

Aus der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

Direktor: Prof. Dr. Reinhard Hickel



## **Klinische Evaluation eines neuartigen Materials zur Fissuren- und Grübchenversiegelung über drei Jahre**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helen Irina Schill

aus

Hadamar

2023

---

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. dent. Jan Kühnisch

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Bogna Stawarczyk

Prof. Dr. Andrea Wichelhaus

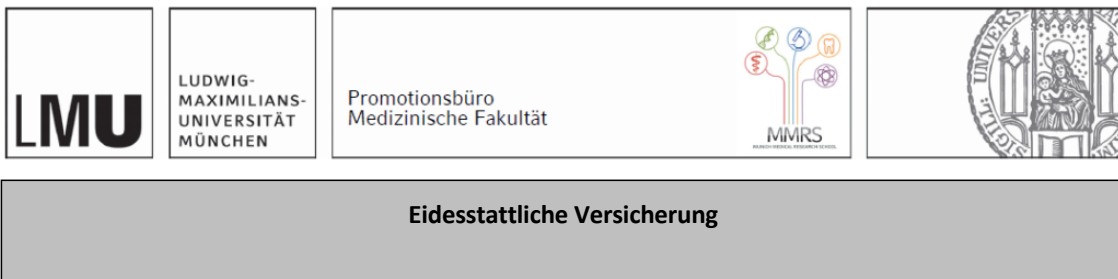
Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter:

-----

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 13.07.2023

## Affidavit



### Eidesstattliche Versicherung

Schill, Helen Irina

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Klinische Evaluation eines neuartigen Materials zur Fissuren- und Grübchenversiegelung über  
drei Jahre

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 13.07.2023

H. I. Schill

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum  
Doktorand

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin bzw.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Affidavit .....</b>	<b>3</b>
<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Publikationsliste .....</b>	<b>6</b>
<b>Beitrag zu den Veröffentlichungen .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Zielstellung .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Probanden und Methoden .....</b>	<b>11</b>
3.1 Einschlusskriterium und Ethikvotum.....	11
3.2 Fallzahlberechnung und Prüfmaterialien.....	11
3.3 Klinische Applikation .....	12
3.4 Klinische Untersuchungen.....	13
3.5 Datenerfassung und Analyse .....	13
<b>4. Ergebnisse .....</b>	<b>14</b>
<b>5. Diskussion .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Zusammenfassung.....</b>	<b>16</b>
<b>7. Abstract (English) .....</b>	<b>17</b>
<b>Veröffentlichung I .....</b>	<b>18</b>
<b>Veröffentlichung II .....</b>	<b>19</b>
<b>8. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>20</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>22</b>
<b>Lebenslauf.....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anaesthesiologists
Bis-GMA	Bisphenol A
BPA	Bisphenol-A-Glycidylmethacrylat
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
HEMA	Hydroxymethylmethacrylat
HF	Helioseal F
HF Plus	Helioseal F Plus
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
TEGDMA	Trimethylenglycoldimethacrylat
UDMA	Urethan-Dimethacrylat
WHO	World Health Organization

## Publikationsliste

### Englischsprachige Originalarbeit I

Schill H, Graeser P, Bücher K, Pfisterer J, Khazaei Y, Enggist L, Hickel R, Kühnisch J. Clinical performance of a new fissure sealant - results from a 2-year randomized clinical trial. Clin Oral Investig. 2022 May 2. doi: 10.1007/s00784-022-04514-w.

### Englischsprachige Originalarbeit II

Schill H, Graeser P, Bücher K, Pfisterer J, Khazaei Y, Enggist L, Hickel R, Kühnisch J. 3-Year Clinical Performance of a New Pit and Fissure Sealant. J Clin Med. 2022 Jun 28;11(13):3741. doi: 10.3390/jcm11133741.

## Beitrag zu den Veröffentlichungen

Im Rahmen der Promotion waren folgende Abschnitte notwendig, die in der Studiengruppe entsprechend nachstehender Tabelle bearbeitet wurden.

	Helen Schill	Prof. Dr. Jan Kühnisch	Ko-Autoren
<b>Veröffentlichung I “Clinical performance of a new fissure sealant – results from a 2-year randomized clinical trial”</b>			
Projektidee		100%	
Schritt 1: Patient*innenscreening	80%	20%	
Schritt 2: Klinische Untersuchungen	90%	10%	10%
Schritt 3: Datenmanagement	100%	-	
Schritt 4: Deskriptive statistische Analyse	100%	-	
Schritt 5: Explorative statistische Analyse	75%	10%	15%
Schritt 6: Auswahl veröffentlichungswürdiger Daten	70%	30%	
Schritt 7: Tabellen und Abbildungen	90%	10%	
Schritt 8: Manuskript-Management	70%	20%	10%
<b>Veröffentlichung II “3-year clinical performance of a new pit and fissure sealant”</b>			
Projektidee		100%	
Schritt 1: Patient*innenscreening	80%	20%	
Schritt 2: Klinische Untersuchungen	90%	10%	10%
Schritt 3: Datenmanagement	100%	-	
Schritt 4: Deskriptive statistische Analyse	100%	-	
Schritt 5: Explorative statistische Analyse	75%	10%	15%
Schritt 6: Auswahl veröffentlichungswürdiger Daten	70%	30%	
Schritt 7: Tabellen und Abbildungen	90%	10%	
Schritt 8: Manuskript-Management	70%	20%	10%

## 1. Einleitung

Trotz aller Bemühungen zählt Karies und dessen Folgen weiterhin zu den meist verbreiteten Krankheiten der Welt (Bernabe et al., 2020). Da Karies nicht nur langfristige gesundheitliche Konsequenzen aufweist, sondern auch sozio-ökonomische Risiken für die einzelne Person, im Besonderen für Kinder- und Jugendliche, birgt, wurde der globale Präventionsgedanke und dessen Relevanz erneut auf der internationalen WHO-Versammlung 2022 und im Global Oral Health Report 2022 bekräftigt (Kassebaum et al., 2015; Petersen et al., 2020; Wen et al., 2022). Zu den evidenzbasierten Präventionsmaßnahmen gehört unter anderem die Versiegelung von Grübchen und Fissuren an Molaren und Prämolaren, sowohl der ersten wie auch der bleibenden Dentition (Kühnisch et al., 2017). Diese wird insbesondere an kariesanfälligen bleibenden Molaren empfohlen, um die Entstehung neuer Karies zu verhindern oder um bestehende, nicht kavitierte kariöse Läsionen zu arretieren (Kühnisch, Anttonen, et al., 2020; Welbury et al., 2004). Die Wirksamkeit der Fissuren- und Grübchenversiegelung wurde in verschiedensten klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen geprüft bzw. zusammengefasst (Kühnisch, Bedir, et al., 2020).

Die Zusammensetzung der Versiegelungsmaterialien hat sich in den letzten beiden Jahrzehnten wenig geändert. Die heute am häufigsten verwendeten Versiegelungsmaterialien sind methacrylat-basiert, weiß-opak, fließfähig und werden mit sichtbarem Licht polymerisiert. Neben dem harzbasierten Material mit einem Hauptbestandteil aus Bisphenol-A-Glycidylmethacrylat (Bis-GMA), werden zur Erhöhung der Verschleißfähigkeit zusätzlich noch Füllstoffpartikel sowie anorganische Stoffe hinzugegeben. Oftmals werden den Materialien noch fluoridfreisetzende Gläser beigelegt, um eine kariespräventive Wirkung zu entfalten. Die organischen Bestandteile, wie Bis-GMA, Urethandimethacrylat (UDMA) und Trimethylenglycoldimethacrylat (TEGDMA) ermöglichen das Vermischen der weiteren Komponenten und bilden nach der Polymerisation eine stabile Struktur, welche die hohen mechanischen Eigenschaften des jeweiligen Füll- bzw. Versiegelungsmaterials auszeichnet (Pratap et al., 2019).

Bisphenol A (BPA) ist in zahnärztlichen Kompositwerkstoffen einschließlich Versiegelungsmaterialien enthalten und Bestandteil zur Lichtpolymerisation. Zudem kann BPA als Verunreinigung enthalten sein. Ebenso können durch hydrolytische Prozesse BPA-Derivate potenziell in unterschiedlichen Konzentrationen in der Mundhöhle freigesetzt werden (Lopes-Rocha et al., 2021). Da seit geraumer Zeit bekannt ist, dass BPA als endokriner Disruptor auf den Hormonhaushalt wirkt und bereits in geringen Konzentrationen im Urin



nachweisbar ist, gibt es Stellungnahmen und Richtlinien, welche die Menge an BPA in Produkten mit Lebensmittelkontakt und Saugerflaschen seitens der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) in verschiedenen Bereichen des Lebens adressieren (Vandenberg et al., 2007; Vandenberg et al., 2009). Die Vorgaben zur eingenommen maximalen Tagesdosis wurden seit 2015 stetig gesenkt und unterstehen bis heute Überprüfungen (EFSA, 2015, 2021; Stokstad, 2022).

Mit Blick auf die kontinuierlich stattfindenden Diskussionen bezüglich langfristiger Nebenwirkungen von Bisphenol-A-haltigen Materialbestandteilen auf den jugendlichen Organismus (Koulaouzidou et al., 2018; Meli et al., 2020; Trachtenberg et al., 2014) haben einige Dentalhersteller in den letzten Jahren verstärkt Anstrengungen unternommen, um gleichfalls zahnärztliche Materialien BPA-reduziert bzw. BPA-frei herzustellen (Bationo et al., 2021; Pérez-Mondragón et al., 2020; Šimková et al., 2020; Sun et al., 2022).

## 2. Zielstellung

Ein laut Hersteller BPA-freies, neues Fissuren- und Grübchenversiegelungsmaterial (Helioseal F Plus, Ivoclar, Schaan, Liechtenstein) wurde vor wenigen Jahren auf dem Dentalmarkt eingeführt. Die Einführung neuer Dentalmaterialien erfordert eine klinische Überprüfung. Aus diesem Grund war es Ziel des vorliegenden Dissertationsprojektes, das Retentionsverhalten und die kariespräventive Wirksamkeit des neuen Versiegelungsmaterials im Rahmen einer prospektiv geplanten, randomisierten, zwei-zentrischen, klinischen Studie zu überprüfen. Als Nullhypothese wurde formuliert, dass es keine Unterschiede zwischen dem Testprodukt (Helioseal F Plus, Ivoclar, Schaan, Liechtenstein) und dem Kontrollprodukt (Helioseal F, Ivoclar, Schaan, Liechtenstein) gibt. Die prospektiv geplante Studie war zunächst auf zwei Jahre konzipiert, wurde jedoch auf drei Jahre ausgedehnt.

### **3. Probanden und Methoden**

#### **3.1 Einschlusskriterium und Ethikvotum**

Die vorliegende In-vivo-Studie wurde im Split-Mouth-Design angelegt. Sowohl die auf primär zwei Jahre angelegte klinische Studie als auch die Verlängerung um ein weiteres Beobachtungsjahr wurden unter Berücksichtigung der Prinzipien der Helsinki-Deklaration (Helsinki, 2014) durchgeführt und zudem im Vorfeld des Studienprojekts von der zuständigen Ethikkommissionen genehmigt (Ludwig-Maximilians-Universität München: Projektnummer 18-319; Kantonale Ethikkommission in Zürich: Basec-Nummer 2018-00707). Die klinischen Behandlungen und Beobachtungen wurden zwischen September 2018 und März 2022 in der Abteilung für konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie der LMU München und einer Zahnarztpraxis in Wädenswil, Schweiz, durchgeführt. Die Studiendokumentation erfolgte auf Grundlage der CONSORT-Empfehlungen (Eldridge et al., 2016).

Die Probandengruppe formierte sich aus dem jeweiligen Patienten\*innenpool der beiden Studienzentren. Kinder und Jugendliche mit einem ASA-Status  $>1$  im Alter zwischen 5 und 18 Jahren wurden in die Probandengruppe eingeschlossen. Die Patient\*innen hatten entweder ein erhöhtes Kariesrisiko, gesunde Zähne mit kariesanfälligen Fissuren oder Fissuren mit einer auf den Zahnschmelz begrenzten Initialläsion. Bekannte Allergien bzw. Unverträglichkeiten gegen Methacrylate oder andere Substanzen von Fissurenversiegeln und restaurativen Füllungsmaterialien galten als Ausschlusskriterien. Wenn die Einschlusskriterien erfüllt waren und sowohl die informierten Patient\*innen als auch deren erziehungsberechtigte Personen in die Studienteilnahme eingewilligt hatten, wurden die Fissurenversiegeler von der bzw. der verantwortlichen zahnärztlichen Behandler\*in appliziert. Die Nachuntersuchungen wurden nach einem Monat (7-28 Tage nach Versiegelung), sechs Monaten ( $\pm 4$  Wochen), einem Jahr ( $\pm 2$  Monate), zwei Jahren ( $\pm 2$  Monate) und drei Jahren ( $\pm 6$  Monate) durchgeführt.

#### **3.2 Fallzahlberechnung und Prüfmateriale**

Die Stichprobengrößenberechnung wurde mit der Software G-Power, Version 3.1.9.7, vor Studienbeginn durchgeführt. Dabei ergab sich bei einem Alpha von 5%, einem Konfidenzintervall von 95% und einer Effektgröße von 0,60 bei zwei Gruppen mit jeweils mindestens 40 Personen eine Power von 0.80 (Faul et al., 2009).

Bei dem Testmaterial handelte es sich um Heliioseal F Plus (Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein, LOT W96091). Dieses ist ein neu-formulierter Fissurenversiegler auf Basis von Hydroxymethylmethacrylat (HEMA)-Phosphat, aromatisch-aliphatischem Urethan-Dimethacrylat (UDMA), weiß pigmentiert (Siliziumdioxid, Titanoxid), fluoridfreisetzend (Aluminiumfluorosilikatglas) und lichthärtend (Campherchinon mit Absorption bei einer Wellenlänge von 400-500 nm). Laut Herstellerangaben weist das Testmaterial nicht nur Bis-GMA-Freiheit auf, sondern auch ein verbessertes thixotropes Verhalten sowie eine verkürzte Polymerisationszeit von 10 Sekunden. Bei dem Kontrollmaterial handelte es sich um Heliioseal F (Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein, LOT X23069), welches eine Monomermatrix aus Bis-GMA, UDMA und TEGDMA aufweist. Als Füllstoffe dienen hochdisperses Siliziumdioxid und Fluorosilikatglas.

### 3.3 Klinische Applikation

Vor der Versiegelungsapplikation führten alle geschulten Zahnärzte neben der Grunduntersuchung eine professionelle Zahnreinigung durch. Innerhalb des Studienaufbaus ergaben sich folgende Unterschiede: An der LMU wurden alle Oberflächen mit einer mittel-abrasiven fluoridfreien Polierpaste gereinigt, während der gleiche Vorgang in der Zahnarztpraxis in Wädenswil mit einem Pulver-Wasserstrahl-System erfolgte. Nach den Anweisungen des Herstellers wurden beide Materialien auf die gereinigten Zähne aufgetragen, entweder in relativer Isolation (LMU) oder in absoluter Isolation mit Kofferdam (Zahnarztpraxis). Anschließend wurden in beiden Zentren der Ätzvorgang mit einem mit 37%igem Phosphorsäuregel für 60 Sekunden durchgeführt, die Zahnoberfläche mit Wasser gespült und an der Luft getrocknet, bis eine kreidig-weiße Schmelzoberfläche sichtbar war. Die aufgetragene Versiegelung wurde entweder mit der Kanüle und der zahnärztlichen Sonde (Zahnarztpraxis) oder mit dem Pinselstift (Universität: Microbrush, Microbrush Int., Grafton, WI, USA) verteilt, um alle Grübchen und Fissuren zu erreichen, ohne Luftblasen einzuschließen. Die Test- und Kontrollprodukte wurden für 10 Sekunden (Heliioseal F Plus) bzw. 20 Sekunden (Heliioseal F) mit einer LED-Härtungslampe mit einer Lichtintensität von  $1.200 \text{ mW/cm}^2 \pm 10\%$  (Bluephase Style, Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein) belichtet. Die Sauerstoffinhibitionsschicht wurde mit einem Polierbürstchen wieder entfernt. Falls erforderlich, wurde die Okklusion korrigiert. Abschließend wurde ein Fluoridlack aufgetragen (LMU: Fluor Protector oder Fluor Protector S, Ivoclar Vivadent AG, Schaan, Liechtenstein; Zahnarztpraxis: Elmex fluid, CP GABA, Hamburg, Deutschland).

### **3.4 Klinische Untersuchungen**

Die Erhebung des Zahnstatus zu den genannten Recall-Terminen umfasste die Dokumentation von nichtkavitierten und kavitierten Kariesläsionen sowie von Restaurationen nach anerkannten Standards (Gugnani et al., 2011; Kühnisch et al., 2011; Kühnisch et al., 2009; Petersen et al., 2013). Versiegelungen und das Ausmaß ihrer Retention wurden in die folgenden Kategorien eingeteilt: Okklusalfächen ohne Versiegelung (Score 0), Okklusalfächen mit vollständig intakter Fissurenversiegelung (ausreichend, Score 1), intakte Versiegelung mit geringem Materialverlust von bis zu einem Drittel in der Peripherie des Fissurenmusters (ausreichend, Score 2), Okklusalfächen mit Retention des Materials in der Hauptfissur, aber Materialverlust von mehr als einem Drittel des Fissurenmusters (unzureichend, Score 3) und nahezu vollständigem Materialverlust und Wiederfreilegung der Hauptfissuren (unzureichend, Score 4). Verfärbungen wurden in zwei Kategorien eingeteilt: keine Verfärbung dokumentiert (Score 1) und Verfärbung vorhanden (mit Untervariablen, ob polierbar oder nicht, Score 0). Die Oberflächenintegrität der Ränder wurde entweder als vollständig und damit als ausreichend (Score 1) oder als teilweise oder unvollständig und damit als unzureichend (Score 0) eingestuft. Zur Verstärkung der unabhängigen Beurteilung wurde an der LMU ein doppelblindes Studiendesign durchgesetzt, während in der Zahnarztpraxis ein einfachblindes Studiendesign umgesetzt wurde.

### **3.5 Datenerfassung und Analyse**

Nach Erheben der erfassten Daten wurden diese zuerst in anonymisierter Form elektronisch gesammelt, um anschließend für die deskriptive Datenanalyse (Microsoft Office Excel, Version 16.70, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) weiterverarbeitet zu werden. Neben der deskriptiven Datenanalyse beinhaltete die statistische Analyse unterschiedliche explorative Auswertungen, wie z.B. die Berechnung von Kaplan-Meier-Überlebenskurven einschließlich Log-Rank Tests, sowie Regressionsmodellen nach Cox. Die explorativen Analysen wurden mittels R-Software (Version R-4.1.1., R Development Core Team, Wien, Österreich) durchgeführt und sind ausführlich in den dazugehörigen Publikationen dargestellt.

## 4. Ergebnisse

Von den insgesamt 92 initial eingeschlossenen Probanden konnten insgesamt 76 ebenfalls nach drei Jahren nachuntersucht werden (Altersdurchschnitt 12.7 Jahre, SD  $\pm$ 2.7 Jahre). Zwölf Probanden konnten trotz Terminvereinbarung und wiederholter Kontaktaufnahme nicht nachuntersucht werden bzw. war es auf Grund der Pandemiesituation unmöglich zu erscheinen. Nach drei Jahren konnten insgesamt 265 Fissurenversiegelungen nachkontrolliert werden.

In beiden Studiengruppen zeigte sich folgendes Bild zum Retentionsverhalten: Der Anteil völlig intakter Versiegelungen lag zum 3-Jahres-Recall in beiden Gruppen nahezu identisch bei 62.7% bzw. 61.8%. Retentionsverluste traten in beiden Materialgruppen gleichermaßen auf (Helioseal F = 37.3% / Helioseal F plus = 38.2%). Die Mehrzahl aller Retentionsverluste wurde insgesamt als minimal eingestuft (Total: N=55/265 (20.8%); Helioseal F = 29/134 (21.6%), Helioseal F-plus = 26/131 (19.9%). Demgegenüber waren beide Materialgruppen in etwa gleichem Maß (45 Versiegelungen, 17.0% aller Versiegelungen) von einem umfangreicheren Retentionsverlust betroffen. Diese betrafen entweder die zentrale Retention (N=27) oder es wurde ein nahezu vollständiger Verlust (N=18) verzeichnet.

Bezüglich der kariespräventiven Wirkung bleibt auszuführen, dass nach drei Jahren in 8.3% aller Fälle (22/265) das Auftreten von kariös bedingten Verfärbungen im Sinne von Kariesvorstufen beobachtet werden konnten; Kavitationen wurden in keinem Fall registriert. Damit blieben 91.7% bzw. 100% aller Molaren kariesfrei, wenn das Detektionsniveau von nicht kavitierten kariösen Läsionen bzw. Kavitationen als Maßstab gewählt wurde. Ergänzend ist anzumerken, dass das Auftreten materialunabhängig war und die Fälle sich auf beide Materialgruppen gleichmäßig verteilten. Ebenso wurden über den Untersuchungszeitraum keine Nebenwirkungen oder anderweitige unerwünschte Vorkommnisse dokumentiert.

## 5. Diskussion

Nach drei Jahren konnten innerhalb des vorgesehenen Intervalls 82.6% der primär eingeschlossenen Patient\*innen (72/92) nachkontrolliert werden. Weiterhin wurden insgesamt 80.8% (265/328) aller primär applizierten Versiegelungen klinisch nachuntersucht. Diese Prozentangaben lagen im Rahmen des zu erwartenden Recall-Verhaltens, vor allem unter Berücksichtigung der damals geltenden pandemiebedingten Einschränkungen.

Das Retentionsverhalten galt als wichtigster Parameter zur Qualitätsbeurteilung von Versiegelungsmaterialien. Hierbei stellte sich heraus, dass der Anteil vollständig intakter Versiegelungen nach drei Jahren in beiden Gruppen nahezu gleichwertig bei 62.7% (Helioseal F) bzw. 61.8% (Helioseal F Plus) lag. Diese prozentualen Angaben entsprechen einer strengen Erfolgsbewertung anhand der gewählten Kriterien. Sofern die Ergebnisse entsprechend den international üblichen Kriterien zur Erfolgsbewertung von Fissurenversiegelungen beurteilt werden (Zusammenfassung von intakten Versiegelungen und geringfügigen Retentionsverlusten als Behandlungserfolg), betrug der Anteil suffizienter Versiegelungen 84.3% (Helioseal F) bzw. 81.7% (Helioseal F Plus). Folglich ließen sich die Ergebnisse dahingehend zusammenfassend interpretieren, dass bei etwa 10% Retentionsverlust pro Beobachtungsjahr die Verlustrate als durchschnittlich anzugeben ist (Kühnisch, Bedir, et al., 2020; Kühnisch et al., 2012).

In abschließender Betrachtung der Kariesentwicklung konnte folgendes Ergebnis festgestellt werden: Nach drei Jahren zeigten sich insgesamt 91.7% bzw. 100% aller Molaren frei von nicht kavitierten kariösen Läsionen bzw. kariös bedingten Kavitationen. Hier waren folgende Aspekte zu diskutieren: auch wenn der Kariesbefall in der Studiengruppe bereits grundsätzlich als niedrig eingeschätzt wurde, wies die Population auch Kariesrisikopatient\*innen auf, welche im Kindes- und Jugendalter in Abhängigkeit ihrer Aktivität schrittweise neue Läsionen entwickelten (Schill et al., 2022). Dies ist gleichermaßen an Okklusalfächen möglich, deren Fissuren und Grübchen nicht mehr vollständig versiegelt waren. Dies unterstreicht letztlich die Bedeutung eines kontinuierlichen Monitorings von Versiegelungen.

## 6. Zusammenfassung

Ziel des vorliegenden Dissertationsprojektes bestand in der Überprüfung der klinischen Eignung eines neuartigen Materials zur Fissuren- und Grübchenversiegelung im Rahmen einer prospektiv geplanten, randomisierten, klinischen Studie im Split-Mouth-Design. Als Nullhypothese wurde beginnend formuliert, dass es keine Unterschiede zwischen dem Test- und einem etablierten Vergleichsprodukt gibt. Die Probandengruppe bestand zu Studienbeginn aus 92 Studienteilnehmer\*innen und wurde aus Patient\*innen zweier Studienzentren, der Universität München und einer Schweizer Zahnarztpraxis, rekrutiert. An der Universität München konnte ein doppelblindes Vorgehen zur unabhängigen Beurteilung durchgesetzt werden. Die Kontrolluntersuchungen durch kalibrierte zahnärztliche Behandler\*innen fanden nach vier Wochen, sechs Monaten, einem Jahr, zwei Jahren und final nach drei Jahren statt. Nach drei Jahren konnten 76 Kinder und Jugendliche nachuntersucht werden. Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und der statistischen und explorativen Analyse zugeführt. Neben der deskriptiven Datenanalyse beinhaltete die statistische Analyse unterschiedliche explorative Auswertungen, wie z.B. die Berechnung von Kaplan-Meier-Überlebenskurven einschließlich Log-Rank Tests, sowie Regressionsmodellen nach Cox.

Der Anteil der komplett intakten bzw. mit minimalem Verlust dokumentierten Versiegeln belief sich auf 84.3% (Testprodukt) bzw. 81.7% (Kontrollprodukt). Darüber hinaus wurden keine Unterschiede zwischen den Materialien in Bezug auf die beiden Studienzentren, den Isolationstechniken, Patient\*innenalter und Geschlecht ermittelt. Nach drei Jahren konnten 91.7% bzw. 100% der untersuchten, geschützten Molaren als frei von nicht kavitierten kariösen Läsionen bzw. kariös bedingten Kavitationen eingestuft werden. Außerdem konnte geschlussfolgert werden, dass das neue Material im Vergleich zum bisherig verwendeten nicht nur als sicher bewertet werden kann, sondern auch in seiner klinischen Leistung dem etablierten Werkstoff nicht nachsteht.



## **7. Abstract (English)**

The aim of the present dissertation project was to test the clinical liability of a novel material for fissure and pit sealing in the context of a prospectively planned, randomized, clinical study in a split-mouth design. The null hypothesis was formulated at the outset that there would be no differences between the test product and the chosen established product. At baseline, the group consisted of 92 study participants and was recruited from patients of two study centers, the University of Munich and a Swiss dental practice. At the University of Munich, a double-blind procedure for independent assessment was implemented. The control examinations by calibrated dentists took place after four weeks, six months, one year, two years and finally after three years. After three years, 76 children and adolescents were followed up. The collected data were anonymized and put into statistical and explorative analysis. In addition to the descriptive data analysis, the statistical analysis included various explorative calculations, such as Kaplan-Meier survival curves including log-rank tests and Cox regression models.

The percentage of sealers documented completely intact or with minimal loss was at 84.3% (test product) and 81.7% (control product), respectively. Furthermore, no differences were found between the materials with respect to the two study sites, isolation techniques, patient age, and gender. After three years, 91.7% and 100% of the untested protected molars could be classified as free of non-cavitated carious lesions and carious cavitations, respectively. In addition, it was concluded that the new material was not only safe compared to the established material, but also clinically in no way inferior to the established material.

## Veröffentlichung I

Veröffentlichung I **“Clinical performance of a new fissure sealant - results of a 2-year randomized clinical trial”** unter Angabe von [doi: 10.1007/s00784-022-04514-w](https://doi.org/10.1007/s00784-022-04514-w) einzusehen.

## Veröffentlichung II

Veröffentlichung II “**3-Year Clinical Performance of a New Pit and Fissure Sealant**” unter Angabe von [doi: 10.3390/jcm11133741](https://doi.org/10.3390/jcm11133741) einzusehen.

## 8. Literaturverzeichnis

- Bationo, R., Rouamba, A., Diarra, A., Beugré-Kouassi, M. L. A., Beugré, J. B., & Jordana, F. (2021). Cytotoxicity evaluation of dental and orthodontic light-cured composite resins. *Clin Exp Dent Res*, 7(1), 40-48. <https://doi.org/10.1002/cre2.337>
- Bernabe, E., Marcenes, W., Hernandez, C. R., Bailey, J., Abreu, L. G., Alipour, V., Amini, S., Arabloo, J., Arefi, Z., Arora, A., Ayanore, M. A., Bärnighausen, T. W., Bijani, A., Cho, D. Y., Chu, D. T., Crowe, C. S., Demoz, G. T., Demsie, D. G., Dibaji Forooshani, Z. S., Kassebaum, N. J. (2020). Global, Regional, and National Levels and Trends in Burden of Oral Conditions from 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease 2017 Study. *J Dent Res*, 99(4), 362-373. <https://doi.org/10.1177/0022034520908533>
- EFSA. (2015). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, 13(1), 3978. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3978>
- EFSA. (2021). Implementation of the evidence-based risk assessment for the re-evaluation of Bisphenol A: preparatory work on cross-sectional studies. *EFSA Supporting Publications*, 18(12), 6997. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2021.EN-6997>
- Eldridge, S. M., Chan, C. L., Campbell, M. J., Bond, C. M., Hopewell, S., Thabane, L., Lancaster, G. A. (2016). CONSORT 2010 statement: extension to randomised pilot and feasibility trials. *Bmj*, 355, i5239. <https://doi.org/10.1136/bmj.i5239>
- Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., & Lang, A.-G. (2009). Statistical power analyses using G\*Power 3.1: Tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*, 41(4), 1149-1160. <https://doi.org/10.3758/brm.41.4.1149>
- Gugnani, N., Pandit, I. K., Srivastava, N., Gupta, M., & Sharma, M. (2011). International Caries Detection and Assessment System (ICDAS): A New Concept. *Int J Clin Pediatr Dent*, 4(2), 93-100. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10005-1089>
- Helsinki, D. o. (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent*, 81(3), 14-18.
- Kassebaum, N. J., Bernabé, E., Dahiya, M., Bhandari, B., Murray, C. J., & Marcenes, W. (2015). Global burden of untreated caries: a systematic review and metaregression. *J Dent Res*, 94(5), 650-658. <https://doi.org/10.1177/0022034515573272>
- Koulaouzidou, E. A., Roussou, K., Sidiropoulos, K., Nikolaidis, A., Kolokuris, I., Tsakalof, A., Tsitsimpikou, C., & Kouretas, D. (2018). Investigation of the chemical profile and cytotoxicity evaluation of organic components eluted from pit and fissure sealants. *Food Chem Toxicol*, 120, 536-543. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.07.042>
- Kühnisch, J., Anttonen, V., Duggal, M. S., Spyridonos, M. L., Rajasekharan, S., Sobczak, M., Stratigaki, E., Van Acker, J. W. G., Aps, J. K. M., Horner, K., & Tsiklakis, K. (2020). Best clinical practice guidance for prescribing dental radiographs in children and adolescents: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent*, 21(4), 375-386. <https://doi.org/10.1007/s40368-019-00493-x>
- Kühnisch, J., Bedir, A., Lo, Y. F., Kessler, A., Lang, T., Mansmann, U., Heinrich-Weltzien, R., & Hickel, R. (2020). Meta-analysis of the longevity of commonly used pit and fissure sealant materials. *Dent Mater*, 36(5), e158-e168. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.02.001>
- Kühnisch, J., Bücher, K., Henschel, V., Albrecht, A., Garcia-Godoy, F., Mansmann, U., Hickel, R., & Heinrich-Weltzien, R. (2011). Diagnostic performance of the universal visual scoring system (UniViSS) on occlusal surfaces. *Clin Oral Investig*, 15(2), 215-223. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0390-1>
- Kühnisch, J., Goddon, I., Berger, S., Senkel, H., Bücher, K., Oehme, T., Hickel, R., & Heinrich-Weltzien, R. (2009). Development, methodology and potential of the new Universal Visual Scoring System (UniViSS) for caries detection and diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*, 6(9), 2500-2509. <https://doi.org/10.3390/ijerph6092500>
- Kühnisch, J., Mansmann, U., Heinrich-Weltzien, R., & Hickel, R. (2012). Longevity of materials for pit and fissure sealing—Results from a meta-analysis. *Dent Mater*, 28(3), 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2011.11.002>
- Kühnisch, J., Reichl, F. X., Heinrich-Weltzien, R., Hickel, R., Kessler, A., Müller, D.-P., Splieth, C., Petrakakis, P., Ganß, C., Jost-Brinkmann, P.-G., Benz, C., Wagner, R., & Bergmann, K.-E. (2017). *Leitlinienreport Fissuren- und Grübchenversiegelung*. Verfügbar über: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/083-002m\\_S3\\_Fissuren-Gruebchenversiegelung\\_2017-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/083-002m_S3_Fissuren-Gruebchenversiegelung_2017-04.pdf) (aufgerufen: 28.03.23)

- Lopes-Rocha, L., Ribeiro-Gonçalves, L., Henriques, B., Özcan, M., Tiritan, M. E., & Souza, J. C. M. (2021). An integrative review on the toxicity of Bisphenol A (BPA) released from resin composites used in dentistry. *J Biomed Mater Res*, 109(11), 1942-1952. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34843>
- Meli, R., Monnolo, A., Annunziata, C., Pirozzi, C., & Ferrante, M. C. (2020). Oxidative Stress and BPA Toxicity: An Antioxidant Approach for Male and Female Reproductive Dysfunction. *Antioxidants*, 9(5). <https://doi.org/10.3390/antiox9050405>
- Pérez-Mondragón, A. A., Cuevas-Suárez, C. E., González-López, J. A., Trejo-Carbajal, N., Meléndez-Rodríguez, M., & Herrera-González, A. M. (2020). Preparation and evaluation of a BisGMA-free dental composite resin based on a novel trimethacrylate monomer. *Dent Mater*, 36(4), 542-550. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2020.02.005>
- Petersen, P. E., Baez, R. J., & Ogawa, H. (2020). Global application of oral disease prevention and health promotion as measured 10 years after the 2007 World Health Assembly statement on oral health. *Community Dent Oral Epidemiol*, 48(4), 338-348. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/cdoe.12538>
- Petersen, P. E., Baez, R. J., & World Health Organization (2013). *Oral health surveys: basic methods* (5<sup>th</sup> ed.). World Health Organization. Geneva. Verfügbar über: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/97035> (Zuletzt aufgerufen: 28.03.23)
- Pratap, B., Gupta, R. K., Bhardwaj, B., & Nag, M. (2019). Resin based restorative dental materials: characteristics and future perspectives. *Jpn Dent Science Rev*, 55(1), 126-138. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2019.09.004>
- Schill, H., Graeser, P., Bucher, K., Pfisterer, J., Khazaei, Y., Enggist, L., Hickel, R., & Kuhnisch, J. (2022). Clinical performance of a new fissure sealant-results from a 2-year randomized clinical trial. *Clin Oral Investig*. <https://doi.org/10.1007/s00784-022-04514-w>
- Šimková, M., Tichý, A., Dušková, M., & Bradna, P. (2020). Dental composites - a low-dose source of bisphenol A? *Physiol Res*, 69(Suppl 2), 295-304. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934518>
- Stokstad, E. (2022). Europe proposes drastic cuts of BPA, a hormone disruptor found in plastics and food. *Science*, 375(6582).
- Sun, Y., Zhou, Z., Jiang, H., Duan, Y., Li, J., Liu, X., Hong, L., & Zhao, C. (2022). Preparation and evaluation of novel bio-based Bis-GMA-free dental composites with low estrogenic activity. *Dent Mater*, 38(2), 281-293. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2021.12.010>
- Trachtenberg, F. L., Shrader, P., Barregard, L., & Maserejian, N. N. (2014). Dental composite materials and renal function in children. *BDJ*, 216(2), E4. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.36>
- Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., Olea, N., & Welshons, W. V. (2007). Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, 24(2), 139-177. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2007.07.010>
- Vandenberg, L. N., Maffini, M. V., Sonnenschein, C., Rubin, B. S., & Soto, A. M. (2009). Bisphenol-A and the Great Divide: A Review of Controversies in the Field of Endocrine Disruption. *Endocr Rev*, 30(1), 75-95. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0021>
- Welbury, R., Raadal, M., & Lygidakis, N. A. (2004). EAPD guidelines for the use of pit and fissure sealants. *Eur J Paediatr Dent*, 5(3), 179-184.
- Wen, P. Y. F., Chen, M. X., Zhong, Y. J., Dong, Q. Q., & Wong, H. M. (2022). Global Burden and Inequality of Dental Caries, 1990 to 2019. *J Dent Res*, 101(4), 392-399. <https://doi.org/10.1177/00220345211056247>

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Jan Kühnisch für seine zuverlässige Betreuung, seinem geduldigen und ausdauerndem Engagement, sowie der fachlichen Unterstützung meines Promotionsvorhabens. Ich bedanke mich für die entgegengebrachte Zeit, die er trotz seines straffen Zeitplanes, immer für Fragen und Diskussionen zu Verfügung gestellt hat.

Ich danke dem Direktor Herrn Prof. Dr. Reinhard Hickel für die Möglichkeit diese Arbeit an der Poliklinik für Zahnerhaltung und Parodontologie anfertigen zu können.

Mein großer Dank gilt der Arbeitsgruppe und den Co-Autor\*innen, im Besonderen Frau PD Dr. Katharina Bücher, Frau Yeghane Khazai, Herrn Dr. Dr. Jan Pfisterer, Dr. Peter Graeser und Dr. Lukas Enggist für die professionelle und angenehme Zusammenarbeit im Rahmen der klinischen Arbeitsphase und des fachlichen Austauschs während des Veröffentlichungsprozesses.

Des Weiteren möchte ich mich bei den hilfsbereiten und herzlichen Mitarbeiter\*innen des „KiZi“ bedanken.

Zu herzlichem Dank bin ich meinen Freund\*innen & Weggefährt\*innen, vor allem meinen Eltern C & D, ohne deren liebevolle Ermutigung und uneingeschränkte Unterstützung diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre, verpflichtet.

Danke. Grazie. Thank you. Merci.

“What you do makes a difference, and you have to decide what kind of difference you want to make.” J. Goodall