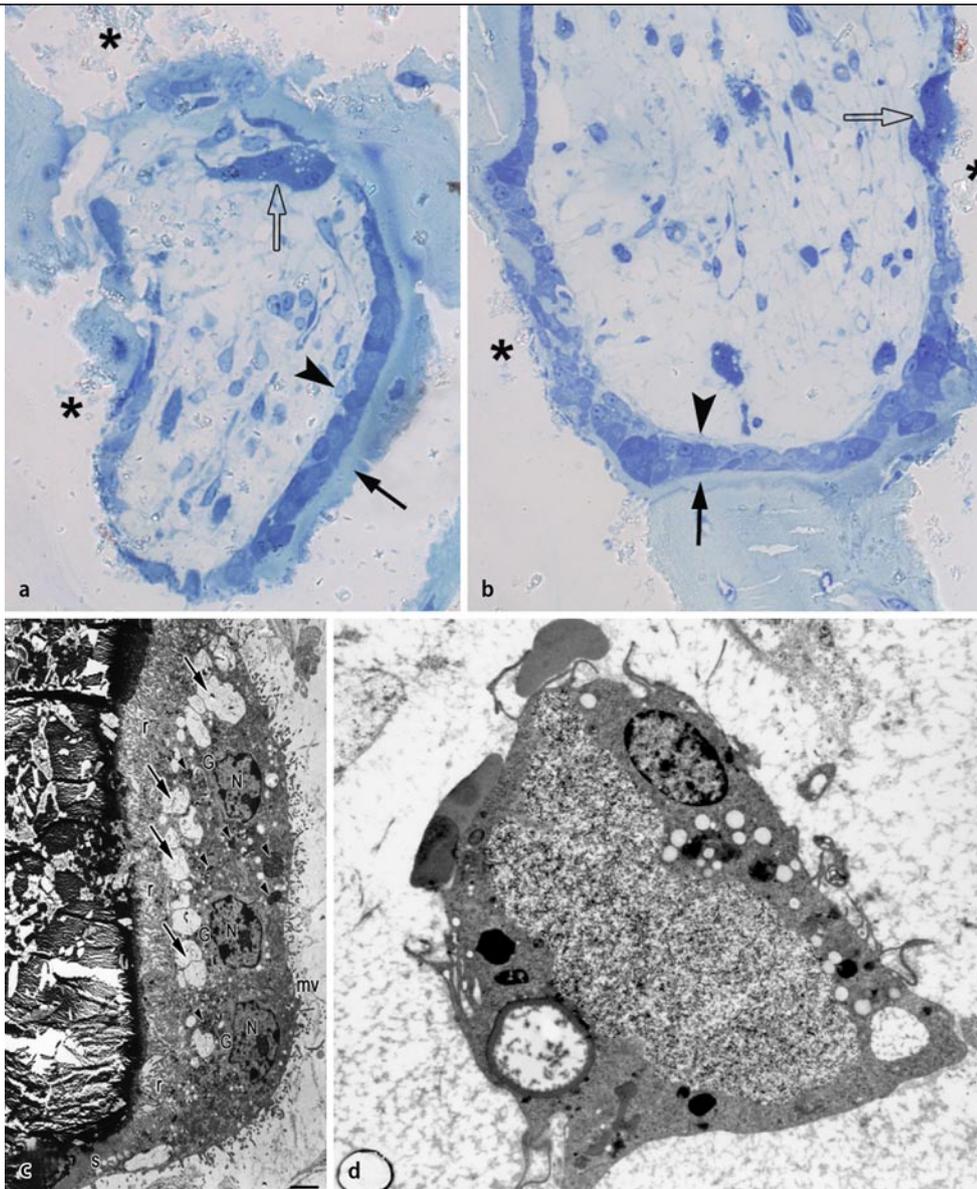


Abb. 2 ▲ Integration von Knochenersatzmaterialien nach Implantation, **a, b** Resorption von Knochenersatzmaterial (Ca-P-Zement, Stern) durch Osteoklasten (transparenter Pfeil), Ablagerung von Osteoid durch Osteoblasten (Pfeilspitze) mit folgender Knochenneubildung (schwarzer Pfeil), Semidünnschnitt, 1 µm dick, Toluidinblaufärbung, **c** Ultrastruktur eines Osteoklasten mit gefüllten Ca-P-Vakuolen (Pfeil), N Nukleus, s „sealing zone“, mv Mikrovilli, G Golgi-Apparat, r „ruffled border“, TEM Transmissionselektronenmikroskopie, TEM-Originalvergr.: 5763:1, **d** Riesenzelle mit phagozytiertem Kalzium-Phosphat-Zement, TEM-Originalvergr.: 8234:1. (**a, b** aus [17], **c** aus [20])

tion möglich. Entsprechend sind biphasische Keramiken partiell abbaubar, wobei die Geschwindigkeit der Resorption durch das Verhältnis von Trikalziumphosphat zu Hydroxylapatit gesteuert werden kann. Ein kompletter Abbau der Ca-P-Zemente findet jedoch aufgrund der Abschirmung durch den neu gebildeten Knochen in der Regel nicht statt, sodass Reste des Materials reaktionslos in der Knochenhöhle nachgewiesen werden können [12].

Eine weitere Unterscheidung der Knochenersatzmaterialien kann aufgrund ihrer Applikationsform vorgenommen werden. Hierbei ist für die osteoinduktiven Präparate ohne Struktur, z. B. Wachstumsfaktoren in Lösung, eine Anbindung an Leitschienen notwendig. Knochenmatrixpräparate liegen abhängig vom Grad der Demineralisierung zumeist als ► **Pulver** vor. Die osteokonduktiven Keramiken können in Form von porösen Leitschienen (Blöcke, Zylinder) oder Granulaten eingesetzt werden. Kalziumphosphatzemente werden in der Regel als Paste appliziert und härten im Defekt aus. Durch Modifikation der Ausgangsbestandteile können dieser Prozess angepasst und die Festigkeit sowie das Abbauverhalten des gehärteten Zements gesteuert werden.

Bei osteoinduktiven Präparaten ohne Struktur ist eine Anbindung an Leitschienen erforderlich
► **Pulver**

Tab. 2 Summarische Bewertung verschiedener für die klinische Anwendung zugelassener Knochenersatzstoffe

| | Autogene Spongiosa | HA-Keramiken | Ca-P-Zemente | PMMA-Zemente | Demineralisierte Knochenmatrix | Wachstumsfaktoren |
|--|--------------------|---|---|---|--------------------------------|---|
| 1. Biologische Leistungsfähigkeit | Osteogenese | + | - | - | - | - |
| | Osteoinduktion | (+) | - | - | - | (+) |
| | Osteokonduktion | + | + | (+) | - | (+) |
| 2. Frühe mechanische Beanspruchbarkeit | (+) | (+) | (+) | + | (+) | - |
| 3. Verfügbarkeit | (+) | + | + | + | + | + |
| 4. Lagerbarkeit | - | + | + | + | + | (+) |
| 5. Entnahmemorbidity | + | - | - | - | - | - |
| 6. Kosten | (+) | - | - | - | (+) | + |
| 7. Abbaubarkeit | + | - | (+) | - | (+) | + |
| 8. Langzeitstabilität | + | (+) | (+) | (+) | (+) | + |
| 9. Vornehmliche Indikationsgebiete | Alle | Metaphysäre Defekte Große Defekte in Revisionschirurgie in Kombination mit autogener Spongiosa | Kleine, gelenknahe metaphysäre Defekte, v. a. am distalen Radius und proximaler Tibia | Vertebro-/Kyphoplastie Prothesenimplantation Palliative Defektaufüllung | Metaphysäre Defekte | BMP-7 ^a : Tibiapseudarthrosen, dorsale Spondylodese BMP-2 ^a : offene Tibiafraktur, ventrale Spondylodese |

^aEingeschränkte Indikationsspektren, BMP-7: Zulassung an der Wirbelsäule in Deutschland beantragt. HA Hydroxylapatit, PMMA Polymethylmethacrylat

Für die Anwendung von BMP-2 und -7 wurden prospektiv randomisierte Studien mit hoher Evidenz durchgeführt

► **Empfehlungsgrad**

► **Gut durchblutetes Lager**

Evidenzbasierte Datenlage

In einem aktuellen Übersichtsartikel des Orthobiologics Committee der Orthopaedic Trauma Association wird die Sicherheit der Datenlage bezüglich der Anwendung von Knochenersatzstoffen kritisch hinterfragt [5]. Aus der Analyse ergibt sich, dass für die Anwendung von BMP-2 und -7 sowie z. T. für osteokonduktive Materialien prospektiv randomisierte Studien mit hoher Evidenz durchgeführt wurden. Dabei wurde BMP-2 im Rahmen der multizentrischen, prospektiven, randomisierten BESTT-Studie (BESTT: „BMP-2 evaluation in surgery for tibial trauma“) zur Behandlung von offenen Tibiafrakturen untersucht [7]. 450 Patienten wurden nach Marknagelung in 3 Gruppen aufgeteilt. Vor Wundverschluss wurden entweder kein oder 6 mg bzw. 12 mg rhBMP-2, jeweils auf einem resorbierbaren Kollagenschwamm, im Frakturbereich angelagert. Für die 12-mg-Gruppe konnte eine verringerte Rate an Sekundärinterventionen nachgewiesen werden. Auch in einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie konnte an 122 Patienten mit 124 Pseudarthrosen der Tibia mit hoher Evidenz nachgewiesen werden, dass die Applikation von BMP-7 (gebunden an Kollagen-1-Pulver) der autogenen Spongiosatransplantation gleichwertige Ergebnisse liefert [6] und somit eine sichere und effektive Alternativmethode darstellt.

Der ► **Empfehlungsgrad** für demineralisierte Knochenmatrixpräparate, allogenen Knochen, plättchenangereicherte Präparate und verschiedene osteokonduktive Materialien wird jedoch als nur mit sehr schlechter oder keiner Evidenz eingeschätzt. Insgesamt gilt, dass dringend mehr gut geplante, aussagekräftige, prospektive, randomisierte, multizentrische Studien mit ausreichender Fallzahl notwendig sind, um den Empfehlungsgrad für die Anwendung von Knochenersatzmaterialien über die Beschreibung von kleinen Fallserien hinaus anzuheben und auf hohem Evidenzniveau abzusichern.

Resümee und Ausblick

Obwohl die Menge an Knochenersatzmaterialien, die zur klinischen Anwendung angeboten werden, kaum mehr überschaubar ist, bleibt dieses Verfahren der Knochendefektbehandlung auf die Anwendung im kleinen metaphysären Defekt im gesunden, ► **gut durchbluteten (spongiosen) Lager** beschränkt. Im Zuge der neu entwickelten winkelstabilen Osteosyntheseverfahren rückt der zusätzliche stabilisierende Effekt durch Auffüllung von Defekten zudem zunehmend in den Hintergrund. Letztlich müssen sich bis heute alle Knochenersatzstoffe bezüglich ihres Indikationsspektrums und v. a.

ihrer biologischen Leistungsfähigkeit an der autogenen Spongiosatransplantation messen. Vor allem aufgrund ihrer ► **guten Verfügbarkeit** und der ► **fehlenden Entnahmemorbidity** haben die Biomaterialien jedoch teilweise auch Vorteile gegenüber der Spongiosa. In Ergänzung zur Gewichtung verschiedener Rekonstruktionsverfahren zur Knochendefektüberbrückung bei Schieker u. Mutschler [14] haben wir in ► **Tab. 2** eine summarische Bewertung der verschiedenen für die klinische Anwendung zugelassenen Knochenersatzstoffe dargestellt.

Vor allem durch die Kombination der Materialien und die Anwendung im Rahmen innovativer Strategien, von denen die Schlagworte Tissue Engineering, „drug release“ und genetische Modifikation genannt werden sollen (weiterführende Literatur in [14, 15]) soll das Indikationsspektrum für die Ersatzstoffe in Zukunft erweitert werden.

Fazit

Die Indikationsstellung für die Anwendung von Knochenersatzmaterialien bleibt trotz einer Vielzahl von auf dem Markt befindlichen Produkten schwierig. Bis auf die osteoinduktiven Wachstumsfaktoren mit sehr engen Indikationsspektren besteht für viele der angebotenen Knochenersatzmaterialien keine gesicherte Datenlage für eine Gleichheit bzw. Überlegenheit gegenüber der autogenen Spongiosatransplantation. Diese sollte jedoch vor der Anwendung mit der von Klinikern zu Recht eingeforderten Evidenz nachgewiesen sein. Deshalb sind dringend gut geplante und durchgeführte, prospektive randomisierte Studien mit ausreichenden Fallzahlen notwendig.

Korrespondenzadresse

PD Dr. M. Schieker



Chirurgische Klinik und Poliklinik Innenstadt, Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität München
Nussbaumstraße 20, 80336 München
Matthias.Schieker@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehung/en hin: PD Dr. M. Schieker hat Vortragshonorare der Fa. Stryker erhalten.

Literatur

- Bramlage CP, Haupl T, Kaps C et al. (2005) Bone Morphogenetic Proteins im Skelettsystem – eine zusammenfassende Darstellung. *Z Rheumatol* 64: 416–422
- Briem D, Linhart W, Lehmann W et al. (2002) Langzeitergebnisse nach Anwendung einer porösen Hydroxylapatitkeramik (Endobon) zur operativen Versorgung von Tibiakopffrakturen. *Unfallchirurg* 105: 128–133
- Carson JS, Bostrom MP (2007) Synthetic bone scaffolds and fracture repair. *Injury* 38: S33–S37
- DaFonseca K, Baier M, Grafe I et al. (2006) Balloon Kyphoplastie in der Therapie von Wirbelkörperfrakturen. *Unfallchirurg* 109: 391–400
- De Long W jr, Einhorn TA, Koval K et al. (2007) Bone grafts and bone graft substitutes in orthopaedic trauma surgery. A critical analysis. *J Bone Joint Surg Am* 89: 649–658
- 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: 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-A: 2123–2134
- Hak DJ (2007) The use of osteoconductive bone graft substitutes in orthopaedic trauma. *J Am Acad Orthop Surg* 15: 525–536
- Hing KA (2004) Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering? *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 362: 2821–2850
- Ignatius AA, Betz O, Augat P et al. (2001) In vivo investigations on composites made of resorbable ceramics and poly(lactide) used as bone graft substitutes. *J Biomed Mater Res* 58: 701–709
- Kao ST, Scott DD (2007) A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 19: 513–21
- Koepp HE, Schorlemmer S, Kessler S et al. (2004) Biocompatibility and osseointegration of beta-TCP: histomorphological and biomechanical studies in a weight-bearing sheep model. *J Biomed Mater Res* 70B: 209–217
- Martin E (1894) Ausfüllung von Knochenhöhlen mit totem Material. *Zentralbl Chir* 21: 193–200
- Schieker M, Mutschler W (2006) Die Überbrückung von posttraumatischen Knochendefekten – Bewährtes und Neues. *Unfallchirurg* 109: 715–732
- Schieker M, Seitz H, Drosse I et al. (2006) Biomaterials as scaffold for bone tissue engineering. *Eur J Trauma* 32: 114–124
- Schilling AF, Linhart W, Filke S et al. (2004) Resorbability of bone substitute biomaterials by human osteoclasts. *Biomaterials* 25: 3963–3972
- Schnettler R, Alt V, Stahl JP et al. (2005) Cellular aspects of bone defect healing after implantation of calcium-phosphate based bone substitutes. In: Leung KS, Taglang G, Schnettler R (eds) *Practice of intramedullary locked nails*. Springer, Berlin Heidelberg New York
- Schnürer SM, Gopp U, Kuhn KD et al. (2003) Knochenersatzwerkstoffe. *Orthopäde* 32: 2–10
- Urist MR (1965) Bone: formation by autoiduction. *Science* 150: 893–899
- Wenisch S, Stahl JP, Horas U et al. (2003) In vivo mechanisms of hydroxyapatite ceramic degradation by osteoclasts: fine structural microscopy. *J Biomed Mater Res A* 67: 713–718

- **Gute Verfügbarkeit**
- **Fehlende Entnahmemorbidity**

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Antwortmöglichkeit nur online unter: **CME.springer.de**
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

Hinweis für Leser aus Österreich

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die auf CME.springer.de erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt.

Welches, die Osteosynthese ergänzende therapeutische Vorgehen, schlagen Sie einer 51-jährigen Patientin mit frischer Tibiakopffraktur ohne Kniegelenkarthrose, jedoch mit einem kleinen, metaphysären Knochendefekt am ehesten vor?

- Allogene Spongiosatransplantation.
- Osteochondrale Allotransplantation.
- Vertebroplastie.
- Auffüllung mit Kalziumphosphatzement.
- Auffüllung mit Polymethylmethacrylat (PMMA)-Zement.

Welche Kombination von Knochendefekt und möglicher Therapieoption trifft *nicht* zu?

- Wirbelsäulendefekt – Kyphoplastie.
- Metaphysärer Defekt – autogene Spongiosatransplantation.
- Halbschaftdefekt – autogene Spongiosatransplantation.
- Schaftdefekt (<3 cm) – autogene Spongiosatransplantation.
- Schaftdefekt (>5 cm) – autogene Spongiosatransplantation.

Zur Augmentation einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur bei Patientinnen über 70 Jahren wird im Rahmen der Vertebroplastie in der Regel welches Knochenersatzmaterial eingesetzt?

- Hydroxylapatitzement.
- Kalziumphosphatzement.
- PMMA-Zement.

- Autogene Spongiosa.
- Kalziumphosphatzement gemischt mit autogener Spongiosa.

Ein 28-jähriger Patient hat im Rahmen eines Motorradunfalls eine Tibiafraktur mit einem großen Defekt (etwa 5 cm) im Bereich der Diaphyse erlitten. Welche Therapieoption könnte am ehesten indiziert sein?

- Primäre Verkürzung mit anschließendem Segmenttransport.
- Marknagelung mit PMMA-Zement-Auffüllung.
- Fixateur externe mit Hydroxylapatitkeramikauffüllung.
- Plattenosteosynthese mit PMMA-Zement-Auffüllung.
- Primäre Verkürzung mit anschließender Wachstumstherapie.

Knochenersatzmaterialien lassen sich v. a. bezüglich ihrer Eigenschaften charakterisieren. Welche Aussage ist richtig?

- Osteokonduktive Materialien beinhalten lebende Zellen.
- Osteoinduktive Materialien beinhalten lebende Zellen.
- Osteoinduktive Materialien stimulieren lokale Zellen.
- Osteogenetische Materialien differenzieren lokale Zellen.
- Osteokonduktive Materialien verhindern das Einwachsen von Zellen.

Für welches Knochenersatzmaterial kann aufgrund der bisherigen Studienlage eine klinische Anwendung noch nicht mit hoher Evidenz empfohlen werden?

- BMP-2 („bone morphogenetic protein-2“).
- BMP-7.
- Demineralisierte Knochenmatrix.
- Hydroxylapatitkeramik.
- Kalziumphosphatzement.

Abbaubare Polymere können als Biomaterialien eingesetzt werden. Für welche Anwendung sind Polymere als Grundmaterial *nicht* sinnvoll?

- Schrauben.
- Platten.
- Netze.
- Markraumstopper.
- Marknägel.

Knochenersatzmaterialien unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Resorbierbarkeit bzw. Degradierbarkeit. Welches Material kann z. T. auch noch nach sehr langer Zeit (mehrere Jahre) zu großen Teilen im Knochen nachgewiesen werden?

- Trikalziumphosphatzemente.
- Hydroxylapatitkeramikblöcke.
- Polylaktide.
- Autogene Spongiosa.
- Wachstumsfaktoren (BMP).

Welches Therapieverfahren ist für die Behandlung einer 82-jährigen Patientin mit einem metaphysären Defekt bei distaler Radiusfraktur und schwerer Osteoporose *nicht* indiziert?

- Plattenosteosynthese und Auffüllung mit Kalziumphosphatzement.
- Plattenosteosynthese und Auffüllung mit BMP.
- Plattenosteosynthese und Auffüllung mit autogener Spongiosa.
- Fixateur externe und Auffüllung mit autogener Spongiosa.
- Fixateur externe und Auffüllung mit Kalziumphosphatzement.

Compositematerialien sind Materialkombinationen. Welche Eigenschaft sollten sie möglichst *nicht* aufweisen?

- Osteokonduktivität.
- Osteoinduktivität.
- Osteogenetische Potenz.
- Osteoporotische Potenz.
- Bioaktivität.

Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate auf CME.springer.de verfügbar. Den genauen Einsendeschluss erfahren Sie unter CME.springer.de



Mitmachen, weiterbilden und CME-Punkte sichern durch die Beantwortung der Fragen im Internet unter CME.springer.de