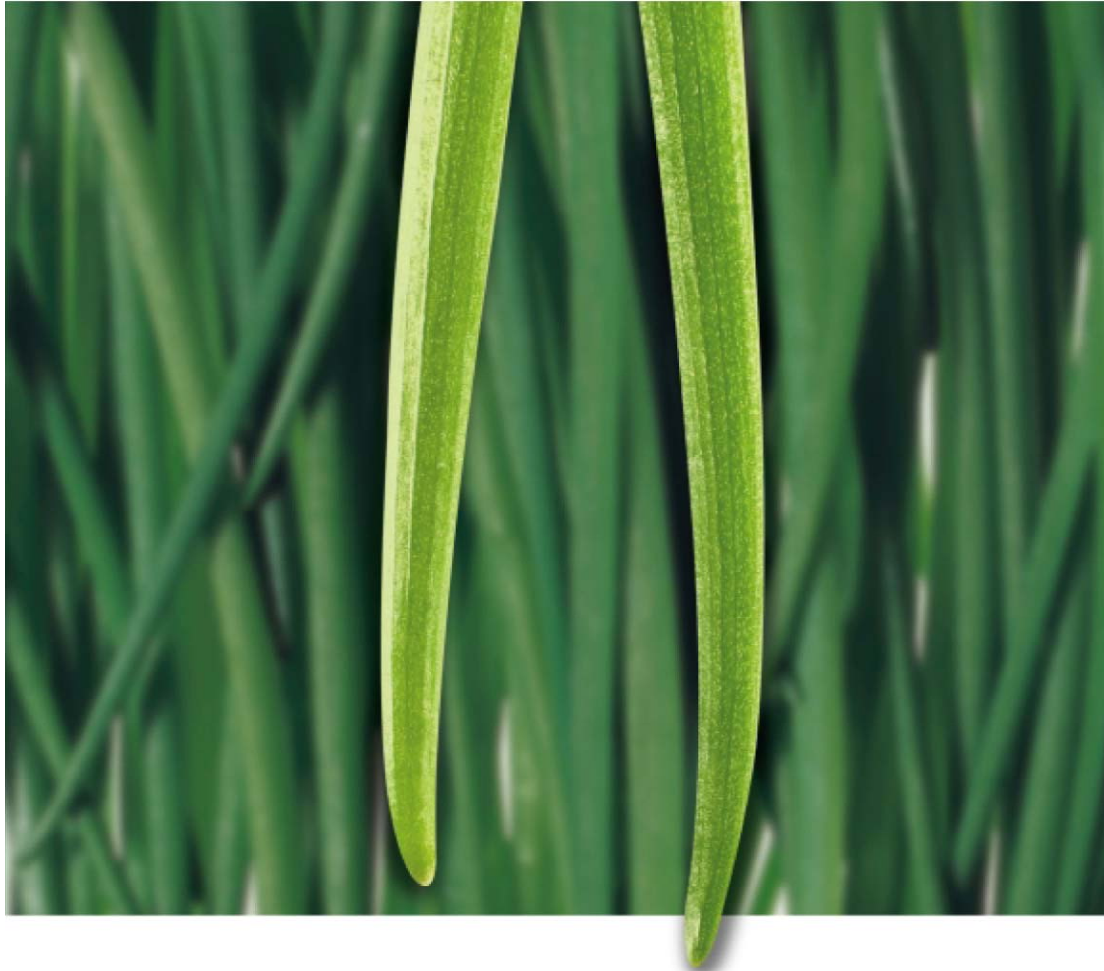


ApexCal[®]



Wissenschaftliche Dokumentation

ivoclar[®]
vivadent

Inhalt

1. Einleitung	3
1.1 Materialeigenschaften	3
1.2 Klinische Indikation – Zwischeneinlage bei der endodontischen Behandlung	3
1.3 Klinische Indikation – Pulpaüberkappung	4
2. Technische Daten	5
2.1 Zusammensetzung.....	5
2.2 pH-Wert	5
2.3 Röntgenopazität	5
3. In vitro und klinische Untersuchungen	6
3.1 In vitro Untersuchungen zur antimikrobiellen Wirkung.....	6
3.2 Klinische Untersuchung.....	7
4. Biokompatibilität.....	8
4.1 Exposition	8
4.2 Toxikologische Daten	8
4.2.1 Akute Toxizität und Zytotoxizität	8
4.2.2 Genotoxizität	8
4.2.3 Irritation	8
4.2.4 Sensibilisierung	8
4.3 Schlussfolgerung.....	8
5. Quellen.....	9

1. Einleitung

1.1 Materialeigenschaften

Calciumhydroxid wurde in den 30er Jahren als Pulpenüberkappungsmaterial in die Endodontie eingeführt. Mit der Zeit hat sich die klinische Indikation erweitert und heute wird Calciumhydroxid neben der direkten und indirekten Pulpa-Überkappung auch für die Apexifizierung und vor allem für die desinfizierende Zwischeneinlage bei Wurzelkanalbehandlungen verwendet.

Calciumhydroxid [$\text{Ca}(\text{OH})_2$] ist ein weisses geruchsneutrales Pulver mit einem Molekulargewicht von 74.08. Es besitzt eine geringe Löslichkeit in Wasser (1.2 g/l) und die gesättigte wässrige Lösung besitzt einen pH-Wert von 12.46 (25°C). Die geringe Löslichkeit des Calciumhydroxids ist von klinischer Bedeutung, da dadurch einerseits eine langsame Abgabe von OH^- -Ionen und andererseits eine nur geringe Resorption des Materials gewährleistet ist. Die Hauptwirkung des Calciumhydroxids liegt in der ionischen Dissoziation von Ca^{2+} und OH^- . Die freigesetzten Hydroxylionen sind die wichtigsten Komponenten des Calciumhydroxids, da sie zu einer starken Erhöhung des pH-Wertes im umgebenden Gewebe führen und dadurch die Reparatur und Kalzifizierung des Dentins anregen. Im Weiteren wirkt der hohe pH-Wert antimikrobiell.

Auf dem Markt gibt es eine Reihe verschiedener gebrauchsfertiger Calciumhydroxid – Formulierungen. Im Wesentlichen können drei verschiedene Trägersubstanzen unterschieden werden: Wässrige, viskose und ölige Formulierungen: Gemäss Fava & Saunders [1] zeigen die unterschiedlichen Formulierungen verschiedene Freisetzungskinetiken der OH^- -Ionen. Bei ApexCal handelt es sich um eine viskose Paste auf Polyethylenglycol-Basis.

1.2 Klinische Indikation – Zwischeneinlage bei der endodontischen Behandlung

Mikroorganismen und ihre Produkte spielen eine fundamentale Rolle in der Pathogenese der Pulpa und in der periapikalen Infektion. Konsequenterweise ist eines der Hauptziele der endodontischen Behandlung die weitgehende Eliminierung von Mikroorganismen und ihrer Produkte. Dies wird durch die mechanische Aufbereitung mit anschliessender Desinfektion weitgehend erreicht. Ist eine desinfizierende Zwischeneinlage zwischen zwei Behandlungen angezeigt, so sind Calciumhydroxid-Einlagen das Mittel der Wahl [2,3].

Die antimikrobielle Wirkung von Calciumhydroxid liegt in der Freisetzung der OH^- -Ionen und somit der Erhöhung des pH-Wertes im umgebenden Liquor. Der pH-Wert spielt eine wichtige Rolle im Wachstum, Metabolismus und Zellteilung von Mikroorganismen. Hauptwirkungsort des pHs ist die bakterielle Zellmembran, welche für die Energieversorgung essenziell ist. Die Änderung der Konzentration der OH^- -Ionen stört den pH-Gradienten an der Zellmembran und unterbindet damit die Energieversorgung der Bakterien und führt somit zum Absterben der Zellen. Im Weiteren verursacht ein hoher pH die Denaturierung von Zellmembranproteinen und extrazellulärer Toxinen. Untersuchungen *in vivo* haben gezeigt, dass sich der pH-Wert des Dentins bzw. des Dentinliquors nach Legen der Calciumhydroxid-Zwischeneinlage stark erhöht. So konnte gezeigt werden, dass der pH im Pulpacavum nahen Dentin auf 8.0 bis 11.1 erhöht wurde. Peripherere Teile des Dentins erreichten pH-Werte um 7.4 bis 9.6, während der pH-Wert des Wurzelzements nicht beeinflusst wurde [4].

Verschiedene Untersuchungen zeigen, dass Calciumhydroxid *in vitro* eine starke bakterizide Wirkung gegenüber in infizierten Wurzelkanälen vorkommenden Keimen entfaltet. Untersuchungen *in vivo* zeigen klar, dass die Verwendung von Calciumhydroxidpräparaten einen positiven Effekt auf die Reduktion der vorhandenen Bakterien hat [5]. In einer Untersuchung bei de Souza et al. [6] wurden Proben vor und nach der Verwendung von Calciumhydroxid auf das Vorhandensein von 44 verschiedenen Bakterienstämmen mittels

Checkerboard Analyse hin untersucht. Dabei wurde bei 41 der 44 getesteten Bakterienarten eine Reduktion der Keimzahl beobachtet. Die Verwendung von Calciumhydroxid führt aber nicht zu einer vollständigen Eliminierung der Bakterien.

1.3 Klinische Indikation – Pulpaüberkappung

Die Indikation für eine direkte Pulpaüberkappung ist gegeben, wenn bei der Kavitätenpräparation eine klinisch gesunde Pulpa in geringem Umfang ($< 1\text{mm}^2$) im nicht kariösen Dentin versehentlich freigelegt wird [2,3].

Die Applikation des stark alkalischen Calciumhydroxids auf die eröffnete Pulpa führt rasch zu einer oberflächlichen Gewebenekrose von etwa 2 mm Tiefe. Zusätzlich wird die von den Osteoklasten gebildete Milchsäure neutralisiert und die alkalische Phosphatase, welche an der Hartgewebekonstruktion beteiligt ist, induziert [3].

Die nekrotische Zone ist scharf begrenzt und oberflächlich, weil sich mit dem Bicarbonat-Puffer des Blutes eine Membran aus Calcit bildet, die das Calciumhydroxid umgibt und das Pulpagewebe vor einem weiteren Hineindiffundieren der Hydroxidionen abschirmt. Das mit der Calciumhydroxid -Paste in Kontakt stehende nekrotische Pulpagewebe weist nach etwa 24 Stunden drei Schichten auf: eine oberflächliche dünne Zone des verätzten und komprimierten Gewebes, eine breitere Zone der Kolliquationsnekrose und eine unterschiedlich breite Zone der Koagulationsnekrose. In dem darunter liegenden Pulpagewebe treten vasomotorische Funktionsstörungen und Veränderungen der Blutströmung auf, die jedoch reversibel sind. Später entstehen in der Pulpaperipherie zwei weitere Zonen: eine Zone mit neutrophilen Granulozyten und eine mit verdichteten fibrillären Elementen. Diese nekrotische Zone induziert pulpawärts die Differenzierung von Fibroblasten und undifferenzierten Mesenchymzellen zu Hartschicht-bildenden Zellen. Diese Zellen bilden ein kollagenes Faserwerk, und gleichzeitig treten an der pulpalen Grenze der nekrotischen Zone Mineralisationen auf. Diese erste Mineralisationsfront beeinflusst die anschließende Mineralisation des kollagenen Faserwerks, währenddessen die nekrotische Zone desintegriert wird [2,7].

Ursprünglich wurde angenommen, dass das Calcium aus dem Calciumhydroxidpräparat an der Hartschichtbildung beteiligt ist. Experimente mit radioaktiven Ca^{2+} -Ionen zeigten aber, dass die Calciumionen ausschliesslich aus dem Pulpagewebe stammen [8-10].

2. Technische Daten

2.1 Zusammensetzung

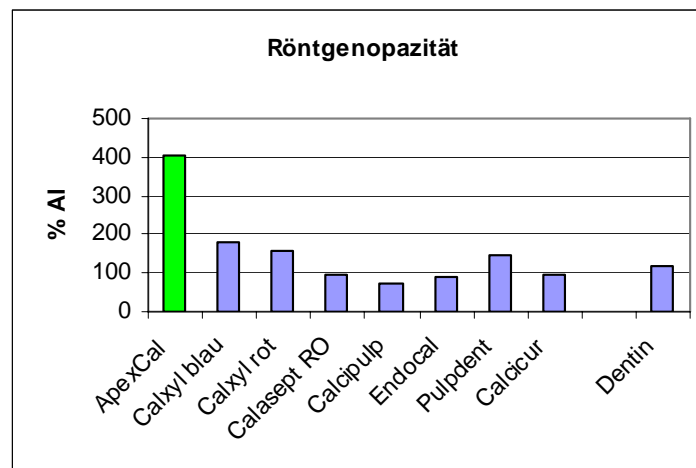
	Gewichtsprozent
Calciumhydroxid	29.0
Wismutcarbonat	22.0
Excipients (Polyethylenglycol, Glycerin, Wasser)	49.0

2.2 pH-Wert

Der pH-Wert der Paste bei Raumtemperatur liegt über 12.4 und entspricht somit dem theoretischen Wert einer gesättigten $\text{Ca}(\text{OH})_2$ -Lösung (pH = 12.46).

2.3 Röntgenopazität

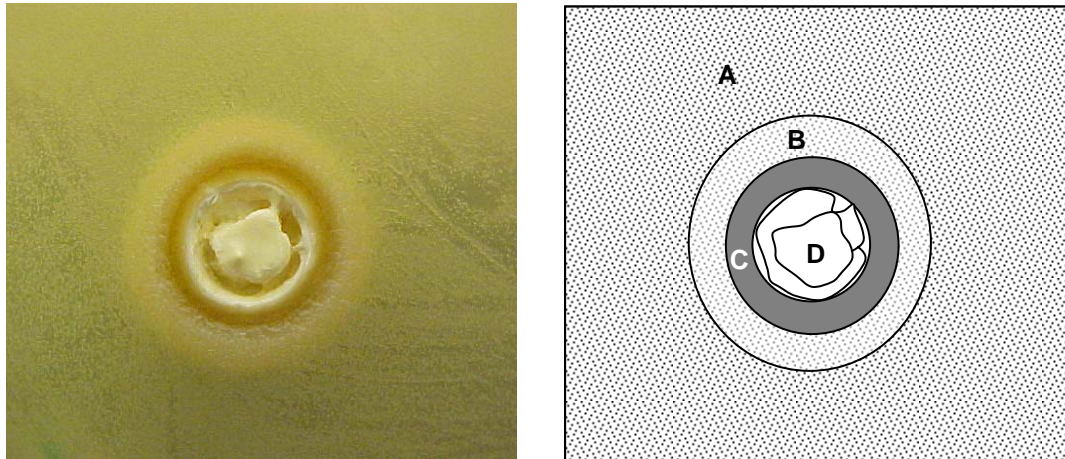
Die Röntgenopazität von ApexCal wurde gemäss ISO 6876 bestimmt [Ivoclar Vivadent, F&E] und liegt etwa 4-mal höher als bei Dentin [11].



3. In vitro und klinische Untersuchungen

3.1 In vitro Untersuchungen zur antimikrobiellen Wirkung

Die antimikrobielle Wirkung von ApexCal wurde im Vergleich zu Calxyl, Calcipulp und Calciumhydroxid mittels Agardiffusionstest untersucht. Dabei konnte kein Unterschied zwischen den getesteten Materialien festgestellt werden. Erwartungsgemäss beschränkte sich die antimikrobielle Wirkung auf einen schmalen Bereich von etwa 0.5 bis 1 mm in unmittelbarer Nähe der Proben.



Agardiffusionstest mit ApexCal: Angrenzend an der ApexCal-Probe (D) ist ein Hemmhof (C) zu beobachten. Bei der weisslichen Corona (B) handelt es sich um einen Artefakt, verursacht durch die Diffusion des Materials entlang des Nährschalenbodens. A: Bakterienrasen (*Lactobacillus*) [13].

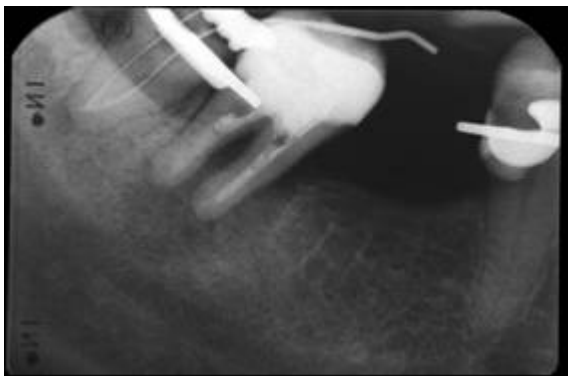
	Hemmhof [mm]				Ref
	ApexCal	Calxyl	Calcipulp	Ca(OH) ₂	
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.5 – 1	0.5 – 1	n.d.	0.5 – 1	12
<i>Escherichia coli</i>	0.5 – 1	0.5 – 1	n.d.	0.5 – 1	12
<i>Enterococcus faecalis</i>	0.5 – 1	0.5 – 1	n.d.	0.5 – 1	12
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	0.5 – 1	n.d.	0.5 – 1	0.5 – 1	13
<i>Streptococcus gordonii</i>	0.5 – 1	n.d.	0.5 – 1	0.5 – 1	13

3.2 Klinische Untersuchung

Die Effizienz und Sicherheit von ApexCal als endodontische Zwischeneinlage wurde im Rahmen einer klinischen Studie (Dr. A. Peschke, Ivoclar Vivadent, Klinik Forschung und Entwicklung) untersucht. Dabei wurden 20 Zähne mit periapikalen Läsionen behandelt. Die Zähne wurden mit rotierenden NiTi Instrumenten (ProFile, Maillefer) aufbereitet, mit NaOCl-Lösung gespült, mit ApexCal als desinfizierender Einlage versorgt und abschliessend mit lateraler Kondensationstechnik gefüllt.

Präoperativ wurde der periapikale Index PAI [14] bestimmt (4.3 ± 0.8). Nach einer mittleren Liegedauer der Einlage von 1.8 Monaten konnte bei 90 % der Fälle röntgenologisch bereits eine Verbesserung der periapikalen Situation beobachtet werden. Zum Zeitpunkt der Wurzelfüllung betrug der mittlere PAI Score 3.9 ± 0.9 . In allen Fällen erschienen die Kanäle nach der Einlage von ApexCal trocken und geruchsfrei.

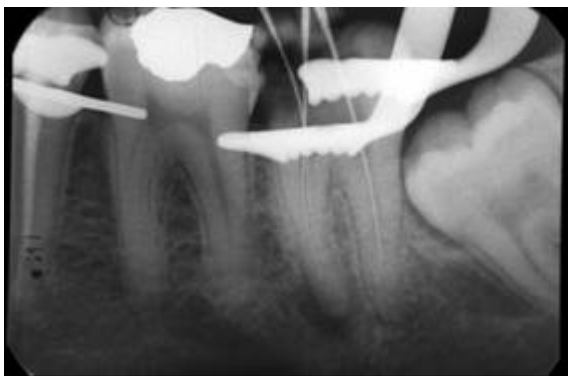
Das Material zeigte im Vergleich zu herkömmlichen kommerziell erhältlichen Präparaten eine sehr homogene und über die Zeit konstante Konsistenz. ApexCal lässt sich aufgrund seiner guten Standfestigkeit sehr gut mit dem Lentulo aufnehmen und dennoch einfach in die Kanäle einrotieren.



Röntgenmessaufnahme am Zahn 48. Der Zahn 47 ist bereits aufbereitet und mit ApexCal als desinfizierende Zwischeneinlage versorgt. Bei beiden Zähnen handelt es sich um Revisionen insuffizienter Wurzelfüllungen und es sind ausgeprägte Zeichen einer apikalen Parodontitis erkennbar.



Röntgenkontrollaufnahme der frisch gelegten Wurzelfüllungen an den Zähnen 47 und 48. Nach 2 Monaten ApexCal-Einlage ist bereits eine deutliche Verringerung der apikalen Transluzenzen zu erkennen.



Zahn 37 zu Beginn der endodontischen Therapie. Es ist eine deutliche Apikale Aufhellung zu erkennen.



Zahn 37 direkt nach der Wurzelfüllung mit Apexit plus. Durch die mehrmonatige Einlage des Calciumhydroxidpräparats konnte eine vollständige apikale Heilung erzielt werden.

4. Biokompatibilität

4.1 Exposition

ApexCal enthält Calciumhydroxid und Bismutcarbonat in einer Mischung aus Wasser, Glycerin, Polyethylenglykol und anderen Hilfsstoffen. Das Material ist in der Regel vollständig von Zahnhartsubstanz umschlossen und steht bei bestimmungsgemäsem Gebrauch nicht mit Weichgewebe oder Körperflüssigkeiten in Kontakt. Denkbar ist ein Kontakt zum periapikalen Gewebe bei versehentlichem Überfüllen. Unbeabsichtigter Kontakt zur Mundschleimhaut oder zu nichtoralem Gewebe ist während der Behandlung denkbar. Das Material kann aber bei oberflächlicher Kontamination vom Arzt problemlos entfernt werden.

4.2 Toxikologische Daten

4.2.1 Akute Toxizität und Zytotoxizität

Alle Ausgangssubstanzen besitzen oral verabreicht [ORL-RAT] eine LD50 > 5'000 mg/kg [15]. Die Zytotoxizität von ApexCal wurde mittels eines XTT-Tests evaluiert [16] und es konnte kein Hinweis auf Zytotoxizität gefunden werden. Untersuchungen von vergleichbaren Calciumhydroxidpräparaten als Pulpenüberkappungsmaterial zeigten eine sehr hohe Biokompatibilität [17-19].

4.2.2 Genotoxizität

Die zur Verfügung stehenden Daten zu den Ausgangsstoffen enthalten keinen Hinweis auf eine genotoxische Wirkung [15,20]. ApexCal wurde *in vitro* mittels eines AMES-Tests auf sein genotoxisches Potential hin untersucht. In diesem Test konnte kein Hinweis auf ein genotoxisches Potential gefunden werden [21].

4.2.3 Irritation

ApexCal besitzt einen pH-Wert von > 12.4 % und wirkt somit reizend. Damit das Produkt seine bestimmungsgemäße Funktion erfüllen kann, muss es diesen hohen pH-Wert haben.

4.2.4 Sensibilisierung

Die zur Verfügung stehenden Daten zu den Ausgangsstoffen enthalten keinen Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung [15].

4.3 Schlussfolgerung

Auf Grund der vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung des bestimmungsgemässen Gebrauches geht von ApexCal kein erhöhtes toxikologisches Risiko für den Patienten oder den Anwender aus.

5. Quellen

- 1 Fava LR, Saunders WP: Calcium hydroxide pastes: classification and clinical indications. *Int Endod J.* 1999 Aug;32(4):257-82.
- 2 Kockapan C: *Curriculum Endodontie.* Quintessenz Verlags-GmbH, Berlin 2003
- 3 Carrotte P: Endodontics: Part 9. Calcium hydroxide, root resorption, endo-perio lesions. *Br Dent J.* 2004 Dec 25;197(12):735-43.
- 4 Tronstad L, Andreasen JO, Hasselgren G, Kristerson L, Riis I: pH changes in dental tissues after root canal filling with calcium hydroxide. *J Endod.* 1980 Jan;7(1):17-21.
- 5 Sjogren U, Figdor D, Spangberg L, Sundqvist G: The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing. *Int Endod J.* 1991 May;24(3):119-25.
- 6 de Souza CA, Teles RP, Souto R, Chaves MA, Colombo AP. Endodontic therapy associated with calcium hydroxide as an intracanal dressing: microbiologic evaluation by the checkerboard DNA-DNA hybridization technique. *J Endod.* 2005 Feb;31(2):79-83.
- 7 Cohen S, Burns R: *Pathways of the pulp.* 3rd. edition. C.V. Mosby Company, St. Louis Missouri 1984
- 8 Attala MN, Noujaim AA: Role of calcium hydroxide in the formation of reparative dentin. *J Can Dent Assoc* 1969 35:267
- 9 Pisanti S, Sciaky I: Origin of calcium in the repair wall after pulp exposure in dog. *J Dent Res.* 1964 43:641
- 10 Sciaky I, Pisanti S: Localization of calcium placed on amputated pulp in dog's teeth. *J Dent Res* 1960 39:1128
- 11 Hein CM, Noack MJ, Roulet JF: Die Röntgenopazität von Kompositmaterialien und Zahnhartsubstanzen. *DZZ* 1989, 44:536-539
- 12 BioChem: Prüfung der antimikrobiellen Wirksamkeit einer Paste aus Calciumhydroxid. 2002, Study report
- 13 Ivoclar Vivadent AG, Department of Biotechnology. Test report 2003
- 14 Orstavik D, Kerekes K, Eriksen HM: The periapical index: a scoring system for radiographic assessment of apical periodontitis. *Endod Dent Traumatol.* 1986 Feb;2(1):20-34.
- 15 RTECS Datenbank
- 16 RCC: Cytotoxicity assay in vitro: Evaluation of materials for medical devices (XTT-test)., 2004 Study report
- 17 Cavalcanti BN, Rode SM, Marques MM: Cytotoxicity of substances leached or dissolved from pulp capping materials. *Int Endod J.* 2005 Aug;38(8):505-9.
- 18 Murray PE, Kitasako Y, Tagami J, Windsor LJ, Smith AJ: Hierarchy of variables correlated to odontoblast-like cell numbers following pulp capping. *J Dent.* 2002 Sep-Nov;30(7-8):297-304.
- 19 Medina VO 3rd, Shinkai K, Shirono M, Tanaka N, Katoh Y: Histopathologic study on pulp response to single-bottle and self-etching adhesive systems. *Oper Dent.* 2002 Jul-Aug;27(4):330-42.
- 20 IARC Monographs Database on Carcinogenic Risks to Humans, The International Agency for Research on Cancer (IARC)
- 21 RCC: Salmonella typhimurium reverse mutation assay. 2004, Study report

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: August 2005
