

# Xenogene Knochenersatzmaterialien

Update zum aktuellen wissenschaftlichen Stand – kompakt vorgestellt von Dr. Mike Barbeck, Berlin, Dr. Ronald Unger, Mainz, Prof. Dr. Dr. Reiner Schnettler, Gießen, Prof. Dr. Sabine Wenisch, Gießen, und Prof. Dr. Frank Witte, Berlin, alle Deutschland.

Dem Anwender stehen heutzutage viele verschiedene Knochenersatzmaterialien zur Verfügung, die sich jedoch insbesondere in den verwendeten Ausgangsmaterialien und in den Herstellungsprozessen deutlich unterscheiden. Als Alternative zu eigenem Knochengewebe des Patienten (= Autograft), welches bis heute als sogenannter Goldstandard aufgrund seiner ausgedehnten regenerativen Eigenschaften gilt, sind in der regenerativen Zahnmedizin Knochenersatzmaterialien (KEM) natürlichen Ursprungs beliebt. Diese Knochenersatzmaterialien basieren sowohl auf menschlichem als auch tierischem Knochengewebe (= Allo- bzw. Xenograft). Im Falle dieser Biomaterialien soll die knöchernen Extrazellulärmatrix basierend auf Kalziumphosphat als Knochenersatzmaterial gewonnen werden (Abb. 1–3). Insgesamt wird auf Grundlage der physikochemischen Ähnlichkeit dieser Knochenmatrix zu dem zu ersetzenden Knochengewebe davon ausgegangen, dass Materialien dieser Klasse optimal im Rahmen der knöchernen Regeneration geeignet sind. Gerade Rinderknochen wird häufig als Grundlage verwendet, wie auch im Falle der beiden am häufigsten genutzten Knochenersatzmaterialien Bio-Oss™ und cerabone®.

## Sicherheitsaspekte und Aufreinigung von Knochenersatzmaterialien natürlichen Ursprungs

Im Falle dieser auf natürlichem Ursprungsgewebe basierenden Knochenersatzmaterialien ist es von entscheidender Bedeutung, immunogen wirkende Bestandteile zu unterbinden, um eine sichere Einheilung ohne eine sogenannte Abstoßungsreaktion (vgl. Abstoßungsreaktionen gegenüber Organtransplantaten) und ohne eine Übertragung von Krankheiten garantieren zu können. Eine Sicherheitsmassnahme besteht bereits in der Vorauswahl der Spendertiere zur Gewinnung des Knochenmaterials. So wird im Falle von Bio-Oss™ und cerabone® Rinderknochen (Femurköpfe) aus registrierten Schlachthöfen in Australien bzw. Neuseeland verwendet, beides Länder, die gemäss der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE) ein vernachlässigbares BSE-Risiko tragen.

Weiterhin werden aufwendige mehrstufige Verfahren zur Aufreinigung des Ursprungsgewebes angewendet, welche sowohl chemische als auch physikalische Methoden einschliessen. Dennoch sind die verschiedenen Aufreinigungsmethoden immer wieder Grund zur Diskussion. Die Angst vor Materialabstoßungen oder Krankheitsübertragungen, die bei der Applikation dieser Knochenersatzmaterialien auftreten könnten, spielen immer wieder eine Rolle. Hierbei hat die Temperatur zur Aufreinigung eine entscheidende Rolle. So unterscheiden sich die xenogenen Knochen-

ersatzmaterialien Bio-Oss™ und cerabone® hauptsächlich durch die zur Aufreinigung verwendete Temperatur.<sup>1,2</sup> Während Bio-Oss™ bei einer Temperatur von ~300°C aufgereinigt wird, wird das Knochenersatzmaterial cerabone® bei deutlich höheren Temperaturen von bis zu 1'250°C behandelt. Dieser Temperaturunterschied scheint eine

Um eine grösstmögliche Sicherheit zu gewähren, wird das Knochenersatzmaterial cerabone® während der Prozessierung auf über 1'200°C erhitzt. Auf diese Weise werden zuverlässig alle organischen Bestandteile wie Zellen und Proteine entfernt und damit auch potenziell enthaltene Prionen eliminiert. Trotz dieser hohen Temperaturen bleibt

multinukleäre Riesenzellen durch Phagozytose an der Biodegradation von Knochenersatzmaterialien beteiligt sind.<sup>6,7</sup> Interessanterweise konnten die mehrkernigen Riesenzellen auf Grundlage ihrer Molekülausstattung zunächst als Fremdkörperriesenzellen identifiziert werden, wobei weitergehende Daten die genauere Differenzierung nach-

Implantation eine höhere Bioaktivität, einhergehend mit höheren Zahlen dieses Zelltyps im Vergleich zu Bio-Oss™, kombiniert mit einer hohen Implantatbettvaskularisierung nachgewiesen wurde<sup>2</sup>, ist davon auszugehen, dass dieses Knochenersatzmaterial bereits kurz nach der Implantation den knöchernen Heilungsprozess intensiv unterstützen kann. Kombiniert mit der hydrophilen Materialoberfläche<sup>11</sup>, welche den Heilungsprozess zusätzlich deutlich durch Förderung des Wachstums osteoblastärer Zellen unterstützt, kann cerabone® als zuverlässiges Knochenersatzmaterial mit gewährleisteteter Sicherheit für den Endanwender betrachtet werden.

## Zusammenfassung

Abschliessend kann festgehalten werden, dass das Knochenersatzmaterial cerabone® aufgrund der Hochtemperaturbehandlung eine höchstmögliche Sicherheit vor Krankheitsübertragungen gewährleisten kann. Zudem ist anzunehmen, dass durch die höhere Anzahl an Riesenzellen eine bessere Implantatbettvaskularisierung erzeugt werden kann, welche den Prozess der Knochenheilung begünstigen dürfte.

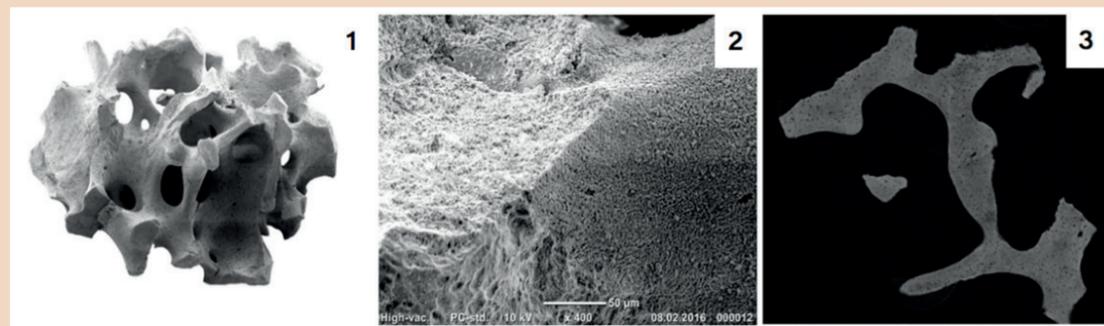


Abb. 1: Struktur eines cerabone®-Partikels unter Erhalt der trabekulären Grundstruktur. – Abb. 2: Oberflächenaufnahme eines cerabone®-Partikels zeigt den Erhalt der natürlichen Mikrostruktur bei aufgereinigten osteozytären Lakunen. – Abb. 3: Querschnittsaufnahme eines cerabone®-Partikels, welcher den Erhalt der lamellären Grundstruktur zeigt und die komplette Aufreinigung dieses Knochenersatzmaterials bestätigt.

entscheidende Bedeutung für die sichere Anwendung eines xenogenen Knochenersatzmaterials zu haben. So wurden in einem jüngst veröffentlichten Review von Kim et al. Verfahren zur Aufreinigung von bovinem Knochengewebe bewertet.<sup>3</sup> Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass im Falle von Bio-Oss™ die Prioneninaktivierung nicht aufgrund der Niedrigtemperaturbehandlung, sondern durch die Behandlung mit der starken Base Na-

die natürliche Struktur des Rinderknochens erhalten (Abb. 1–3), was cerabone® zu einem sehr sicheren und verlässlichen Produkt für die Knochenregeneration macht.

## Biomaterial-induzierte Inflammation und Knochen- gewebeheilung

Daten aus präklinischen und klinischen Studien zeigen vergleichbare Werte der Knochenneubildung, des verbliebenen Knochen-

weisen müssen.<sup>8,9</sup> Interessanterweise sind der Prozess des Materialabbaus und der Prozess der Gewebeheilung über eben diese wichtigen Zelltypen miteinander verbunden (Abb. 5).

So wurde gezeigt, dass multinukleäre Riesenzellen wie auch Makrophagen nicht nur entzündungsfördernde Stoffe, welche wahrscheinlich im Rahmen des Abbauprozesses von Bedeutung sind, exprimieren, sondern auch entzün-

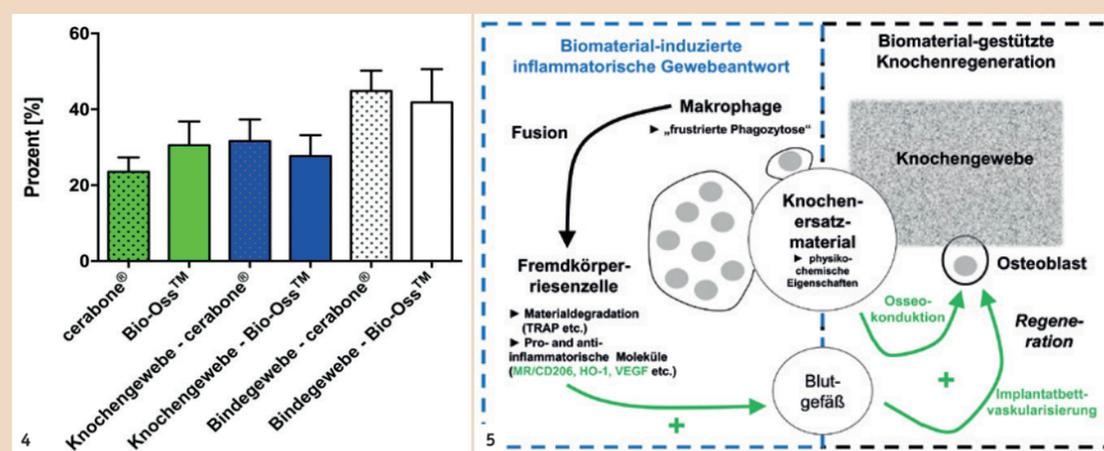


Abb. 4: Vergleichende histomorphometrische Ergebnisse, welche vergleichbare Werte der Knochenneubildung, des verbliebenen Knochenersatzmaterials und Bindegewebe für Bio-Oss™ und cerabone® belegen (basierend auf vorherigen Publikationen<sup>2,5</sup>). – Abb. 5: Zusammenhang zwischen den zellulären und inflammatorischen Prozessen, hervorgerufen durch die meisten Knochenersatzmaterialien und dem Prozess der Implantatbettdurchblutung und der Knochengeweberregeneration (angepasst nach Barbeck et al.<sup>9</sup>).

triumhydroxid (NaOH) gewährleistet werden soll. Interessanterweise wurde dieser chemische Prozess in einer Studie von Wenz et al.<sup>4</sup> als effizient beschrieben, während Kim et al. die Zuverlässigkeit und Sensitivität der angewendeten Tests infrage stellen.<sup>3</sup> Die Autoren beschreiben in diesem Review, dass Prionen durch eine fünfminütige Erhitzung auf 1'000°C effektiv eliminiert werden können. Weiterhin wird in den EU-Richtlinien bezüglich der Nutzung tierischer Materialien (EN ISO 22442-1 Anhang C.6) darauf verwiesen, dass eine Erhitzung auf mehr als 800°C dazu führt, dass das Übertragungsrisiko spongiformer Enzephalopathien (TSE) auf ein akzeptables Minimum reduziert wird.

ersatzmaterials und des Bindegewebsanteils im Falle der beiden xenogenen Knochenersatzmaterialien (Abb. 4).<sup>1,2,5</sup>

Dies weist deutlich auf eine vergleichbare biologische Wirksamkeit von Bio-Oss™ und cerabone® hin. Im Falle von cerabone® wurde eine sehr geringe Anzahl sog. multinukleärer Riesenzellen (MNRZ) im Vergleich zu anderen Knochenersatzmaterialien nachgewiesen. So zeigten sich gerade im Vergleich mit schnell abbaubaren synthetischen Materialien auf der Basis von  $\beta$ -Tricalciumphosphat signifikant niedrigere Werte. Dies untermauert die vielfach beobachtete Langzeitstabilität der xenogenen Knochenersatzmaterialien, da gezeigt wurde, dass

hemmende und heilungsfördernde Moleküle.<sup>8</sup> Eines der wichtigsten Signalmoleküle ist der sog. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), welcher sowohl indirekten Einfluss durch eine Induktion der Durchblutung des Implantatbettes als wichtiger Faktor der Knochen- gewebeheilung als auch direkten Einfluss auf die Entwicklung und Tätigkeit von Osteoblasten und schliesslich auf die Knochenheilung hat.<sup>8,10</sup> Im Falle der xenogenen Knochenersatzmaterialien dürfte dies bedeuten, dass das höhere Aufkommen an multinukleären Riesenzellen auch einen fördernden Effekt auf die Knochenheilung hat. Da im Falle von cerabone® zumindest in der primären Phase nach der

## Kontakt



Dr. Mike Barbeck

botiss biomaterials GmbH  
Büro Berlin  
Ullsteinstr. 108  
12109 Berlin  
Deutschland  
Tel.: +49 30 2060739835  
mike.barbeck@botiss.com



Prof. Dr. Frank Witte

Julius Wolff Institute  
Berlin-Brandenburg Centrum  
für Regenerative Therapien  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin  
Deutschland  
Tel.: +49 30 450559083  
frank.witte@charite.de