

ABSTRACT

INTRODUKTION OG FORMÅL - Dette er den femte artikel i en serie om kliniske anbefalinger fra European Society of Endodontology's praktisk-kliniske retningslinjer for behandling af pulpitis og apikal parodontitis. I denne diskuteres regenerativ endodontisk behandling af ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose og apikal parodontitis.

MATERIALE OG METODER - Udarbejdelsen af denne kliniske retningslinje på S3-niveau var baseret på en robust og transparent proces, som er beskrevet i de tidligere artikler. Der blev gennemført to systematiske litteraturoversigter med henblik på at beskrive og analysere tilgængelig forskning omhandlende forskellige muligheder for behandling af ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose og apikal parodontitis, regenerativ endodontisk behandling og teknikker til apexifikation.

RESULTATER OG KONKLUSION - Til behandling af patienter med ikkefærdigdannede permanente tænder og pulpanekrose med eller uden apikal parodontitis kan man overveje såvel regenerativ endodontisk behandling som apexifikation. Aktuelt ved vi ikke, om endodontisk *tissue engineering* er en valid behandlingsmulighed, da der mangler kliniske forskningsresultater på området.

EMNEORD Regenerative endodontic treatment | apexification | immature permanent teeth | pulp necrosis | apical periodontitis



Korrespondanceansvarlig sidsteforfatter:
MALIN BRUNDIN
malin.brundin@umu.se

Kliniske retningslinjer for diagnostik og behandling af pulpitis og apikal parodontitis – hvad ved vi om regenerativ pulpabehandling?

ALINA WIKSTRÖM, overtlæge, Folk tandvården Stockholms län AB, Eastmaninstitutet Endodonti, Institutionen för Odontologi, Avdelningen för Pedodonti, Karolinska Institutet, Akademiskt barntandvårdscentrum, Sverige

NELLY ROMANI VESTMAN, overtlæge, docent, Institutionen för Odontologi och Wallenberg centrum för molekylär medicin, Umeå Universitet, Sverige

MALIN BRUNDIN, overtlæge, docent, Institutionen för Odontologi, Umeå Universitet, Sverige

Artiklen er en del af en konsensusartikel publiceret i International Endodontic Journal 2023;56 (Supp 3):238-95.

[Online før print]

UNDER FYSIOLOGISKE OMSTÆNDIGHEDER er pulpa beskyttet af tandens hårde væv, emalje, dentin og rodcement. Denne barriere kan imidlertid kompromitteres af forskellige forhold. Mikroorganismer og deres udskilte stoffer kan trænge ind i pulpa og forårsage irreversible skader, der kan føre til pulpanekrose. I en ikke-færdigdannet tand vil pulpanekrose medføre standset roddannelse.

Traumatiske tandskader, caries og udviklingsforstyrrelser er kendte årsager til pulpanekrose. Traumer på unge permanente tænder rammer 30 % af alle børn (1,2) og går især ud over de anteriore tænder (3). Traumer på de permanente tænder sker typisk på et tidspunkt, hvor tanddannelsen ikke er færdig, og topper i 10-12-årsalderen (1).

Endodontiske behandlingsmuligheder for ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose og apikal parodontitis

Efterhånden som barnet vokser, øges bidkraften, og den mest uønskede følge efter behandling af ikkefærdigdannede incisiver

er derfor cervikal rodfraktur, som kan betyde, at tanden mistes (4). Præmatur tandtab medfører reduceret volumen af processus alveolaris, som kan vanskeliggøre fremstilling af æstetisk tilfredsstillende restaureringer. Eftersom kæberne fortsætter med at vokse, vil enhver restaurering typisk få midlertidig karakter, idet den endelige behandling først kan iværksættes, når væksten er tilendebragt. Derfor bliver det primære behandlingsmål at bevare den naturlige tand i en tilstrækkelig sund og velmineraliseret tilstand.

Endodontisk behandling af ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose og apikal parodontitis er særligt udfordrende. Tilstedeværelsen af åben apex, stor rodkanal og tynde dentinvægge kræver særlige procedurer til at imødegå udfordringer under arbejdet. Det er fx udfordrende at gennemføre en tilstrækkelig desinfektion af rodkanalrummet; der er risiko for ekstrusion af endodontiske medikamenter til de omgivende væv, og det er vanskeligt at opnå en optimal placering af rodfyldningsmaterialet i det vidtåbne apikale område med potentiel risiko for overfyldning.

Apexifikation med calciumhydroxid

Der har været anvendt forskellige teknikker til at forebygge overfyldning og stimulere aflukning af det apikale område – såkaldte apexifikationsteknikker. Det traditionelle indgreb ved ikkefærdigdannede tænder med pulpanekrose har været apexifikation med et eller flere indlæg af calciumhydroxid i rodkanalen, hvorved man stimulerer aflejring af hårdtvæv omkring den vidtåbne apex, og efterfølgende rodfyldning (5). Den væsentligste fordel ved denne teknik er, at man opnår en fremragende desinfektion af rodkanalen pga. calciumhydroxids høje pH (6). Fordelene ved apexifikation med calciumhydroxid er, at tænderne bliver asymptomatiske med radiologiske tegn på periapikal heling og aflukning af foramen apicale (7). Der er imidlertid også flere ulemper ved metoden. Hårdtvævsdannelse i det apikale område tager typisk 5-20 måneder (8), og langvarig anvendelse af calciumhydroxid (> 1 år) kan svække tandens struktur og dermed muligvis øge risikoen for cervikal rodfraktur (9).

Apexifikation med apikal forseglingssteknik

Apexifikation med apikal forseglingssteknik er en ny metode til fremkaldelse af apikal hårdtvævsdannelse ved hjælp af MTA (mineral trioxid aggregat) eller andre biokeramiske cementer (10). Denne teknik adskiller sig fra den traditionelle tidskrævende apexifikation med calciumhydroxid ved, at man ikke behøver danne en forkalket barriere, inden den rodåbne apikale tredjedel af den ikkefærdigdannede rodkanal kan rodfyldes. De biokeramiske cementer har vist god biokompatibilitet og lige så gode antimikrobielle egenskaber som calciumhydroxid (11). Dertil kommer, at behandlingstiden kan afkortes til typisk kun to seancer. Ved første seance bliver rodkanalrummet desinficeret og fyldt med calciumhydroxid i adskillige uger, og ved anden seance anbringer man et biokeramisk materiale i det apikale område som en forsegling, inden rodfyldningsmaterialet placeres. Denne apikale forsegling er bakterietæt, og der er påvist høje succesrater for periapikal heling (12). Der er dog også ulemper ved de biokeramiske materialer. Ved an-

FAKTABOKS

Behandlingsmuligheder: For ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose og/eller apikal parodontitis kan man overveje såvel regenerativ endodontisk behandling som apexifikation.

Regenerativ endodontisk behandling: Formålet er at stimulere fortsat roddannelse ved hjælp af biologisk funderede procedurer med stamceller, vækstfaktorer og et blodkoagel som biologisk skelet.

Apexifikation: Kan opnås med calciumhydroxid (lang behandlingstid, frakturrisiko) eller apikal forseglingssteknik med biokeramiske materialer (kortere behandlingstid, risiko for misfarvning).

Manglende viden: Evidensgrundlaget for endodontisk *tissue engineering* er mangelfuldt – aktuelt vides ikke med sikkerhed, om dette er en valid behandlingsmulighed, og der er behov for mere forskning på området.

vendelse af MTA er der beskrevet misfarvning pga. tilsætning af metaloxider som bismut- og jernoxid som røntgenkontrastmidler (13). Endvidere ved man meget lidt om, hvordan diverse MTA-produkter på længere sigt påvirker frakturresistensen i ikkefærdigdannede traumatiserede tænder (14).

Apexifikation med calciumhydroxid eller apikal forsegling har sammenlignelige succesrater med hensyn til periapikal heling og hårdtvævsaflejring i det apikale område (15). Apexifikationsprocedurer stimulerer imidlertid ikke fortsat roddannelse, ligesom de hverken styrker den ikkefærdigdannede tand eller forbedrer overlevelsesraten på langt sigt (4,9).

Regenerativ endodontisk behandling

Der har været intens søgen efter nye behandlingsmuligheder for ikkefærdigdannede tænder med pulpanekrose og apikal parodontitis, som kan stimulere fortsat roddannelse og dermed forbedre tændernes langtidsprognose. I løbet af de seneste to årtier har der verden over været stor interesse for behandling af ikkefærdigdannede tænder med pulpanekrose ved hjælp af regenerative metoder (16). Regenerative metoder har potentiale til at danne vitalt væv i rodkanalerne og dermed fremme en fortsat roddannelse (17). Murray et al. definerer regenerative teknikker som ”biologisk baserede procedurer, der er udformet til at erstatte beskadigede strukturer, herunder dentin, rodstrukturer og celler i pulpa-dentin-komplekset” (18). Hovedformålet med regenerativ behandling er at understøtte den fortsatte roddannelse. Det synes indlysende, at fortsat roddannelse forbedrer styrken og dermed langtidsprognosen for ikkefærdigdannede tænder. Dertil kommer, at regenerative metoder forbedrer vævets immunkompetence ved at gendanne vitale væv og dermed forebygger fremtidige pulpasygdomme og genbehandlinger (19). Regenerativ behandling er indiceret ▶

Rodudviklingsstadier ifølge Cvek

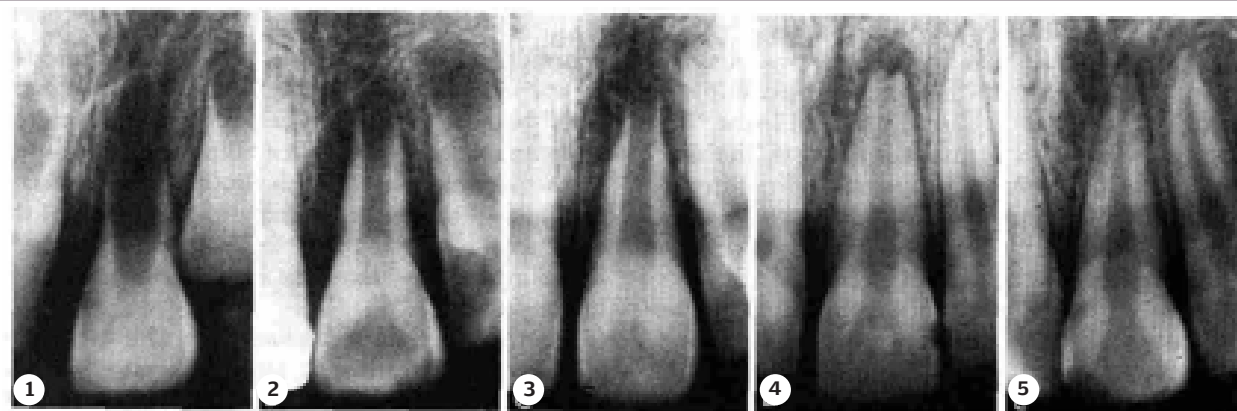


Fig. 1. Stadierne 1-5, hvor stadierne 1-4 repræsenterer ikkefærdigdannede tænder, mens stadium 5 repræsenterer en færdigdannet tand. Figuren er tilpasset efter Cvek 1992 (4).
Fig. 1. Stages 1-5 where stages 1-4 represent immature teeth, stage 5 representing mature teeth. Figure cropped and adapted from Cvek 1992 (4).

Behandlingsprotokol for regenerativ endodontisk behandling

Seance	Kliniske procedurer
Første seance	Klinisk diagnostik, tandrensning, eventuel analgesi, anlæg af kofferdam og desinfektion af arbejdsfeltet.
	Præparation af oplukningskavitet og fjernelse af nekrotisk pulpavæv uden mekanisk instrumentering af kanalvægge.
	Skylning med natriumhypoklorit (1,5-3 %; 20 ml; 5 min), derefter med sterilt saltvand (5 ml) og 17 % EDTA (20 ml; 5 min).
	Placering af ikkemisfarvende desinficerende mellemseanceindlæg (calciumhydroxidpasta); temporær koronal fyldning.
Anden seance (2-4 uger senere)	Klinisk revurdering; fornyet medikamentelt indlæg ved tegn på persisterende infektion; overvej systemisk antibiotikum ved systemiske symptomer.
	Analgesi (helst uden vasokonstriktor), anlæg af kofferdam og desinfektion af arbejdsfeltet; fjernelse af temporært fyldningsmateriale.
	Skylning med 17 % EDTA (20 ml; 5 min), derefter med sterilt saltvand (5 ml).
	Fremkaldelse af apikal blødning ved overinstrumentering med en fil (fx størrelse 40 H-fil), der forinden er afbøjet apikalt; lad kanalen fyldes med blod til 2 mm under margo gingivae og afvent koageldannelse (~15 min).
	Placering af 2-3 mm collagenmatrix oven på blodkoaglet.
	Applikation af et tyndt (~2 mm) lag af ikkemisfarvende hydraulisk silikatcement (fx hvidt MTA eller andre tricalciumsilicatprodukter) neden for emaljacementgrænsen.
	Permanent koronal restaurering med flydende glasionomercement og adhæsiv komposit.

Table 1. Tabellen beskriver en forenklet protokol for regenerativ endodontisk behandling af ikkefærdigdannede permanente tænder med nekrotisk pulpa. Proceduren udføres over to seancer, og der lægges vægt på minimal mekanisk instrumentering, kemisk desinfektion, induktion af apikal blødning for at skabe et biologisk skelet samt optimal koronal forsejling for at fremme fortsat rodudvikling.

Table 1. The table outlines a simplified regenerative endodontic treatment protocol for immature permanent teeth with necrotic pulp. The procedure is performed over two appointments and emphasizes minimal mechanical instrumentation, chemical disinfection, induction of apical bleeding to create a biological scaffold, and coronal sealing to promote continued root development.

ved ikkefærdigdannede tænder med lavt rodudviklingsstadiet (Cvek stadium 1-4) (4) (Fig. 1).

De essentielle komponenter ved regenerativ endodontisk behandling

Regenerativ endodontisk behandling forudsætter tre komponenter til sikring af fortsat rodudvikling og modning: stamceller, vækstfaktorer og et biologisk skelet (20).

I klinikken indebærer regenerativ behandling en stimulation af stamceller fra de omgivende væv (Fig. 2) (17). Den apikale papil er en vigtig lokal niche for dentale stamceller. Disse celler benævnes ofte SCAPs (stem cells of the apical papilla), og de kan differentiere til forskellige odontogene cellelinjer med potentiale til at stimulere fortsat rodudvikling (21). SCAPs bidrager til dannelsen af pulpa-dentin-komplekset og de parodontale væv og fremkomst af de odontoblaste, som er ansvarlige for dannelse af roddentin (22).

Den anden komponent er signalmolekyler, også kaldet vækstfaktorer. Disse molekyler starter en kaskade af signaler, som regulerer stamcellernes differentiering og vævsproduktion. Tilstedeværelse af intakte odontoblaste driver produktionen af reparativ dentin og dermed aflejring af hårdtvæv i rodkanalen. I de tilfælde, hvor odontoblasterne ikke overlever efter et traume, er regeneration af pulpa-dentin-komplekset afhængig af nye signalveje til induktion af vævsheling og regeneration (20). Vækstfaktorer udskilles naturligt af blodplader i et koagel (23) og af roddentin (24).

Den tredje komponent er et biologisk skelet. Dette biologiske skelet giver et stabilt tredimensionelt grundlag for celle-

klinisk relevans

Denne kliniske retningslinje tilbyder en evidensbaseret tilgang til endodontisk behandling af ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose med eller uden periapikal sygdom. Formålet er at viderebringe den bedste tilgængelige videnskabelige evidens vedrørende effektiviteten af regenerativ endodontisk behandling og apexifikation til behandling af sådanne tænder.

Retningslinjen understreger vigtigheden af og behovet for troværdige, sammenlignende undersøgelser som grundlag for kliniske beslutninger vedrørende denne patientgruppe. Det konkluderes, at både regenerative endodontiske procedurer og apexifikation kan overvejes ved behandling af patienter med ikkefærdigdannede permanente tænder og pulpanekrose med eller uden periapikal sygdom. Aktuelt vides det ikke, om endodontisk *tissue engineering* er en valid behandlingsmulighed, da der mangler klinisk evidens på området.

vækst og differentiering. En af de vigtigste egenskaber ved det biologiske skelet er evnen til at tilvejebringe en ekstracellulær matrix, indtil de stamceller, der rekrutteres fra omgivelserne, kan danne en ny matrix. Man har undersøgt flere forskellige biologiske skeleters betydning for resultatet af regenerativ endodontisk behandling. Den gældende behandlingsprotokol for regenerativ behandling er baseret på stimulation af blødning ▶

Oversigt over regenerativ endodontisk behandling ved ikkefærdigdannede tænder med pulpanekrose

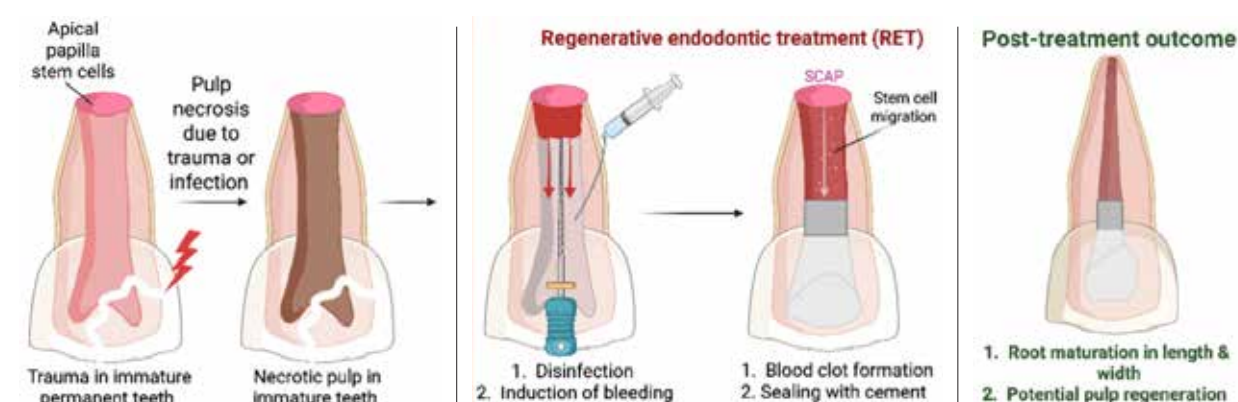


Fig. 2. Schematisk illustration, der viser (A) den initiale tilstand - der er stadig stamceller i den apikale papil på ikkefærdigdannede permanente tænder selv efter pulpanekrose som følge af traume eller infektion; (B) proceduren for regenerativ endodontisk behandling - desinfektion, fremkaldelse af apikal blødning, koageldannelse og forsejling med hydraulisk calciumsilikatcement, som tillader migration fra den apikale papil (SCAP); (C) det ønskede resultat efter behandling - fortsat rodudvikling i både længde og bredde samt potentiel regenerering af pulpa-væv.

Fig. 2. Schematic illustration showing (A) the initial condition - apical papilla stem cells remain in immature permanent teeth even after pulp necrosis due to trauma or infection; (B) the regenerative endodontic treatment (RET) procedure - consisting of disinfection, induction of apical bleeding, blood clot formation, and sealing with hydraulic calcium silicate cement, enabling stem cell migration from the apical papilla (SCAP); and (C) the post-treatment desired outcome - continued root maturation in both length and width, and potential regeneration of pulpal tissue.

fra de periapikale væv, indtil rodkanalen er fyldt med blod, som danner et koagel (25). Dette blodkoagel fungerer som biologisk skelet, idet det fremmer migrationen af stamceller fra den apikale papil ind i rodkanalen og er det hyppigst anvendte biologiske skelet ved regenerativ endodontisk behandling (26).

Kliniske protokoller ved regenerativ endodontisk behandling

De europæiske (25) og amerikanske endodontiske sammenslutninger har udgivet detaljerede beskrivelser af de kliniske procedurer ved regenerativ endodontisk behandling (ClinicalConsiderationsApprovedByREC062921.pdf) (Tabel 1 og Fig. 2).

Der findes flere divergerende kliniske protokoller, som dog har følgende fællestræk: desinfektion af rodkanalen, antimikrobielle indlæg, fremkaldelse af blødning ind i rodkanalrummet gennem overinstrumentering med en håndfil og efterfølgende dannelse af blodkoagel, overkapning med biokeramiske materialer samt anlæg af en effektiv koronal forsegling. Disse behandlingstrin gennemføres sædvanligvis på to seancer (Tabel 1). I første seance desinficerer man rodkanalen og anbringer et antimikrobielt indlæg, typisk calciumhydroxidpasta. I anden seance fjerner man det antimikrobielle indlæg, fremkalder blødning fra de apikale væv, så der dannes et koagel, og placerer det biokeramiske materiale. Efterfølgende indkaldes patienten til klinisk og radiologisk opfølgning seks, 12 og 18 måneder senere. Derefter anbefales årlige kontrolundersøgelser indtil fem år efter behandlingen. Behandlingens succes afhænger af, i hvilket omfang det lykkes at opnå en tilstand uden kliniske symptomer (ingen smerter, blødtvævshævelse eller fistel), med tanden i god funktion, med tegn på heling af den apikale parodontitis samt forøget rodtykkelse og -længde.

Histologiske karakteristika for det nydannede væv samt teknikker til *tissue engineering*

De ovenfor omtalte regenerative procedurer betegnes også stamcellefrie teknikker, da de beror på rekruttering af stamceller fra de omgivende væv. Teknikker, der beror på transplantation af stamceller, betegnes derimod stamcellebaserede regenerative teknikker (17). Det er påvist, at det nydannede væv efter stamcellefrie regenerative indgreb adskiller sig markant fra det væv, man ser i intakte tænder, og der er således snarere tale om reparation end regeneration (27).

Det er vigtigt at påpege, at stamcellebaserede regenerative teknikker, der beror på *tissue engineering* og stamcelletransplantation på mennesker, er blevet forbudt i en lang række lande pga. etiske, tekniske og økonomiske udfordringer. Følgelig har disse teknikker indtil videre ikke fundet klinisk anvendelse i større omfang. Vi ved derfor meget lidt om effektiviteten af endodontisk *tissue engineering* i forbindelse med behandling af pulpanekrose med eller uden apikal parodontitis i ikkefærdigdannede permanente tænder.

Det videnskabelige evidensgrundlag for regenerativ endodontisk behandling

Selvom der er beskrevet mange regenerative endodontiske behandlinger i den videnskabelige litteratur, er den videnska-

belige evidens af vekslende kvalitet. Der er publiceret mange studier; men en stor del af dem er kasuistikker eller omhandler kun få patienter med kort opfølgning (28). Der er desuden stor variation i de anvendte behandlingsprotokoller (29). På baggrund af denne begrænsede evidens er det indtil videre ikke muligt at angive, hvilken regenerativ behandlingsprotokol der fører til de bedste resultater.

Endvidere er der i litteraturen om regenerativ endodontisk behandling stor variation med hensyn til succeskriterier og opfølgningsperioder. Fortolkning af resultaterne vanskeliggøres dermed af metodologisk heterogenitet og rapporteringsbias (30).

Formålet med denne artikel har derfor været at belyse den videnskabelige evidens for effektiviteten af regenerativ endodontisk behandling af apikal parodontitis i nekrotiske ikkefærdigdannede permanente tænder og præsentere en opdateret praktisk-klinisk retningslinje.

MATERIALE OG METODER

Forløbet bag udarbejdelsen af European Society of Endodontology's kliniske retningslinje på S3-niveau er beskrevet i tidligere artikler i dette tema. Denne artikel omhandler retningslinjen for regenerativ endodontisk behandling af periapikal sygdom. Behandlingsvejledningen blev udarbejdet i henhold til en struktureret, formaliseret og systematisk proces, som sikrer resultaternes validitet og relevans.

Evidensstyrken for det tilgængelige materiale blev vurderet ved hjælp af værktøjet GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, <https://www.gradeworkinggroup.org/>). Styrken af de enkelte anbefalinger blev vurderet på baggrund af AWMF's anbefalinger. Endelig blev der gennemført en struktureret konsensusproces med deltagelse af et bredt sammensat panel af internationalt anerkendte forskere og specialister i endodonti, repræsentanter fra andre odontologiske fagområder samt patienter. Dette sikrede, at evidens, klinisk erfaring og patientpræferencer mødtes i en stringent kritisk vurdering, så man kunne nå frem til konsensus om denne praktiske retningslinje. Der blev anvendt graderingerne stærk, svag og åben. Anbefalingerne kunne dermed sammenfattes således:

- Stærk – ”vi anbefaler, at”
- Svag – ”vi foreslår, at/vi foreslår ikke, at” og
- Åben – ”vi ved ikke”

Definition og relevans af behandlingsresultater ved regenerativ behandling af apikal parodontitis

I den systematiske oversigtsproces blev formuleret spørgsmål i formatet PICOTS (P = Population; I = Intervention; C = Comparison; O = Outcome; T = Time; S = Study type). Under dette arbejde blev der med udgangspunkt i ESE's retningslinjer udarbejdet en liste over potentielt vigtige behandlingsresultater for regenerativ behandling af apikal parodontitis. Ved konsensus blev det afgjort, hvilke behandlingsresultater der var af specifik relevans. Der blev lagt vægt på, at behandlingsresultaterne var standardiserede, og på baggrund af litteraturstudier og gruppediskussioner blev det for hvert enkelt behandlingsresultat afgjort, hvor lang observationsperiode der måtte kræves. End-

videre blev behandlingsresultaterne inddelt i de tre kategorier ”yderst kritisk”, ”kritisk” og ”vigtig”.

Man lagde sig fast på to yderst kritiske behandlingsresultater, ”tandens overlevelse” og ”succes”, defineret ved en kombination af kliniske og radiologiske resultater (ingen smerte, ingen ømhed, ingen hævelse, radiologiske tegn på reduceret størrelse af apikal læsion og radiologiske tegn på forøget rod-længde og -tykkelse).

Andre vigtige resultater var ”smerte, ømhed, hævelse, behov for farmaka (analgetika, antibiotika)”, ”radiologiske tegn på reduceret størrelse af apikal læsion (løse kriterier)”, ”radiologiske tegn på normal bredde af parodontalligament (strikt kriterie)” og ”radiologiske tegn på forøget rodlængde og -tykkelse”, ”tandens funktion (fraktur, restaurering, levetid)”, ”behov for yderligere indgreb”, ”bivirkninger (herunder forværing, restaureringens integritet, allergi, misfarvning)”, ”oral sundhedsrelateret livskvalitet (OHRQoL)”, ”tilstedeværelse af fistel” og ”respons på sensibilitetstest”.

Observationstiden blev defineret som minimum et år og maksimum længst muligt for alle behandlingsresultater, undtagen ”smerte, ømhed, hævelse, behov for farmaka (analgetika)”, hvor man valgte minimum syv dage og maksimum tre måneder, samt OHRQoL, hvor minimum var seks måneder og maksimum længst muligt.

De typer af studier, der blev inkluderet ifølge PICOTS-spørgsmålene, var humane eksperimentelle studier (randomiserede kontrollerede studier, sammenlignende ikke-randomiserede kliniske studier, longitudinelle tværsnitstudier (retrospektive og prospektive sammenlignende kohorte- og case-kontrol-studier). Antallet af patienter skulle være mindst 20 (10 i hver gruppe) ved studiets afslutning.

Der blev foretaget omfattende søgninger i mindst tre af databaserne PubMed, Embase, Google Scholar, Scopus og Cochrane Library.

RESULTATER

Der var få studier om regenerativ endodontisk behandling, der opfyldte S3-inklusionskriterierne. Ved hjælp af PICOTS-spørgsmål blev der udarbejdet to systematiske oversigter om regenerativ endodonti (31,32). Disse var baseret på to relevante studier, der sammenlignede regenerativ behandling med apexifikation ved hjælp af enten apikal forseglingssteknik eller calciumhydroxid (33,34).

Det første studie af Lin et al. (33) var et randomiseret kontrolleret studie med 118 tænder, der ved randomisering blev udvalgt til regenerativ behandling eller apexifikation. Hver behandlingsgruppe blev yderligere inddelt i to undergrupper efter ætiologi: traumatiske eller ikke-traumatiske (dens evaginatus), og tænderne blev fulgt igennem 12 måneder. Forfatterne påviste, at begge behandlingstyper gav vellykkede resultater (sympotomfrie tænder med periapikal healing). Regenerativ behandling gav imidlertid bedre resultater end apexifikation, når det drejede sig om forøget rodlængde og -tykkelse. Ætiologien havde betydning for behandlingsresultatet, idet de ikke-traumatiske tilfælde havde større forøgelse af rodlængde og -tykkelse efter regenerativ behandling end de traumatiske tilfælde.

Det andet inkluderede studie af Silujjai et al. (34) havde et historisk prospektivt design og omfattede 46 tænder, hvoraf 29 blev behandlet med apexifikation og 17 med regenerativ behandling. Forfatterne fandt sammenlignelige succesrater (80,77 % versus 76,47 %) og overlevelseshæfter (82,76 % versus 88,24 %) for de to behandlinger. Opfølgningsperioderne varierede fra 12 til 96 måneder med et gennemsnit på 35 måneder for gruppen med regenerativ behandling. I dette studie gav regenerativ behandling signifikant højere tilvækst i rodtykkelse (13,75 %) end apexifikation (-3,30 %), mens der ikke var nogen signifikant forskel på rodlængden i de to grupper. Alle de mislykkede tilfælde efter regenerativ behandling skyldtes tegn på apikal parodontitis som følge af persisterende infektion.

Overlevelseshæfter og succesraterne var høje i begge studier efter det første år (76,5-100 %) uafhængigt af tandtype og behandlingstype. Der var imidlertid kun et af studierne (34), der havde opfølgning i mere end et år efter behandling, og angivelserne af succes- og overlevelseshæfter var baseret på et lille antal tænder (15 ud af 17 tænder med regenerativ behandling). Ingen af studierne inkluderede sensibilitetstest blandt resultatparametrene.

Effektiviteten af regenerativ endodontisk behandling ved apikal parodontitis

De to inkluderede studier blev bedømt til at have høj risiko for bias, og de adskilte sig i øvrigt fra hinanden med hensyn til studiedesign, opfølgningsperiode, patientkarakteristika, behandlingsprotokol og bedømmelsesmetoder. Derfor var den generelle evidens for den regenerative behandlings effektivitet begrænset. På baggrund af det begrænsede materiale kan man betragte regenerativ endodontisk behandling som et muligt behandlingsvalg ved apikal parodontitis i ikkefærdigdannede permanente tænder, men grundlaget er insufficient pga. det begrænsede materiale (< 400 tænder).

Selvom regenerativ behandling er en almindeligt anerkendt behandling ved ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose, er behandlingsresultaterne stadig ikke veldokumenterede.

Effektiviteten af endodontisk tissue engineering ved behandling af pulpanekrose med eller uden apikal parodontitis i ikkefærdigdannede permanente tænder

Konklusionen var, at der mangler viden om regenerativ endodontisk behandling med *tissue engineering*. Vi ved ikke, om endodontisk *tissue engineering* er en valid behandlingsmulighed, og de foreliggende resultater kan ikke umiddelbart overføres til almen tandlægepraksis. Der er behov for mere forskning til udfyldelse af hullerne i vores viden (Tabel 2).

DISKUSSION

Anbefalinger fra praktisk-klinisk retningslinje på S3-niveau

Behandlingsplanen for endodontiske indgreb i en ikkefærdigdannet tand bør begynde med, at man stiller en præoperativ arbejdsdiagnose på baggrund af grundigt anamnese samt ▶

Effektiviteten af behandling af pulpanekrose med eller uden apikal parodontitis i ikkefærdigdannede permanente tænder

Evidensbaseret anbefaling 1	
Anbefalingens styrke Open (⇔)	Hos patienter med ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose, med eller uden apikal parodontitis; Man kan overveje apikal forseglingssteknik eller regenerativ endodontisk behandling.
Evidensens kvalitet Overlevelse: Lav ⊕⊕⊖⊖	Understøttende litteratur (Meschi et al., 2022) 1 RCT (n = 103) 1 NRCT (n = 43)
Radiologisk og klinisk succes: Lav ⊕⊕⊖⊖	1 RCT (n = 103) 1 NRCT (n = 43) Andre behandlingsresultater er ikke rapporteret
Styrke af konsensus	Konsensus (0 % af gruppens medlemmer trak sig pga. mulig interessekonflikt)
Evidensbaseret anbefaling 2	
Anbefalingens styrke Open (⇔)	Hos patienter med ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose, med eller uden apikal parodontitis; Man ved ikke, om endodontisk <i>tissue engineering</i> er en valid behandlingsmulighed. Mere forskning er nødvendig for at adressere dette emne.
Evidensens kvalitet Overlevelse og radiologisk tegn på heling: Moderat ⊕⊕⊕⊖	Understøttende litteratur (Widbiller et al., 2022) 1 RCT (n = 36) Andre behandlingsresultater er ikke rapporteret
Styrke af konsensus	Stærk konsensus (0 % af gruppens medlemmer trak sig pga. mulig interessekonflikt)

Tabeller udarbejdet ud fra (36): Evidence-based recommendation R3.1, p. 272; Evidence-based recommendation R3.2, p. 273
RCT - Randomiseret klinisk studie; NRCT - Ikke-randomiseret studie.

Tablet 2. Evidensen for behandling af pulpanekrose med eller uden apikal parodontitis i ikkefærdigdannede permanente tænder er begrænset. Både apikal forseglingssteknik og regenerativ endodontisk behandling kan anvendes, men anbefalingsgraden er åben ("vi ved det ikke"). Effektiviteten af endodontisk *tissue engineering* til regenerativ endodonti er også usikker og kræver yderligere forskning.

Tablet 2. Evidence on treating pulp necrosis, with or without apical periodontitis, in immature permanent teeth is currently limited. Both the apical plug technique and regenerative endodontic procedures may be used, but the grade of recommendation remains open ("we do not know"). The effectiveness of endodontic *tissue engineering* is also uncertain and requires further research.

klinisk og radiologisk undersøgelse. Kliniske symptomer og subjektiv smerte skal registreres, og pulpanekrosen skal bekræftes med en pulpasensibilitetstest. Ved den radiologiske undersøgelse skal man bedømme røddernes udviklingsstadium samt den periapikale tilstand for at kunne afgøre, om regenerativ behandling er relevant. Hvis muligt bør bevarelse af pulpa foretrækkes, så roddannelsen kan fortsætte i tænder med åben apex. Hvis det ikke lykkes at bevare pulpas vitalitet, må man overveje de ovenfor beskrevne teknikker.

Behandlingssekvens og kliniske beslutninger

Valget af behandling bør bero på flere forskellige faktorer, fx medicinsk anamnese, alder, rodens udviklingsgrad, fysisk/kognitiv sundhedstilstand og patientpræferencer.

Ved behandlingsvalget er det afgørende, at patienten og forældrene er fuldt orienterede om diagnose, behandlingsal-

ternativer, risikofaktorer, forventede risici såvel som mulige gevinster samt muligheden for at fravælge behandling. Fravalg af behandling skal kommunikeres på en sådan måde, at patient og forældre til fulde forstår de risici, der er forbundet med ikke at behandle. Denne diskussion skal munde ud i enighed om en personlig behandlingsplan. Man bør informere om, at det kan blive nødvendigt undervejs at ændre den initiale behandlingsplan pga. uforudsete forhold og tekniske udfordringer.

Regenerativ endodontisk behandling kan forsøges i tænder med et meget tidligt rodudviklingsstadium (Cvek stadium 1-2), hvor der er potentiale for fortsat roddannelse, samtidig med at der er mulighed for senere genbehandling.

Hvis man vælger regenerativ behandling som førstevalg, er alle muligheder for genbehandling af tanden stadig åbne, hvis den initiale behandling ikke lykkes. Man kan fx stadig nå at behandle med apexifikation.

Regenerativ behandling og apikal forseglingssteknik kræver begge færre seancer end apexifikation. Den hyppigst forekommende bivirkning efter regenerativ behandling er misfarvning af tanden pga. anvendelse af bismutoxidholdige materialer (MTA) eller andre forhold som fx blødning og antibiotika.

Hvis apexifikation ikke lykkes, kan man vælge kirurgisk behandling, ikkekirurgisk behandling eller overvågning uden umiddelbar behandling. I værste fald kan det blive nødvendigt at ekstrahere tanden, men man kan også overveje at ”vente og se”, så længe tilstanden ikke kompromitterer fremtidige muligheder for protetisk rehabilitering (Fig. 3).

Den skandinaviske tilgang til endodontisk behandling

Det er vigtigt at påpege, at behandlingsprotokollen for regenerativ endodontisk behandling er anderledes i de skandinaviske lande end de fleste andre steder. I vores kliniske praksis bruger vi NaOCl til skylning. Koncentrationen kan variere, men tendensen går i retning af lavere koncentrationer (fx Dakins opløsning) pga. af risiko for utilsigtede virkninger under rodkanalbehandlingen (35). Dertil kommer, at vi ikke anbefaler anvendelse af antibiotikum i rodkanalen, da der er rapporteret høj cytotoxicitet, risiko for allergiske reaktioner og vanskeligheder med at fjerne disse stoffer fra rodkanalen.

Endodontisk behandling af ikkefærdigdannede tænder med pulpanekrose med eller uden apikal parodontitis er en teknisk vanskelig procedure. Uanset valget af behandling (regeneration eller apexifikation) anbefales det, at behandlingen udføres af en tandlæge med stor erfaring i behandling af børn og unge og/eller særlig interesse for endodonti. Det er en klar fordel at anvende specialiseret endodontisk udstyr og operationsmikroskop under behandlingen.

KONKLUSION

Ved behandling af patienter med ikkefærdigdannede permanente tænder med pulpanekrose og/eller apikal parodontitis

Behandlingssekvens for ikkefærdigdannede tænder med pulpanekrose og apikal parodontitis

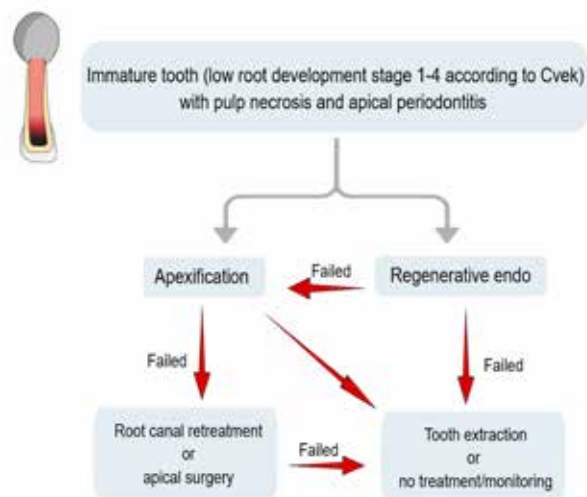


Fig. 3. Skematisk illustration, der viser behandlingssekvensen for ikkefærdigdannede tænder med pulpanekrose og apikal parodontitis (efter ESE's kliniske retningslinje på S3-niveau (36)). Figuren viser, at såvel apexifikation som regenerativ behandling er behandlingsmuligheder, der bør overvejes. Der er desuden angivet alternativer og yderligere muligheder, hvis en af behandlingerne ikke lykkes.

Fig. 3. Schematic illustration showing the treatment sequence for immature teeth with pulp necrosis and apical periodontitis (figure adapted from the ESE S3-level clinical practice guideline). The figure shows that both apexification and RET are treatment choices that may be considered. Alternatives or further options are outlined if each treatment option fails.

kan man overveje den apikale forseglingssteknik eller regenerativ endodontisk behandling. Aktuelt ved vi ikke, om endodontisk *tissue engineering* er en valid behandlingsmulighed, da evidensgrundlaget herfor er mangelfuldt. ♦

ABSTRACT (ENGLISH)

CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULPITIS AND APICAL PERIODONTITIS – WHAT DO WE KNOW ABOUT REGENERATIVE PULP THERAPY

INTRODUCTION AND PURPOSE – This is the fifth article from a series of articles on the clinical recommendations of the European Society of Endodontology S3-level clinical practice guideline for the management of pulpitis and apical periodontitis. Regenerative endodontic treatment of immature permanent teeth with pulp necrosis and apical periodontitis is discussed.

MATERIAL AND METHODS – The development of this S3-level clinical guideline was based on a robust and transparent pro-

cess described in the previous articles. Here, two systematic literature reviews were conducted to describe and analyse existing research on the different treatment modalities for the management of immature permanent teeth with pulp necrosis and apical periodontitis, regenerative endodontic treatment and apexification techniques.

RESULTS AND CONCLUSION – For patients with immature permanent teeth and pulp necrosis with or without apical periodontitis, both regenerative endodontic procedures and apexification may be considered. At present, we do not know whether endodontic tissue engineering represents a valid treatment option as further clinical evidence and research is required.

LITTERATUR

1. Glendor U, Halling A, Andersson L et al. Incidence of traumatic tooth injuries in children and adolescents in the county of Västmanland, Sweden. *Swed Dent J* 1996;20:15-28.
2. Petti S, Glendor U, Andersson L. World traumatic dental injury prevalence and incidence, a meta-analysis-One billion living people have had traumatic dental injuries. *Dent Traumatol* 2018;34:71-86.
3. Andreasen JO, Borum MK, Andreasen FM. Replantation of 400 avulsed permanent incisors. 3. Factors related to root growth. *Endod Dent Traumatol* 1995;11:69-75.
4. Cvek M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta-percha. A retrospective clinical study. *Endod Dent Traumatol* 1992;8:45-55.
5. Trope M. Treatment of the immature tooth with a non-vital pulp and apical periodontitis. *Dent Clin North Am* 2010;54:313-24.
6. Orstavik D, Haapasalo M. Disinfection by endodontic irrigants and dressings of experimentally infected dentinal tubules. *Endod Dent Traumatol* 1990;6:142-9.
7. Guerrero F, Mendoza A, Ribas D et al. Apexification: a systematic review. *J Conserv Dent* 2018;21:462-5.
8. Sheehy EC, Roberts GJ. Use of calcium hydroxide for apical barrier formation and healing in non-vital immature permanent teeth: a review. *Br Dent J* 1997;183:241-6.
9. Andreasen JO, Farik B, Munksgaard EC. Long-term calcium hydroxide as a root canal dressing may increase risk of root fracture. *Dent Traumatol* 2002;18:134-7.
10. Torabinejad M, Pirokh M, Dummer PMH. Mineral trioxide aggregate and other bioactive endodontic cements: an updated overview – part II: other clinical applications and complications. *Int Endod J* 2018;51:284-317.
11. Torabinejad M, Pirokh M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review-part II: leakage and biocompatibility investigations. *J Endod* 2010;36:190-202.
12. Pirokh M, Torabinejad M. Mineral trioxide aggregate: a comprehensive literature review – Part III: Clinical applications, drawbacks, and mechanism of action. *J Endod* 2010;36:400-13.
13. Mo y ska J, Metlerski M, Lipski M et al. Tooth discoloration induced by different calcium silicate-based cements: a systematic review of in vitro studies. *J Endod* 2017;43:1593-601.
14. Camilleri J. Evaluation of the effect of intrinsic material properties and ambient conditions on the dimensional stability of white mineral trioxide aggregate and Portland cement. *J Endod* 2011;37:239-45.
15. Lin JC, Lu JX, Zeng Q et al. Comparison of mineral trioxide aggregate and calcium hydroxide for apexification of immature permanent teeth: a systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc* 2016;115:523-30.
16. Hargreaves KM, Geisler T, Henry M et al. Regeneration potential of the young permanent tooth: what does the future hold? *J Endod* 2008;34 (7 suppl): 51-6.
17. Lin LM, Huang GT, Sigurdsson A et al. Clinical cell-based versus cell-free regenerative endodontics: clarification of concept and term. *Int Endod J* 2021;54:887-901.
18. Murray PE, Garcia-Godoy F, Hargreaves KM. Regenerative endodontics: a review of current status and a call for action. *J Endod* 2007;33:377-90.
19. Galicia J, Khan AA. Non-coding RNAs in endodontic disease. *Semin Cell Dev Biol* 2022;124:82-4.
20. Nakashima M, Akamine A. The application of tissue engineering to regeneration of pulp and dentin in endodontics. *J Endod* 2005;31:711-8.
21. Maxim MA, Soritau O, Baciut M et al. The role of dental stem cells in regeneration. *Clujul medical (1957)* 2015;88:479-82.
22. Huang GT, Sonoyama W, Liu Y et al. The hidden treasure in apical papilla: the potential role in pulp/dentin regeneration and bioroot engineering. *J Endod* 2008;34:645-51.
23. Kontakiotis EG, Filippatos CG, Tzanetakis GN et al. Regenerative endodontic therapy: a data analysis of clinical protocols. *J Endod* 2015;41:146-54.
24. Widbiller M, Austah O, Lindner SR et al. Neurotrophic proteins in dentin and their effect on trigeminal sensory neurons. *J Endod* 2019;45:729-35.
25. Galler KM, Krastl G, Simon S et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures. *Int Endod J* 2016;49:717-23.
26. Rahul M, Lokade A, Tewari N et al. Effect of intracanal scaffolds on the success outcomes of regenerative endodontic therapy – a systematic review and network meta-analysis. *J Endod* 2023;49:110-28.
27. Meschi N, Hilken P, Lambrichts I et al. Regenerative endodontic procedure of an infected immature permanent human tooth: an immunohistological study. *Clin Oral Investig* 2016;20:807-14.
28. Nazzal H, Duggal MS. Regenerative endodontics: a true paradigm shift or a bandwagon about to be derailed? *Eur Arch Paediatr Dent* 2017;18:3-15.
29. Kim SG, Malek M, Sigurdsson A et al. Regenerative endodontics: a comprehensive review. *Int Endod J* 2018;51:1367-88.
30. Wikström A, Brundin M, Lopes MF et al. What is the best long-term treatment modality for immature permanent teeth with pulp necrosis and apical periodontitis? *Eur Arch Paediatr Dent* 2021;22:311-40.
31. Meschi N, Palma PJ, Cabanillas-Balsera D. Effectiveness of revitalization in treating apical periodontitis: A systematic review and meta-analysis. *Int Endod J* 2023 (Supp 3);56:510-32.
32. Widbiller M, Knüttel H, Meschi N et al. Effectiveness of endodontic tissue engineering in treatment of apical periodontitis: a systematic review. *Int Endod J* 2023;56:533-48.
33. Lin J, Zeng Q, Wei X et al. Regenerative endodontics versus apexification in immature permanent teeth with apical periodontitis: a prospective randomized controlled trial. *J Endod* 2017;43:1821-7.
34. Silujjai J, Linsuwanont P. Treatment outcomes of apexification or revascularization in nonvital immature permanent teeth: a retrospective study. *J Endod* 2017;43:238-45.
35. Ulin C, Magunacelaya-Barria M, Dahlén G et al. Immediate clinical and microbiological evaluation of the effectiveness of 0.5% versus 3% sodium hypochlorite in root canal treatment: A quasi-randomized controlled trial. *Int Endod J* 2020;53:591-603.
36. Duncan HF, Kirkevang LL, Peters OA et al. Treatment of pulpal and apical disease: The European Society of Endodontology (ESE) S3-level clinical practice guideline. *Int Endod J* 2023;56:238-95.