

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

5. Otten RA, Smith DK, Adams DR et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (Human Immunodeficiency Virus type 2). *J Virol* 2000;74:9771-5.
6. Connor EM, Sperling RS, Belber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-80.
7. Katzenstein TL, Dickmeiss E, Aladdin H et al. Manglende udvikling af hiv-infektion efter transfusion med hiv-kontamineret blod og efterfølgende antiviral forebyggelse. *Ugeskr Læger* 2001;163:2635-7.
8. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA et al. A case-control study of HIV-seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997;337:1485-90.
9. Sundhedsstyrelsen. Vejledning for brugen af antiviral kemoprofylakse mod hiv-smitte efter erhvervsbetinget eksposition. København: Sundhedsstyrelsen, 1998.
10. Post exposure profylakse mod HIV-infektion efter seksuel eksposition. København: Dansk Selskab for Infektionsmedicin, 1999.
11. Madsen KM, Gerstoft J, Kvinesdal BB et al. Anvendelse af antiretroviral kemoprofylakse efter erhvervsbetinget eksposition for hiv. *Ugeskr Læger* 1999;161:6619-21.
12. Kahn JO, Martin JN, Roland ME et al. Feasibility of Postexposure Prophylaxis (PEP) against Human Immunodeficiency Virus Infection after sexual or injection drug use exposure: The San Fransisco PEP Study. *J Infect Dis* 2001;183:707-14.
13. Katz MH, Gerberding JL. The care of persons with recent sexual exposure to HIV. *Ann Intern Med* 1998;128:306-12.
14. Smith E. Status over HIV/AIDS-situationen i Danmark ved udgangen af 1995. *Ugeskr Læger* 1996;159:585-90.
15. Fuglsang T, Fouchard JR, Ege PP. Udbredelsen af hiv og hepatitis B og C blandt københavnske stofmisbrugere. *Ugeskr Læger* 2000;162:3860-4.
16. Fitch KM, Alvarez LP, Medina RDA et al. Occupational transmission of HIV in health care workers. *Eur J Public Health* 1995;5:175-86.
17. Puro V. Post-exposure prophylaxis for HIV-infection. *Lancet* 2000;355:1556-7.
18. Wang SA, Panlilio AL, Doi PA et al. Experience of health care workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV postexposure prophylaxis registry. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000;21:780-5.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after hiv exposure – worldwide, 1997-2000. *JAMA* 2001;285:402-3.

Klinisk anvendelse af knoglesubstitutter inden for ortopædkirurgi

Status og fremtidige muligheder

Martin C. Lind, Thomas Bo Jensen, Malene Laursen, Søren Overgaard, Kjeld Søballe & Cody E. Bünger

Resumé

Knogletransplantation i form af autolog eller allogen knoglegraft er essentielle procedurer inden for en række ortopædkirurgiske indgreb, hvor der er knogletab eller ved stivgørende indgreb. Der er over det seneste årti sket en øgning af anvendelsen af knoglegraft specielt inden for rykirurgi og revisionsalloplastikker. Anvendelse af knoglegraft medfører dog ikke altid den tilsigtede knogledannelse, og patienterne har ofte gener fra graftdonorstedet. Bioteknologisk forskning har derfor gennem de seneste to årtier arbejdet på at finde erstatninger for knoglegraft. Disse knoglesubstitutter bygger typisk på kalciumbaserede keramikker, vækstfaktorer, knogledannende celler eller kombinationer af disse. Nogle er allerede kommercielt tilgængelige, men mange flere forventes at blive markedsført i de kommende år. Denne oversigt vil gennemgå forskellige typer af knoglesubstitutter og give en status over de nuværende kliniske erfaringer med brugen af knoglesubstitutter inden for ortopædkirurgi.

Anvendelse af knoglegraft er essentiel ved adskillige ortopædkirurgiske indgreb både inden for frakturbehandling og ved rekonstruktive indgreb, hvor der er knogletab eller behov for knoglenydannelse, såsom stivgørende ryoperationer. Man

anvender to typer af knoglegraft, nemlig autolog knoglegraft eller allogen knoglegraft (bankknogle). Disse har forskellige fordele og ulemper, således har man med autolog knoglegraft bedre mulighed for at stimulere knogledannelse og indvækst end med allogen knoglegraft. Dette skyldes intakte vækstfaktorer i knoglematrix, delvis overlevelse af celler i graften, og at en autolog graft ikke udløser immunologiske reaktioner. Anvendelse af autolog knoglegraft har dog flere ulemper, idet den mængde, som kan udtages, ofte er begrænset, og udtagelse af graft er forbundet med en betydelig incidens af fokal morbiditet, således at 30-40% har gener fra donorstedet i form af smerter og dysæstesi seks måneder postoperativt [1] (**Tabel 1**). Ved anvendelse af allogen knoglegraft er risiko for viral smitte, bakteriel kontaminering, immunreaktioner og reduceret knoglehelingsrespons de væsentligste problemer. Til gengæld kan allogen knoglegraft fremskaffes i næsten ubegrænsede mængder.

På grund af de ovennævnte problemer ved anvendelse af konventionelle knoglegrafttyper har der over de seneste to årtier været udført en stadigt stigende forskningaktivitet for at udvikle erstatninger for knoglegraft til mennesker. Disse nye knoglesubstitutter er primært baseret på calciumforbin-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Auto- og allogen knoglegraft (fordele og ulemper).

	Autograft	Allograft
Fordele	Intakte bioaktive stoffer Overlevelse af knogleceller Osteokonduktivitet Ingen immunreaktivitet Ingen smitteproblematik	Adgang til store mængder Osteokonduktivitet Ingen donorstedgener
Ulemper	Begrænset mængde Donorstedgener fra hoftekam Ikke altid sufficient stimulering af knogledannelse	Immunreaktivitet Bakteriel og viral smitteproblematik Dårligere knogledannelsesevne end autograft

dels, som efterligner det naturlige knoglemineral hydroxyapatit (HA). Men også nyere knoglesubstitutter, der er baseret på vækstfaktorer, stamceller og genterapi, er under udvikling.

Der er defineret tre typer egenskaber, som et optimalt knoglesubstitut skal besidde (Tabel 2). For at fremstille knoglesubstitutter med alle disse egenskaber er det ofte nødvendigt at konstruere kompositmaterialer, som f.eks. kan bestå af vækstfaktorer, celler og en matrix af mineral. I denne oversigt gennemgås de eksisterende typer af knoglesubstitutter og de kliniske anvendelsesmuligheder og erfaringer. Mulige fremtidige typer af knoglesubstitutter vil kort blive gennemgået (Tabel 3).

Kalciumfosfatknoglesubstitut

Biologisk hydroxyapatit

HA er det naturligt forekommende knoglemineral og har den kemiske formel $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Koraldriveret HA produceres fra koralarter, som naturligt har en porøstørrelse på 200-500 μm , hvilket svarer til porøsiteten af trabekulær knogle. HA er sammen med den porøse struktur biologisk osteokonduktivt. Porøst HA's mekaniske egenskaber tåler ikke direkte vægtbelastning. Der findes talrige kliniske rapporter om anvendelsen af koral-HA-produkter. Inden for ortopædkirurgi har koral-HA været anvendt til fyldning af metafysære defekter [2], som supplement til osteosyntese ved Colles frakturer [3] og som graft ved anterior cervikal dese med metalimplantat [4]. Disse studier var ukontrollerede retrospektive serier. Også syntetiske HA-produkter er i dag tilgængelige, men der er ingen publicerede studier om disse.

Tabel 2. Grundmekanismer ved stimulation af knogledannelse.

Egenskab/mekanisme	Definition	Materiale med denne egenskab
Knogleinduktion	Knoglenydannelse uden for knoglevæv	Knoglestamceller Vækstfaktorer af <i>bone morphogenetic protein</i> -familien Autolog knoglegraft Demineraliseret knoglematrix
Knoglekonduktion	Evne til at lede knogledannelse i en defineret struktur	Porøse strukturer Knoglemineral Allogen knoglegraft Autolog knoglegraft
Osteogenese	Acceleration af naturlige helings- og knogledannelsesprocesser	Forskellige vækstfaktorer Knoglestamceller Autolog knoglegraft

Forkortelser

BCP	Bifasisk kalciumfosfatkeramik
BMP	<i>Bone morphogenetic protein</i>
DBM	<i>Demineralised bone matrix</i>
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
HA	Hydroxyapatit
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
OP-1	<i>Osteogenic protein 1 (BMP-7)</i>
PDGF	<i>Platelet derived growth factor</i>
rhBMP-2	<i>Recombinant human bone morphogenetic protein 2</i>
TCP	Tri-kalciumfosfat
TGF- β	<i>Transforming growth factor beta</i>

Tri-kalciumfosfat

Tri-kalciumfosfat (TCP) er som HA et kalciumfosfat med formelen $(\text{Ca}_3[\text{PO}_4]_2)$. TCP resorberes i modsætning til HA hurtigt in vivo (få måneder). TCP anvendes både som rent materiale, som komponent i kalciumfosfatcement eller i kombination med andre kalciumfosfater. Ligesom porøs HA virker TCP osteokonduktivt. Til anvendelse som knoglesubstitut fås TCP typisk som et porøs produkt, som findes både som granulater og i blokke.

TCP har med succes været anvendt til udfyldning af knoglededefekter efter fjernelse af knoglecyster efter op til syv års opfølgning [5]. TCP har inden for ryggkirurgi været anvendt som granulater opblandet med autograft ved behov for deser på flere niveauer, samt som fuldstændig erstatning af autograft ved anvendelse af større blokke af porøs TCP. Anvendelse af TCP gav samme kliniske resultater som anvendelse af konventionel knoglegraft [6].

Bifasiske kalciumfosfatkeramikker (BCP), som består af både HA og TCP, er for nylig blevet udviklet. De kliniske erfaringer med disse nye bifasiske keramiske knoglesubstitutter er begrænsede, og der findes endnu ikke publicerede resultater.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Oversigt over udvalg af tilgængelige knogle-substitutter med angivelse af substituttype, produkt-navn, kemisk indhold og producent.

Materiale	Navn	Kemisk indhold	Producent
Tri-kalciumfosfat	Vitoss	α TCP	Orthovita
	ChronOS	α TCP	Mathys
	Biobase	α TCP	Biovision
Biologisk hydroxyapatit (HA)	Interpore proosteon	Koralkalcium-karbonat – HA	Interpore
	Endobon	Bovint HA	Merck/Biomet
Syntetisk HA	PermaOS	HA	Mathys
Bifasiske keramikker	Triosite	60% HA, 40% TCP	Zimmer
	BCP	60% HA, 40% TCP	Bioland
Kalciumfosfat Cement	Norian SRS	α TCP + MCPM kalciumkarbonat	Norian
	Biocement D	α TCP + pHA kalciumkarbonat	Merck/Biomet
Vækstfaktorer	Novos	OP-1 + bovin kollagen	Stryker
	InFuse	BMP-2 + bovin kollagen	Sofamor-Danek
	FGF		Orquest
Andre	Collagraft	HA + kollagen	Zimmer
	Healos	HA + kollagen	Orquest
	Osteoset	Kalciumsulfat	Wright
	Bioglass	Silikat-HA	US Biomaterials
	Grafton	DBM	Osteotech
	Colloss	Proteinekstrakt fra bovin knogle	Ossacur

Vækstfaktorbaserede knoglesubstitutter

En lang række vækstfaktorer kan isoleres fra knogler, af hvilke *bone morphogenetic protein* (BMP), *transforming growth factor* (TGF), *insulin-like growth factor* (IGF), *platelet derived growth factor* (PDGF) og *fibroblast growth factor* (FGF) er de bedst undersøgte. Vækstfaktorers betydning for knoglevækst, frakturheling og remodelering er velkendt [7] (**Fig. 1**).

I et nyere klinisk studie med 450 patienter anvendtes *recombinant human bone morphogenetic protein 2* (rhBMP-2) i åbne tibiafrakturer i to forskellige koncentrationer i kombination med en kollagen bærermatrix og blev testet over for isoleret marvsømning. Efter fire måneder var 60% af frakturerne radiologisk helede ved BMP-2-behandling og kun 30% ved marvsømning alene [8]. I et større, klinisk randomiseret studie har man endvidere vist, at BMP-2 kombineret med kollagen (InFuse bone substitute, Sofamor Danek) kan inducere spinalfusion ved lumbal spondylodesekirurgi på niveau med autograft [9]. Et andet BMP-produkt, RhBMP-7 (*osteogenic protein 1* [OP-1]) (Osigraft, Stryker Biotech) har været anvendt med en kollagen-carrier i en række eksperimentelle og nu kliniske forsøg. I et randomiseret prospektivt studie anvendtes OP-1 i tibia-pseudartroser med autograft som kontrol ved i alt

124 frakturer, som alle blev behandlet med marvsømsosteosyntese. OP-1 viste sig at være lige så effektivt som autograft og er nu godkendt i EU og USA til klinisk brug til behandling af pseudartroser [10]. Der findes ingen studier, hvor man sammenligner effekten af BMP-2 og BMP-7. Ud over at øge knogledannelse, er OP-1 påvist at kunne stimulere resorption af knoglegraft [11].

Trombocytter indeholder flere vækstfaktorer. Ved at opkoncentrere trombocytterne fra autologt blod dannes en gele af trombocytberiget plasma, som er vist at kunne stimulere knogleheling i kombination med allogen knoglegraft [12].

Andre typer af knoglesubstitutter

Kalciumsulfat

Gips, kalciumsulfat, er første gang beskrevet anvendt til behandling af knogledefekter i 1892 [13]. Siden er det kun sporadisk anvendt indtil markedsføring (af Osteoset, Wright Medical) i 1990'erne. Osteoset er et højkrystallgips. De mekaniske egenskaber af Osteoset tåler ikke vægtbæring. I forhold til HA-baserede materialer resorberes Osteoset væsentlig hurtigere, hvilket biologisk kan være et problem, såfremt knoglehelingen ikke er tilstrækkelig hurtig. Der er publiceret få kliniske opgørelser af Osteoset med anvendelse af materialet i forbindelse med behandling af blandt andet knoglecyster. *Mirzayan et al* beskrev en serie på 13 patienter, hvor knogledefekter med forskellig lokalisering blev behandlet med Osteoset. Alle defekter helede, bedømt ved almindelige røntgenoptagelser [14]. Imidlertid har man i et klinisk, prospektivt, randomiseret studium ikke kunnet påvise effekt af Osteoset i forhold til ingen graft-materiale i tibiadefekter opstået efter udtagning af patellasene-graft ved korsbåndrekonstruktion [15].

Kalciumfosfatbaserede knoglesubstitutter kan anvendes til udfyldning af ubelastede knogledefekter.

Kalciumfosfatcementtyper kan anvendes til understøttelse af visse lednære frakturer.

Vækstfaktorbaserede knoglesubstitutter har vist lovende resultater ved spinal desekirurgi og frakturbehandling.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

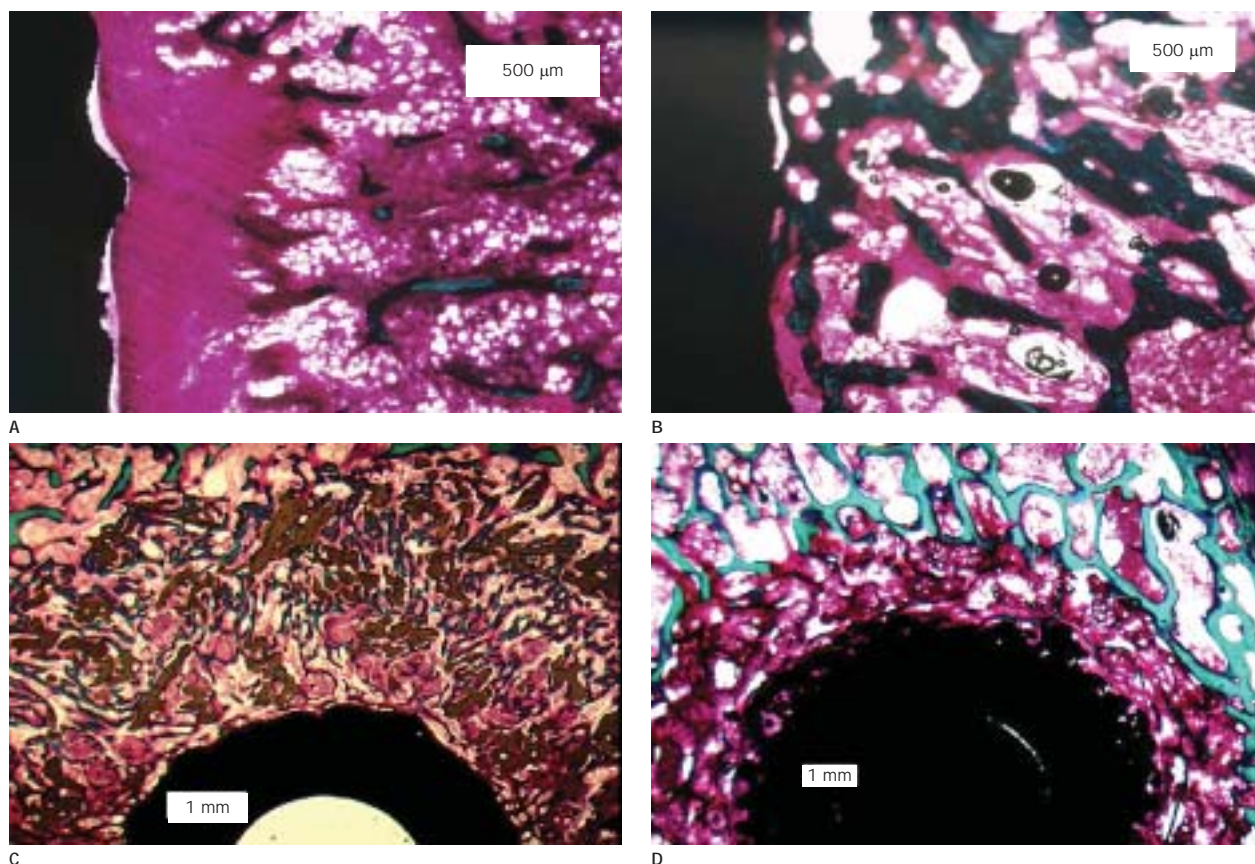


Fig. 1. Stimulering af knogledannelse med forskellige knoglegraftsubstitutter omkring et titaniumimplantat med et 2 mm mellemrum ud til knoglevæv. Helingstid 4-6 uger hos forsøgsdyr. Knoglevæv er grønligt, bindevæv/marvæv er rødligt. HA-substituttet er brunligt og implantater er sorte. A. Kontrolsituation uden knoglesubstituttet. Her ses meget sparsom heling. B. Stimulering med vækstfaktorproduktet Novus, som består af vækstfaktoren OP-1 kombineret med kollagentype 1. Her ses massiv knogledannelse. C. Stimulering med keramisk knoglesubstituttet Proosteon 500, som er et biologisk derivateret hydroxyapatitprodukt. D. Stimulering med autologe vækstfaktorer, et produkt, der består af autologt blodpladekoncentrat.

Bioglasceramikker

Visse glaskeramikker (siliciumoxidholdige keramikker) har vist sig at være biokompatible over for knoglevæv. Glaskeramik har endvidere gode biomekaniske egenskaber med en kompressionsstyrke, som overstiger kortikal knogles. Disse egenskaber har medført udvikling af flere bioglasbaserede produkter. Således findes solide implantater til erstatning af corpus vertebrae ved tumorresektioner og som knoglefylder efter knoglegraftøst fra crista iliaca. I et studie med implantation af bioglasimplantater i crista iliaca-defekter efter knogleøst blev 93% af 60 patienter smertefrie ved donorstedet efter bioglasimplantation [16].

Collagraft

Collagraft er et kompositprodukt, som består af kalciumfosfat i form af 60% HA og 40% TCP kombineret med bovint kollagen. Ved anvendelse kan man tilblende knoglemarvsaspirat peroperativt. Produktet er undersøgt i en større serie, hvor der i et multicenterstudie inkluderedes 213 patienter med operativt behandlede rørgnoglefrakturer. Collagraft blev testet over for autolog knoglegraft. Man fandt ens

helingsrate og ens kliniske resultater efter 24 måneders opfølgning [17].

Norian Skeletal Repair System

Norian Skeletal Repair System (SRS) er et cementprodukt baseret på kalciumfosfat/kalciumcarbonat, som kan injiceres i knogledefekter og knoglebrud. Cementen hærdner på ti minutter og kan derved bidrage til stabilisering af frakturer. Det størknede produkt har en høj kompressionsstyrke og har desuden osteokonduktive egenskaber. Norian SRS resorberes over 1-2 år under dannelse af nyt knoglevæv. Produktet er velundersøgt klinisk ved ustabile Colles' frakturer, hvor man i bl.a. to randomiserede studier har vist positiv effekt af Norian SRS-injektion, hvad angår frakturstilling, håndledsstyrke og andre kliniske parametre [18, 19]. Præliminære kliniske studier tyder også på, at hoftenære frakturer kan behandles med injektion af Norian SRS, hvilket potentielt kunne minimere omfanget af de osteosynteseindgreb, som anvendes i dag [20].

Demineraliseret knoglematrix

Osteoinduktion, som er evnen til at stimulere knogledannelse

uden for knoglevæv, er en kendt egenskab for demineraliseret knoglematrix (DBM). Ved demineraliseringsprocessen aktiveres og frigøres bioaktive stoffer, som har høj osteoinduktions-evne.

Kommercielle præparationer af DBM findes i pulver- og gelform. Disse produkter har ringe mekaniske egenskaber og kan derfor kun bruges kirurgisk, hvis man har en form for fiksering af produktet. Grafton er et DBM-produkt, hvor der er tilsat en glycerolforbindelse for at få en gelformulering. Et andet DBM-produkt, DBX, er tilsat hyaluronsyre af samme årsag. Trods lovende prækliniske forsøg med DBM har de kliniske erfaringer været varierende [21]. DBM blandet med allograft har været undersøgt over for autograft ved cervikal spondylodese kirurgi, og her fandtes dårligere heling med DBM/allograft [22].

Colloss er et proteinekstrakt fra bovint knoglevæv. Proteinekstraktet indeholder både bioaktive vækstfaktorer og matrixproteiner. Colloss har været undersøgt ved spinal desekirurgi, hvor det stimulerede heling på niveau med autograft [23].

Fremtidige knoglesubstitutter

I de senere år har der været en stigende fokus på muligheden for stamcelletransplantation og genterapi i relation til knoglegrafts substitutter, frakturheling og reparation af vævsdefekter bl.a. på knogler, brusk, menisker og sener.

Stamceller

Stromale knoglemarvsceller er progenitorer for bl.a. skeletale vævskomponenter. Stromale stamceller er let tilgængelige i knoglemarv, hvorfra de kan opformeres og stimuleres til differentiering til knogledannende celler *in vitro*. I eksperimentelle prækliniske studier har man anvendt stromal marvscelletransplantation bl.a. ved rekonstruktion af større knogledefekter lokalt [24]. Dog forestår der fortsat et større arbejde for at optimere procedurene, herunder ideelle *in vitro* ekspansionsforhold, den ideelle struktur og sammensætning af *carrierier* og bestemmelsen af det nødvendige celleantal for regeneration af et bestemt knoglevolumen.

Genterapi

Genterapi er en proces, hvorved et terapeutisk protein syntetiseres fra et DNA-molekyle (gen), som er blevet introduceret i cellerne. I prækliniske studier har man vist mulighed for at overføre gener til knoglevæv, ledbrusk, menisker, muskler og ligamenter. Målet er at producere det ønskede protein i den rigtige mængde og på den rigtige lokalisation. En lang række ortopædkirurgiske lidelser kan potentielt behandles ved hjælp af genterapi.

Dette kan have klinisk relevans i relation til protese-, pseudartrose- og spinal spondylodese kirurgi samt ved behandling af segmentale knogledefekter. I 1999 påviste *Lieberman et al* heling af knogledefekter efter injektion af det adeno-

virusvektorbærende humane BMP-2 gen [25]. Genterapeutiske principper kan således anvendes til stimulation af knogledannelse. Hvorvidt der i fremtiden vil findes fordele ved genterapimedieret knoglestimulation i forhold til andre knoglesubstitutter er uvist.

Konklusion

Som det fremgår af denne oversigt, findes der allerede et større udvalg af knoglegrafts substitutter, som kan erstatte eller supplere almindelig knogletransplantation i forskellige kirurgiske situationer. Langt de fleste af disse nye knoglesubstitutters effektivitet mhp. stimulering af knogledannelse er kun sparsomt belyst i kontrollerende kliniske forsøg. Knoglesubstitutter som porøs TCP, koral-HA og kalciumfosfatcement kan anvendes til fyldning af ubelastede knogledefekter efter tumorfjernelse (2a, evidensniveau). Der findes flere kliniske studier, hvori man støtter en sådan anvendelse. Med hensyn til mekanisk belastet knoglevæv er de eksisterende knoglesubstitutters mekaniske egenskaber endnu ikke gode nok til sikkert at kunne anvendes. Dog er der rimelig klinisk dokumentation for, at visse kalciumfosfatcementtyper kan anvendes til stabilisering af moderat belastede metafysære frakturer (1b, evidensniveau). I nye større kliniske studier har man imidlertid vist lovende resultater med vækstfaktorbaserede knoglesubstitutter inden for spinal desekirurgi og ved åben frakturkirurgi samt ved pseudartroser efter kort opfølgning (1b, evidensniveau). Vi mener derfor, at anvendelse af disse produkter bør foregå som projekter, indtil man i yderligere studier fastslår langtidsresultater og præciserer indikationer. Sikre indikationer for anvendelse af knoglesubstitut er således endnu dårligt definerede. På trods af dette er der både i videnskabelige og kommercielle kredse store forhåbninger til, at disse produkter helt vil kunne erstatte autolog og allogene knogletransplantation. Den hastige udvikling inden for bioteknologisk forskning med udvikling af nye biomaterialer og landvindinger inden for vævsregeneration vil måske i fremtiden skabe helt nye behandlingsmuligheder med regeneration af knoglevæv.

Korrespondance: *Martin C. Lind*, Ortopædisk Forsknings Laboratorium, Århus Kommunehospital, Århus Universitetshospital, Nørrebrogade 44, Bygning 1A, DK-8000 Århus C.

Antaget den 8. maj 2003.

Århus Universitetshospital, Århus Kommunehospital, Ortopædisk Forsknings Laboratorium.

Litteratur

1. Russell JL, Block JE. Surgical harvesting of bone graft from the ilium: point of view. *Med Hypotheses* 2000;55:474-9.
2. Irwin RB, Bernhard M, Biddinger A. Coralline hydroxyapatite as bone substitute in orthopedic oncology. *Am J Orthop* 2001;30:544-50.
3. Wolfe SW, Pike L, Slade JF et al. Augmentation of distal radius fracture fixation with coralline hydroxyapatite bone graft substitute. *J Hand Surg [Am]* 1999;24:816-27.
4. Thalgott JS, Fritts K, Giuffre JM et al. Anterior interbody fusion of the cervical spine with coralline hydroxyapatite. *Spine* 1999;24:1295-9.
5. Altermatt S, Schwobel M, Pochon JP. Operative treatment of solitary bone cysts with tricalcium phosphate ceramic. *Eur J Pediatr Surg* 1992;2:180-2.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

6. Muschik M, Ludwig R, Halbhüner S et al. Beta-tricalcium phosphate as a bone substitute for dorsal spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis: preliminary results of a prospective clinical study. *Eur Spine J* 2001;10 (suppl 2):S178-84.
7. Lind M. Growth factors: possible new clinical tools. *Acta Orthop Scand* 1996;67:407-17.
8. Valentin-Opran A, Wozney J, Csimma C et al. Clinical evaluation of recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Clin Orthop* 2002; 395:110-20.
9. Burkus JK, Transfeldt EE, Kitchel SH et al. Clinical and radiographic outcomes of anterior lumbar interbody fusion using recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Spine* 2002;27:2396-408.
10. Franceschi RT, Wang D, Krebsbach PH et al. Gene therapy for bone formation: in vitro and in vivo osteogenic activity of an adenovirus expressing BMP7. *J Cell Biochem* 2000;78:476-86.
11. Laursen M, Hoy K, Hansen ES et al. Recombinant bone morphogenetic protein-7 as an intracorporeal bone growth stimulator in unstable thoracolumbar burst fractures in humans: preliminary results. *Eur Spine J* 1999;8:485-90.
12. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:638-46.
13. Tay BK, Patel VV, Bradford DS. Calcium sulfate- and calcium phosphate-based bone substitutes. *Orthop Clin North Am* 1999;30:615-23.
14. Mirzayan R, Panossian V, Avedian R et al. The use of calcium sulfate in the treatment of benign bone lesions. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A:355-8.
15. Petruskevicius J, Nielsen S, Kaalund S et al. No effect of osteooset bone graft substitute on bone healing in humans – a prospective randomized double blinded study. *Acta Orthop Scand* 2002;73:575-8.
16. Asano S, Kaneda K, Satoh S et al. Reconstruction of an iliac crest defect with a bioactive ceramic prosthesis. *Eur Spine J* 1994;3:39-44.
17. Chapman MW, Bucholz R, Cornell C. Treatment of acute fractures with a collagen-calcium phosphate graft material. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79:495-502.
18. Sanchez-Sotelo J, Munuera L, Madero R. Treatment of fractures of the distal radius with a remodelable bone cement: a prospective, randomised study using Norian SRS. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82:856-63.
19. Kopylov P, Runnqvist K, Jonsson K et al. Norian SRS versus external fixation in redisplaced distal radial fractures. *Acta Orthop Scand* 1999;70:1-5.
20. Goodman SB, Bauer TW, Carter D et al. Norian SRS cement augmentation in hip fracture treatment. *Clin Orthop* 1998;348:42-50.
21. Maddox E, Zhan M, Mundy GR et al. Optimizing human demineralized bone matrix for clinical application. *Tissue Eng* 2000;6:441-8.
22. An HS, Simpson JM, Glover JM et al. Comparison between allograft plus demineralized bone matrix versus autograft in anterior cervical fusion. *Spine* 1995;20:2211-6.
23. Bertagnoli R. Osteoinductive bone regeneration protein Colloss in spinal fusion. *Eur Spine J* 2002;11:i189.
24. Bianco P, Riminucci M, Gronthos S et al. Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 2001;19:180-92.
25. Lieberman JR, Ghivizzani SC, Evans CH. Gene transfer approaches to the healing of bone and cartilage. *Mol Ther* 2002;6:141-7.

Graviditet og hjertesygdom

Lars Søndergaard, Morten Hedegaard, Niels G. Vejstrup & Peter Bo Hansen

Det skønnes, at 0,8% af alle nyfødte har en medfødt hjertesygdom. Det svarer til, at der i Danmark årligt fødes omkring 500 børn med hjertefejl. De sidste årtiers fremskridt inden for diagnostik og behandling har medført en dramatisk forbedring i overlevelsen blandt denne patientgruppe. Således overlever i dag mere end 80% af patienterne til voksenalderen. Det følger naturligt heraf, at der er et stigende antal unge kvinder, der – trods en medfødt hjertesygdom – når voksenalderen og dermed ofte har et ønske om at stifte familie.

Patienter med kongenit hjertesygdom repræsenterer den største gruppe af gravide med hjertesygdom, og der er tale om en lang række forskellige sygdomme. Hver enkelt af de mange diagnoser har sine specielle problemer i relation til de fysiologiske ændringer, der sker under graviditet. Under det kongenitte speciale ses også visse systemsygdomme som Marfan syndrom og Ehlers-Danlos' syndrom, som ligeledes har en høj risiko for kardiovaskulære komplikationer i forbindelse med graviditet og fødsel. Yderligere er der kvinder med erhvervede hjertesygdomme som for eksempel kardiomyopati og arytmier.

At blive gravid og gennemføre en graviditet kan være en belastning for mange kvinder, og for kvinder med hjertesygdom kan det være forbundet med risiko for både kvinden og barnet. Langt de fleste kvinder med hjertefejl har normal eller

kun lidt øget risiko forbundet med antikonception, graviditet og fødsel. Imidlertid har en mindre gruppe en øget risiko, hvilket kræver omfattende rådgivning og opfølgning på specialafdeling [1].

Antikonception

Når kvinder med hjertesygdom når den kønsmodne alder, er det vigtigt at gennemgå deres hjertesygdom, eventuelle tidligere interventioner og det fremtidige perspektiv – herunder prognose og eventuelt behov for yderligere interventioner – med dem. Valget af antikonception bestemmes af hjertesygdommens karakter og naturhistorie, anden medicinering, ekstrakardiale sygdomme, trombosetendens og patientens ønske. Ofte har patienter med høj risiko ved graviditet også den højeste risiko forbundet med antikonception.

Hormonale kontræceptiva er effektive og uden risiko for de fleste. Der kan anvendes mini-piller, som kun indeholder gestagen eller kombinationsbehandling (p-piller) med gestagen/østrogen (højt eller lavt østrogenindhold). Blandt flere potentielle bivirkninger ved østrogenbehandling kan risikoen for tromboemboliske tilfælde udgøre en kontraindikation ved cyanotisk hjertesygdom, pulmonal hypertension, pulmonale arteriovenøse malformationer, nedsat ventrikelfunktion, dilaterede hjertekamre, atrielle arytmier, arteriel hypertension,