

Knogleerstatningsmaterialer – hvor langt er vi nået?

Simon Storgård Jensen

Autolog knogle betragtes fortsat som guldstandarden ved ossøs rekonstruktion. Da anvendelse af autolog knogle imidlertid er behæftet med en række ulemper, er der de seneste 30-40 år foregået en intens søgen efter det ideelle alternativ.

I nærværende oversigt redegøres der kort for hvor vi er nået til i dag, samt hvilke udfordringer vi fortsat står over for både på kort og på længere sigt.

Artiklen er baseret på en artikel som tidligere har været publiceret i *Forum Implantologicum* 2006; 2(2): 66-9.

Gennem det sidste århundrede er det i stigende grad blevet muligt at rekonstruere tabt knogle når den faciale kontur/kontinuitet skal genoprettes, eller når knoglemængden eller -kvaliteten er for ringe til indsættelse af dentale implantater i korrekt position for den protetiske rehabilitering. Selvom overlevelsen af implantater i genopbygget knogle er sammenlignelig med den for implantater indsat i knogle, hvor ossøs rekonstruktion ikke har været nødvendig (1), er det fortsat en stor faglig udfordring at sikre funktion, æstetik samt stabilitet af de periimplantære væv på langt sigt (2).

Autolog knogle – guldstandarden i forbindelse med knogleregeneration

Autolog knogle fra intra- og ekstraorale donorsteder har i de seneste mange år været betragtet som reference-materialet i forbindelse med rekonstruktion af tabt knogle (3). Transplantation af autolog knogle inkluderer osteogene celler, osteoinduktive molekyler samt et osteokonduktivt stillads, hvorpå den nydannede knogle kan aflejres (4). Dets osteogene potentiale sikrer knogledannelse ved selv betydelige knogledeficit, og det er veldokumenteret i kliniske langtidsundersøgelser at der kan opnås en forudsigelig funktionel stabilitet af dentale implantater indsat i rekonstrueret knogle (1,5).

Autolog knogle kan imidlertid udvise en betragtelig resorption på mere end 50% af det oprindeligt opbyggede volumen (3,6), hvilket kan gøre resultatet af selve rekonstruktionen noget uforudsigelig. Derudover nødvendiggør høsten af autolog knogle ofte endnu et kirurgisk felt, hvilket kan medføre betragtelig morbiditet, særlig ved ekstraorale donorregioner. Såfremt transplantatet udtages som en blok, vil revaskulariseringen og det osteokonduktive potentiale kunne øges ved at det partikuleres i en knoglemølle (5,7). Parallelt hermed vil den mekaniske stabilitet imidlertid mindskes, og resorptionstendensen øges (5). Endvidere medfører den mekaniske bearbejdelse af knogletransplantatet i knoglemøllen et fald i antallet af osteogene celler (7). De ønskede karakteristika for knogletransplantatet må således afvejes i den enkelte kliniske situation.

Det ideelle knogleerstatningsmateriale

Når man leder efter det ideelle knogleerstatningsmateriale, er det afgørende at være bevidst om de vidt forskellige indikationer for knogleregeneration. Spektret strækker sig fra defekter med optimalt ossøst helingspotentiale, såsom mindre periimplantære defekter, ekstraktionsalveoler eller cystekaviteter, til situationer hvor større dele af ansigts-skelettet skal genopbygges som følge af alvorlige traumer,

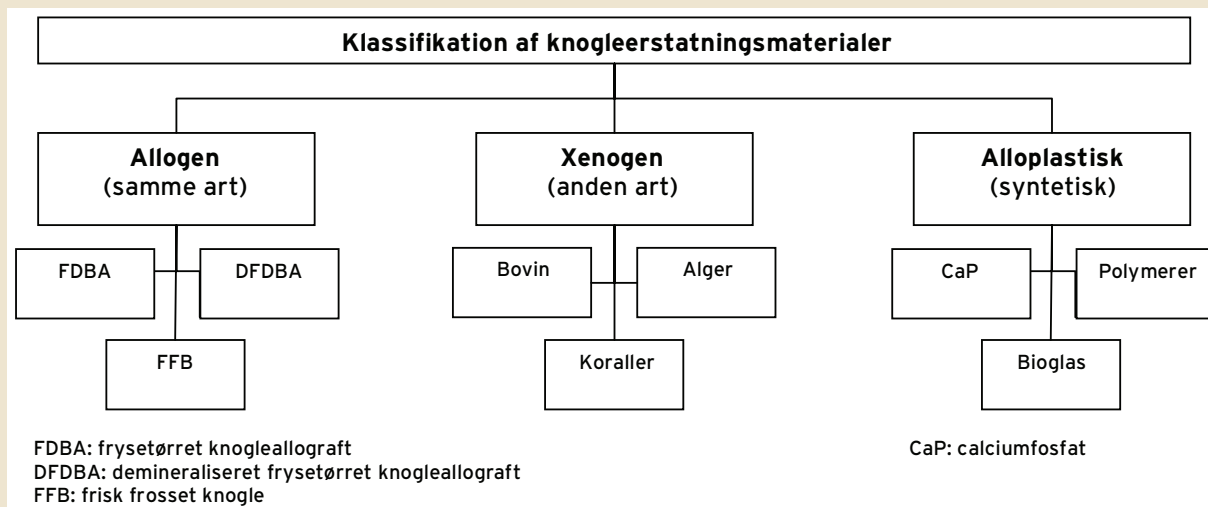


Fig. 1. Klassifikation af knogleerstatningsmaterialer

Fig. 1. Classification of bone substitutes

tumorbetingede resektioner eller osteoradionekroser – situationer hvor kroppens biologiske helingspotentiale bliver udfordret til det yderste. Med dette for øje er det ikke overraskende at der ikke eksisterer ét enkelt ideelt knogleerstatningsmateriale. Selv autolog knogle – *guldstandarden* – kan som beskrevet ovenfor ikke betragtes som ideelt pga. morbiditet, resorptionstendens og begrænset tilgængelighed (Fig. 1).

Status vedr. knogleerstatningsmaterialer

Knogleforskere har de sidste 30-40 år ledt efter et materiale der kunne reducere eller om muligt helt eliminere ulemperne ved autologe knogletransplantater.

Uanset indikationen skal et knogleerstatningsmateriale være sikkert og biokompatibelt således at der absolut ingen risiko er for overførsel af sygdomme eller immunologiske reaktioner. Geometrien af materialet skal være attraktiv for indvækst af blodkar, som er afgørende for den senere knogledannelse. Dette betyder at materialet ikke blot skal være porøst, men også at porerne skal være indbyrdes forbundne. Der har været divergerende opfattelser af den optimale porestørrelse, men der synes i dag at være enighed om at denne ligger et sted imellem 100 og 500 µm (8). Materialets overfladeegenskaber er særdeles vigtige for den initiale adsorption af proteiner og tilhæftningen af osteoblaster/osteoklaster og dermed for den senere direkte apposition af nydannet knogle (osteokonduktion), hvilket

også understøttes af de seneste års forskning i optimering af titanimplantatoverflader (9,10). Overfladeegenskaberne bestemmes af materialets kemiske sammensætning, mikroporøsitet, overfladeruhed, krystallinitet, og krystalstørrelse (Fig. 2). Endelig skal materialets håndteringssegenskaber facilitere den kliniske applikation.

Yderligere fordelagtige materialekarakteristika afhænger af den kliniske indikation. Hvis der fx bygges op i områder hvor der senere planlægges implantatindsættelse, bør materialet resorberes i takt med indvæksten af nydannet knogle, således at implantatet ved indsættelsen udelukkende er omgivet af vital knogle. I andre situationer kan det være en fordel at materialet udviser langsom eller sår ingen resorption. Dette er ofte tilfældet i æstetisk krævende områder hvor knogleerstatningsmaterialet anvendes til at reetablere konturen af den faciale processus alveolaris. Ved denne anvendelse fungerer materialet som resorptionsbarriere mhp. at opretholde støtten af blødtvævene for derved at øge stabiliteten af gingivaniveauet på langt sigt (2).

Allogene knogleerstatningsmaterialer

Allotransplantater er knogle fra et andet individ inden for samme art. De opbevares oftest i knoglebanker og finder anvendelse som frisk frosset knogle (FFB), frysetørret knogleallotransplantat (FDBA) eller demineraliseret frysetørret knogleallotransplantat (DFDBA). FFB benyttes sjæl-

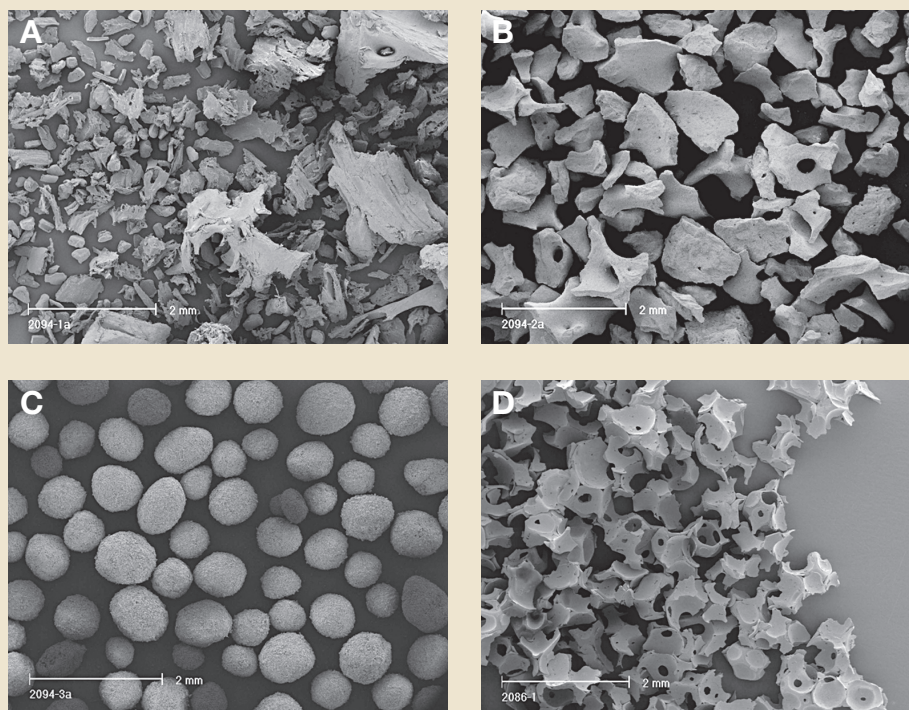


Fig. 2. SEM-billeder af forskellige knogleerstatningsmaterialer. Bemærk de forskellige overfladekarakteristika. A: Allograft, B: Xenogen – fra bovin knogle (Bio-Oss®), C: Alloplastisk – TCP (Cerasorb®), D: Alloplastisk – HA/TCP (Straumann Bone Ceramic®).

Fig. 2. SEM pictures of different bone substitutes. Notice the different surface characteristics. A: Allograft, B: Xenogenic – bovine derived (Bio-Oss®), C: Alloplastic – TCP (Cerasorb®), D: Alloplastic – HA/TCP (Straumann Bone Ceramic®).

dent pga. betydelig risiko for immunologiske reaktioner samt overførsel af smitte, hvorimod anvendelsen af FDBA og DFDBA medfører væsentligt reduceret immunologisk respons og risiko for smitteoverførsel (11). FDBA og DFDBA er biokompatible og indeholder osteoinduktive molekyler som BMP'er (12). Histologisk er det dokumenteret at allotransplantater bliver indlejret i knogle, hvilket indikerer osteokonduktive egenskaber. Den kliniske relevans af det osteoinduktive potentiale er imidlertid fortsat tvivlsom (13). Allotransplantater finder udbredt anvendelse i USA, mens lovgivningen i de fleste europæiske lande begrænser muligheden for opsamling og lagring af human knogle og dermed også den kliniske anvendelse.

Xenogene knogleerstatningsmaterialer

Xenogene knogleerstatningsmaterialer er derivet fra dyr eller består af knoglelignende mineraler, som typisk er udvundet fra kalcificerende koraller eller alger (14,15). Bovin knogle, hvor alt organisk materiale er ekstraheret (som fx Bio-Oss®), har været særligt intensivt undersøgt i adskillige dyreeksperimentelle og kliniske undersøgelser. Generelt betragtes xenogene knogleerstatningsmaterialer som biokompatible og osteokonduktive, men det er vigtigt at

bemærke at fremstillingsmetoden har en væsentlig indflydelse på de biologiske egenskaber. To bovine knogleerstatningsmaterialer, hvor det ene er deproteiniseret ved opvarmning til høje temperaturer og det andet primært ved kemiske ekstraktionsmetoder, udviser særdeles forskellig resorptionstendens og osteokonduktive egenskaber både *in vivo* og *in vitro* (14,16). Dette afspejler formodentlig fremstillingsrelaterede forskelle i materialernes overfladekarakteristika. Det diskuteres fortsat hvorvidt xenogene knogleerstatningsmaterialer, og særligt de bovint derivede, er resorbérbare eller ej (17). Det er vist *in vitro* at osteoklaster er i stand til at proliferere og danne resorptionslakuner på bovine knogleerstatningsmaterialer. Men sammenlignet med uforarbejdet bovin knogle er osteoklasterne reduceret i antal og størrelse, og resorptionslakunerne er mindre udtalte (16). Humane biopsier 10 år efter sinusløftprocedurer dokumenterer at partikler af bovint knogleerstatningsmateriale fortsat er til stede (17). Knogleerstatningsmaterialer udvundet fra alger synes at resorberes hurtigere end de bovine, men stadig langsommere end autolog knogle (15). Det kan således konkluderes at xenogene knogleerstatningsmaterialer må betragtes som langsomt eller ikke resorbérbare.

Alloplastiske knogleerstatningsmaterialer

Alloplastiske knogleerstatningsmaterialer fremstilles rent syntetisk. De kan rubriceres i tre kategorier: calciumfosfat (CaP), bioaktive glasser, og polymerer. Af disse har CaP'erne, og i særlig grad hydroxylapatit (HA) og tricalciumfosfat (TCP), været grundigt undersøgt pga. deres sammensætning der ligger meget tæt op ad den uorganiske del af knogle (18). En bred vifte af denne type materialer er blevet markedsført, og de fleste er forsvundet hurtigt igen.

En øget forståelse for vigtigheden af de forskellige materialekarakteristika, såsom mikroporøsitet, krystallinitet, krystalstørrelse og overfladeruhed har hjulpet os til at forstå hvorfor materialer med identisk kemisk sammensætning og makromorfologi kan opføre sig så biologisk forskelligt *in vivo*. Generelt betragtet kan HA betragtes som ikke-resorbérbart, mens TCP resorberes relativt hurtigt. En høj resorptionsrate kan være en fordel i defekter med et højt osteogent potentiale som fx intraossøse defekter (18,19). I defekttyper med reduceret knoglehelingspotentiale, som det fx er tilfældet ved laterale og i særlig grad ved vertikale knoglegenopbygninger, kan der med fordel anvendes materialer med en lavere resorptionsrate. Dette vil sikre en længerevarende pladsholdende kapacitet, hvilket kan guide indvæksten af nydannet knogle, som kun kan finde sted fra de oprindelige knoglevægge. Forskellige kombinationer af HA og TCP har også været undersøgt mhp. at tilpasse materialets resorptionsrate og bioaktivitet til den individuelle kliniske indikation (20).

Selvom CaP'er generelt betragtes som osteokonduktive, er de ideelle overfladekarakteristika endnu ikke identificeret og reproduceret så der kan opnås en osteokonduktivitet på linje med den der ses ved anvendelse af spongios autolog knogle (Fig. 3). De udgør imidlertid værdifulde alternativer til klinikere og patienter der er skeptiske over for anvendelsen af materialer af allogen og xenogen oprindelse.

Karakteristika for de forskellige typer knogleerstatningsmaterialer og autolog knogle er angivet i Tabel 1.

Konklusion og perspektiver

Sammenfattende kan det siges at der i dag findes knogleerstatningsmaterialer som er biokompatible, sikre, med velegnet geometri, gode håndteringssegenskaber og osteokonduktivitet, hvilket gør dem til værdifulde redskaber i mange knogleregenerative procedurer. Da vi imidlertid fortsat ikke har et materiale til rådighed med osteokonduktive og osteoinduktive egenskaber på linje med autolog knogles, må det primære mål med anvendelse af knogleerstatningsmaterialer være at kompensere for autolog knogles be-

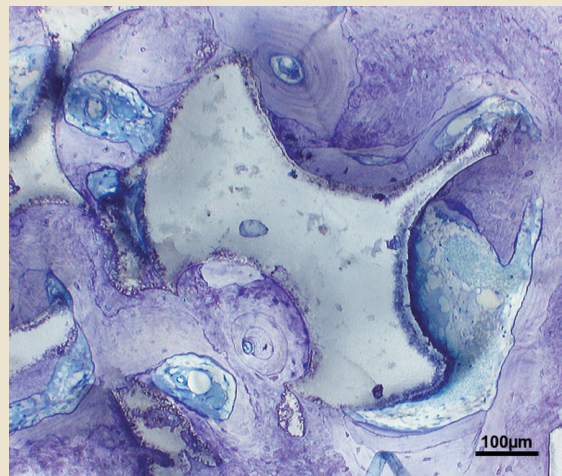


Fig. 3. Histologisk billede af alloplastisk knogleerstatningsmateriale (Straumann Bone Ceramic®) implanteret i en standardiseret knogledefekt i underkæben på en minigris efter en helingsperiode på 24 uger. Der ses dannelse af både woven bone og lamellær knogle direkte på overfladen af knogleerstatningsmaterialet (osteoinduktion).

Fig. 3. Histologic picture of an alloplastic bone substitute (Straumann Bone Ceramic®) implanted into a standardized bone defect in the mandible of a minipig after 24 weeks of healing. Formation of woven bone and lamellar bone can be observed directly on the surface of the grafting material (osteoconduction).

grænsninger (morbiditet, tilgængelighed og resorptions-tendens), og således bruges til forøgelse af volumen af transplantatet og fungere som resorptionsbarriere.

Opgaven består nu i at videreudvikle de eksisterende knogleerstatningsmaterialer samt frembringe evidensbaserede retningslinjer for deres kliniske anvendelse mhp. at øge forudsigeligheden af den enkelte behandling. På længere sigt vil forskningen i knogleerstatningsmaterialer forhåbentligt bidrage til at øge mulighederne for behandling af tilstande som i dag kun vanskeligt lader sig behandle. Det gælder fx genopbygning af processus alveolaris i den vertikale dimension. Dette skal opnås ved dels at fokusere på yderligere optimering af de alloplastiske knogleerstatningsmaterialers egenskaber, dels at muliggøre anvendelse i kombination med bioaktive molekyler.

I dag eksisterer der ikke et knogleerstatningsmateriale der kan sikre en forudsigelig adsorption og frigivelse af bioaktive molekyler i uændret form (21). Der har imidlertid været betragtelig udvikling i polymerteknologien, ved hvilken det kan sikres at det bioaktive molekyle frigives i

Tabel 1. Egenskaber for de forskellige typer af knogleerstatningsmaterialer og autolog knogle.

Egenskab	Autolog	Allogen	Xenogen	Alloplastisk
Biokompatibel	Ja	Ja	Ja	Ja
Sikkerhed	Ja	Ja*	Ja*	Ja
Velegnet geometri	Ja	Ja	Ja	Ja
Favorable overfladeegenskaber	Ja	Ja	Ja	Nej
Resorberbarhed	Uforudsigelig	Ja	Nej**	Kan tilpasses
Mekanisk stabilitet	Som blok	Som blok	Som blok	Som blok
Håndtering	God	God	God	God
Tilgængelighed	Begrænset	Begrænset***	Ubegrænset	Ubegrænset
Osteokonduktivitet	Ja	Ja	Nej	Nej
Osteoinduktivitet	Ja	Ja/Nej***		

* En teoretisk risiko for smitteoverførsel kan ikke udelukkes

** Ikke sikkert afklaret

*** I Europa

relevante doser på det rigtige tidspunkt (22), men disse bærermaterialer har alle insufficiante mekaniske egenskaber til anvendelse i ossøs rekonstruktion. Løsningen kan være at kombinere et knogleerstatningsmateriale med dete bærermaterialebioaktive molekylekompleks. I erkendelsen af at der næppe eksisterer ét ideelt materiale til knoglegenopbygning, selv ikke autolog knogle, kan fordelene ved at have forskellige muligheder »i værkstøjskassen« være at det derved bliver muligt at tilpasse materialet til den individuelle behandling – og ikke omvendt.

English summary

Bone substitutes – how far have we come?

For many years, autogenous bone from intra- and extra-oral donor sites has been considered the gold standard in osseous reconstructive surgery. Searching for the ideal bone grafting material, one has to be aware of the variety of indications for bone reconstruction. These range from the augmentation of small peri-implant defects, extraction sockets, or cyst cavities with optimal osseous healing conditions to the situations where a severe trauma or tumour resection requires reconstruction of major parts of the facial skeleton, situations where the biological healing potential is pushed to the outer limit. With this in mind, it is not surprising that the single ideal bone grafting material does not exist. Not even the gold standard – autogenous bone – can be considered ideal in every situation due to donor site morbidity, risk of resorption and limited available quantities.

With the main goal of reducing or even eliminating the shortcomings of autografts, the search for a suitable bone

substitute material has been going on for the past 30-40 years. The present review presents the current status on bone substitutes, and points out the short-term and long-term challenges that we are facing.

Litteratur

1. Hämmerle CHF, Jung RE, Feloutzis A. A systematic review of the survival of implants in bone sites augmented with barrier membranes (guided bone regeneration) in partially edentulous patients. *J Clin Periodontol* 2002; 29 Suppl 3: 226-31.
2. Buser D, Martin W, Belser UC. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: Anatomic and surgical considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19 Suppl: 43-61.
3. Hjørting-Hansen E. Bone grafting to the jaws with special reference to reconstructive preprosthetic surgery. A historical review. *Mund Kiefer GesichtsChir* 2002; 6: 6-14.
4. Burchardt H. The biology of bone graft repair. *Clin Orthop Rel Res* 1983; 174: 28-42.
5. Block MS, Kent JN. Sinus augmentation for dental implants: The use of autogenous bone. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 1281-6.
6. Johansson B, Grepe A, Wannfors K, Hirsch J-M. A clinical study of changes in the volume of bone grafts in the atrophic maxilla. *Dentomaxillofac Radiol* 2001; 30: 157-61.
7. Pallesen L, Schou S, Aaboe M, Hjørting-Hansen E, Nattestad A, Melsen F. Influence of particle size of autogenous bone grafts on the early stages of bone regeneration: A histologic and stereologic study in rabbit calvarium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 498-506.
8. Springer ING, Terheyden H, Geiss S, Härle F, Hedderich J, Acil Y. Particulated bone grafts – effectiveness of bone cell supply. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15: 205-12.
9. Egli PS, Müller W, Schenk RK. Porous hydroxyapatite and tri-

- calcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of rabbits. A comparative histomorphometric and histologic study of bone ingrowth and implant substitution. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 232: 127-38.
10. Wennerberg A. Searching for the right surface. *Forum Implantologicum* 2006; 2: 10-3.
 11. Schenk RK, Hjørtting-Hansen E, Buser D. Bone integration of implants. *Forum Implantologicum* 2006; 2: 14-23.
 12. Reddi AH, Wientroub S, Muthukumaran N. Biologic principles of bone induction. *Orthop Clin North Am* 1987; 18: 207-12.
 13. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 1998; 9: 137-50.
 14. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjørtting-Hansen E, Melsen F, Ruyter IE. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11: 55-66.
 15. Ewers R. Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: A clinical report of long-term results. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1712-23.
 16. Taylor JC, Cuff SE, Leger JPL, Morra A, Anderson GI. In vitro osteoblast resorption of bone substitute biomaterials used for implant site augmentation: A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17: 321-30.
 17. Piattelli M, Favero GA, Scarano A, Orsini G, Piattelli A. Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: A histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1999; 14: 835-40.
 18. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: From ceramics to calcium phosphate cements. *Injury* 2000; 31 Suppl 4: 37-47.
 19. Jensen SS, Broggini N, Hjørtting-Hansen E, Schenk R, Buser D. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and β -tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2006; 17: 237-43.
 20. LeGeros RZ, Lin S, Rohanizadeh R, Mijares D, LeGeros JP. Biphasic calcium phosphate bioceramics: Preparation, properties and applications. *J Mat Sci Mat Med* 2003; 14: 201-9.
 21. Ziegler J, Mayr-Wohlfart U, Kessler S, Breitig D, Gunther KP. Adsorption and release properties of growth factors from biodegradable implants. *J Biomed Mater Res* 2002; 59: 422-8.
 22. Elbert DL, Pratt AB, Lutolf MP, Halstenberg S, Hubbell JA. Protein delivery from materials formed by self-selective conjugate addition reactions. *J Control Release* 2001; 76: 11-25.

Forfatter

Simon Storgård Jensen, over tandlæge
Kæbekirurgisk Afdeling, Glostrup Hospital, samt
Department of Oral Surgery and Stomatology, University of Berne, Switzerland

Så du DentalSuite på scandefa?

Hvorfor nøjes med det næstbedste?

DentalSuite er branchens **mest brugervenlige digitale journalsystem**: Det indbyggede mediecenter samler automatisk alle patientens dokumenter ét sted, og vores stemmestyring gør pocheregistrering til en sand fornøjelse! Behøver vi at sige, at branchens **bedste support** følger med?

Ring **43 66 44 88** – så finder vi en tid til en uforpligtende demonstration.

 **DANDENTAL**