

Apexit[®] Plus



Wissenschaftliche Dokumentation

Inhalt

1. Einleitung	3
2. Technische Daten	4
2.1 Zusammensetzung.....	4
2.2 Physikalische Werte	4
3. Materialtechnische Untersuchungen.....	5
3.1 Löslichkeit, Dimensionsstabilität und Filmdicke.....	5
3.2 Dichtigkeit - Farbstoffpenetration	7
3.2.1 Koronale Dichtigkeit	7
3.2.2 Apikale Dichtigkeit.....	7
3.3 Dichtigkeit - Bakterienpenetration	8
4. Klinische Untersuchungen	9
4.1 Indikationen	9
4.1.1 Verwendung mit kalter Guttapercha	9
4.1.2 Verwendung mit warmer Guttapercha	9
4.2 Klinische Studien	11
4.2.1 Dr. A. Peschke, Ivoclar Vivadent F&E, Liechtenstein	11
4.2.2 Prof. Dr. E. Pascon, Universität von Toronto, Kanada	12
4.2.3 Prof. Dr. R. Di Lenarda, Universität Triest, Italien.....	13
5. Biokompatibilität.....	14
5.1 Exposition.....	14
5.2 Toxizität.....	14
5.2.1 Toxizität der Ausgangssubstanzen	14
5.2.2 Toxizität des Fertigproduktes	14
5.3 Genotoxizität	15
5.4 Sensibilisierung	15
5.5 Irritation.....	15
5.6 Lokale Gewebeverträglichkeit	15
5.7 Schlussfolgerungen.....	16
6. Quellen.....	17

1. Einleitung

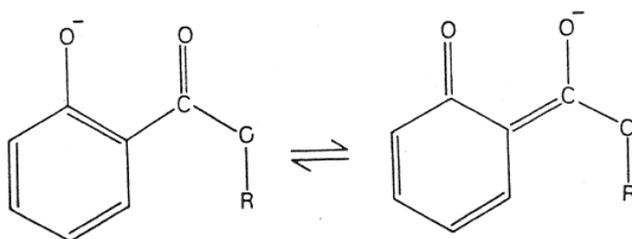
Im Rahmen einer Wurzelbehandlung kommt den Wurzelkanalfüllungsmaterialien die Aufgabe zu, das zuvor mittels chemomechanischer Aufbereitungsmethoden gesäuberte und geformte Kanalsystem dauerhaft bakterien- und flüssigkeitsdicht mit biokompatiblen Materialien zu verschliessen. In der Regel besteht eine Wurzelkanalfüllung aus zwei Materialien: einem soliden Füllstoff (Kernmaterial) und einem Sealer. Das am meisten verwendete Kernmaterial ist Guttapercha, welches entweder kalt oder warm in den Wurzelkanal eingebracht wird. Ursprünglich wurden auch Stifte aus Metallen verwendet, welche sich aber klinisch nicht bewährt haben. Unabhängig von der Verarbeitungstechnik ist es aber auch mit Guttapercha alleine nicht möglich eine genügende Abdichtung des Wurzelkanalsystems zu erreichen. Hauptaufgabe des Wurzelkanalsealers ist es, die Inkongruenzen zwischen der Form der Wurzelkanalwand und jener der Guttapercha volumenstabil auszufüllen [1].

Abbindemechanismus:

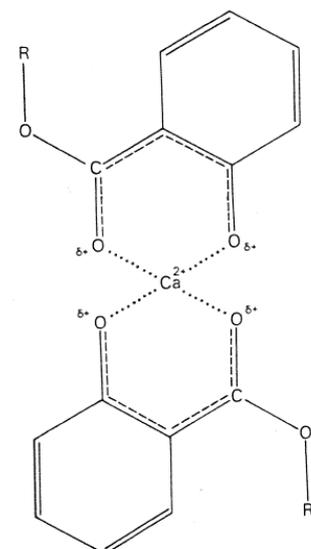
Apexit Plus ist ein Zweikomponentenmaterial. Die Aushärtung von Apexit Plus erfolgt über eine Komplexbildung. Für die Komplexbildung sind drei Komponenten massgebend: Calciumhydroxid, Salicylat und Wasser, wobei von folgendem Mechanismus ausgegangen werden kann: Durch Spuren von Wasser gehen geringe Mengen von Ca(OH)_2 in Lösung, wobei die Hydroxidionen mit den sauer reagierenden Phenolgruppen des Salicylates reagieren. Es bildet sich ein Phenolation, welches mit der konjugierten Carbonylgruppe des Esters eine Grenzstruktur bildet (Figur A). Freie Calciumionen reagieren mit den negativ geladenen Sauerstoffatomen des Phenolats und der Carbonylgruppe zu einem Chelat-Komplex. (Figur B). Bei einem Disalicylat reagiert das Ca(OH)_2 nicht intramolekular sondern intermolekular, d.h. es wird jeweils eine Salicylatgruppe von zwei verschiedenen dimeren Molekülen durch ein Calciumion verknüpft. Dadurch wird eine ionische polymere Verknüpfung aufgebaut. Höhere Temperaturen und relative Luftfeuchtigkeit (Restfeuchte im Wurzelkanal) bei der Abbindung beschleunigen die Reaktion.

Apexit Plus unterscheidet sich, neben einer bequemeren Darreichungsform, von Apexit durch eine hydrophilere Rezeptur. Dadurch kann das Material mit einer erhöhten Sicherheit auch in dickeren Schichten verwendet werden.

A



B



2. Technische Daten

2.1 Zusammensetzung

Base	Gewichtsprozent
Calciumhydroxid / Calciumoxid	36.9
Hydriertes Collophonium	54.0
Füller und andere Hilfsstoffe (hochdisperses Siliciumdioxid, Phosphorsäure-Alkylester)	9.1

Activator	Gewichtsprozent
Disalicylat	47.6
Bismuthydroxid / Bismuthcarbonat	36.4
Füller und andere Hilfsstoffe (hochdisperses Siliciumdioxid, Phosphorsäure-Alkylester)	16.0

2.2 Physikalische Werte

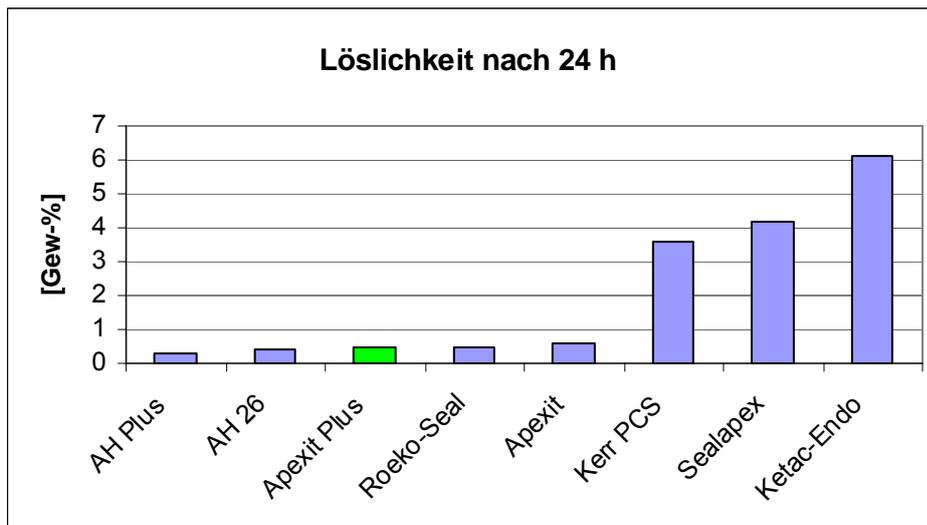
Scheibenkonsistenz (ISO 6876)	24 mm
Verarbeitungszeit (ISO 6876)	3 h
Abbindezeit (37°C, ≥ 95% RH; ISO 6876)	2:15 h
Filmdicke (ISO 6876)	11 µm
Dimensionsänderung nach Abbinden (ISO 6876)	+ 0.4 %
Wasserlöslichkeit (ISO 6876)	0.4 - 0.6 %
Röntgenopazität (ISO 6876)	385 % Al
Kugeldruckhärte	17 MPa

3. Materialtechnische Untersuchungen

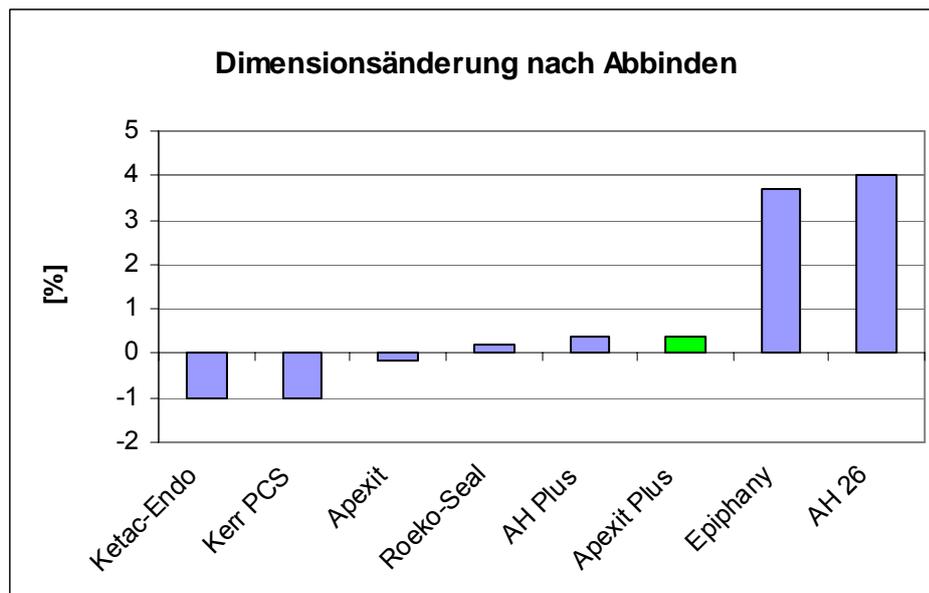
3.1 Löslichkeit, Dimensionsstabilität und Filmdicke

Um eine dauerhafte Versiegelung des Wurzelkanals zu gewährleisten und damit die Penetration von Bakterien in das apikale Periodont zu verhindern, muss das Wurzelfüllmaterial unlöslich oder mindestens schwerlöslich sein und auch nach dem Abbinden dimensionsstabil bleiben.

Als Anforderung an Füllungsmaterialien wurde die geringe Löslichkeit endodontischer Sealer in die ISO 6876 aufgenommen. Um dem ISO Standard zu entsprechen, darf die Löslichkeit des Sealers bei 24-stündiger Wasserlagerung 3 % (w/w) nicht überschreiten.

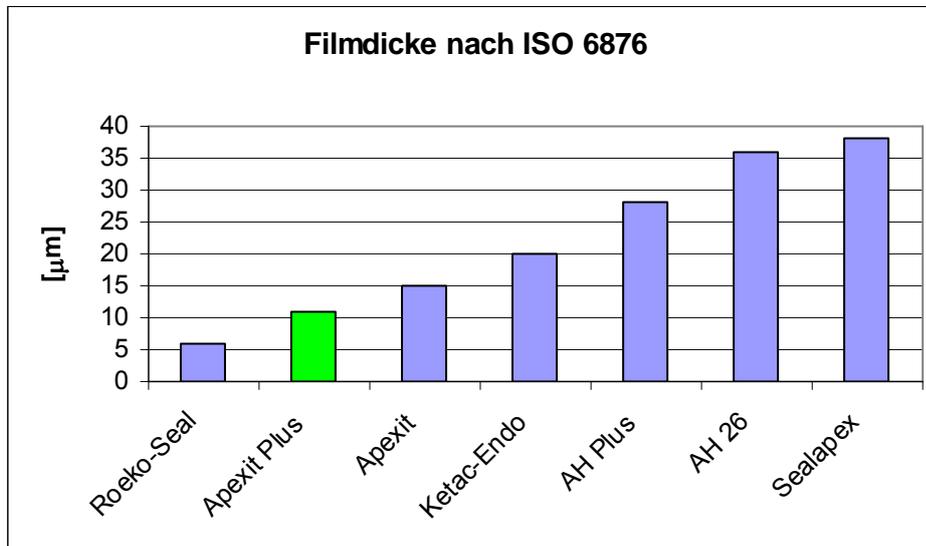


Löslichkeit verschiedener kommerzieller Wurzelfüllmaterialien gemessen nach ISO 6876. Quellen: Apexit, Apexit Plus [2]; AH Plus [3]; Kerr PCS [4]; AH26, Roeko-Seal, Ketac-Endo, Sealapex [5].



Dimensionsänderung nach dem Abbinden und Wasserlagerung für 30 Tage. Quelle: Apexit Plus [6], Epiphany [2], übrige [7].

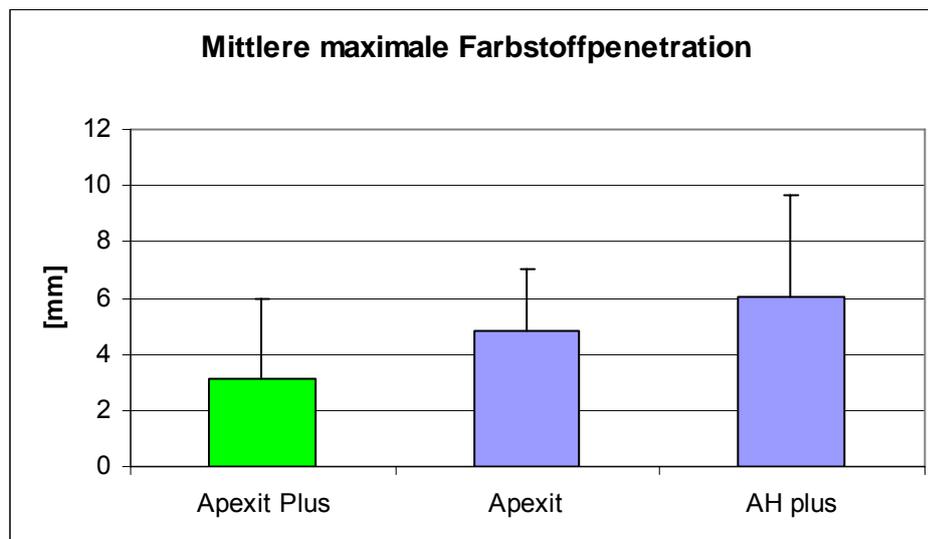
Die Filmdicke beschreibt die Fähigkeit des Materials sich optimal an die Kanalwandgeometrie zu adaptieren. Je kleiner die Filmdicke ist, umso besser ist die Adaptation gewährleistet. Die ISO 6876 fordert eine maximale Filmdicke von 50 μm .



3.2 Dichtigkeit - Farbstoffpenetration

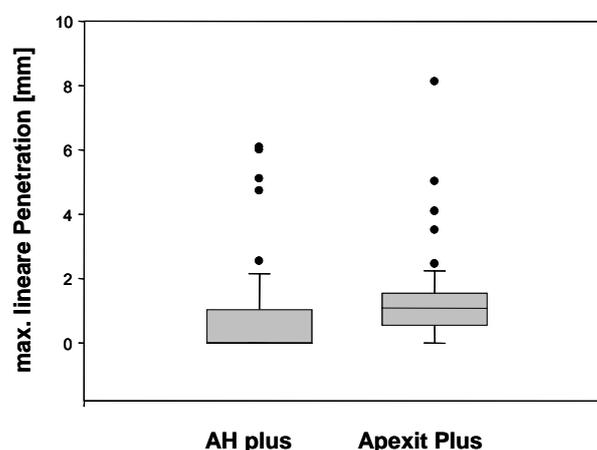
3.2.1 Koronale Dichtigkeit

Das koronale Dichtungsverhalten von Apexit Plus bei gleichzeitiger Verwendung von kalter Guttapercha (vertikale Kondensation) wurde im Vergleich zu Apexit und AH Plus untersucht [2]. Dabei wurden je 6 einwurzlige Zähne versorgt und danach für 24 h in Fuchsinlösung unter Vakuum eingelegt (aktive Penetration). Die Eindringungstiefe des Farbstoffes wurde an Hand von Schnitten evaluiert. Im Vergleich zu AH plus (6.04 ± 3.66 mm) und Apexit (4.85 ± 2.21 mm) war bei der Gruppe mit Apexit plus (3.15 ± 2.8 mm) weniger Farbstoff eingedrungen. Dieser Unterschied war aber statistisch nicht signifikant ($p > 0.05$).



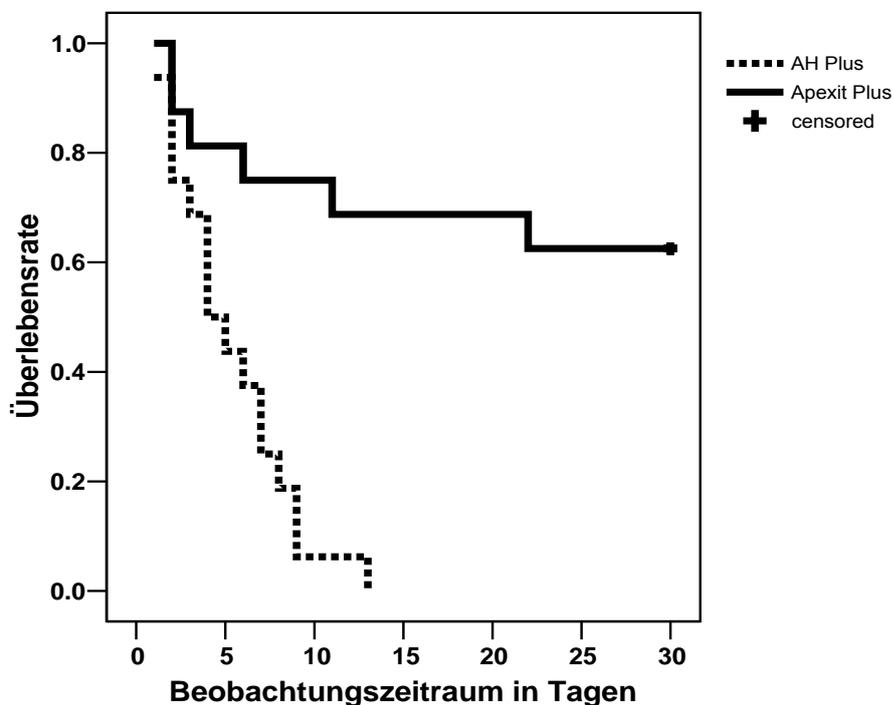
3.2.2 Apikale Dichtigkeit

Das apikale Dichtungsverhalten von Apexit Plus bei gleichzeitiger Verwendung von erwärmter Guttapercha (Obtura Spartan, Fenton USA) wurde von Pascon et al. im Vergleich zu AH plus untersucht [8]. Dabei wurden je 50 einwurzlige Zähne versorgt und danach für 30 Tage in India Ink bei 37°C eingelegt. Danach wurden die Zähne komplett mit Salzsäure decalifiziert (Clearing Methode) und die maximale Eindringungstiefe des Farbstoffes wurde visuell bestimmt. Apexit Plus zeigte eine mittlere maximale lineare Farbstoffpenetration von 1.29 ± 1.4 mm während AH plus 0.84 ± 1.52 mm zeigte ($p < 0.05$).



3.3 Dichtigkeit - Bakterienpenetration

Das koronale Dichtungsverhalten von Apexit Plus bei gleichzeitiger Verwendung von kalter Guttapercha (laterale Kondensation) wurde von Dahl et al. (NIOM) im Vergleich zu AH Plus in einer Bakterienpenetrationsstudie untersucht [9]. Dabei wurden je 16 einwurzlige Zähne versorgt und anschliessend in einem 2-Kammersystem untersucht. Dabei enthielt die obere Kammer Medium, welches mit *Streptococcus mutans* beimpft war, während die untere Kammer steriles Nährmedium enthielt. Die Zeit bis zur Penetration der Bakterien in die untere Kammer (Eintrüben) wurde gemessen. Dabei zeigte Apexit Plus ein statistisch signifikant besseres Dichtungsverhalten.



Koronale Dichtigkeit: Die Penetrationszeit in die untere Kammer wurde über einen Zeitraum von 30 Tagen verfolgt [9]. Das Eintrüben der unteren Kammer wurde als Ereignis gewertet und die Überlebenswahrscheinlichkeit mittels Kaplan-Meier berechnet.

4. Klinische Untersuchungen

4.1 Indikationen

4.1.1 Verwendung mit kalter Guttapercha

Laterale Kondensation

In vitro wurde die Dichtigkeit von mit Apexit Plus versorgten Wurzelfüllungen nach lateraler Kondensation mittels Bakterienpenetration im Vergleich zu AH plus untersucht [9]. Dabei zeigte Apexit Plus eine signifikant bessere Abdichtung als AH plus. Apexit Plus wird zur Zeit auch in einer klinischen Studie unter Verwendung der lateralen Kondensation untersucht und zeigt bis jetzt ein klinisch zuverlässiges Verhalten [2].

Vertikale Kondensation

Die Dichtigkeit von Apexit Plus bei gleichzeitiger Verwendung von vertikal kondensierter Guttapercha wurde im Vergleich zu Apexit und AH plus in einer *in vitro* Pilotstudie mittels Farbstoffpenetration untersucht [2]. Dabei zeigte Apexit Plus äquivalente Sealingeigenschaften wie die mitgetesteten Produkte.

Single Cone Technik

Die *in vitro* Ergebnisse zur Single Cone Technik mit Apexit zeigen ein uneinheitliches Bild. Abt [11] und Al-Khatar [12] verglichen die Single Cone Technik mit der lateralen Kondensation *in vitro* und fanden eine signifikant schlechtere Abdichtung in der Single Cone Technik. Apexit verhielt sich in der Single Cone Technik aber gleich gut oder besser als andere Wurzelfüllmaterialien [11, 13-14]. Apexit war für Schichtstärken > 1mm nicht geeignet. Solche Schichtstärken sind aber nur in der Single Cone Technik denkbar. Mit der Verbesserung der Durchhärtungstiefe kann Apexit Plus mit einer erhöhten Sicherheit in der Single Cone Technik verwendet werden.

Erfahrungen mit Apexit

Die klinische Wirksamkeit des bestehenden Apexit bei gleichzeitiger Verwendung von kalter Guttapercha wurde in verschiedenen klinischen Studien untersucht und mit Erfolgsquoten von 92 % [15] beziehungsweise 94% [16] belegt (laterale Kondensation, 20 – 24 Monate Nachuntersuchungen). Die Dichtigkeit von Wurzelfüllungen mit lateral kondensierter Guttapercha und Apexit wurde auch in verschiedenen *in vitro* Untersuchungen an Hand von Farbstoff- [11, 17-26], Bakterien- [27-31] und Tubulipenetration [32], sowie Fluidmovement [33-34] bestimmt. Dabei zeigte Apexit in 7 Vergleichen eine schlechtere, in 31 Vergleichen eine äquivalente und in 6 Vergleichen eine bessere Dichtigkeit als die mitgetesteten Produkte.

4.1.2 Verwendung mit warmer Guttapercha

Die klinische Wirksamkeit von Apexit Plus bei gleichzeitiger Verwendung mit erwärmter Guttapercha wird zur Zeit in zwei klinischen Studien untersucht (Thermafil und System B) und zeigt bis jetzt ein klinisch zuverlässiges Verhalten [35-36].

Das apikale Sealingverhalten von Apexit Plus im Vergleich zu AH plus mit erwärmter Guttapercha wurde in einer *in vitro* Studie untersucht [8]. Dabei zeigte Apexit Plus ein gutes Sealingverhalten.

Erfahrungen mit Apexit

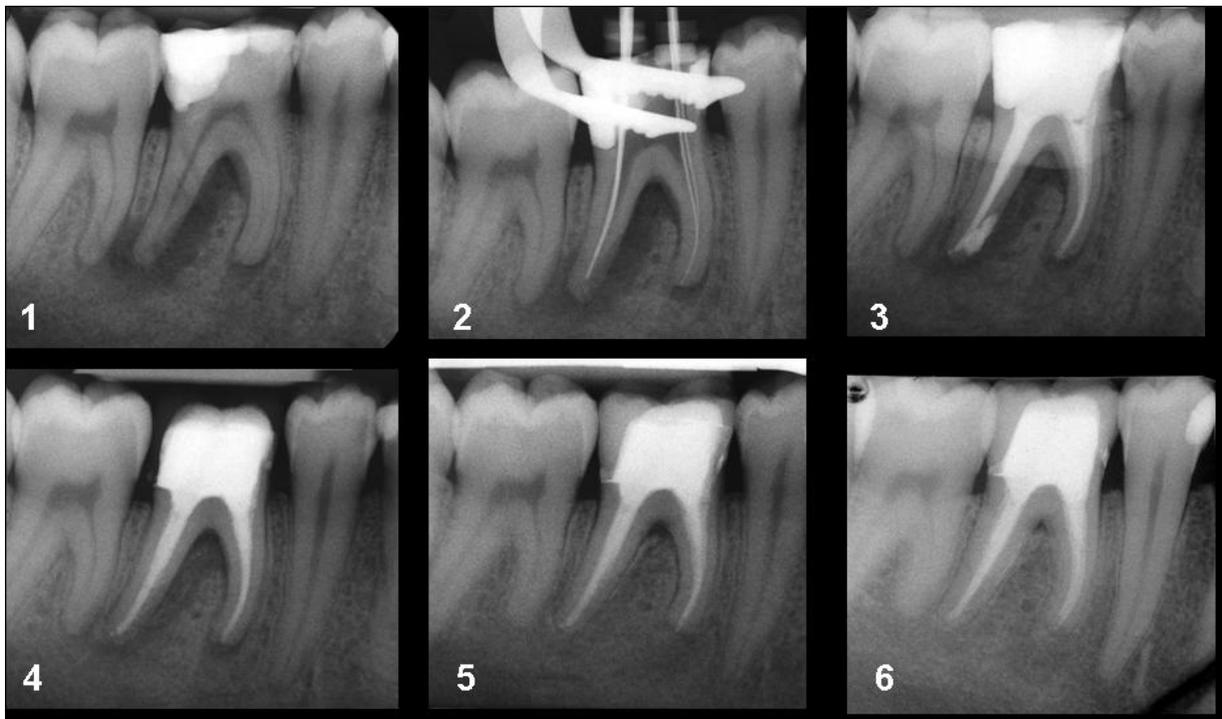
Die klinische Wirksamkeit von Apexit bei gleichzeitiger Verwendung mit erwärmter Guttapercha wurde in verschiedenen klinischen Studien belegt. In einer zwei armigen klinischen Studie wurden 84 Zähne unter Verwendung der lateralen Kondensation und 78 mit warmer Guttapercha gefüllt. Der klinische Erfolg nach zwei Jahren lag bei 93.7 % (laterale Kondensation) bzw. 90.0 % (Thermafil) [37]. Vergleichbare Resultate wurden in einer Studie bei Briseno und Kremers berichtet (Erfolgsquote von 90.6 % nach 20 Monaten bei 85 Füllungen) [38]. Diese positiven klinischen Daten stehen im Einklang zu einer Reihe von *in vitro* Untersuchungen, bei welchen die Verwendung von Apexit mit erwärmter Guttapercha untersucht wurde und ebenfalls keine Hinweise auf ungenügende Sealingeigenschaften gefunden werden konnten [37, 39-40]. Einzig in einer Studie bei Saunders and Saunders [17] zeigte Apexit schlechtere Sealingeigenschaften im Vergleich zur lateralen Kondensation. Die gleiche Studie zeigte aber auch, dass Apexit unter Verwendung von erwärmter Guttapercha besser abdichtet als Sealapex.

4.2 Klinische Studien

4.2.1 Dr. A. Peschke, Ivoclar Vivadent F&E, Liechtenstein

Studienaufbau: Ziel dieser Studie war die klinische Bewertung von Apexit Plus bei Verwendung der kalten lateralen Kondensationstechnik. Neben den klinischen Parametern wurde als Bewertungsmaßstab der Periapical Index (PAI) nach Ørstavik eingesetzt.

Resultate: 34 der bislang 43 mit Apexit plus gefüllten Zähne wurden bereits im 12-Monatsrecall nachuntersucht und 10 Zähne konnten bereits im 3-Jahres-Recall evaluiert werden. Bei der Röntgenkontrolle der Wurzelfüllungen wurde ein mittlerer Abstand zum radiologischen Apex von 1.2 mm (± 1.1) festgestellt. Alle Wurzelfüllungen erschienen wandständig und blasenfrei. In 15 von 43 Fällen wurde bei der initialen Röntgenkontrolle nach Wurzelfüllung ein Überschuss (sog. „Puff“) von Apexit plus am Apex oder bei Seitenkanälen festgestellt. Diese Überschüsse waren jedoch in den meisten Fällen bereits beim 6-Monatsrecall resorbiert, ohne dass eine Beeinträchtigung der intrakanalären Wurzelfüllung zu beobachten war. Nur bei drei Fällen traten postoperative Beschwerden auf, die innerhalb der ersten 2 Tage nach Abfüllung wieder spontan verschwanden. Bezüglich klinischer Parameter sind alle Wurzelfüllungen im bisherigen Beobachtungszeitraum als Erfolg einzustufen. Röntgenologisch zeigte sich bei allen Recallterminen, d.h. nach 6, 12 und 36 Monaten eine signifikante Reduktion der PAI Wertungen im Vergleich zur vorhergehenden Wertung bzw. zum präoperativen Befund als auch zum Befund zum Zeitpunkt der Wurzelfüllung.



(1) präoperativ; (2) Messaufnahme; (3) Baseline; (4) 6-Moants Recall; (5) 12-Monats Recall
(6) 36-Monats Recall

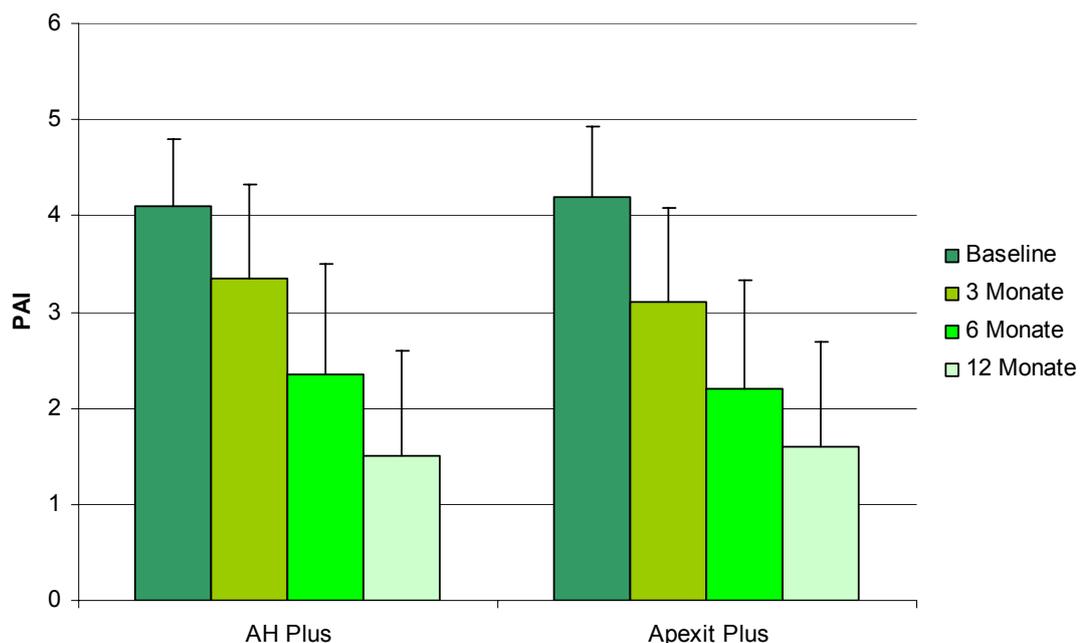
maximaler PAI (% der Fälle)	präoperativ (N=45)	WF (N=43)	6 Mo. (N=38)	12 Mo. (N=34)	36 Mo. (N=10)
PAI 1	0.0	4.7	23.7	41.2	60.0
PAI 2	9.3	9.3	15.8	23.5	30.0
PAI 3	18.6	46.5	44.7	32.4	10.0
PAI 4	48.8	20.9	10.5	2.9	0.0
PAI 5	23.3	18.6	5.3	0.0	0.0
mittlerer PAI	3.9 ± 0.9	3.4 ± 1.0	2.5 ± 1.1	1.9 ± 0.9	1.5 ± 0.7

Übersicht über die Veränderung der mittleren PAI Werte in der Studie bei Dr. Peschke: Die beobachteten Differenzen unterscheiden sich zu jedem Zeitpunkt hoch signifikant ($p < 0.01$ Wilcoxon Test).

4.2.2 Prof. Dr. E. Pascon, Universität von Toronto, Kanada

Studienaufbau: Ziel dieser Studie war die klinische Bewertung von Apexit Plus im Vergleich zu AH Plus bei Verwendung mit warmer Guttapercha (Thermafil). Neben den klinischen Parametern wurde als Bewertungsmaßstab der Periapical Index (PAI) nach Ørstavik eingesetzt.

Resultate: Es wurden je 20 Zähne entweder mit Apexit Plus oder mit AH Plus versorgt. Alle Patienten sind bis zum 12 Monatsrecall in der Studie verblieben. Dabei zeigte sich in beiden Gruppen eine signifikante Reduktion des PAI und somit eine Verbesserung der klinischen Situation. Es konnte kein Unterschied im Behandlungserfolg zwischen den beiden Wurzelfüllmaterialien beobachtet werden. Die Erfolgsrate (PAI = 1 oder 2) lag für beide Materialien bei 90%.

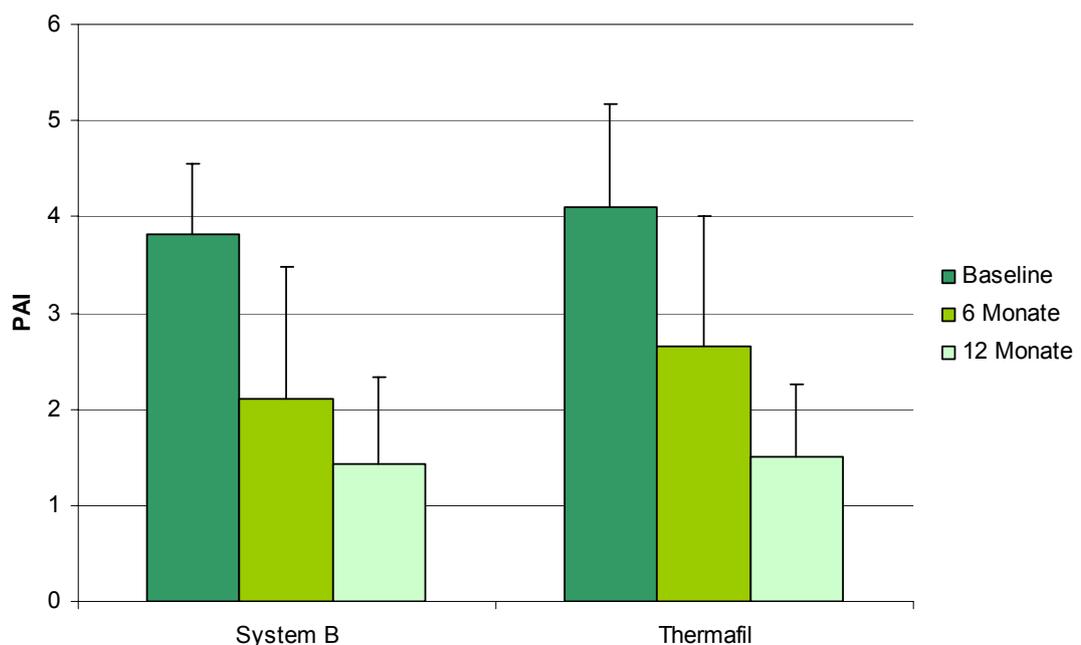


4.2.3 Prof. Dr. R. Di Lenarda, Universität Triest, Italien

Studienaufbau: Ziel dieser Studie war die klinische Bewertung von Apexit Plus bei Verwendung zweier unterschiedlicher Warm-Techniken: Thermafil im Vergleich zu System B. Neben den klinischen Parametern wurde als Bewertungsmaßstab der Periapical Index (PAI) nach Ørstavik eingesetzt.

Resultate: Es wurden 20 Patienten mit Thermafil und 21 Patienten mit System B behandelt. In der System B Gruppe kam es zu 5 Drop-outs. Bei der Röntgenkontrolle nach 6 Monaten zeigte sich bei beiden Behandlungsmethoden eine Reduktion der PAI Wertungen im Vergleich zum Baseline Befund. Nach 12 Monaten waren bei etwas mehr als die Hälfte aller Patienten die Läsionen auf dem Röntgenbild verheilt. Der Heilungserfolg war für beide Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis-Test). In allen Fällen waren die klinischen Parameter unauffällig.

	Thermafil	System B
Anzahl Fälle Total	20	21
Mittlerer PAI Baseline	4.1±1.1	3.8±0.7
Mittlerer PAI nach 6 Monaten	2.7±1.3	2.1±1.4
Mittlerer PAI nach 12 Monaten	1.5±1.1	1.4±0.9
Komplett verheilt nach 12 Monaten	10/20	12/16



5. Biokompatibilität

5.1 Exposition

Das Wurzelfüllmaterial Apexit Plus besteht aus einem kalthärtenden Zweikomponentensystem auf Calciumhydroxid/Salicylat Basis und ist für definitive Wurzelfüllungen indiziert. Nach dem Einbringen in den Wurzelkanal wird es in jedem Fall überdeckt und ein direkter Kontakt mit dem Mundmilieu kann ausgeschlossen werden. Der einzige Kontakt zu lebendem Gewebe ist die apikale Öffnung des Wurzelkanals.

Apexit Plus ist eine Weiterentwicklung von Apexit, welches seit 1990 erfolgreich klinisch eingesetzt wird. Die beiden Rezepturen unterscheiden sich im Wesentlichen durch die Erhöhung der Hydrophilie der neuen Formulierung. Die beiden Rezepturen sind aus toxikologischer Sicht sehr ähnlich und keine neuen Substanzen sind in Apexit Plus enthalten. Das toxikologische Profil der beiden Produkte ist somit vergleichbar.

Name	Apexit Plus (Gew-%)	Apexit (Gew.-%)
Calciumhydroxid / -oxid	18.5	18.8
Disalicylate	23.8	18.2
Hydriertes Kollophonium	27	18.5
Bismutoxid / -carbonat	18.2	18.2
Füller und Hilfsstoffe	12.5	16.5
Zinkoxid, Zinkstearat, Parafinöl, Farbstoffe	0	9.8

5.2 Toxizität

5.2.1 Toxizität der Ausgangssubstanzen

- Alle verwendeten anorganischen Salze besitzen eine $LD_{50} > 5'000$ mg/kg (ORL-RAT). [41]
- Hydriertes Kollophonium besitzt eine $LD_{50} > 5'000$ mg/kg (ORL-RAT) [41] und ist als Food-contact Material ohne Beschränkung der Migrationslimite in Europa und den USA zugelassen.
- Das Disalicylat besitzt eine LD_{50} (ORL-RAT) $> 5'000$ mg/kg [42]

5.2.2 Toxizität des Fertigproduktes

Die zur Verfügung stehenden Daten der Ausgangssubstanzen enthalten keinen Hinweis auf eine erhöhte Toxizität des Produktes. Diese Annahme wird durch folgende Untersuchungen gestützt:

Die Toxizität von Apexit Plus wurde in einem Cytotoxizitätstest (XTT) getestet. Dabei wurden Probenkörper aus Apexit Plus mit 2 Lösungen extrahiert und die Extrakte getestet. Es konnte keine Cytotoxizität festgestellt werden [43].

Apexit wurde in einer Vielzahl unabhängiger Studien auf sein toxikologisches Potential hin untersucht und es wurde kein Hinweis auf eine toxische Wirkung gefunden. Auf Calciumhydroxid basierende Wurzelfüllmaterialien zeigen eine sehr hohe Biokompatibilität. Das Cytotoxizitätspotential von Apexit wurde mit Eluaten oder im direkten Zellkontakt untersucht. Je nach Versuchsaufbau wurde entweder kein [44] oder verglichen mit anderen

Testmaterialien das geringste toxische Potential beobachtet [45-48]. Um eine cytotoxische Wirkung von Apexit während der Aushärtungszeit auszuschliessen, untersuchten Schwarze et al. Eluate, welche innerhalb von 24 Stunden nach Anmischen gewonnen wurden. Diese Eluate waren ebenfalls negativ [49]. Die gleichen Autoren untersuchten in einer Langzeitstudie, ob die Möglichkeit einer chronischen Toxizität gegeben sein könnte. Dabei wurden extrahierte menschliche Zähne mit Wurzelfüllmaterialien endodontisch behandelt und über einen Zeitraum von 52 Wochen im Wasser gelagert. Das Eluat wurde wöchentlich bzw. alle zwei Wochen auf sein cytotoxisches Potential hin untersucht. Alle Apexit betreffenden Resultate waren negativ [50]. Im weiteren wurde die orale LD₅₀ in der Ratte bestimmt und keine akute Toxizität festgestellt (LD50 > 5000 mg/kg bw). [51]

5.3 Genotoxizität

Die zur Verfügung stehenden Daten der Ausgangssubstanzen enthalten keinen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung [41].

Apexit Plus wurde auf seine Genotoxizität hin in einem AMES-Test geprüft (Plattenincorporationstest und Extraktion). Es konnte in diesem Versuch kein Hinweis auf eine Genotoxizität gefunden werden [52].

Die Genotoxizität von Apexit wurde in prokaryontischen und eukaryontischen Testsystemen *in vivo* und *in vitro* untersucht. Das Mutagenitätspotenzial von Extrakten in prokaryontischen Testsystemen wurde im AMES-Test [53] als auch im *Umu* System bestimmt [54]. Als eukaryontisches Testsystem diente die Inhibition der DNA Synthese in menschlichen HeLa Zellen [54]. In keinem der 3 *in vitro* Versuche konnte ein Hinweis auf ein genotoxisches Potenzial gefunden werden. Heil et al. haben Eluate von Apexit auf ihre Fähigkeit hin untersucht Brüche im DNA Strang *in vivo* (Muschel-Modell) zu induzieren und konnten keine Hinweis auf *in vivo* Genotoxizität feststellen [54].

Auf Grund der sehr ähnlichen chemischen Zusammensetzung von Apexit und Apexit Plus und unter Berücksichtigung der molekularbiologischen Wirkungsweisen welche zu einer mutagenen Wirkung von Substraten führen, können die Daten von Apexit vollständig auf Apexit Plus übertragen werden.

5.4 Sensibilisierung

Apexit Plus enthält hydriertes Kollophonium. Dies ist ein Derivat eines Naturproduktes und eine sensibilisierende Wirkung in Einzelfällen kann nicht ganz ausgeschlossen werden. Die übrigen Inhaltsstoffe sind nicht als sensibilisierend bekannt. Ivoclar Vivadent sind keine Allergiefälle in Zusammenhang mit Apexit bekannt.

Der Effekt von Apexit auf immunkompetente Zellen wurde *in vitro* und *in vivo* (Ratte) untersucht und es konnte kein Hinweis auf eine immunmodulierende oder sensibilisierende Wirkung festgestellt werden [55].

5.5 Irritation

Der pH-Wert der nicht ausgehärteten angemischten Paste liegt im basischen Bereich (~ pH 8.5). Ein versehentliches Kontaminieren der Haut oder Augen kann zu vorübergehenden lokalen Irritationen führen.

5.6 Lokale Gewebeverträglichkeit

Apexit wurde in verschiedenen Histokompatibilitätsstudien getestet. In einem unspezifischen Implantationstest in der Ratte (Bone implant test [56]) zeigte Apexit eine kurzfristige Irritation, welche sich auf das unmittelbar mit dem Testmaterial in Kontakt stehende Gewebe

beschränkte. Wurde Apexit in das subkutane Bindegewebe von Ratten implantiert, so konnte eine stärkere Nekrose beobachtet werden [57]. Diese war aber vergleichbar mit einem anderen parallel getesteten Wurzelfüllmaterial und verschwand mit der Zeit. Im Gegensatz zur Rattenstudie wurde bei subkutaner bzw. peritonealer Implantation in Mäusen nur eine sehr geringe Entzündung des Gewebes festgestellt, welche nach 5 Tagen nicht mehr beobachtet wurde [58].

Untersuchungen zur spezifischen Histokompatibilität wurden in Hunden und Makaken-Affen durchgeführt. In der Hundestudie führte die Überfüllung der Kanäle zu einer milden bis schweren Entzündung (Infiltration mit Giant cells) des periapikalen Gewebes [59]. Dies kontrastiert mit den Beobachtungen in Affen [60], wo das Überfüllen der Kanäle zu einer milden Entzündung führte ohne Beteiligung von Polynukleären Makrophagen. Bei korrekt gefüllten Wurzelkanälen konnten keine negativen Reaktionen des periapikalen Gewebes beobachtet werden.

Die Auswertung der klinischen Literatur (PubMed) und der Marktüberwachung durch Ivoclar Vivadent hat keine Hinweise auf eine Bioinkompatibilität von Apexit gegeben. Auf Grund der sehr ähnlichen (Zusammensetzung) oder gleichen (Löslichkeit) chemischen Eigenschaften, sowie der gleichen Indikation von Apexit Plus und Apexit, können die Daten von Apexit zur Beurteilung der lokalen Gewebeverträglichkeit herangezogen werden.

5.7 Schlussfolgerungen

Auf Grund der vorliegenden Daten und dem derzeitigen Stand des Wissens kann davon ausgegangen werden, dass durch die Verwendung von Apexit Plus als Wurzelfüllmaterial kein erhöhtes toxikologisches Risiko für den Patienten besteht.

6. Quellen

- 1 Schäfer E: Wurzelkanalfüllmaterialien - Ein Überblick. *Endodontie* 2001, 10(4):337-348.
- 2 Ivoclar Vivadent: Research and Development. Internal Data
- 3 McMichen FR, Pearson G, Rahbaran S, Gulabivala K: A comparative study of selected physical properties of five root-canal sealers. *Int Endod J.* 2003 Sep;36(9):629-35.
- 4 Orstavik D: Weight loss of endodontic sealers, cements and pastes in water. *Scand J Dent Res.* 1983 Aug;91(4):316-9.
- 5 Schafer E, Zandbiglari T: Solubility of root-canal sealers in water and artificial saliva. *Int Endod J.* 2003 Oct;36(10):660-9.
- 6 Orstavik D: Dimensional change following setting according to ISO6876:2001. 2004, NIOM-Testreport 051c/03
- 7 Orstavik D, Nordahl I, Tibballs JE: Dimensional change following setting of root canal sealer materials. *Dent Mater.* 2001 Nov;17(6):512-9.
- 8 Pascon EA, Versani MA: An in vitro study of apical micro-leakage of thermoplasticized gutta-percha with Apexit Plus and AH Plus: a final report. 2005 Study Report University of Toronto
- 9 Dahl D: Bacterial leakage test.. 2005, NIOM-Testreport 074/04

- 11 Abt J: Über die Kanalversiegelung der kalziumhydroxidhaltigen Wurzelfüllpaste Apexit unter den Bedingungen verschiedener Füllmethoden und im Vergleich mit den Füllpasten Sealapex und AH26. 1995 Dissertation Frankfurt am Main.
- 12 Al Khatar N, Kunzelmann KH, Hickel R (1999). Dichtigkeit und Wandständigkeit verschiedener endodontischer Sealer in schmierschichtfreien Wurzelkanälen. *DZZ* 54:479-483.
- 13 Ebert J, Spiller S, Petschelt A (1997). Einfluss von kalziumhydroxidhaltigen Guttaperchaspitzen auf die Dichtigkeit von Wurzelkanalfüllungen in schmierschichtfreien Wurzelkanälen. *DZZ* 52:126-128
- 14 Roggendorf M, Ebert J, Scholz C, Frankenberger R, Petschelt A: Microleakage of five root canal sealers in dry and wet root canals. 2003, Conference abstract 2678 (IADR, Goteborg).
- 15 Beer RF, Baumann MA: Klinische Untersuchung der Guttaperchawurzelkanalfüllung mit Apexit als Sealer. 1994, *ZWR* 103:365-373.
- 16 Lipski M: Studies comparing the efficacy of root canal filling with gutta-percha lateral condensation and Thermafil obturators. *Ann Acad Med Stetin.* 2000;46:317-30.
- 17 Saunders EM, Saunders WP (1995). Long-term coronal leakage of JS Quickfill root fillings with Sealapex and Apexit sealers. *Endod Dent Traumatol* 11:181-185
- 18 Oezata F, Oenal B, Erdilek N, Türkün SL (1999). A comparative study of apical leakage of Apexit, Ketac-Endo, and Diaket root canal sealers. *J Endod* 25:603-604
- 19 Lussi A, Imwinkelried S, Hotz P, Grosrey J (2000). Long-term obturation quality using noninstrumentation technology. *J Endod* 26:491-493
- 20 Lussi A, Imwinkelried S, Stich H (1999). Obturation of root canals with different sealers using non-instrumentation technology. *Int Endod J* 32:17-23.
- 21 Ebert J, Spiller S, Petschelt A (1997). Einfluss von kalziumhydroxidhaltigen Guttaperchaspitzen auf die Dichtigkeit von Wurzelkanalfüllungen in schmierschichtfreien Wurzelkanälen. *DZZ* 52:126-128
- 22 Beltes P, Kiolokouris I, Economides N, Koulaouzidou E (1993). A comparative study of apical sealing ability of a new glass-ionomer cement (Ketac-Endo) and three conventional root canal sealers. *Hellenic Dent J* 3:45-48.

- 23 Al Khatar N, Kunzelmann KH, Hickel R (1999). Dichtigkeit und Wandständigkeit verschiedener endodontischer Sealer in schmierschichtfreien Wurzelkanälen. *DZZ* 54:479-483.
- 24 Kokkas AB, Boutsoukis ACh, Vassiliadis LP, Stavrianos CK: The influence of the smear layer on dentinal tubule penetration depth by three different root canal sealers: an in vitro study. *J Endod.* 2004 Feb;30(2):100-2
- 25 Limkangwalmongkol S, Burtscher P, Abbott PV, Sandler AB, Bishop BM (1991). A comparative study of the apical leakage of four root canal sealers and laterally condensed gutta-percha. *J Endod* 17:495-499
- 26 Limkangwalmongkol S, Abbott PV, Sandler AB (1992). Apical Dye Penetration with Four Root Canal Sealers and Gutta-Percha Using Longitudinal Sectioning. *J Endod* 18:535-539.
- 27 Chailertvanitkul P, Saunders WP, Mackenzie D (1996). An assessment of microbial coronal leakage in teeth root filled with gutta-percha and three different sealers. *Int Endod J* 29:387-392.
- 28 Chailertvanitkul P, Saunders WP, MacKenzie D (1997). Coronal leakage in teeth root-filled with gutta-percha and two different sealers after long-term storage. *Endod Dent Traumatol* 13:82-87
- 29 Chailertvanitkul P, Saunders WP, MacKenzie D (1997). Coronal leakage of obturated root canals after long-term storage using a polymicrobial marker. *J Endod* 23:610-613
- 30 Khademi AA, Ravandoost Y, Tabibian A (2004). Sealing ability of five root canal sealers against coronal leakage of *Enterococcus faecalis*. *Endodontic Practice*:31-34
- 31 Timpawat S, Amornchat C, Trisuwan W (2001). Bacterial coronal leakage after obturation with three root canal sealers. *J Endod* 27:36-39
- 32 Kokkas AB, Boutsoukis ACh, Vassiliadis LP, Stavrianos CK: The influence of the smear layer on dentinal tubule penetration depth by three different root canal sealers: an in vitro study. *J Endod.* 2004 Feb;30(2):100-2
- 33 Miletic I, Anic I, Pezelj-Ribaric S, Jukic S: Leakage of five root canal sealers. *Int Endod J.* 1999 Sep;32(5):415-8.
- 34 Miletic I, Ribaric SP, Karlovic Z, Jukic S, Bosnjak A, Anic I: Apical leakage of five root canal sealers after one year of storage. *J Endod.* 2002 Jun;28(6):431-2
- 35 Di Lenarda R: Evaluation of the clinical performance of Apexit Plus comparing thermafil technique versus non stop wave technique. University of Trieste
- 36 Pascon EA: Evaluation of the clinical performance of Apexit Plus using warm guttapercha. University of Toronto
- 37 Lipski M: Studies comparing the efficacy of root canal filling with gutta-percha lateral condensation and Thermafil obturators. *Ann Acad Med Stetin.* 2000;46:317-30.
- 38 Briseno MB, Kremers L: Klinische und röntgenologische Untersuchung des auf Calciumhydroxid aufgebauten Apexit-Wurzelkanal-Zementes. *Dental Spiegel* März 1992
- 39 Kastakova A, Halackova Z: Apikal leakage of Thermafil and lateral compactation. Part III: Sealer Apexit. The importance of sealer application. *Ces. Stomat.* 101, No 6 (205-211). 2001 [abstract]
- 40 Halackova Z: Thermafil – Effect of resin and hydroxide sealer on quality of root filing. *Ces Stomat* 99, No 1(830-36) 1999 [abstract]
- 41 RTECS Database
- 42 RCC: Acute Oral Toxicity Study with Disalicylat S55 in rats. Study report 076296, 1986.
- 43 RCC: Cytotoxicity assay in vitro: evaluation of materials for medical devices (XTT-Test) with Apexit II. 2004

- 44 Geurtsen W, Leinenbach F, Krage T, Leyhausen G: Cytotoxicity of four root canal sealers in permanent 3T3 cells and primary human periodontal ligament fibroblast cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 May;85(5):592-7.
- 45 Miletic I, Anic I, Karlovic Z, Marsan T, Pezelj-Ribaric S, Osmak M: Cytotoxic effect of four root filling materials. *Endod Dent Traumatol.* 2000 Dec;16(6):287-90.
- 46 Beltes P, Koulaouzidou E, Kotoula V, Kortsaris AH. In vitro evaluation of the cytotoxicity of calcium hydroxide-based root canal sealers. *Endod Dent Traumatol.* 1995 Oct;11(5):245-9.
- 47 Vajrabhaya L, Sithisarn P, Wilairat P, Leelaphiwat S: Comparison between Sulphorhodamine-B dye staining and 51Cr-release method in cytotoxicity assay of endodontic sealers. *J Endod.* 1997 Jun;23(6):355-7.
- 48 Vajrabhaya L, Sithisarn P: Multilayer and monolayer cell cultures in a cytotoxicity assay of root canal sealers. *Int Endod J.* 1997 Mar;30(2):141-4.
- 49 Schwarze T, Fiedler I, Leyhausen G, Geurtsen W: The cellular compatibility of five endodontic sealers during the setting period. *J Endod.* 2002 Nov;28(11):784-6.
- 50 Schwarze T, Leyhausen G, Geurtsen W: Long-term cytocompatibility of various endodontic sealers using a new root canal model. *J Endod.* 2002 Nov;28(11):749-53.
- 51 RCC: Acute Oral Toxicity Study in Rats. 1988
- 52 Salmonella typhimorium reverse mutation assay (AMES) with Apexit II. Study report 811503, RCC-CCR, 2004
- 53 Schweikl H, Schmalz G: Evaluation of the mutagenic potential of root canal sealers using the Salmonella microsome assay. *J Mater Sci: Mater Med* 2:181-185
- 54 Heil J, Reifferscheid G, Waldmann P, Leyhausen G, Geurtsen W: Genotoxicity of dental materials *Mutat Res.* 1996 Jul 5;368(3-4):181-94.
- 55 Bratel J, Jontell M, Dahlgren U, Bergenholtz G: Effects of root canal sealers on immunocompetent cells in vitro and in vivo. *Int Endod J.* 1998 May;31(3):178-88.
- 56 Leimgruber R: Pharmakologisches Sachverständigen-Gutachten über Apexit, RCC 1990
- 57 Kolokouris I, Economides N, Beltes P, Vlemmas I: In vivo comparison of the biocompatibility of two root canal sealers implanted into the subcutaneous connective tissue of rats. *J Endod.* 1998 Feb;24(2):82-5.
- 58 Silva LA, Leonardo MR, Faccioli LH, Figueiredo F: Inflammatory response to calcium hydroxide based root canal sealers. *J Endod.* 1997 Feb;23(2):86-90.
- 59 Leonardo MR, Silva LA, Utrilla LS, Assed S, Ether SS: Calcium hydroxide root canal sealers--histopathologic evaluation of apical and periapical repair after endodontic treatment. *J Endod.* 1997 Jul;23(7):428-32.
- 60 Bernath M, Szabo J: Tissue reaction initiated by different sealers. *Int Endod J.* 2003 Apr;36(4):256-61.

Diese Dokumentation enthält einen Überblick über interne und externe wissenschaftliche Daten ("Informationen"). Die Dokumentation und die Informationen sind allein für den internen Gebrauch von Ivoclar Vivadent und externen Ivoclar Vivadent-Partnern bestimmt. Sie sind für keinen anderen Verwendungszweck vorgesehen. Obwohl wir annehmen, dass die Informationen auf dem neuesten Stand sind, haben wir sie nicht alle überprüft und können und werden nicht für ihre Genauigkeit, ihren Wahrheitsgehalt oder ihre Zuverlässigkeit garantieren. Für den Gebrauch der Informationen wird keine Haftung übernommen, auch wenn wir gegenteilige Informationen erhalten. Der Gebrauch der Informationen geschieht auf eigenes Risiko. Sie werden Ihnen "wie erhalten" zur Verfügung gestellt, ohne explizite oder implizite Garantie betreffend Brauchbarkeit oder Eignung (ohne Einschränkung) für einen bestimmten Zweck.

Die Informationen werden kostenlos zur Verfügung gestellt und weder wir, noch eine mit uns verbundene Partei, können für etwaige direkte, indirekte, mittelbare oder spezifische Schäden (inklusive aber nicht ausschliesslich Schäden auf Grund von abhanden gekommener Information, Nutzungsausfall oder Kosten, welche aus dem Beschaffen von vergleichbare Informationen entstehen) noch für pönale Schadenersätze haftbar gemacht werden, welche auf Grund des Gebrauchs oder Nichtgebrauchs der Informationen entstehen, selbst wenn wir oder unsere Vertreter über die Möglichkeit solcher Schäden informiert sind.

Ivoclar Vivadent AG
Forschung und Entwicklung
Wissenschaftlicher Dienst
Bendererstrasse 2
FL - 9494 Schaan
Liechtenstein

Inhalt: Dr. Sandro Sbicego
Ausgabe: Dezember 2007
Ersetzt Version: August 2005
