

ABSTRACT

Forskellige partikulære transplantationsmaterialer kan anvendes til at udfylde hulrummet mellem den eleverede sinusslimhinde og den oprindelige knoglebund i sinus maxillaris ved sinusløftprocedurer. Transplantationsmaterialer kan inddeles efter deres oprindelse i 1) autolog knogle fra individet selv, 2) allogene knogleerstatningsmaterialer fra et andet individ af samme art, 3) xenogene knogleerstatningsmaterialer af naturlig oprindelse, men fra en anden art, og 4) alloplastiske materialer, der er syntetisk fremstillede.

Overordnet set betragtes alle godkendte transplantationsmaterialer på markedet som biokompatible og sikre at anvende. Kliniske og dyreeksperimentelle undersøgelser har dokumenteret, at autolog knogle medfører accelereret knogleheling sammenlignet med de forskellige typer af knogleerstatningsmaterialer. Imidlertid resorberes autolog knogle, og i de patienttilfælde, hvor der skal høstes større mængder knogle, kan det være forbundet med betydelig morbiditet. Resorptionen af allogene knogleerstatningsmaterialer afhænger af, hvorfra de er høstet samt af forarbejdningsprocessen. Xenogene knogleerstatningsmaterialer er generelt ikke-resorberbare, mens alloplastiske materials resorptionsgrad kan designes efter behov. Allogene og xenogene knogleerstatningsmaterialer kan bevare de osteokonduktive egenskaber fra den oprindelige knogle afhængigt af forarbejdningsmetoden, mens det fortsat er en udfordring at genskabe den attraktive overfladetopografi på de alloplastiske materialer. Der findes endnu ikke dokumentation for, at kombination af transplantationsmaterialer med vækstfaktorer og knoglematrixproteiner som bone morphogenetic protein (BMP), platelet-rich plasma (PRP) og platelet-rich fibrin (PRF) medfører øget implantatoverlevelse og knoglenydannelse.

EMNEORD Sinus floor augmentation | bone transplantation | bone substitutes | dental implants



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:
SIMON STORGÅRD JENSEN
simon.storgaard.jensen@regionh.dk

Transplantationsmaterialer til sinusløftprocedurer

SIMON STORGÅRD JENSEN, professor, overtandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, dr.odont., Tand-mund-kæbekirurgisk Klinik, HovedOrtoCentret, Rigshospitalet og Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Odontologisk Institut, Københavns Universitet

ANDREAS STAVROPOULOS, professor, dr.odont., ph.d., Afdeling for Parodontologi, Odontologisk Fakultet, Malmø Universitet, Sverige

THOMAS STARCH-JENSEN, klinisk professor, overtandlæge, specialtandlæge i tand-, mund- og kæbekirurgi, postgraduat klinisk lektor, ph.d., Kæbekirurgisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

► Accepteret til publikation den 13. februar 2019

Tandlægebladet 2019;123;xxx-xxx

Sinusløftprocedure med lateral vindueteknik og osteotomteknik har til formål at øge det vertikale knoglevolumen, således at et implantat med optimal længde kan indsættes og sikre et forudsigeligt behandlingsresultat med høj langtidsoverlevelse af suprastruktur og implantat. Når sinusslimhinden er eleveret og konstateret uden perforation, kan det dannede hulrum enten efterlades til spontan udfyldning med et koagel eller alternativt fyldes med et transplantationsmateriale.

Adskillige transplantationsmaterialer i partikulær form har været anvendt til at fylde hulrummet mellem den eleverede sinusslimhinde og den oprindelige knoglebund i sinus maxillaris. Dette gælder både ved sinusløftprocedurer med lateral vindueteknik og osteotomteknik (se parallelle publikationer i nærværende tema).

Transplantationsmaterialer klassificeres i fire grupper efter deres oprindelse (Fig. 1):

1. Autolog knogle: Knogle fra individet selv.
2. Allogene knogleerstatningsmaterialer: Knogle fra samme art, men et andet individ.
3. Xenogene knogleerstatningsmaterialer: Materialer af biologisk oprindelse, men fra en anden art.
4. Alloplastiske knogleerstatningsmaterialer: Syntetisk fremstillede materialer.

Ethvert transplantationsmateriale er defineret ved en række materialekarakteristika, som samlet bestemmer materialets egenskaber, når det anvendes klinisk. Materialekarakteristika omfatter materialets oprindelse, biokemiske sammensætning, overfladestruktur, porøsitet, morfologi samt mekaniske stabilitet. Disse karakteristika har indflydelse på transplantationsmaterialets biokompatibilitet og sikkerhed, håndteringsegenskaber, volumenskabende potentiale/resorberbarhed, osteokonduktion og osteoinduktion. Supplerende har de forskellige transplantationsmaterialer været forsøgt kombineret med en række vækstfaktorer og knoglematrixproteiner som bone morphogenetic protein (BMP) 2, platelet-rich plasma (PRP) og platelet-rich fibrin (PRF).

Nærværende artikel har til formål at give en oversigt over relevante materialegenskaber for de forskellige transplantationsmaterialer, der hyppigst anvendes til sinusløftprocedurer.

KOAGEL

I de kliniske situationer, hvor det vælges at undlade fyldning af det dannede hulrum under den eleverede sinusslimhinde med et transplantationsmateriale, forudsættes, at den eksisterende vertikale knoglehøjde og knoglekvalitet tillader samtidig implantatindsættelse med sufficient primær stabilitet. ▶

FORKORTELSER

- BMP: Bone morphogenetic protein
- DBBM: Deproteinized bovine bone mineral (deproteiniseret bovint knoglemineral)
- DFDBA: Demineralized freeze-dried bone allograft (demineraliseret frysetørret allogen knogle)
- FDBA: Freeze-dried bone allograft (frysetørret allogen knogle)
- FFB: Fresh frozen bone allograft (frisk frossen allogen knogle)
- HA: Hydroxylapatit
- PRF: Platelet-rich fibrin
- PRP: Platelet-rich plasma
- TCP: Tricalcium phosphate (tricalciumfosfat)

Klassifikation af materialer

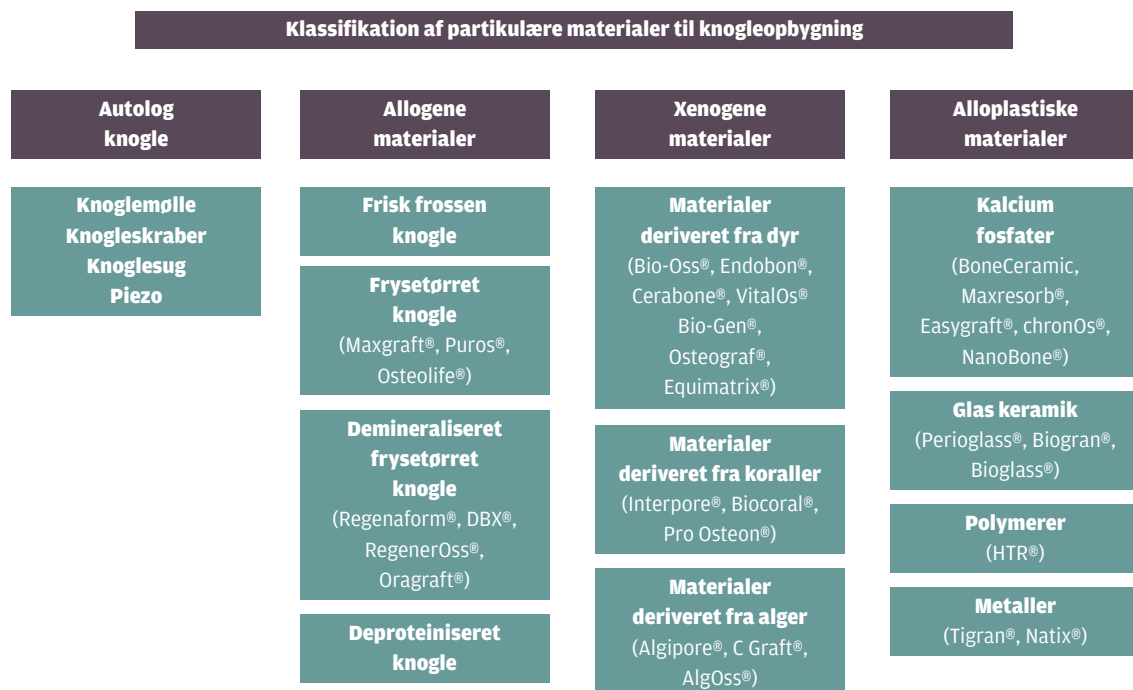


Fig. 1. Klassifikation af transplantationsmaterialer til knogleopbygning inklusive eksempler på hyppigt anvendte produktnavne inden for de enkelte klasser.
Fig. 1. Classification of bone grafting materials including examples of frequently utilised brand names within each group.

Implantatet får således funktion af en "teltpæl", der holder sinusmembranen eleveret.

Det etablerede koagel vil gradvist blive erstattet med nydannet knogle fra de omliggende sinusvægge. Anatomien af sinus maxillaris vil derfor have en afgørende indflydelse på helingstiden, således at en sinus maxillaris med stor facio-lingval bredde er karakteriseret ved langsommere og mere begrænset knoglenydannelse særligt omkring den apikale del af implantatet sammenlignet med en smal sinus maxillaris (1).

Mængden af nydannet knogle og hastigheden, hvormed denne bliver dannet efter sinusløftprocedurer med eller uden et transplantationsmateriale, har ikke tidligere været sammenlignet histologisk, hverken klinisk eller dyreeksperimentelt. I standardiserede knogledefekter i mandiblen på minigrise samt i ekstraktionsalveoler på hunde har det imidlertid kunnet påvises, at koagel tillader hurtigere knoglenydannelse sammenlignet med defekter fyldt med allogene, xenogene og alloplastiske knogleerstatningsmaterialer (2,3). Defekter fyldt med partikuleret autolog knogle eller koagel viser derimod sammenlignelige helingstider (2,4).

AUTOLOG KNOGLE

Autolog knogle i partikulær form anses som "gold standard" transplantationsmateriale til sinusløftprocedurer og til rekonstruktion af ossøse defekter i processus alveolaris i øvrigt (5,6). Idet autolog knogle stammer fra patienten selv, er der således hverken risiko for interindividuel smitteoverførsel eller immunologiske reaktioner betinget af manglende vævstypekompatibilitet. Autolog knogle betragtes derfor som biokompatibel og sikker. Resorberbarheden af partikulær autolog knogle afhænger af donorstedet, partikelstørrelsen samt forholdet mellem den kortikale og spongiose knogle.

Overordnet set viser autolog knogle med en kompakt struktur mindre resorption sammenlignet med autolog knogle med spongios struktur (7,8). I en dyreeksperimentel undersøgelse af sinusløftprocedurer på minigrise kunne der imidlertid ikke påvises forskel i resorptionsgraden af kompakt knogle høstet fra mandiblen sammenlignet med spongios knogle høstet fra hoftekammen (9). Små partikler (fx høstet med knoglesug eller piezoelektrisk kirurgi) undergår øget resorption sammenlignet med større partikler (fx høstet med Safescraper eller partikuleret i knoglemølle) (10,11), hvilket formodentlig skyldes det større overfladeareal tilgængeligt for remodelering. Klinisk har en systematisk oversigtsartikel vist større volumenreduktion efter sinusløftprocedurer med autolog knogle end ved anvendelse af knogleerstatningsmaterialer alene eller knogleerstatningsmaterialer i kombination med autolog knogle (12).

Autolog knogle har en overfladepografi, der er attraktiv for kolonisering af osteoblaster og aflejring af nydannet knogle (13). Denne høje grad af osteokonduktion kan yderligere forbedres ved at øge overfladearealet, hvilket kan ske ved at reducere partikelstørrelsen (10). Ved sammenligning med knogleerstatningsmaterialer i standardiserede knogledefekter på minigrise har autolog knogle konsekvent vist større grad af osteokonduktion (2,14-16).

Autolog knogle kan, i modsætning til andre transplantationsmaterialer, indeholde levende osteoblaster, osteocytter, osteoklaster samt stamceller, der kan bidrage til knoglenydannelse og remodelering. Endvidere indeholder autolog knogle en række matrixproteiner, som fx bone morphogenetic proteins (BMP), der kan inducere knogledannelse (13). Dette er formodentlig årsagen til, at flere systematiske oversigtsartikler og meta-analyser af histologiske data efter sinusløftprocedurer har vist, at knoglenydannelsen er signifikant øget i de tidlige helingsfaser, når der har været anvendt autolog knogle som transplantationsmateriale sammenlignet med knogleerstatningsmaterialer (17-19).

Ulemper ved anvendelse af autolog knogle inkluderer morbiditet svarende til donorregionen, begrænset tilgængelig mængde samt en risiko for en uforudsigelig grad af resorption (8,20-22).

ALLOGENE KNOGLEERSTATNINGSMATERIALER

I lighed med autolog knogle varierer kvaliteten af allogene knogleerstatningsmaterialer i henhold til donorsted og knoglekvalitet hos donorindividet. Allogene knogleerstatningsmaterialer inddeles efter, hvordan de forarbejdes efter udtagningen. Frisk frosset allogen knogle (FFB) nedkøles til $<-70^{\circ}\text{C}$ (23). I frysetørret allogen knogle (FDDBA) kombineres nedfrysningen med dehydrering samt fjernelse af fedtstoffer og knoglemarv med det formål at reducere antigeniciteten af materialet. I demineraliseret frysetørret allogen knogle (DFDBA) fjernes FDDBA's hydroxylapatit (HA) skelet for at øge eksponeringen af materialets knoglestimulerende proteiner yderligere (24).

Risikoen for overførsel af sygdomme samt en immunologisk reaktion hos recipienten findes teoretisk og er størst for FFB (25). Forbedret donorscreening, strammere lovgivning samt velorganiserede medicinske kontrolforanstaltninger har imidlertid øget sikkerheden betragteligt de seneste år (24).

Resorption af allogene knogleerstatningsmaterialer afhænger af donors knoglekvalitet og af donorstedet, som det ses ved autolog knogle, samt af fremstillingsmetoden. Når allogene knogleerstatningsmaterialer anvendes til knogleopbygning, er der generelt rapporteret let forøget resorptionstendens sammenlignet med autolog knogle. Dette skyldes formodentlig øget aktivering af immunsystemet (26,27). Øget resorptionstendens har imidlertid ikke kunnet genfindes, når allogene knogleerstatningsmaterialer anvendes til sinusløftprocedurer (18). Blandt de allogene knogleerstatningsmaterialer er FFB mest volumenstabil, mens resorptionstendensen øges ved frysetørring for FDDBA og i særdeleshed ved fjernelse af den uorganiske del af knoglen i DFDBA (26).

Allogene knogleerstatningsmaterialer indeholder i modsætning til autolog knogle ikke levende osteogene celler, der kan bidrage til knoglenydannelsen. Derimod er det veldokumenteret, at allogene knogleerstatningsmaterialer indeholder vækstfaktorer og osteoinduktive molekyler som BMP omend i reducerede koncentrationer sammenlignet med autolog knogle (28). Koncentrationen af osteoinduktive molekyler varierer endvidere betydeligt i henhold til donor, donorsted samt forarbejdningsprocessen og producenten (29).

Når allogene knogleerstatningsmaterialer anvendes til sinusløftprocedure, har histomorfometriske undersøgelser vist, at knoglenydannelsen er sammenlignelig med øvrige knogleerstatningsmaterialer, mens knoglenydannelsen i de tidlige helingsstadier er reduceret sammenlignet med autolog knogle (17,19). Der findes imidlertid kun få histomorfometriske undersøgelser af allogene knogleerstatningsmaterialer anvendt til sinusløftprocedurer sammenlignet med antallet af undersøgelser, der har anvendt autolog knogle, xenogene og alloplastiske knogleerstatningsmaterialer.

XENOGENE KNOGLEERSTATNINGSMATERIALER

En lang række dyrearter har været anvendt som donorer, men særligt knogle fra grise, heste og kalve har været anvendt til fremstilling af xenogene knogleerstatningsmaterialer. Adskillige systematiske oversigtsartikler omhandlede eksperimentelle, kliniske og histomorfometriske data har konkluderet, at deproteiniseret bovin knogle (DBBM) – som fx Bio-Oss (Geistlich Pharma AG, Wolhusen, Schweiz) – er det bedst dokumenterede knogleerstatningsmateriale til knogleregeneration, inklusive sinusløftprocedurer (5,30-32). Den organiske del af knoglen kan fjernes ved kemisk ekstraktion, ved opvarmning og/eller ved γ -stråling. Herefter kan spongiøse, kortikale eller kortiko-spongiøse partikler præpareres.

Det har været debatteret, om eventuelt rest-organisk indhold vil kunne medføre en risiko for overførsel af sygdomme eller aktivere immunsystemet (33,34). Det skal imidlertid understreges, at der til dato ikke er dokumenteret tilfælde af smitteoverførsel ved anvendelse af DBBM til knogleopbygning, hvorfor DBBM må betragtes som biokompatibelt og et sikkert transplantationsmateriale.

Fjernelse af den organiske del af knogle gør det tilbageværende stillads af HA mere skørt end den oprindelige knogle. Da DBBM i forbindelse med sinusløftprocedurer udelukkende anvendes i partikulær form og ikke er udsat for direkte mekanisk belastning, har dette imidlertid formodentlig ingen klinisk betydning. Xenogene knogleerstatningsmaterialer findes i forskellige partikelstørrelser. Kliniske og dyreeksperimentelle undersøgelser har imidlertid ikke kunnet vise forskelle i implantatoverlevelsesrate, knogle til implantat-kontakt, knoglenydannelse eller resorption af DBBM, når partikelstørrelser på 0,25-1 mm og 1-2 mm blev anvendt til sinusløftprocedurer (35-37).

Det diskuteres fortsat, om DBBM er resorberbart eller ikke-resorberbart. Kliniske og dyreeksperimentelle undersøgelser har vist, at osteoklastlignende celler kan proliferere og lave resorptionslakuner på DBBM-overflader (37,38). På den anden side har det ikke været muligt i langtidsundersøgelser at påvise en signifikant reduktion i andelen af DBBM i det opbyggede volumen i sinus maxillaris (39). DBBM opfattes derfor generelt som et ikke-resorberbart knogleerstatningsmateriale.

Det hyppigst anvendte DBBM er Bio-Oss, hvor den organiske del er fjernet fra den oprindelige dyrekogle ved en opvarmning til ca. 350 °C kombineret med kemiske ekstraktionsmetoder. Det organiske materiale kan også fjernes ved højere temperaturer alene. Når temperaturen overstiger 500 °C, begynder krystalstrukturen imidlertid at ændre sig (40). Nano-porøsitet

Klinisk relevans

Adskillige transplantationsmaterialer kan anvendes til sinusløftprocedurer dokumenteret ved høj rapporteret implantatoverlevelse. Autolog knogle er det eneste transplantationsmateriale, der kan accelerere knoglehelingen. Anvendes knogleerstatningsmaterialer til sinusløftprocedurer, vil man skulle øge helingstiden, før den samme mængde nydannet knogle vil kunne forventes. Autolog knogle er imidlertid også karakteriseret ved resorption, som vil kunne reduceres ved at kombinere med et ikke-resorberbart knogleerstatningsmateriale.

ten mellem krystallerne reduceres, hvorved materialets overfladeareal også bliver mindre. En dyreeksperimentel undersøgelse har vist, at dette reducerer materialets osteokonduktivitet (41). Hvorvidt dette har en klinisk konsekvens i forbindelse med anvendelse af forskellige xenogene knogleerstatningsmaterialer til sinusløftprocedurer, er imidlertid ikke undersøgt i sammenlignende undersøgelser.

Fremstilling af xenogene knogleerstatningsmaterialer involverer fjernelse af alle celler og proteiner med henblik på at eliminere risikoen for smitteoverførsel og aktivering af immunsystemet. Derfor viser disse transplantationsmaterialer også udelukkende osteokonduktive og ikke osteoinduktive egenskaber. Når xenogene materialer placeres i knogledefekter, vil knoglenydannelsen således udelukkende foregå fra de oprindelige knoglevægge, hvor knogleerstatningsmaterialet kan lede knoglenydannelsen ind i det opbyggede volumen. Anvendelse af xenogene knogleerstatningsmaterialer kan derfor have den funktion, at et opbygget volumen bevares. Dette ses fx ved sinusløftprocedurer, hvor et xenogent knogleerstatningsmateriale kan holde sinusslimhinden eleveret, mens knoglen heler fra de oprindelige sinusvægge (42). Sammenlignet med autolog knogle har xenogene knogleerstatningsmaterialer ikke evnen til at accelerere knoglenydannelsen. Tværtimod er der påvist langsommere knogleheling i knogledefekter opbygget med et xenogent knogleerstatningsmateriale i forhold til kontroldefekter fyldt med koagel og defekter opbygget med autolog knogle (2,14,15).

Klinisk har histomorfometriske undersøgelser i overensstemmelse med de dyreeksperimentelle undersøgelser vist, at xenogene knogleerstatningsmaterialer anvendt til sinusløftprocedurer på langt sigt (> 9 mdr.) medfører knoglenydannelse, der er sammenlignelig med den knoglenydannelse, der ses ved autolog knogle og andre knogleerstatningsmaterialer. Ved kortere helingstider (< 9 mdr.) ses imidlertid øget knoglenydannelse med anvendelse af partikulær autolog knogle sammenlignet med xenogene transplantationsmaterialer (17-19). I en dyreeksperimentel undersøgelse af sinusløftprocedurer på minigrise er det vist, at knoglenydannelsen på overfladen af simultant indsatte implantater kan øges ved at kombinere DBBM med autolog knogle (43). ▶

ALLOPLASTISKE KNOGLEERSTATNINGSMATERIALER

Alloplastiske knogleerstatningsmaterialer fremstilles syntetisk og kan kategoriseres i fire grupper: Kalciumfosfater, bioaktivt glas, polymerer og metaller (44). Af disse har særligt kalciumfosfaterne, og frem for alt HA og trikalciumfosfater (TCP), været testet til sinusløftprocedurer og andre knogleopbygninger grundet deres kemiske sammensætning, der minder om den organiske del af human knogle (44). Da alloplastiske knogleerstatningsmaterialer er laboratoriefremstillede, er der ingen risiko for smitteoverførsel eller vævsbetingede immunologiske reaktioner.

Adskillige parametre har indflydelse på alloplastiske knogleerstatningsmaterialers resorberbarhed og osteokonduktive egenskaber. På makroskopisk niveau (mm-niveau) har partikelform, -størrelse samt makroporøsitet indflydelse på indvæksten af nye kar og knogle i det opbyggede område samt på overfladearealet, der er tilgængeligt for aflejring af nydannet knogle og resorption af knogleerstatningsmaterialet. På mikroskopisk niveau (μm -niveau) har overfladeruhed og -porøsitet ligeledes stor indflydelse på det samlede overfladeareal, der er tilgængeligt for interaktionen med de omkringliggende væv. På det ultrastrukturelle niveau (nm-niveau) har krystalinitet, krystalstørrelse, nano-porøsitet, ion-substitution samt HA/TCP-ratio indflydelse på både udveksling af ioner essentielle for knogledannelsen som fx Ca^{2+} samt for resorberbarheden af materialerne.

Generelt betragtes materialer af ren HA som ikke-resorberbare, mens TCP resorberes relativt hurtigt. Kombinationen af HA og TCP kaldes bifasisk kalciumfosfat, og ved at ændre ratio af HA og TCP kan resorberbarheden af materialet ændres (2). Ved sinusløftprocedurer har opbygning med ren TCP vist re-

sorption på linje med, hvad der ses ved anvendelse af autolog knogle (45). I modsætning hertil har nano-krystallinsk HA og bifasisk kalciumfosfat vist begrænset resorption, som er sammenlignelig med DBBM (46).

En af de største udfordringer ved udvikling af alloplastiske knogleerstatningsmaterialer er at opnå osteokonduktive egenskaber, der kan sammenlignes med materialer af naturlig oprindelse. Mere specifikt har det vist sig vanskeligt at fremstille overfladekarakteristika, der er lige så attraktive for osteoblaste at adhærere til, proliferere på og secernere deres osteoid på (2,47). Nanoteknologiske fremstillingsmetoder kombineret med fremskridt inden for tredimensionel printning vil eventuelt kunne løse denne udfordring inden for en overskuelig fremtid.

Alloplastiske knogleerstatningsmaterialer har i en klinisk systematisk oversigtsartikel vist sammenlignelig knoglenydannelse i forhold til xenogene knogleerstatningsmaterialer, men langsommere knoglenydannelse end det ses ved anvendelse af autolog knogle til sinusløftprocedurer (46).

Materialeegenskaber for de enkelte klasser af transplantationsmaterialer er opsummeret i Tabel 1.

TRANSPLANTATIONSMATERIALER I KOMBINATION MED VÆKSTFAKTORER OG KNOGLEMATRIXPROTEINER

Systematiske oversigtsartikler og meta-analyser konkluderer samlet, at der ikke findes evidens for øget implantatoverlevelseshastighed og mængde nydannet knogle ved at kombinere transplantationsmaterialer med BMP-2 (48), PRP (49) og PRF (50) til sinusløftprocedurer. Samtlige artikler efterlyser imidlertid yderligere randomiserede kontrollerede langtidsundersøgelser.

Materialeegenskaber

	Autolog knogle	Allogene materialer	Xenogene materiale	Alloplastiske materialer
Biokompatibel	+++	++	+++	+++
Sikker	+++	++	+++	+++
Resorberbar	+++	+++/**	-	+++/-**
Osteokonduktiv	+++	+++	+++/**	+
Osteoinduktiv	+++	+	-	-

Tabel 1. Egenskaber for transplantationsmaterialer.

+++; i høj grad
 ++; i moderat grad
 +; i lav grad
 -: ikke en egenskab for materialet
 *: Varierer med fremstillingsmetoden
 **: Varierer med biokemisk sammensætning

Table 1. Properties of grafting materials.

+++; highly
 ++; moderately
 +; minor
 -: not a property of this class of materials
 *: Varies according to production method
 **: Varies according to biochemical composition

SAMMENFATNING

Autolog knogle kan såvel som allogene, xenogene og alloplastiske knogleerstatningsmaterialer forudsigeligt anvendes til sinusløftprocedurer enten alene eller i kombination. Autolog knogle medfører accelereret knogleheling sammenlignet med knogleerstatningsmaterialerne. Imidlertid resorberes autolog knogle i højere grad end allogene og xenogene

knogleerstatningsmaterialer, mens resorberbarheden af alloplastiske materialer kan designes efter behov. Afhængigt af forarbejdningsmetoden kan allogene og xenogene knogleerstatningsmaterialer bevare de osteokonduktive egenskaber fra den oprindelige knogle, mens det fortsat er en udfordring at genskabe denne attraktive overfladepopografi på de alloplastiske materialer. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

GRAFTING MATERIALS FOR MAXILLARY SINUS FLOOR AUGMENTATION

Various grafting materials in granular form can be utilized to occupy the compartment created between the elevated sinus membrane and the original floor of the maxillary sinus during sinus floor augmentation procedures. The grafting materials can be classified according to their origin into 1) autogenous bone from the same individual, 2) allogenic bone substitute materials from another individual within the same species, 3) xenogenic bone substitute materials derived from another species, and 4) alloplastic bone substitute materials which are synthetically produced.

In general, all approved grafting materials on the market can be considered biocompatible and safe. Clinical and animal experimental studies have documented particulated autogenous bone to accelerate bone healing as compared to bone substitute materials. However, autogenous bone is resorbed

and in cases, in which larger volumes are needed for augmentation, significant morbidity may be anticipated. Resorption of allogenic bone substitute materials depends on the donor region and the way it is processed. Xenogenic bone substitute materials are in general considered non-resorbable, whereas the resorption of alloplastic materials may be designed according to clinical needs. Depending on the processing method, allogenic and xenogenic bone substitute materials may preserve the osteoconductive properties of the original bone. On the other hand, it is still a challenge to mimic these osteoconductive surface properties in alloplastic bone substitute materials. So far, no evidence exists to document that the combination of grafting materials with growth factors and bone matrix proteins including bone morphogenetic protein (BMP), platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) will increase implant survival rate or the rate of bone formation after sinus floor augmentation procedures.

LITTERATUR

1. Cheng X, Hu X, Wan S et al. Influence of lateral-medial sinus width on no-grafting inlay osteotomy sinus augmentation outcomes. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:1644-55.
2. Jensen SS, Bornstein MM, Dard M et al. Comparative study of biphasic calcium phosphates with different HA/TCP ratios in mandibular bone defects. A long-term histomorphometric study in minipigs. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009;90:171-81.
3. Araujo MG, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss collagen: A 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:433-40.
4. Araujo MG, Lindhe J. Socket grafting with the use of autologous bone: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:9-13.
5. Jensen SS, Terheyden H. Bone augmentation procedures in localized defects in the alveolar ridge: clinical results with different bone grafts and bone-substitute materials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009;24 (Supp):218-36.
6. Starch-Jensen T, Aludden H, Hallman M et al. A systematic review and meta-analysis of long-term studies (five or more years) assessing maxillary sinus floor augmentation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47:103-16.
7. Nkenke E, Neukam FW. Autogenous bone harvesting and grafting in advanced jaw resorption: morbidity, resorption and implant survival. *Eur J Oral Implantol* 2014;7 (Supp 2):S203-17.
8. Klijn RJ, Meijer GJ, Bronkhorst EM et al. Sinus floor augmentation surgery using autologous bone grafts from various donor sites: a meta-analysis of the total bone volume. *Tissue Engin Part B Rev* 2010;16:295-303.
9. Jensen T, Schou S, Svendsen PA et al. Volumetric changes of the graft after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios: a radiographic study in minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:902-10.
10. Pallesen L, Schou S, Aaboe M et al. Influence of particle size of autogenous bone grafts on the early stages of bone regeneration: a histologic and stereologic study in rabbit calvarium. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002;17:498-506.
11. Saulacic N, Bosshardt DD, Jensen SS et al. Impact of bone graft harvesting techniques on bone formation and graft resorption: a histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2015;26:383-91.
12. Shanbhag S, Shanbhag V, Stavropoulos A. Volume changes of maxillary sinus augmentations over time: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:881-92.
13. Urist MR. Bone: formation by auto-induction. *Science* 1965;150:893-9.
14. Broggin N, Bosshardt DD, Jensen SS et al. Bone healing around nanocrystalline hydroxyapatite, deproteinized bovine bone mineral, biphasic calcium phosphate, and autogenous bone in mandibular bone defects. *J Biomed*

- Mater Res Part B Appl Biomater 2015;103:1478-87.
15. Buser D, Hoffmann B, Bernard JP et al. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Implants Res* 1998;9:137-50.
 16. Jensen SS, Broggin N, Hjørtting-Hansen E et al. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:237-43.
 17. Handschel J, Simonowska M, Naujoks C et al. A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials. *Head Face Med* 2009;5:12.
 18. Danesh-Sani SA, Engebretson SP, Janal MN. Histomorphometric results of different grafting materials and effect of healing time on bone maturation after sinus floor augmentation: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol Res* 2017;52:301-12.
 19. Klijn RJ, Meijer GJ, Bronkhorst EM et al. A meta-analysis of histomorphometric results and graft healing time of various biomaterials compared to autologous bone used as sinus floor augmentation material in humans. *Tissue Eng Part B Rev* 2010;16:493-507.
 20. Johansson B, Grepe A, Wannfors K et al. A clinical study of changes in the volume of bone grafts in the atrophic maxilla. *Dentomaxillo Radiol* 2001;30:157-61.
 21. Clavero J, Lundgren S. Ramus or chin grafts for maxillary sinus inlay and local onlay augmentation: comparison of donor site morbidity and complications. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003;5:154-60.
 22. Cricchio G, Lundgren S. Donor site morbidity in two different approaches to anterior iliac crest bone harvesting. *Clin Implant Dent Relat Res* 2003;5:161-9.
 23. Shegarfi H, Reikeras O. Review article: bone transplantation and immune response. *J Orthop Surg* 2009;17:206-11.
 24. Holtzclaw D, Toscano N, Eisenlohr L et al. The safety of bone allografts used in dentistry: a review. *J Am Dent Assoc* 2008;139:1192-9.
 25. Mellonig JT. Donor selection, testing, and inactivation of the HIV virus in freeze-dried bone allografts. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1995;7:13-22; quiz 3.
 26. Reikeras O, Shegarfi H, Naper C et al. Impact of MHC mismatch and freezing on bone graft incorporation: an experimental study in rats. *J Orthop Res* 2008;26:925-31.
 27. Spin-Neto R, Stavropoulos A, Coletti FL et al. Remodeling of cortical and corticocancellous fresh-frozen allogeneic block bone grafts – a radiographic and histomorphometric comparison to autologous bone grafts. *Clin Oral Implants Res* 2015;26:747-52.
 28. Reddi AH, Wientroub S, Muthukumar N. Biologic principles of bone induction. *Orthop Clin North Am* 1987;18:207-12.
 29. Schwartz Z, Mellonig JT, Carnes DL et al. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation. *J Periodontol* 1996;67:918-26.
 30. Esposito M, Grusovin MG, Rees J et al. Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;17:CD008397.
 31. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A et al. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft in animals: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:114-20.
 32. Jensen T, Schou S, Stavropoulos A et al. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2012;23:263-73.
 33. Hönig JF, Merten HA, Heinemann DE. Risk of transmission of agents associated with Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:1324-5.
 34. Wenz B, Oesch B, Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. *Biomaterials* 2001;22:1599-606.
 35. Chackartchi T, Iezzi G, Goldstein M et al. Sinus floor augmentation using large (1-2 mm) or small (0.25-1 mm) bovine bone mineral particles: a prospective, intra-individual controlled clinical, micro-computerized tomography and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2011;22:473-80.
 36. Dos Anjos TL, de Molon RS, Paim PR et al. Implant stability after sinus floor augmentation with deproteinized bovine bone mineral particles of different sizes: a prospective, randomized and controlled split-mouth clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:1556-63.
 37. Jensen SS, Aaboe M, Janner SF et al. Influence of particle size of deproteinized bovine bone mineral on new bone formation and implant stability after simultaneous sinus floor elevation: a histomorphometric study in minipigs. *Clin Implant Dent Relat Res* 2015;17:274-85.
 38. Mordenfeld A, Hallman M, Johansson CB et al. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone. *Clin Oral Implants Res* 2010;21:961-70.
 39. Valentini P, Bosshardt DD. 20-year follow-up in maxillary sinus floor elevation using bovine-derived bone mineral: a case report with histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2018;33:1345-50.
 40. Haberko K, Bucko MM, Brzezinska-Miecznik J et al. Natural hydroxyapatite – its behaviour during heat treatment. *J Europ Ceram Soc* 2006;26:537-42.
 41. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM et al. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996;11:55-66.
 42. Busenlechner D, Huber CD, Vasak C et al. Sinus augmentation analysis revised: the gradient of graft consolidation. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:1078-83.
 43. Jensen T, Schou S, Gundersen HJG et al. Bone-to-implant contact after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios in mini pigs. *Clin Oral Implants Res* 2013;24:635-44.
 44. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury* 2000;31 (Supp 4):37-47.
 45. Zijdeveld SA, Schulten EA, Aartman IH et al. Long-term changes in graft height after maxillary sinus floor elevation with different grafting materials: radiographic evaluation with a minimum follow-up of 4.5 years. *Clin Oral Implants Res* 2009;20:691-700.
 46. Starch-Jensen T, Mordenfeld A, Becktor JP et al. Maxillary sinus floor augmentation with synthetic bone substitutes compared with other grafting materials: a systematic review and meta-analysis. *Implant Dent* 2018;27:363-74.
 47. Zhang J, Barbieri D, ten Hoopen H et al. Microporous calcium phosphate ceramics driving osteogenesis through surface architecture. *J Biomed Mater Res A* 2015;103:1188-99.
 48. Lin GH, Lim G, Chan HL et al. Recombinant human bone morphogenetic protein 2 outcomes for maxillary sinus floor augmentation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* 2016;27:1349-59.
 49. Stähli A, Strauss FJ, Gruber R. The use of platelet-rich plasma to enhance outcomes of implant therapy. *Clin Oral Implants Res* 2018;29 (Supp 18):20-36.
 50. Strauss FJ, Stähli A, Gruber R. The use of platelet-rich fibrin to enhance outcomes of implant therapy. *Clin Oral Implants Res* 2018;29 (Supp 18):6-19.

