

---

# Bensubstitut inom ortopedisk kirurgi

SUNE LARSSON OCH PER BERG

---

Benförlust i samband med skador är vanligt förekommande inte minst vid lednära frakturer hos personer med osteoporos. Transplantation av ben från patientens höftbenskam är det klassiska sättet att fylla ut denna typ av bedefekter. Tyvärr är detta förenat med nackdelar som smärta från tagstället, förlängd operationstid, bentransplantat av dålig kvalitet och med begränsad tillgång. Intresset har därför riktats mot syntetiska bensubstitut, och genom tekniska landvinningar har man också under de senaste åren lyckats framställa ett flertal substitut med mycket lovande egenskaper. De olika produkterna kan grovt delas in i osteokonduktiva samt osteoinduktiva material. I den konduktiva gruppen ses främst olika typer av kalciumfosfat samt kalciumsulfatprodukter som är avsedda att ge mekanisk styrka och därmed underlätta tidig belastning efter skada. I den induktiva gruppen ses olika tillväxtfaktorer som rekombinant BMP, för stimulering av bennybildning.

Tyvärr saknas fortfarande adekvata kliniska studier för flera av dessa produkter, vilket innebär att det finns ett stort behov att utvärdera de olika bensubstitut som redan finns eller håller på att utvecklas. Baserat på tillgängliga data verkar det ändå sannolikt att flera av de tillgängliga bensubstituten har en så bra funktion att de inom en snar framtid helt eller delvis kommer att ersätta konventionell bentransplantation.

## Inledning

### Autolog bentransplantation

Det finns två huvudsakliga skäl till att transplantera benvävnad i samband med trauma, en mekanisk och en biologisk indikation. Den "mekaniska" indikationen innebär att man med hjälp av transplanterat ben skapar en mekanisk konstruktion som ersättning för benvävnad som gått förlorad i samband med skada. Detta gäller till exempel vid förluster av ben vid lednära metafysära frakturer. Förutom att det transplanterade benet i dessa fall bidrar

med mekanisk styrka, bildar benvävnaden även ett fackverk där nytt ben kan växa in. Den "biologiska" indikationen innebär att man drar fördel av alla inneboende tillväxtfaktorer, benmatrixproteiner, i benvävnaden för att stimulera till läkning i de fall där den normala frakturläkningsprocessen avstannat eller går mycket långsamt.

Den vanligaste källan för benvävnad till transplantation är patientens höftbenskam, ibland kallat "crisaben". Fördelarna med ett autologt transplanterat är bland annat att det genom att vara kroppseget inte ger upphov till någon immunologisk reaktion, det kan dessutom användas såväl för att fylla ut bedefekter som för att stimulera läkning. Metoden har dessutom använts under lång tid, vilket innebär att det finns stor klinisk erfarenhet av denna teknik. Tyvärr har autolog bentransplantation vissa nackdelar. Morbiditeten för patienten kan ofta vara betydande, med smärta från tagstället under ganska lång tid efter ingreppet. Vid större transplantationer får man lätt en kosmetisk påverkan på grund av deformation av kanten av crista

## FÖRFATTARNA

**Sune Larsson** är professor i ortopedi och traumatologi vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, Sverige.

**MD Per Berg** är ortoped och överläkare vid Akademiska sjukhuset i Uppsala, Sverige.

---

iliaca. Mängden tillgängligt ben är dessutom begränsad om upprepade transplantationer blir nödvändigt. Den mekaniska styrkan på det transplanterade benet är ofta inte tillräcklig för att kunna klara en omedelbar fri belastning, vilket innebär att patienterna ofta måste avlasta det skadade området under 1–3 månader. Kvaliteten när det gäller såväl den mekaniska styrkan som den biologiska kapaciteten att stimulera till läkning, kan dessutom variera mycket mellan olika patienter. Inte minst hos äldre osteoporotiska patienter kan den mekaniska styrkan vara mycket dålig; det ställer stora krav på patientens möjligheter att avlasta det skadade området under lång tid efter operationen. Detta är naturligtvis inte önskvärt, eftersom speciellt äldre patienter med fraktur i nedre extremiteten kan ha svårigheter att avlasta den skadade kroppsdelens under rehabiliteringsförloppet. Om de kunde mobiliseras omedelbart postoperativt utan restriktioner med avseende på belastning, skulle rehabiliteringen avsevärt underlättas. Hos de patienter som har svårigheter med läkning av en fraktur finns det ofta en eller flera kända orsaker, till exempel en samtidig sjukdom som begränsar patientens förmåga att bilda nytt ben. Hos dessa patienter är det därför stor risk för att även autologt ben har en dålig beninducerande förmåga. Det innebär att de patienter som bäst behöver ett högkvalitativt bentransplantat, dvs. äldre patienter med svagt osteoporotiskt ben samt patienter med dålig beninducerande förmåga i själva verket har en benkvalité som inte uppfyller de önskvärda mekaniska och biologiska egenskaperna för bentransplantation.

Under de senaste årtiondena har ett flertal syntetiska bensubstitut utvecklats i syfte att skapa produkter som har bentransplantatets positiva egenskaper men inte de negativa. Listan på önskvärda egenskaper för ett bensubstitut kan göras lång. Man vill till exempel att ett bensubstitut ska vara biokompatibelt, resorberbart, starkt, beninducerande och lätt att använda samt kostnadseffektivt.

Den mekaniska styrka som eftersträvas ska vara tillräcklig för att i bästa fall tillåta fri postoperativ mobilisering efter exempelvis lednära frakturer där bensubstituten har använts för att fylla ut en subchondral defekt i det metafysära benet. I de flesta fall önskar man att bensubstituten efter hand resorberas så att det successivt ersätts av kroppseget ben. Medlet ska vidare vara biokompatibelt och därmed inte ge upphov till någon främmande kroppsreaktion eller annan immunologisk

reaktion. Det ska inte störa den normala frakturläkningen utan i stället stimulera och i bästa fall förkorta den normala läkningsprocessen.

### **Allograft bentransplantation**

Ben från andra personer, avlidna eller levande donatorer, är näst efter autograft fortfarande det vanligaste byggmaterialet för att bygga upp skelettdefekter. Eftersom allograftet består av benvävnad kan man diskutera om det rent semantiskt ska ingå i gruppen bensubstitut. Med tanke på att det kan anses som ett tänkbart substitut till autograft är det ändå rimligt att bedöma dess för- och nackdelar. Speciellt användning av trikortikalt allograft kan ge en bra mekanisk styrka som tillåter relativt tidig belastning efter skada. Teoretiskt är mängden allograft också närmast obegränsad även om det i praktiken ofta inte är fallet. Problematiken med morbiditet vid tagstället, vilket ses efter autograft elimineras helt naturligt vid användning av allograft. Tyvärr finns det uppenbara nackdelar med allograft, som en viss immunologisk reaktion, varierande kvalitet och dålig eller ingen beninducerande förmåga. Hanteringen av allograft i benbank eller liknande är ganska omfattande, och kostnaden blir därför relativt hög. Som ett resultat av nyupptäckta virala sjukdomar har dessutom, risken för smitta mellan donator och mottagare blivit mycket uppmärksammas under de senaste åren. Även om risken för överföring av smitta mellan donator och mottagare är extremt liten, har detta numera blivit det kanske viktigaste argumentet mot allograft.

### **Syntetiska bensubstitut**

I den snabbt växande gruppen av syntetiska bensubstitut ingår såväl keramer, kollagen, icke-kollagena proteiner, bioaktivt glas och biologiskt nedbrytbara polymerer. Det finns flera orsaker till att vi just nu ser en snabb ökning av mängden syntetiska bensubstitut. Antalet människor med osteoporos ökar inte bara i norra Europa utan i hela västvärlden, vilket har inneburit ett ökat medvetande om behovet av bensubstitut som ett led i behandlingen av osteoporosfrakturer. Parallellt med medvetenheten om det ökade behovet har ett antal tekniska framsteg inneburit flera genombrott för att man ska kunna tillverka substitut som på ett bra sätt uppfyller en eller flera av de egenskaper som ett fungerande bensubstitut förväntas ha.

---

De största fördelarna med de syntetiska produkterna är att de kan framställas i obegränsad mängd och att de inte innebär risk för spridning av smitta till mottagaren. Det senare är åtminstone en teoretisk risk med alla bensubstitut som grundas på biologiskt material.

För de flesta syntetiska produkter har man valt att antingen uppfylla den mekaniska eller den beninducerande indikationen, även om det för närvarande dessutom håller på att utvecklas kompositer som ska ha både god mekanisk styrka och bra inducerande effekt. När det gäller skador inom de långa rörbenen finns det en uppenbar anledning till denna tudelning eftersom den mekaniska indikationen i regel är önskvärd för svårare metafysära frakturer, medan den biologiska stimulerande effekten framför allt är önskvärd vid diafysära skador. För de metafysära skadorna är läkningsförhållandena i regel mycket gynnsamma beroende på bra vaskulariserat spongiöst ben, medan problemet är att kunna fixera och retinera frakturen i gott läge under läkningsförloppet. I de fall där läkningen inte sker på normalt sätt rör det sig ofta om diafysära frakturer med i huvudsak kortikalt ben med relativt dålig vaskularisering. I dessa fall kan man i regel uppnå adekvat mekanisk stabilisering med hjälp av konventionella metallimplantat medan bensubstituten förväntas bidra med läkningsstimulerande egenskaper.

### Osteokonduktiva material

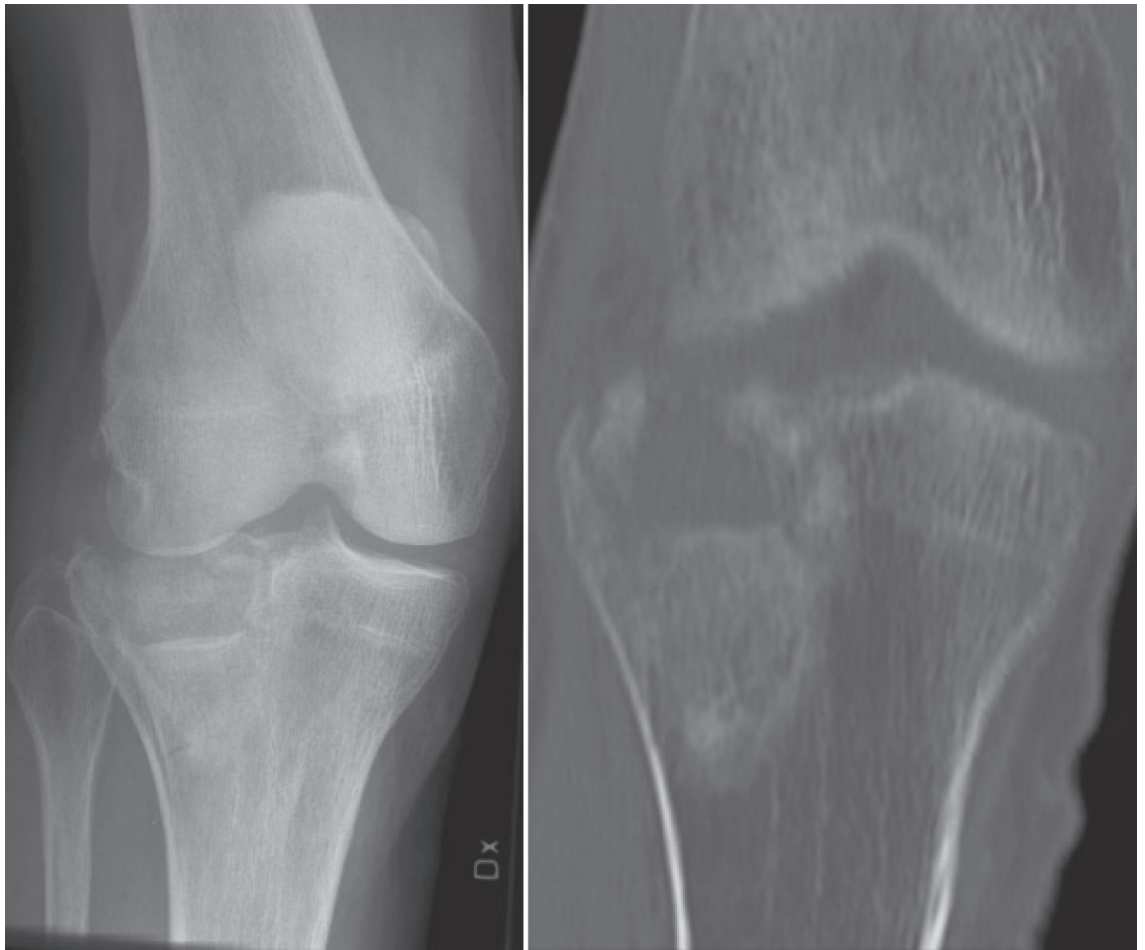
Av de syntetiska osteokonduktiva bensubstitut som för närvarande finns på marknaden, eller som befinner sig i slutstadiet av kliniska studier inför godkännande, representerar olika kalciumfosfat samt kalciumsulfatprodukter de två i särklass dominerande grupperna.

#### Kalciumfosfat

Olika kalciumfosfatföreningar, som till sitt innehåll liknar mineralfasen i benvävnad, har sedan länge funnits med som tänkbara alternativa bensubstitut. Den sannolikt första beskrivningen i litteraturen av kalciumfosfat som bensubstitut kom redan 1920 (1). Historiskt sett har det framför allt rört sig om hydroxyapatitblock eller granulae, vilka producerats med hjälp av en tillverkningsprocess som kräver mycket hög temperatur, i regel över 1 000°. Avsikten med dessa förformade block är att fylla ut defekter i benet efter till exempel trauma. Hydroxyapatit, liksom övriga

kalciumfosfat föreningar, har ingen beninducerande förmåga utan de fungerar som en passiv byggnadsställning för det inväxande benet, dvs. de har så kallade konduktiva egenskaper. Den kemiska sammansättningen samt den geometriska strukturen liknar benvävnadens mineralfas, vilket bland annat innebär att de resorberas av bencellerna på samma sätt som vid normal benremodellering. Tidtabellen för denna remodellering är beroende av många faktorer, till exempel typen av kalciumfosfat, åldern hos mottagaren, var medlet har applicerats samt i vilken mängd. Generellt kan man räkna med att resorptionen tar flera år, och sannolikt kan man räkna med att mindre mängder av materialet blir mer eller mindre permanent bestående. Det får därför ses som ett semipermanent substitut. Hydroxyapatitblock har aldrig nått någon större användning som bensubstitut, även om man i några studier har kunnat visa relativt goda resultat vid utfyllnad av subchondrala bendefekter i samband med frakturer (2). Orsakerna till detta är flera, men det kanske viktigaste är just den mycket långsamma resorberbarheten i kombination med dålig mekanisk styrka.

På 80-talet beskrevs för första gången en låg temperaturprocess för att framställa injicerbar kalciumfosfatcement (3). Genom denna upptäckt skapades en helt ny möjlighet för användning av kalciumfosfat som bensubstitut. Fördelarna med denna injicerbara kalciumfosfatcement, jämfört med förformade block av hydroxyapatit eller andra kalciumfosfatprodukter, är att man genom injektion kan fylla ut till exempel en bendefekt, varefter cementen stelnar till ett block format efter defekten. Denna in vivo-hydratisering ger ett strukturellt block med betydligt bättre mekanisk styrka jämfört med multipla granulae som packas samman för att fylla en defekt. Den i särklass bäst beskrivna av dessa injicerbara kalciumfosfatcementer är Norian SRS (4). I olika studier har denna frakturcement utvärderats som förstärkning vid intern fixation av höftfrakturer (5–8), tibiakondylfrakturer (9–11), distala radiusfrakturer (12–14), proximala humerusfrakturer (15) och calcaneusfrakturer (16, 17). Några minuter efter injektion förvandlas den tandkrämsliknande cementen till en hård homogen massa genom kristallisering utan att avge någon exoterm värme. Inom några timmar når cementen en kompressionsstyrka på cirka 50 Mpa, vilket motsvarar styrkan hos mycket bra spongiöst ben. Tyvärr är böj- och vridstyrkan betydligt sämre, vilket innebär att medlet bör skyddas



**Figur 1a.** Lateral tibiakondylfraktur med nedpressning av ledytan efter fall från trappa. Konventionell frontalröntgen (vänster) och datortomografi (höger).

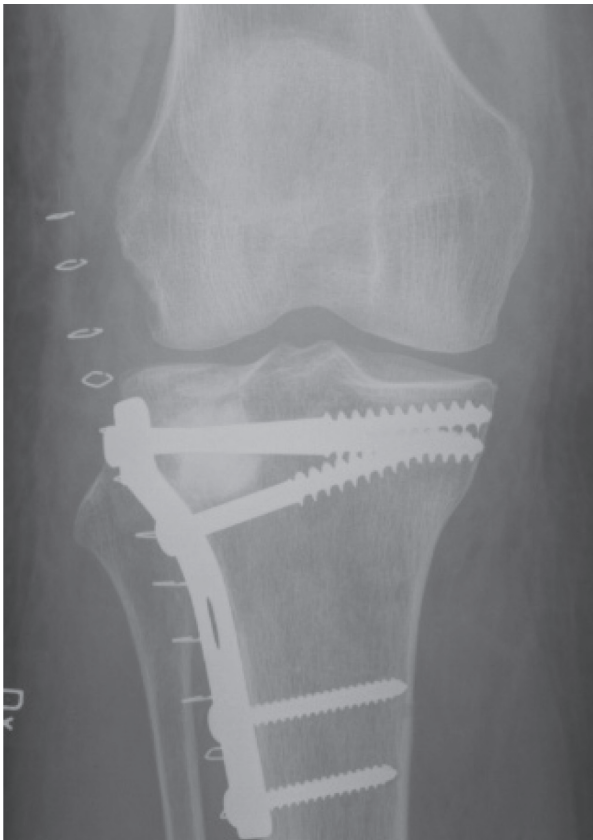
mot dessa typer av belastning och i möjligaste mån utsätts för endast kompression. Genom såväl djurexperimentella studier som via biopsier från människor, har man kunnat visa att denna typ av kalciumfosfat via kroppens benceller utsätts för remodelering på samma sätt som normal benvävnad (16, 18, 19). Resorptionen sker i form av en ytmedierad process där kalciumfosfaten successivt resorberas och ersätts med kroppseget ben.

Resorberbarheten för kalciumfosfatföreningarna bestäms inte bara av materialkompositionen utan än mer av dess porositet samt ytans storlek och kristallstruktur. Genom att tillverka ultraporösa kalciumfosfatprodukter, med porositet på upp till 90 procent, kan man få en geometrisk struktur som till stor del liknar spongiöst ben. En porstorlek på 150–500 µm anses optimal för osteokonduktivitet, medan den graden av mycket hög

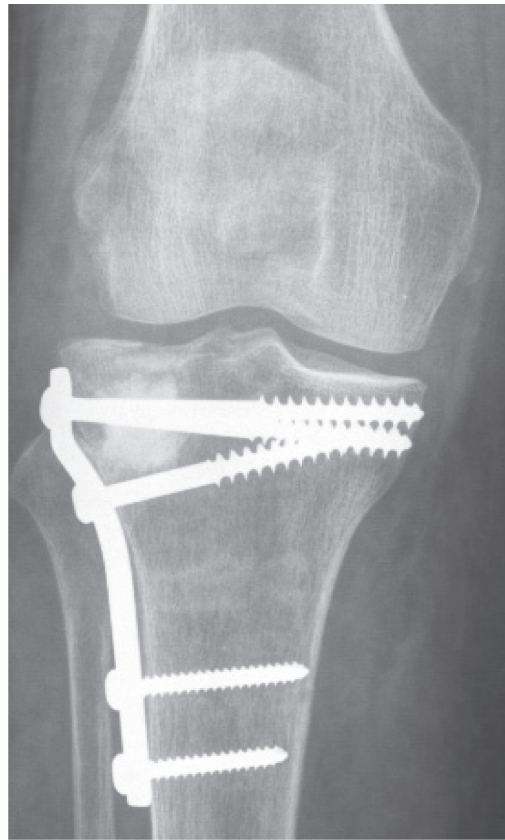
porositet och rätt stor porstorlek innebär att materialet blir svagare (Figur 1 a–c).

#### **Kalciumsulfat**

Det är mer än hundra år sedan kalciumsulfatgips, för första gången användes som substitut för att fylla ut en bedefekt (20). En av de främsta fördelarna med kalciumsulfat är dess mycket goda biokompatibilitet. Fram till nyligen har kalciumsulfat tillverkats i form av förformade block eller tabletter som använts för att fylla den defekt som ska åtgärdas. De två viktigaste karakteristika för de förformade kalciumsulfatprodukterna är dålig mekanisk styrka samt snabb resorberbarhet. Beroende på den dåliga styrkan ska dessa produkter i princip inte utsättas för någon egentlig belastning utan endast ses som utfyllnadsmaterial av defekter. Dessa produkter är konduktiva men har



**Figur 1b.**  
Röntgen direkt efter operation varvid ledytan reponerats och frakturen fixerats med konventionell metall i kombination med cirka 6 ml kalciumfosfatcement som injicerats för att fylla ut den subchondrala bendefekten. Patienten tilläts fri belastning två veckor efter operationen.



**Figur 1c.**  
Sex månader senare har frakturen oförändrat läge och förefaller vara läkt. Någon synbar resorption av den insatta kalciumfosfatcementen har ännu inte skett.

ingen beninducerande förmåga. När kalcium-sulfat används för utfyllnad av subchondrala defekter vid metafysära frakturer, kan den snabba resorberbarheten utgöra ett problem. Om nybildningen av ben är långsammare än resorptionen av materialet, finns det risk för att det ånyo bildas en defekt i benet (21).

Nyligen presenterades injicerbara kalcium-sulfatprodukter vilka kan användas på samma sätt som de ovan beskrivna injicerbara kalciumfosfaterna. Den mekaniska styrkan i dessa kalcium-sulfatkompositioner anges som betydligt bättre än för motsvarande förtillverkade block och granulae men ändå betydligt sämre än för de injicerbara kalciumfosfatcementerna (22).

#### **Bioglass**

Dessa består av kalcium, fosfor och silikat. Genom att variera proportionerna av de olika

beståndsdelarna kan man få produkter som är alltifrån snabbt resorberbara till permanenta icke-resorberbara kompositioner. Bioglass är framförallt osteokonduktivt, men i vissa kompositioner har man även diskuterat en viss inducerande förmåga (23, 24).

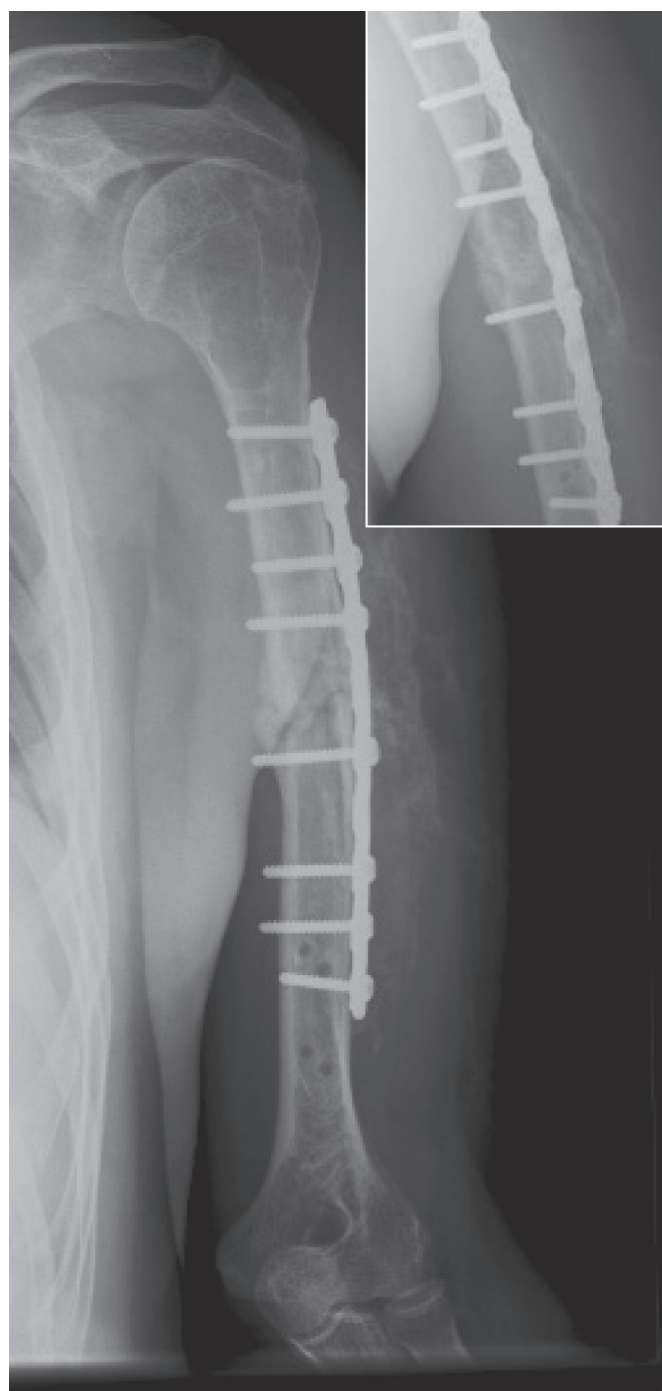
#### **Osteoinduktiva bensubstitut**

##### **Demineraliserad benmatrix (DBM)**

Sedan början av 90-talet har DBM använts för att inducera ben i situationer med svårläkta frakturer eller bendefekter. Den inducerande funktionen kommer från det stora antal inducerande proteiner som finns i den organiska delen av benvävnad. Det anses till och med att frisättandet av dessa tillväxtfaktorer förstärks efter demineraliseringen (25). Materialet framställs i huvudsak genom demineralise-



**Figur 2a.**  
Humeruspseudartros hos patient som initialt behandlades icke-operativt efter fraktur i samband med trafikolycka. På grund av utebliven läkning utfördes operation med märgspik. Mer än ett år senare är frakturen fortfarande inte läkt. Patienten har smärtor och instabilitetskänsla. Radiologiskt non-union.



**Figur 2b.**  
Fyra månader efter reoperation med metallplatta samt inläggande av rh-BMP-7 uppvisar patienten god läkning av pseudartrosen men dessutom benbildning i omkringliggande muskulatur (lilla bilden) vilket möjligen orsakats av bristande inneslutning av den beninducerande produkten till själva pseudartosområdet.

---

ring av kortikalt ben varefter det går igenom en rigorös process för att minska risken för infektion samt reducera det immunologiska svaret. På grund av demineraliseringen har dessa material ingen strukturell styrka. Genom att den trabekulära strukturen finns kvar i benvävnaden fungerar dessa material osteokonduktivt. Innehållet av tillväxtproteiner gör att dessa produkter anses ha en mer uttalad inducerande funktion än till exempel allograft (26).

#### **Benmorfogenetiskt protein (BMP)**

Denna grupp av tillväxtfaktorer består för närvarande av närmare ett 40-tal strukturellt olika undergrupper. Dessa små stabila proteiner har effekt i ett flertal olika vävnader, varför benämningen BMP delvis är missvisande även om dess förekomst första gången beskrevs i demineraliserad benvävnad (27). Flera av dessa proteiner har en betydande roll vid bennybildningen i samband med normal frakturläkning. Av de olika BMP är det framför allt BMP-2 och BMP-7 som har tilldragit sig stort intresse som bensubstitut för att inducera nytt ben. De exakta verkningsmekanismerna är inte helt kända, men totalt sett verkar dessa tillväxtfaktorer genom att rekrytera mesenkymala stamceller varefter dessa stimuleras till proliferation och differentiering mot att bli benbildande celler. Redan tidigt i läkningsförloppet rekryteras primitiva mesenkymala stamceller genom BMP-2 och -4, medan BMP-7 anses komma in något senare i läkningskaskaden. För närvarande finns rekombinant BMP-2 och BMP-7 i form av produkter godkända för behandling av vissa svårläkta frakturer. Genom att tillföra en tillväxtfaktor som BMP-2 eller BMP-7 i hög dos hoppas man kunna stimulera bennybildningen. För båda dessa produkter appliceras den syntetiska tillväxtfaktorn med en bärare grundad på bovint kollagen. Under de senaste åren har ett antal kliniska studier på såväl öppna tibiafrakturer, pseudartrosor samt en del andra indikationer visat att både BMP-2 och BMP-7 har en läkningsstimulerande effekt i paritet med eller bättre än bra autologt ben (28, 29) (Figur 2 a–b).

#### **Övriga tillväxtfaktorer**

Förutom olika BMP finns det ett antal andra tillväxtfaktorer med känd eller åtminstone sannolik beninducerande förmåga. Till dessa räknas TGF (transforming growth factor), PDGF (platelet derived growth factor), IGF (insulin-like growth factor) och FGF (fibro-

blast growth factor). Den exakta funktionen för dessa faktorer i benbildningen är inte känd, men för till exempel PDGF verkar det som om just denna tillväxtfaktor fungerar kemotaktiskt samt dessutom starkt angiogenetiskt, två faktorer som båda är av grundläggande betydelse för en framgångsrik benläkningsprocess.

#### **Framtiden**

Syntetiska bensubstitut med en mekanisk styrka eller en beninducerande effekt i nivå med bättre än bra autologt ben finns redan nu tillgängliga som kommersiella produkter. Det som till stor del håller tillbaka användandet är dels den starka traditionen att använda autograft, dels den snabba delvis svåröverskådliga utvecklingen av nya produkter samt inte minst det ganska höga pris som de nya syntetiska benersättningsmedlen än så länge betingar. I takt med att kunskapen om dessa produkter ökar samtidigt som prisbilden i takt med ökad konkurrens sannolikt blir mer modest, är det mycket sannolikt att användningen kommer att öka mycket snabbt under de kommande åren.

Det är knappast en speciellt vågad förutsägelse att påstå att vi inom en snar framtid mer eller mindre kommer att upphöra med konventionell bentransplantation för att i stället nyttja väl fungerande syntetiska bensubstitut. Den snabba utvecklingen kommer att ställa stora krav på de som är verksamma inom klinisk forskning så att produktutvecklingen åtföljs av bra studier för att värdera effekten hos dessa produkter samt för att identifiera lämpliga indikationer.

**Prof. Sune Larsson**

[sune.larsson@akademiska.se](mailto:sune.larsson@akademiska.se)

**MD Per Berg**

[per.berg@akademiska.se](mailto:per.berg@akademiska.se)

**Kliniken för ortopedi och traumatologi**

**Akademiska sjukhuset**

**SE-75 185 Uppsala**

**Sverige**

---

## Referenser

1. Albee F, Morrison H. Studies in bone growth. *Annals of Surg* 1920; 71: 32-38.
2. Bucholz RW, Carlton A, Holmes R. Interporous hydroxyapatite as a bone graft substitute in tibial plateau fractures. *Clin Orthop* 1989; 240: 53-62
3. Brown WE, Chow LC. Dental restorative cement pastes. 1985; US patent no 4518430.
4. Constanztz BR, Ison IC, Fulmer MT et al. Skeletal repair by in situ formation of the mineral phase of bone. *Science* 1995; 267: 1796-9.
5. Mattsson P, Larsson S. Augmentation of femoral neck fracture fixation with resorbable cement (Norian SRS) and its effect on early postoperative stability measured with RSA. *Scand J Surg* 2003; 92: 215-219.
6. Mattsson P, Alberts A, Dahlberg G, Hyldahl H-C, Sohlman M, Larsson S. Resorbable cement for augmentation of internally fixed unstable trochanteric fractures. A prospective, randomised multicentre study. *J Bone Joint Surg* 2005;87(9):1203-09.
7. Mattsson P, Larsson S. Unstable trochanteric fractures augmented with calcium phosphate cement. A prospective randomized study using radiostereometry to measure fracture stability. *Scand J Surg* 2004; 95: 223-228.
8. Goodman SB, Bauer TW, Carter D et al. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. Laboratory and initial clinical results. *Clin Orthop* 1998; (348): 42-50.
9. Keating JF, Hajducka CL, Harper J. Minimal internal fixation and calcium-phosphate cement in the treatment of fractures of the tibial plateau. *J Bone Joint Surg* 2003; 85-B(1):68-73.
10. Lobenhoffer P, Gerich T, Witte F, Tscherne H. Use of an injectable calcium phosphate bone cement in the treatment of tibial plateau fractures: a prospective study of twenty-six cases with twenty-month mean follow-up. *J Orthop Trauma* 2002; 16(3): 143-149.
11. Larsson S, Berg P, Sagerfors M. Augmentation of tibial plateau fractures with calcium phosphate cement. A Randomized study using radiostereometry. *Trans Orthop Trauma Soc Annual meeting Hollywood FL, 2004.*
12. Cassidy C, Jupiter J, Cohen M et al. Norian SRS cement compared with conventional fixation in distal radial fractures. *J Bone Joint Surg* 2003;85-A(11):2127-37.
13. Kopylov P, Runnqvist K, Jonsson K, Aspenberg P. Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radius fractures. A randomized study in 40 patients. *Acta Orthop Scand* 1999; 70(1): 1-5.
14. Sanchez-Sotelo J, Munuera L, Madero R. Treatment of fractures of the distal radius with a remodelable bone cement. *J Bone Joint Surg* 2000;82-B(6):856-863.
15. Robinson CM, Page RS. Severely impacted valgus proximal humeral fractures. *J Bone Joint Surg* 2004 Sep;86-A Suppl 1:143-155.
16. Schildhauer TA, Bauer TW, Josten C, Muhr G. Open reduction and augmentation of internal fixation with an injectable skeletal cement for the treatment of complex calcaneal fractures. *J Orthop Trauma* 2000; 14(5): 309-317.
17. Thordarson DB, Bollinger M. SRS cancellous bone cement augmentation of calcaneal fracture fixation. *Foot Ankle Int* 2005; 26(5):347-352.
18. Frankenburg EP, Goldstein SA, Bauer TW, Harris SA, Poser RD. Biomechanical and histological evaluation of a calcium phosphate cement. *J Bone Joint Surg* 1998; 80(8): 1112-24.
19. Larsson S, Mattsson P, Bauer TW. Resorbable bone cement for augmentation of internally fixed hip fractures. *Ann Chir et Gyn* 1999; 88(3): 205-213.
20. Dreesmann H. Knochenplombierung bei Hohlenforigen Defekten des Knochens. *Beitr Klin Chir* 1892; 9: 804-810.
21. Watson JT. The use of an injectable bone graft substitute in tibial metaphyseal fractures. *Orthopedics* 2004; 27(1):103-107.
22. Kelly CM, Wilkins RM. Treatment of benign bone lesions with an injectable calcium sulphate-based bone graft substitute. *Orthopedics* 2004; 27(1):131-135.
23. Tamura J, Kawanabe K, Yamamuro T et al. Bioactive bone cement: The effect of amounts of glass powder and histologic changes with time. *J Biomed Mat Res* 1995; 29: 551-559.
24. Ono K, Yamamuro T, Nakamura T et al. Apatite-wollastonite containing glass ceramic-fibrin mixture as a bone defect filler. *J Biomed Mat Res* 1988; 22: 869-885.
25. Urist MR, DeLange RJ, Finerman GA. Bone cell differentiation and growth factors. *Science* 1983; 220: 680-686.
26. Blum B, Moseley J, Miller et al. Measurement of Bone Morphogenetic proteins and other growth factors in demineralised bone matrix. *Orthopedics* 2004;27(1):161-165.
27. Urist MR. Bone formation by autoinduction. *Science* 1965; 150(698): 893-899.
28. Friedlaender G, Perry CR, Cole JD et al. Osteogenic protein-1 (Bone Morphogenetic Protein-7) in the treatment of tibial non-unions. *J Bone Joint Surg* 2001; 83-1 (suppl): S151-158.
29. Govender S, Csimma C, Genant HK et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures. *J Bone Joint Surg* 2002; 84-A: 2123-34.