

b.Bone™

MANAGEMENT VON KNOCHENDEFEKTEN



ALLGEMEINE PRINZIPIEN
UND OPERATIONSTECHNIK

GreenBone®
NATURAL BONE HEALING

Die dargestellte Operationstechnik dient lediglich zur Veranschaulichung.
Die jeweils tatsächlich angewandte Technik hängt stets von dem medizinischen Ermessen des Chirurgen ab, der je nach seiner klinischen Erfahrung und den Bedürfnissen des Patienten über die beste Vorgehensweise entscheiden sollte.
Siehe Gebrauchsanweisung für eine vollständige Liste der Indikationen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, und andere wichtige medizinische Informationen.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	4
1.1 Gebrauchsanweisung	5
1.2 Kontraindikationen	5

2. Produktübersicht	6
2.1 Spezifikationen	6
2.2. b.Bone Struktur	7
2.3 Ergebnisse in vitro und in vivo	10
2.4 Klinische Evidenz	11

3. Strukturen und Größen	12
---------------------------------	----

4. Chirurgischer Eingriff	13
4.1 Allgemeine Voraussetzungen	13
4.2 Vorbereitung von b.Bone	14
4.3 Implantation von b.Bone	15
4.4 Überlegungen zum Einsatz von Fixierung	16
4.4.1 Marknagelung	16
4.4.2 Kompressionsplatten	16
4.4.3 Fixateur externe	17
4.5 Postoperatives management	17

5. Quellen	18
-------------------	----

Die Rekonstruktion großer Knochendefekte ist ein Problem im öffentlichen Gesundheitswesen und eine klinische Herausforderung in unterschiedlichen medizinischen Fachgebieten, z. B. Orthopädie, Wirbelsäulenchirurgie, plastische Chirurgie, Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie¹.

Knochendefekte können unter Anderem durch Frakturen, darunter auch Nichtvereinigung der Frakturenden sowie Knochentumoren, Osteonekrose oder Infektionen entstehen^{2,3}.

Knochendefekte stellen in der Gesamtbevölkerung unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache eine bedeutende Ursache für Behinderungen und den Verlust an Lebensqualität dar³.

Insbesondere große Knochendefekte („critical size“) heilen nicht spontan und erfordern einen chirurgischen Eingriff. Daher kommen zum Füllen von Knochendefekten nach traumatischen Verletzungen oder chirurgisch bedingten Knochendefekten häufig Knochentransplantate zum Einsatz².

Zum Füllen solcher Defekte werden autologe, allogene oder synthetische Knochentransplantate verwendet^{4,5}.

Bislang waren autologe Knochentransplantate die bevorzugte Behandlungsoption. Die Menge an geeignetem Knochenmaterial ist jedoch begrenzt und die Entnahme ist mit Schmerzen, erhöhtem Infektionsrisiko, Blutungen, Behinderungen, Nervenschäden und Funktionsverlust verbunden^{6,7}. Daher wurden biologische Alternativen zum besseren Management entwickelt⁷.

Allerdings sollten synthetische Knochentransplantate nach den Prinzipien des sogenannten „Diamant-Konzepts“ verwendet werden, um die Knochenheilungsreaktion und -Ergebnisse in schwierigen klinischen Situationen wie der Pseudoarthrose Röhrenknochen signifikant zu verbessern^{8,9}.

Kurz gesagt, beinhaltet das Konzept die Verwendung einer Plattform/eines Biomaterials, das als Gerüst (Matrix) dient, auf das knochenbildende Zellen aufgebracht werden oder auf das sie unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren (induktiven Molekülen) migrieren können, um die Knochenregeneration zu fördern.

Schließlich spielt die mechanische Stabilität der Knochengewebe sowie des Gerüsts selbst eine entscheidende Rolle, um dem Reparaturbereich die notwendige Stabilität zu verleihen.

Bei **b.Bone** handelt es sich um einen synthetischen Knochenersatz aus Keramik, ungesintert, gewonnen durch biomorphe Transformation aus Rattan.

b.Bone wird in unterschiedlichen Formen angeboten (Hohlzylinder, Block, Keil und Granulat). **b.Bone** wird langsam in vivo resorbiert und durch im Heilungsverlauf neu gebildeten Knochen ersetzt.

Die Architektur des Rattanholzes enthält Xylemtransportkanäle, die Flüssigkeit auf natürliche Weise nach oben und unten transportieren, entsprechend der Art und Weise, wie Blutgefäße durch Knochen verlaufen (Abb.1 a, 1b).

b.Bone besteht aus Hydroxylapatit und Betatricalciumphosphat in einer einzigartigen, stark vernetzten und hierarchisch organisierten porösen 3D-Struktur, um die hierarchische Architektur und Morphologie natürlicher menschlicher Knochen nachzubilden^{10,11}.

Die biomimetische und bioaktive Struktur von **b.Bone** ist ein Treiber für die Knochenneubildung und den Knochenumbau.

b.Bone ermöglicht die Zellinfiltration und Vaskularisation im gesamten Transplantatmaterial zur Knochenheilung mit verbesserter Resorption und Biodegradation^{12,13,14}.

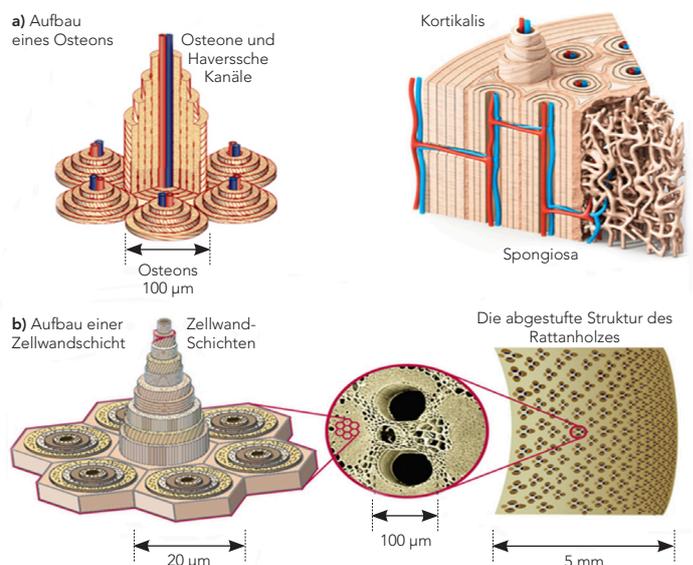


Fig. 1 a, b: Struktur von menschlichem Knochen- und Rattanholz

1.1 Anwendungsgebiete

b.Bone Knochenersatz ist zur Verwendung als Knochentransplantat bei Knochendefekten oder -hohlräumen bestimmt, die nicht wesentlich für die Stabilität der Knochenstruktur sind.

b.Bone Knochenersatz ist zur Behandlung chirurgisch bedingter Knochendefekte oder von Knochendefekten nach traumatischer Verletzung des Knochens bestimmt.

b.Bone Knochenersatz ist zur Implantation bei Knochendefekten oder -hohlräumen in den Extremitäten sowie im Becken bestimmt.

1.2 Kontraindikationen

b.Bone ist ausschließlich zur Verwendung entsprechend dem angegebenen Zweck vorgesehen. Verwenden Sie **b.Bone** nicht bei Vorliegen einer Kontraindikation.

Die Verwendung von **b.Bone** ist in den folgenden Fällen nicht angezeigt:

- Akute und chronische Infektionen im Operationsgebiet, den Knochen oder die Weichteile betreffen
- Bösartige Knochentumoren
- Begleitende systemische Infektionskrankheiten
- Entzündliche systemische Erkrankungen
- Begleitende myeloproliferative Erkrankungen
- Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva
- Aktive Autoimmunerkrankung
- Bekannte oder vermutete Allergie oder Überempfindlichkeit gegen die **b.Bone** Komponenten
- Störung des Kalziumstoffwechsels (d. h. Hyperkalzämie)
- Bekannte Hyperthyreose oder autonome Schilddrüse Adenom
- Schwere, schlecht eingestellter Diabetes (Diabetes mellitus) mit gestörter Wundheilungstendenzen
- Bekannte schwere Osteoporose.

b.Bone ist als Knochenersatz bei Erwachsenen vorgesehen. Seine Wirkung bei Kindern und schwangeren oder stillenden Frauen ist nicht nachgewiesen.

2. PRODUKTÜBERSICHT

2.1 Spezifikationen

b.Bone bestehen aus Hydroxylapatit und Beta-Tricalciumphosphat in einer einzigartigen, stark vernetzten und porösen 3D-Struktur, die die hierarchische Architektur und Morphologie des natürlichen menschlichen Knochens nachahmt.

Phasen-und chemische Zusammensetzung

Hydroxylapatit (HA) = 85 %

Beta-Tricalciumphosphat (β -TCP) = 15%

Ca/P= 1,60

Vorhandensein von Magnesium (Mg^{2+}), Strontium (Sr^{2+}), und Carbonat (CO_3^{2-}) Ionen

Porosität

b.Bone ist hochporös und weist eine Gesamtporosität von ≥ 45 Vol % auf.
Die Porositätsbewertung ergab das Vorhandensein von Mikro- und Makroporosität.
Porenverteilung: Makroporen (>10 Mikrometer) $> 30\%$
Mikroporen (<10 Mikrometer) $> 30\%$.



2. PRODUKTÜBERSICHT

2.2. b.Bone Struktur

Ein neuartiger mehrstufiger Prozess verwandelt die nativen pflanzlichen Strukturen in **b.Bone**, das die ursprüngliche 3D-Morphologie und hierarchische Architektur des Rattanholzes nachahmt.

Dank dieser patentierten Technologie, einem Verfahren in Wasser und bei niedrigen Temperaturen, weist die Knochenkristallstruktur submikrometrischen Abmessungen auf, die denen in natürlichem Knochen sehr ähnlich sind, was die Hydroxylapatitkristalle bioaktiver und resorbierbarer macht^{13,15} (Abb.2a, 2b).

Im Vergleich zu anderen synthetischen Materialien auf dem Markt weist **b.Bone** auch eine andere Porosität in Bezug auf Porenform und-ausrichtung auf¹⁶ (Abb.3a, 3b).

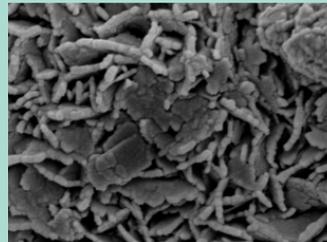


Abb. 2a: Abmessungen HA-Kristalle, b.Bone 100–300nm

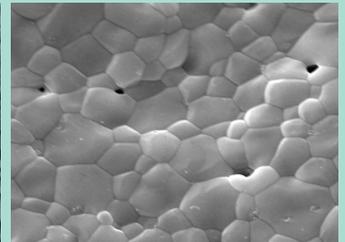


Abb. 2b: HA-Kristalle eines gesinterten Konkurrenzprodukts

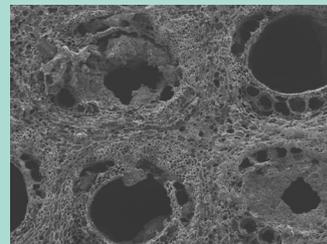


Abb. 3a: Hierarchische Porosität von b.Bone

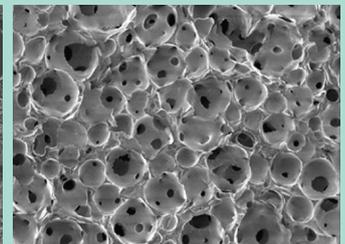


Abb. 3b: Porosität eines Knochenersatzes eines Konkurrenzprodukts

b.Bone ist hochporös und weist eine Gesamtporosität von ≥ 45 Vol.-% auf. Die Porositätsbewertung ergab das Vorhandensein von Mikro- und Makroporosität¹³ (Abb.4, 5).

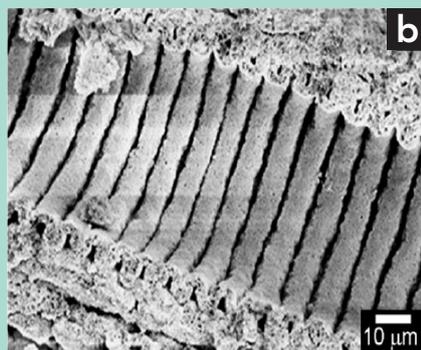
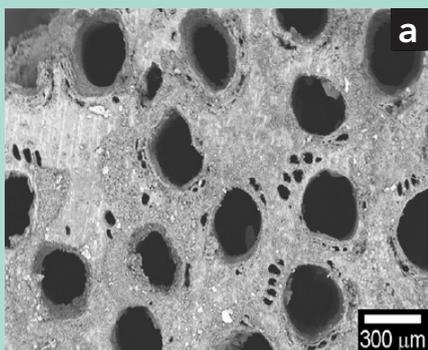


Abb. 4: a) Ansicht der Oberseite des Scaffolds mit makroskopischen Längskanälen
b) Ansicht des Querschnitts mit interkonnektierenden Kanälchen.

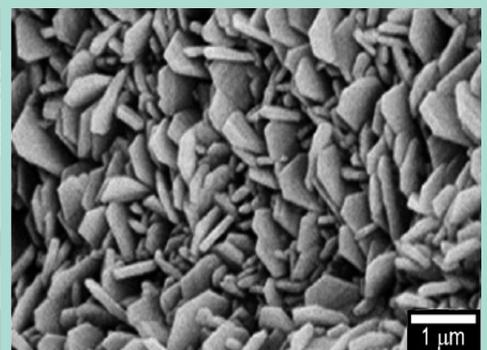


Abb. 5: Bild der lamellären Struktur der HA in starker Vergrößerung.

2. PRODUKTÜBERSICHT

Die **b.Bone**-Struktur ist eng an die für das osteonische System kompakter Knochen typische strukturelle Hierarchie angelehnt, und die Hauptkanäle zeichnen sich durch eine komplizierte tubuläre Morphologie aus.

Die Analyse bei stärkerer Vergrößerung zeigt prismatische Nanokristalle mit einer einem Hexagon ähnlichen Form, die eine texturierte Struktur mit starker Partikelinteraktion bilden und die Anordnung von Mineralkristallen im natürlichen Knochen imitieren. Bei **b.Bone** sind vom Makro- bis zum Nanobereich gleichmäßig verteilte offene Poren zu sehen (Abb.6, 7).

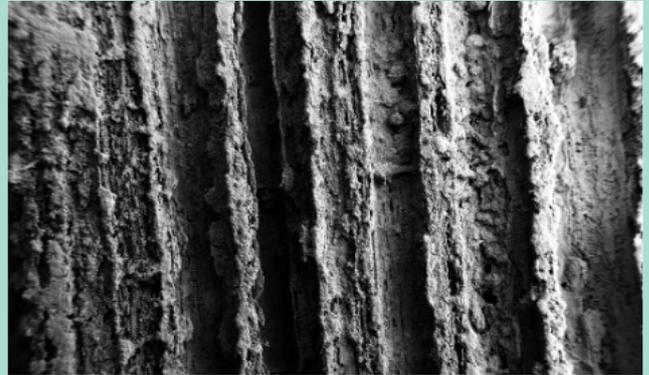


Abb. 6: Interkonnektierende Kanälchen

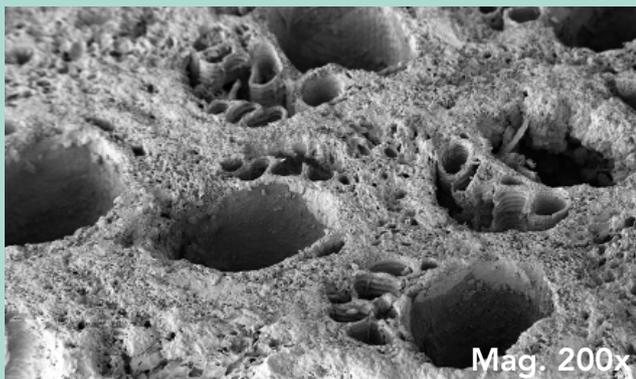
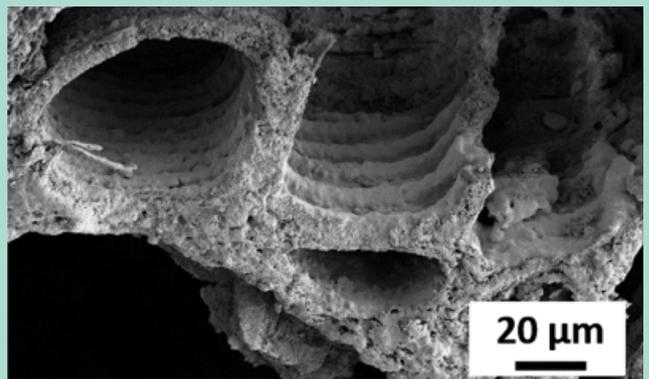


Abb. 7: Kanalartige Struktur, die Struktur des Osteons von natürlichen Knochen imitierend.



Die Micro-CT-Bildgebung bestätigt, dass bei **b.Bone** die offenen Kanäle ohne Unterbrechungen über die gesamte Länge des Scaffolds verlaufen¹³ (Abb.8).

Zudem ist die Interkonnektivität dieser Kanäle flächendeckend. Diese Eigenschaften begünstigen die Knochenneubildung und Vaskularisierung im gesamten Scaffold.

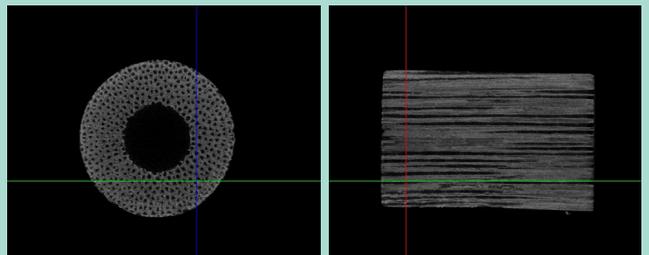


Abb. 8: Mikro-CT-Aufnahme eines b.Bone Hohlzylinders und eines b.Bone Blocks.

2. PRODUKTÜBERSICHT

Auch wenn **b.Bone** ohne entsprechende Fixierung nicht die volle Belastung tragen kann, besitzt **b.Bone** dank seines spezifischen Aufbaus eine gewisse mechanische Widerstandsfähigkeit, die Konkurrenzprodukten aus Keramik überlegen ist.

Es verhält sich schadenstolerant, wie natürlicher Knochen¹⁷.

Der Scaffold bricht nicht abrupt, wie das bei poröser Keramik zu erwarten ist. Er scheint ein Materialgedächtnis hinsichtlich einiger Eigenschaften des ursprünglichen Holzes zu besitzen und ist in der Lage, seine Struktur anzupassen, mechanische Energie zu absorbieren und sich an Traumata anzupassen (Abb.9).

Aufgrund dieser mechanischen Eigenschaften ist die Handhabung von **b.Bone** einfach und unkompliziert. Und es ermöglicht Chirurgen, die Form an den Knochendefekt anzupassen und so eine bessere Passform zu erzielen.

Außerdem kann **b.Bone** leicht gebohrt werden, ohne d bei brüchig zu werden, wie das bei herkömmlicher Keramik der Fall ist.

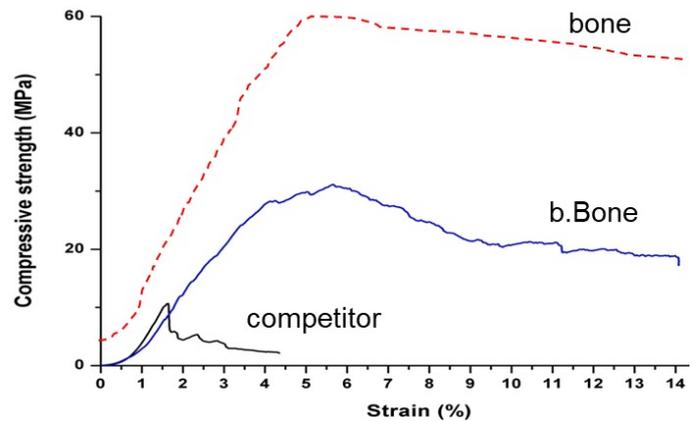


Abb. 9: Grafik Druckstärke.

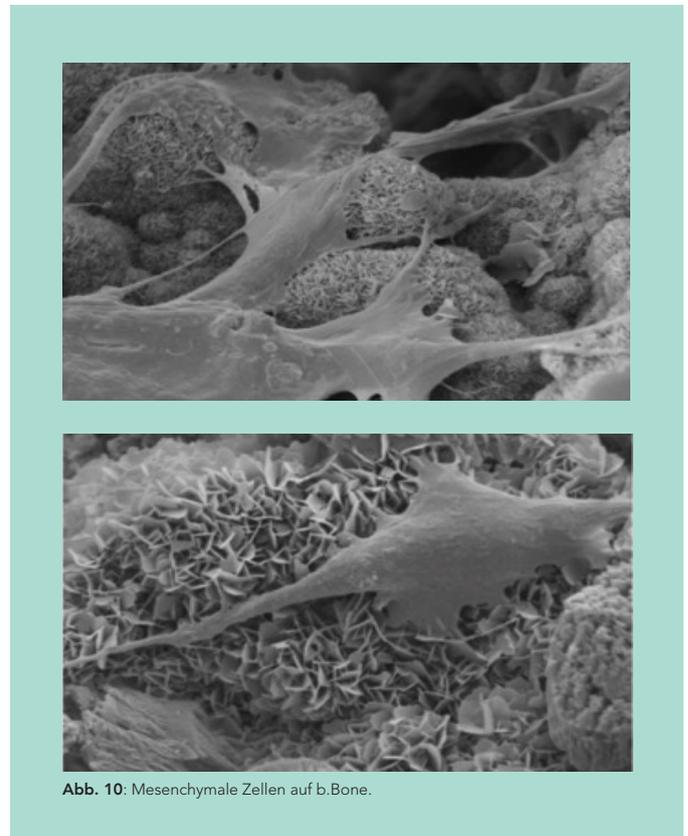
2. PRODUKTÜBERSICHT

2.3 Ergebnisse in vitro und in vivo

Zur Bewertung des Verhaltens von **b.Bone** wurden In-vitro-Experimente mit mesenchymalen Stammzellen¹³ im Bioreaktor durchgeführt.

Die biomimetischen Eigenschaften von **b.Bone** zeigen, dass sich die Zellen nach 14 Tagen Inkubation in einem Bioreaktor im gesamten Gerüst ansiedeln, bevölkern und vermehren.

Die Morphologie der Zellen ist gut verteilt, was ein Indikator für eine gute Viabilität ist (Abb.10).

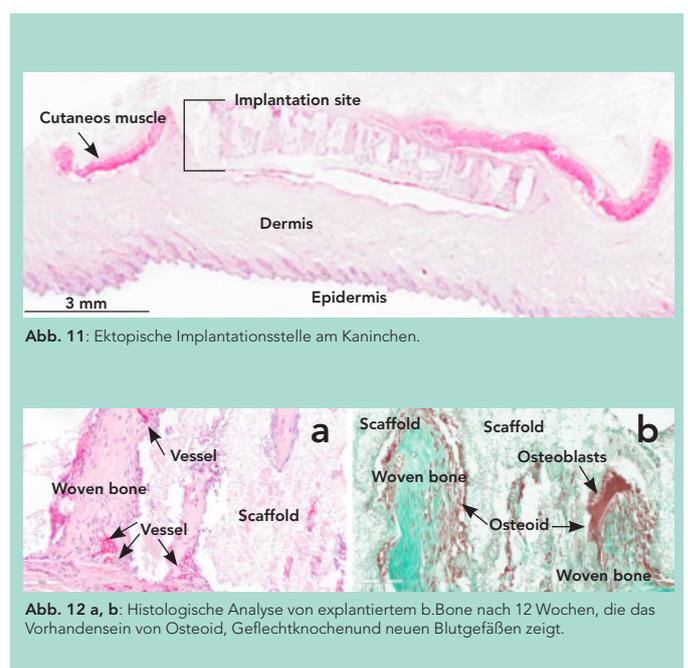


b.Bone wurde subkutan in Tiermodelle (Kaninchen) implantiert¹³ (Abb.11).

12 Wochen nach der Implantation zeigte die histologische Analyse gut entwickeltes Knochengewebe, auch an einer ektopischen Stelle.

Die Histologie zeigte ausgedehnte trabekuläre Knochenstrukturen mit einem neovaskulären Netzwerk, das das Gerüst durchdrang, reichlich Osteoidgewebe, das von zahlreichen Osteoblasten und Osteozyten bedeckt war, die in die dichte Matrix eingebettet waren, sowie auch einige Osteoklasten.

Diese Ergebnisse zeigen die Neubildung von Blutgefäßen, der erste Hinweis auf die angiogenetische Aktivität von **b.Bone**¹³ (Abb.12).



2. PRODUKTÜBERSICHT

Es wurde eine In-vivo-Studie an Schafen durchgeführt ¹⁴. **b.Bone** wurde in einen großen Kortikaldefekt von 30 mm Länge implantiert.

Im Vergleich zum Allotransplantat zeigte **b.Bone** nach 6 Monaten eine stärkere Knochenneubildung und eine höhere Qualität des regenerierten Knochens (Abb.13).

Darüber hinaus wurden eine größere Osteoidoberfläche, Osteoiddicke, Osteoblastenoberfläche und eine höhere Anzahl der Gefäße bzw. Mikrogefäße festgestellt (Abb.14).

Das Gerüst wurde weitgehend resorbiert. Durch eine mechanische Analyse konnte nachgewiesen werden, dass der neu gebildete Knochen mechanisch stabil und widerstandsfähig ist, vergleichbar mit natürlichem Knochen.

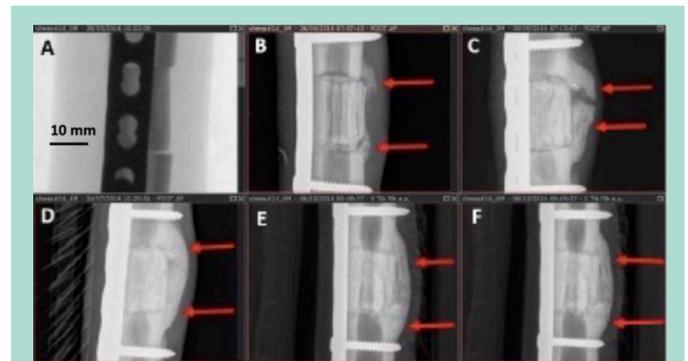


Abb. 13: Verschiedene Stadien der Hornhaut Formation. Serielle Röntgenaufnahmen auf die gleichen Schafe. (A): sofort Röntgenaufnahme nach der Implantation, (B): Monat 1, nicht brückender Kallus, (C): Monat 2, teilweise überbrückende Hornhaut, (D): Monat 4, vollständige Überbrückung Kallus, (E,F): Monate 5,6, vollständig Überbrückung unverändert.

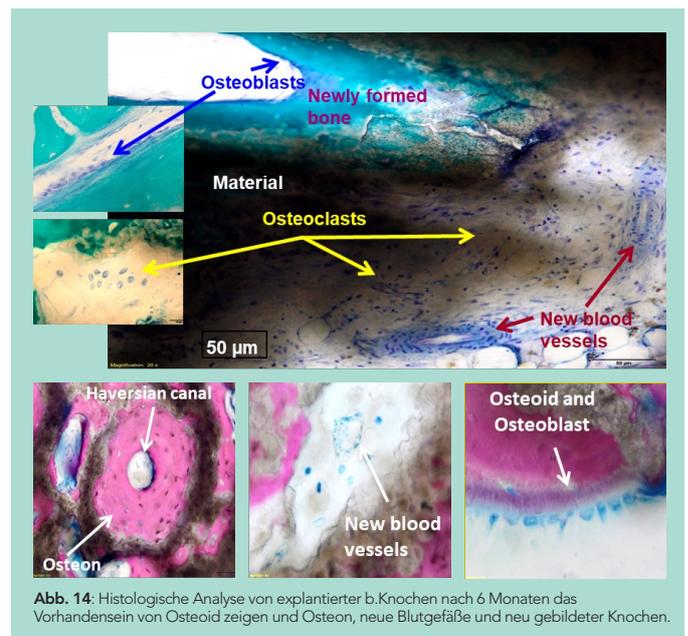


Abb. 14: Histologische Analyse von explantiertem b.Knochen nach 6 Monaten. Das Vorhandensein von Osteoid zeigt an, dass Osteon, neue Blutgefäße und neu gebildeter Knochen vorhanden sind.

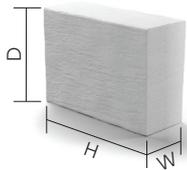
2.4 Klinische Evidenz

Klinische Nachweise, die durch klinische Studien und andere Überwachungsaktivitäten nach der Markteinführung ^{18,19} gesammelt wurden, belegen die Sicherheit und Leistung des Produkts und untermauern die Vorteile, die es bietet, nämlich seine regenerativen und mechanischen Fähigkeiten, die zuvor in vitro und in vivo nachgewiesen wurden.

3. STRUKTUREN UND GRÖßEN

b.Bone ist in vier unterschiedlichen Strukturen erhältlich: Hohlzylinder, Block, Granulat und Keil.

Die für die Strukturen erhältlichen Größen werden in Abbildung 15 dargestellt.



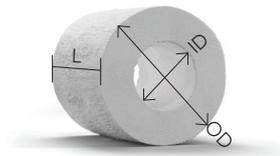
BLOCK
Verfügbare Größe

PRODUKTCODE	BREITE (W)	TIEFE (D)	HÖHE (H)
HP401020PS	10 mm	20 mm	40 mm

BLOCK
Auf Anfrage

BREITEN (W) - BEREICHE	TIEFEN (D) - BEREICHE	HÖHEN (H) - BEREICHE
5 mm - 10 mm - 15 mm	10 mm - 20mm - 30 mm	20 mm - 30 mm - 40 mm - 50 mm

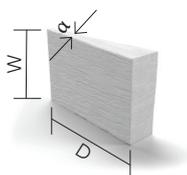
ZYLINDER
Verfügbare Größen



PRODUKTCODE	AUSSENDURCHMESSER (OD)	INNENDURCHMESSER (ID)	LÄNGE (L)
HC100030PS	10 mm	0 mm	30 mm
HC150630PS	15 mm	6 mm	30 mm
HC201030PS	20 mm	10 mm	30 mm
HC251330PS	25 mm	13 mm	30 mm
HC301530PS	30 mm	15 mm	30 mm
HC100060PS	10 mm	0 mm	60 mm
HC150660PS	15 mm	6 mm	60 mm
HC201060PS	20 mm	10 mm	60 mm
HC251360PS	25 mm	13 mm	60 mm
HC301560PS	30 mm	15 mm	60 mm

ZYLINDER
Auf Anfrage

LÄNGE (L)
10 mm - 20 mm - 40 mm - 50 mm for each outer diameter



KEIL
Verfügbare Größen

PRODUKTCODE	WINKEL (α)	TIEFE (D)	BREITE (W)
WE093015PS	9°	30 mm	15 mm
WE113015PS	11°	30 mm	15 mm
WE133015PS	13°	30 mm	15 mm
WE094030PS	9°	40 mm	30 mm
WE114030PS	11°	40 mm	30 mm
WE134030PS	13°	40 mm	30 mm

GRANULAT
Verfügbare Größen



PRODUKTCODE	BEREICHE	MENGE
GR051005PS	0.5 - 1 mm	5 g
GR102005PS	1 - 2 mm	5 g
GR204005PS	2 - 4 mm	5 g
GR407105PS	4 - 7.1 mm	5 g

Abb. 15: Konfigurationen und Größen

4. CHIRURGISCHER EINGRIFF

4.1 Allgemeine Voraussetzungen

1. Um weitere Informationen zur Vorbereitung und Handhabung zu erhalten, lesen Sie bitte die Gebrauchsanweisung mit dem Code Nr. LI0004 gründlich durch.
2. Die Verwendung von **b.Bone** entspricht der routinemäßigen Verwendung eines Knochenersatzmaterials in der rekonstruktiven Chirurgie von Knochendefekten.
3. Die lokale Knochenumgebung MUSS frei von Infektionen sein.
b.Bone kann bei Knochendefekten nach Kontrolle der Infektion verwendet werden, z. B. zur Knochenrekonstruktion bei einem zweistufigen Masquelet-Verfahren ohne Anzeichen von fortwährender Infektion im Stadium 2.
4. Zwischen den Rändern des Hohlraums und **b.b.Bone** muss immer ein direkter Kontakt bestehen. Sowohl die Knochenränder als auch das umgebende Weichgewebe müssen gesund und gut vaskularisiert sein.
5. Generell sollte vor der Implantation von **b.Bone** eine ausreichende mechanische Stabilität und Frakturausrichtung für die Rekonstruktion der betroffenen Extremität erzielt werden.



4. CHIRURGISCHER EINGRIFF

4.2 Vorbereitung von b.Bone

1. Messen Sie den Knochendefekt aus (Abb.16) und wählen Sie die passende Struktur und Größe von **b.Bone**.
Falls erforderlich, kann **b.Bone** zum besseren Einpassen in die Knochenhöhle vorsichtig mit einer chirurgischen Säge bearbeitet werden.
2. Sollte bei der Wahl eines Zylinders die dem Knochendurchmesser entsprechende Größe nicht verfügbar ist, wählen Sie einen **b.Bone** Zylinder mit einem kleineren Durchmesser, um die Kallusbildung um das **b.Bone** Implantat zu erleichtern.
3. Die Durchdringung von **b.Bone** mit Blut oder Knochenmark wird entweder vor (Abb.17) oder nach der Implantation empfohlen (Abb.18). Der Chirurg sollte auch die Durchdringung von **b.Bone** in PRP-Präparaten in Betracht ziehen.
4. **b.Bone** Granulat kann unter Umständen auch zur Vergrößerung des Volumens von autologem Knochentransplantat (z. B. Becken, RIA- Transplantat) verwendet werden. Die Verwendung einer ausreichenden Menge zum Füllen der Knochenhöhle wird empfohlen.

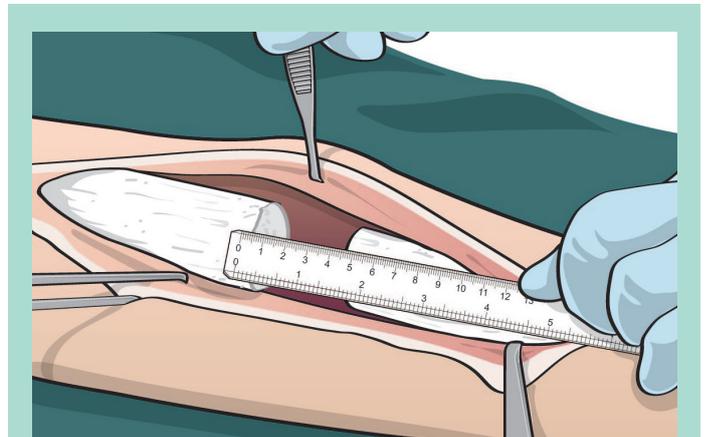


Fig. 16

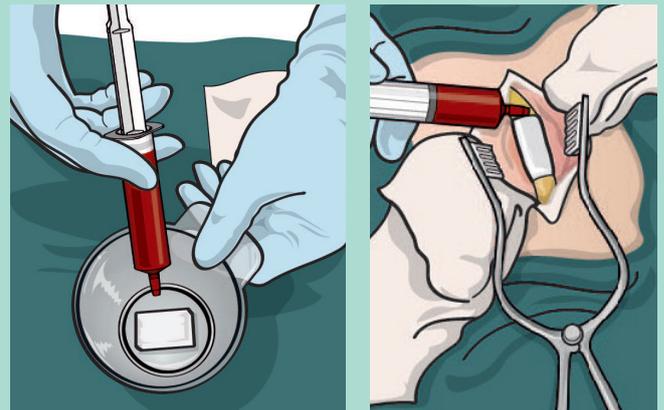


Fig. 17

Fig. 18

4. CHIRURGISCHER EINGRIFF

4.3 Implantation von b. Bone

- 1. b.Bone** muss sicher innerhalb der Knochenhöhle oder des Defekts implantiert werden, wobei ein direkter Kontakt mit den Knochenrändern bestehen muss (Abb.19 a).
 - a. Bei einer Beckenkammrekonstruktion wird eine Press-fit-Technik empfohlen. Das **b.b.Bone** Produkt schneiden und in Form bringen, um es an den Defekt anzupassen. Vorsichtig mit sanftem Druck einpassen (Abb.19b).
 - b. Bei anderen Anwendungen den Knochen der betroffenen Extremität mit einer geeigneten Fixierung reponieren und stabilisieren. Die Grundprinzipien der Fixierung der gewählten Stabilisierungsvorrichtung müssen dabei eingehalten werden.
 - c. Bei der Verwendung von Granulat wird eine ausreichende Menge zum Füllen der Knochenhöhle und zum Erzielen einer guten Impaktierung zum Vorbeugen eines sekundären Frakturkollapses empfohlen.
- 2.** Das akkurate Positionieren von **b.Bone** sollte mittels Durchleuchtung überprüft werden.
- 3.** Die Augmentation von **b.Bone** in BMA or PRP muss vor dem Wundverschluss erfolgen, sofern nicht vor dem Eingriff erfolgt.

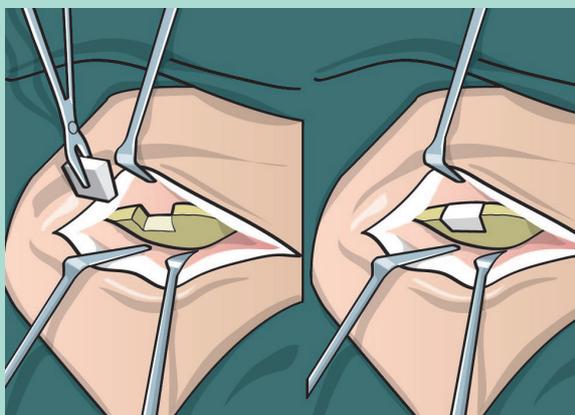


Fig. 19 a

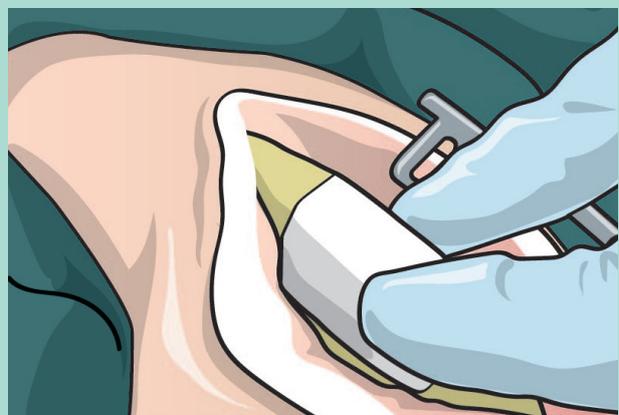


Fig. 19 b

4. CHIRURGISCHER EINGRIFF

4.4 Überlegungen zum Einsatz von Fixierung

4.4.1 Marknagelung

1. Bei der Wahl eines b.Bone-Zylinders sollte der Innendurchmesser mindestens 2 mm größer sein als der gewählte Nageldurchmesser. Auch die Krümmung des Nagels sollte berücksichtigt werden (Abb.20).
2. Sorgen Sie für ausreichende Stabilität und gute Ausrichtung (Aufrechterhaltung der Reposition) des proximalen und distalen Knochensegments während der Nageleinführung. Dies ist wichtig, um die Integrität von **b.Bone** zu bewahren.

Hinweis: **b.Bone** kann nicht aufgebohrt werden.



Fig. 20

4.4.2 Kompressionsplatten

1. Die Platte positionieren und die Schrauben ohne Kompression einbringen.
2. **b.Bone** vorsichtig in den Hohlraum einfügen und sicherstellen, dass Kontakt mit dem vitalen Knochen besteht.
3. Überprüfen Sie die genaue Positionierung der Platte und der Schrauben unter Röntgendurchleuchtung.
4. Zum Gewährleisten der Stabilität des Scaffolds mit dem Einsetzen der Kompressionschrauben in die Platte fortfahren.
5. Abschließen des Einsetzens der Schrauben gemäß präoperativer Planung (Abb.21).

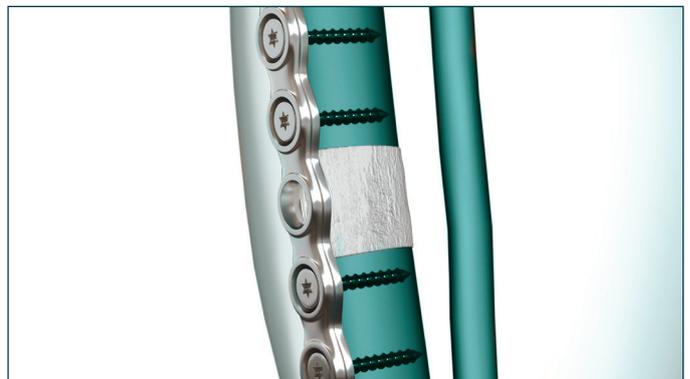


Fig. 21

4. CHIRURGISCHER EINGRIFF

4.4.3 Fixateur externe

Der Fixateur externe muss unbedingt vor Einbringen von **b.Bone** angebracht werden (Abb.22).

Generell sollte vor der Implantation von **b.Bone** eine optimale mechanische Stabilität und Frakturausrichtung für die Rekonstruktion der betroffenen Extremität erzielt werden.

Zur Unterstützung der Knochenheilung sind guter Kontakt und Kompression zwischen **b.Bone** und den Knochensegmenten vorteilhaft.



Fig. 22

4.5 Postoperatives management

Der Chirurg muss das am besten geeignete postoperative Rehabilitationsprotokoll unter Berücksichtigung der Fixierungsmethode, der anatomischen Lage und des Patientenprofils festlegen.

5. QUELLEN

1. Etchebarne M, Fricain JC, Kerdjoudj H, Di Pietro R, Wolbank S, Gindraux F, Fenelon M. Use of Amniotic Membrane and Its Derived Products for Bone Regeneration: A Systematic Review. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 May 11;9:661332.
2. Van Lieshout EM, Van Kralingen GH, El-Massoudi Y, Weinans H, Patka P. Microstructure and biomechanical characteristics of bone substitutes for trauma and orthopaedic surgery. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Feb 2;12:34.
3. Zhang LY, Bi Q, Zhao C, Chen JY, Cai MH, Chen XY. Recent Advances in Biomaterials for the Treatment of Bone Defects. *Organogenesis.* 2020 Oct 1;16(4):113-125.
4. Hanke A, Bäumlein M, Lang S, Gueorguiev B, Nerlich M, Perren T, Rillmann P, Ryf C, Miclau T, Loibl M. Long-term radiographic appearance of calcium-phosphate synthetic bone grafts after surgical treatment of tibial plateau fractures. *Injury.* 2017 Dec;48(12):2807-2813.
5. Kurien T, Pearson RG, Scammell BE. Bone graft substitutes currently available in orthopaedic practice: the evidence for their use. *Bone Joint J.* 2013 May;95-B(5):583-97.
6. Killington K, Mafi R, Mafi P, Khan WS. A Systematic Review of Clinical Studies Investigating Mesenchymal Stem Cells for Fracture Non-Union and Bone Defects. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2018;13(4):284-291.
7. Rodríguez-Merchán EC. A Review of Recent Developments in the Molecular Mechanisms of Bone Healing. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 14;22(2):767.
8. Andrzejewski P, Giannoudis PV. The diamond concept for long bone non-union management. *J. Orthop. Traumatol.* 2019, 20,21.
9. Giannoudis PV, Einhorn TA, Marsh D. Fracture healing: the diamond concept. *Injury.* 2007 Sep;38 Suppl 4:S3-6.
10. Ruffini A, Sprio S, Tampieri A. Study of the hydrothermal transformation of wood-derived calcium carbonate into 3D hierarchically organized hydroxyapatite. *Chemical Engineering Journal* 217 (2013) 150-158.
11. Tampieri A, Sprio S, Ruffini A, Celotti G, Lesci IG, Roveri N. From wood to bone: multi-step process to convert wood hierarchical structures into biomimetic hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering. *J. Mater. Chem.*, 2009, 19, 4973–4980.
12. Minardi S, Corradetti B, Taraballi F, Sandri M, Van Eps J, Cabrera FJ, Weiner BK, Tampieri A, Tasciotti E. Evaluation of the osteoinductive potential of a bio-inspired scaffold mimicking the osteogenic niche for bone augmentation. *Biomaterials.* 2015 Sep; 62:128-37.
13. Tampieri A, Ruffini A, Ballardini A, Montesi M, Panseri S, Salamanna F, Fini M, Sprio S. Heterogeneous chemistry in the 3-D state: an original approach to generate bioactive, mechanically-competent bone scaffolds *Biomater. Sci.*, 2019, 7, 307-321.
14. Kon E, Salamanna F, Filardo G, Di Matteo B, Shabshin N, Shani J, Fini M, Perdisa F, Parrilli A, Sprio S, Ruffini A, Marcacci M, Tampieri A. Bone Regeneration in Load-Bearing Segmental Defects, Guided by Biomorphic, Hierarchically Structured Apatitic Scaffold. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021 Sep 27;9:734486
15. Sprio S., Ruffini A. and Tampieri A. Biomorphic Transformations: A leap forward in Getting Nanostructured 3-D Bioceramics. *Frontiers in Chemistry*, September 2021, Volume 9, Article 728907.
16. Sprio S., Panseri S., Montesi M., Dapporto M., Ruffini A., Dozio S.M., Cavuoto R., Misseroni D., Paggi M., Bigoni D., Tampieri A. Hierarchical porosity inherited by natural sources affects the mechanical and biological behaviour of bone scaffolds. *Journal of the European Ceramic Society.*
17. Bigoni, D., Cavuoto R., Misseroni D., Paggi M., Ruffini A., Sprio S., Tampieri A. Ceramics with the signature of wood: a mechanical insight. *Materials Today Bio* 5 (2020) 100032.
18. Alt V., Walter N., Rupp M., Begué T., Plecko M. Bone defect filling with a novel rattan-wood based not-sintered hydroxyapatite and beta-tricalcium phosphate material (b. Bone) after tricortical bone graft harvesting – A consecutive clinical case series of 9 patients. *Trauma Case Reports* 44 (2023) 100805.
19. Tosounidis TH, Pape HC. The use of a new grafting material (b.Bone) for the management of severely depressed tibial plateau fractures: Preliminary report of three cases. *Trauma Case Reports* 47 (2023) 100893.

Greenbone®
NATURAL BONE HEALING

GREENBONE ORTHO S.p.A.

FAENZA - Registered Office
Via Albert Einstein, 8
48018 Faenza (RA) Italy

RONCADELLE
Trav. di Via Martiri della Libertà, 7
25030 Roncadelle (BS) Italy

www.greenbone.it

Vertrieb für Deutschland, Österreich:

endocon 

endocon GmbH

In der Au 5

69257 Wiesenbach

T +49 6223 7390 10

F +49 6223 7390 199

E info@endocon.de

I www.endocon.de

Telefonische Bestellhotline B +49 6223 7390 112