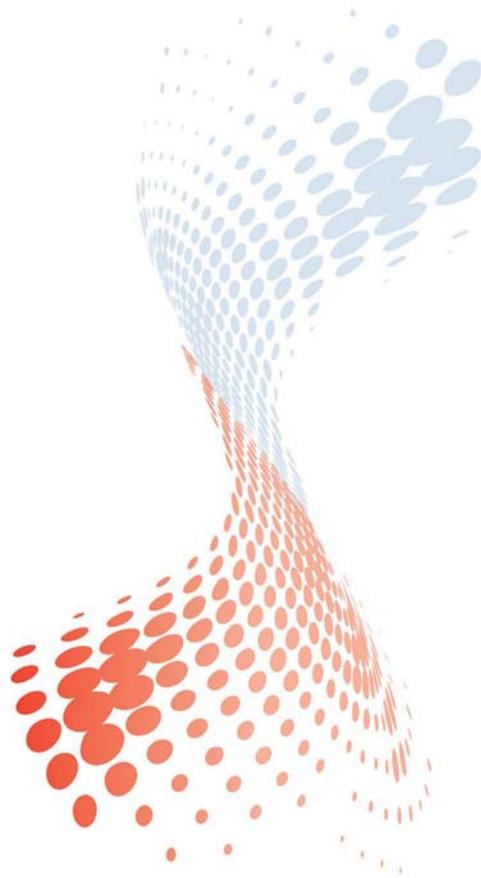


GengiGel[®]

Hyaluronsäure

Wissenschaftliches Dossier



www.gengigel.ch

Was ist GengiGel®?

GengiGel® ist eine Familie von Produkten auf Basis natürlicher Hyaluronsäure, die bei Munderkrankungen die Wundheilung fördert und Schmerzen lindert. Hyaluronsäure ist ein natürlicher Bestandteil des Bindegewebes aller Wirbeltiere und des Menschen. Es liegt als langkettiges lineares Polysaccharid vor und erfüllt viele Funktionen im Körper, unter anderem die Beschleunigung der Wundheilung von Schleimhäuten.

Die Hyaluronsäure in GengiGel® wird durch ein biotechnologisches Verfahren gewonnen, das einen hohen Reinheitsgrad garantiert und der Wirkung der körpereigenen Hyaluronsäure entspricht.

Für die Gewebereparatur bei Erkrankungen im Mund (Entzündungen, Zahnfleischtaschen, Verletzungen) ist der Bedarf an Hyaluronsäure erheblich (bis zu 200% des Grundbedarfs).

Exogen zugesetzte Hyaluronsäure (GengiGel®) erleichtert den natürlichen Heilungsprozess.

Wegen ihrer wasserspeichernden, schützenden und regenerativen Eigenschaften wirkt Hyaluronsäure entzündungshemmend und gleichzeitig erneuert sie das Gewebe, unterstützt den Heilungsprozess und vermindert Schwellungen.

Bei welchen Erkrankungen soll GengiGel® angewendet werden?

- Bei Zahnfleischentzündung, Zahnfleischbluten, Zahnfleischrückgang, Zahnfleischtaschen, Geschwüren im Mund
- Für Wunden, die durch Zahnersatz oder kieferorthopädische Eingriffe, Reinigung, Läsionen nach dem Ziehen von Zähnen / Backenzähnen, Folgen einer Operation usw. verursacht wurden
- Wenn die Schleimhaut erhöhte Hyaluronsäure Konzentrationen benötigt (Mundtrockenheit, Xerostomie)
- Zur Erleichterung des Zahndurchbruches

Index

Was ist GengiGel®?

Hyaluronsäure: die ideale Lösung

- Warum HA?
- Die Rolle von HA für die Indikationen von GengiGel®

Wie funktioniert GengiGel®?

- Fokus: Mucoadhäsion
- Ein Einblick: GengiGel® Teething and Cholinalfoscerat

Hyaluronsäure in GengiGel

Sicherheit

- GengiGel® wurde einer umfassenden Reihe präklinischer Tests unterzogen, um seine 100%ige Sicherheit nachzuweisen.

Wirksamkeit

- Präklinische Evidenz
- Klinische Evidenz für GengiGel® - Zusammenfassung
- GengiGel® Professional
- GengiGel® Consumer
- Klinische Evidenz für GengiGel®
- Detaillierte Analyse klinischer Studien

Zahlreiche weitere Vorteile

Referenzen

- Hintergrundreferenzen
- Referenzen bezüglich Cholin
- Referenzen bezüglich Bioadhäsion
- Referenzen bezüglich GengiGel® Professional
- Referenzen bezüglich GengiGel® Consumer

Hyaluronsäure: die ideale Lösung

WARUM HA?

Hyaluronsäure (HA) bzw. Hyaluronan ist ein natürlich vorkommendes nicht sulfatiertes lineares Polymer, das aus sich wiederholenden Einheiten von D-Glucuronsäure und N-Acetyl-D-Glucosamin aufgebaut ist (Chen & Abatangelo, 1999; Kavasi et al., 2017). HA ist ein Hauptbestandteil der extrazellulären Matrix (EZM oder ECM), die in hoch konzentrierter Form in Wirbeltieren vorhanden ist. Ihre höchsten Konzentrationen pro Gramm Gewebe befinden sich in der Haut, wo sie durch epidermale Keratinozyten synthetisiert wird. HA-Werte sind besonders hoch in der ECM von Geweben mit hohem Umsatz, in fötalen Geweben und überall dort, wo Regenerations- und Reparaturprozesse stattfinden (Valachová et al., 2016).

HA ist ein Glycosaminoglycan (GAG), das in der Plasmamembran anstatt im Golgi-Apparat synthetisiert wird (Salvoska et al., 2016; Kavasi et al., 2017). Die für seine Synthese verantwortlichen Enzyme werden als Hyaluronan-Synthasen (HAS) bezeichnet; HA-Moleküle werden an der Innenseite der Plasmamembran synthetisiert und gleichzeitig in die ECM abgeschieden. Die für die Degradation von HA verantwortlichen Enzyme sind Hyaluronidasen (HYALs), die in der Lage sind, HA mit hoher Affinität zu spalten.

HA wurde zuerst im Jahr 1934 von Meyer und Palmer im Glaskörper des Rinderauges entdeckt und ist seitdem umfassend untersucht worden. HA hat viele unterschiedliche Funktionen, darunter die Aufrechterhaltung der Gewebekomöostase und der Schutz von Zelloberflächen. HA beeinflusst jedoch auch viele physiologische Prozesse wie Zellanheftung, -migration und -proliferation, Embryogenese, Wundheilung und Regulierung der Immunantwort und Entzündungsreaktion (Kavasi et al., 2017). Die Molmasse von HA kann sich je nach Gewebe unterscheiden und reicht von 100 kDa in Serum bis 8 MDa im Glaskörper des Auges (Valachová et al., 2016). Besonders hervorzuheben ist, dass die Eigenschaften von HA von ihrer Molekülmasse (MW) abhängen. Hyaluronsäure mit hoher Molekülmasse (high molecular weight hyaluronic acid - HMWHA) wird in normale Gewebe abgegeben und interagiert mit anderen Bestandteilen der ECM, um den strukturellen Aufbau der ECM und die Signalübertragung zu steuern (Kavasi et al., 2017).

Hyaluronsäuren mit niedriger Molekülmasse (low molecular weight hyaluronic acids - LMWHA) sind verkürzte Produkte, die bei der HA-Synthese oder -Degradation erzeugt werden können und unterschiedliche Eigenschaften und postulierte Funktionen bei der Wundnarbenbildung und Entzündung aufweisen. Im Allgemeinen besitzt endogene

Anwendung von HA

HMWHA antiangiogene, entzündungshemmende und immunsuppressive Eigenschaften, während LMWHA die entgegengesetzte Wirkung hat (Valachová et al., 2016). In medizinischen Anwendungen werden vernetzte HA-Polymere sowie HA-Esterderivative verwendet, um die HMWHA-Fragmentierung zu verhindern und ihren Katabolismus zu verringern, wodurch ihre Präsenz im Anwendungsbereich verlängert wird.

Hyaluronsäure mit hoher Molekülmasse (HMWHA) ist ein lineares Molekül mit einer hochkomplexen sekundären und tertiären Struktur in wässriger Lösung; aufgrund seiner amphiphilen Beschaffenheit ist dieses Molekül in der Lage, große Mengen Wasser zu speichern und sich gleichzeitig an hydrophobe Moleküle wie die lipidhaltigen Substanzen von Zellmembranen zu binden (Scott, 1998). Diese Eigenschaft ist relevant für die Kontrolle der Hydratation und trägt zur Verzögerung der viralen und bakteriellen Passage durch die hyaluronreiche perizelluläre Zone bei. Sie ist auch in Phasen der Veränderung relevant, in denen der HA-Spiegel erhöht ist, z.B. während der Embryonalentwicklung und bei entzündlichen Prozessen (Chen & Abatangelo, 1999).

Es sind spezifische Rezeptoren für HA entdeckt worden. Die wichtigsten sind: Cluster of Differentiation 44 (CD44), Receptor for Hyaluronan Mediated Motility (RHAMM) und Rezeptor Intracellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) (Chen & Abatangelo, 1999; Salwoska et al., 2016; Kavasi et al., 2017). Die Art der HA-Rezeptorbindungen und deren Regulierung sowie ihre biologische Funktion werden weiterhin untersucht. Man geht davon aus, dass sie von gewisser Bedeutung für interzelluläre Interaktionen sind und eine Vielzahl physiologischer Prozesse wie Zellmigration, Proliferation, Entzündung und Wundheilung beeinflussen.

HA wird in den frühen Stadien der Morphogenese stark exprimiert, wenn sie die fötale Wundheilung durch Regeneration modulieren kann. Eine der Hauptfunktionen der endogenen HA scheint die Gewebeheilung und -reparatur zu sein (Chen & Abatangelo, 1999). In der ECM wird als Reaktion auf eine Verletzung eine temporäre Matrix gebildet, die reich an HA und Fibrin ist und den Zustrom von Fibroblasten und Endothelzellen in die Wundstelle unterstützt.

Die Präsenz von HA schafft ein günstiges Umfeld für die Zellmigration, während ihre radikalfangenden und proteinausschließenden Eigenschaften Schutz vor freien Radikalen und proteolytischen Schäden bieten. HA kann die Wundheilung verbessern, da sie die Entzündungsreaktion moduliert, die Zellproliferation, Zellmigration und Angiogenese fördert und die Produktion von Wachstumsfaktoren sowie die Kollagenbiosynthese und -ablagerung reguliert. Eine Reihe von In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen haben die positiven Auswirkungen von HA auf die Wundheilung belegt.

Klinische Studien haben gezeigt, dass HA die Heilung verschiedener Wundarten beschleunigt, darunter Verbrennungen, epitheliale chirurgische Wunden und chronische Wunden (Shaharudin & Azin, 2016). Eine systematische Untersuchung von Shaharudin und Azin (2016) hat gezeigt, dass Produkte, die HA enthalten, bei Patienten

mit chronischen Wunden Schmerzlinderung bieten, während widersprüchliche Befunde im Hinblick auf die Verringerung der Anzahl von Wunden und des Wundbereichs gemeldet wurden. Aufgrund ihrer einzigartigen rheologischen und viskoelastischen Eigenschaften und ihrer Nicht-Immunogenität in hochgereinigter Form ist HA heute in verschiedenen medizinischen Bereichen weit verbreitet (Chen & Abatangelo, 1999, Valachová et al, 2016), z. B. in der Augenheilkunde, Rheumatologie, Orthopädie und Dermatologie (Valachová et al., 2016; Salwoska et al, 2016; Kavasi et al., 2017). Bei Patienten mit Osteoarthritis kann die intra-artikuläre Anwendung von HA beispielsweise als Viskositätsergänzung für die Gelenkflüssigkeit dienen, was zur Reduzierung der Schmerzen und Behinderung und zur Verbesserung der Gelenkfunktion führt. In der Dermatologie wird HA als Biomaterial für biotechnologische Zwecke verwendet, als Hautfüllstoff, zur Stimulierung der Wundheilung und als Träger in topischen Formulierungen. Durch die Bindung an eine große Anzahl von Wassermolekülen verbessert HA die Gewebehdratation und die Zellresistenz gegenüber mechanischen Schäden. In der Augenheilkunde wird HA als viskoelastisches Gel zur Unterstützung der Wundheilung, zur Vermeidung von Hornhautschäden, als Gleitmittel und zur Aufrechterhaltung des Operationsbereiches in der Vorderkammer verwendet.

Die Rolle von HA für Indikationen von GengiGel®

In der Zahnmedizin wird HMWHA allein oder als Ergänzung bei der chirurgischen oder nicht-chirurgischen Parodontalbehandlung zur Reduzierung von Entzündungen und zur Förderung der Wundheilung verwendet. In drei systematischen Übersichtsarbeiten wurde die Verwendung von HA-Produkten an Oralgeweben untersucht.

Bertl et al. (2015) führten eine Literaturrecherche entsprechend den PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses) durch. Sie suchten nach präklinischen In-vivo-Untersuchungen oder human-kontrollierten Studien, in denen die Effektgröße von HA histologisch oder klinisch ausgewertet wurde. In den Studien musste HA als Monotherapie oder als Ergänzung zur nicht-chirurgischen und/oder chirurgischen Behandlung von Parodontitis eingesetzt worden sein. Am Ende des Screening-Prozesses wurden zwei präklinische In-vivo-Untersuchungen und 12 klinische Studien am Menschen von den Autoren geprüft. Als Ergebnis schlussfolgern die Autoren:

Hyaluronan application as adjunct to non-surgical and surgical periodontal treatment seems to have a beneficial, generally moderate, effect on surrogate outcome variables of periodontal inflammation, i.e., BoP and residual PD, and appears to be safe.

Casale et al. (2016) führten eine Literaturrecherche über die Verwendung von HA als adjuvante Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen und zur Verbesserung der Heilung nach häufig vorgenommenen zahnärztlichen Eingriffen durch. Die Autoren führten die Literaturrecherche nach den Kriterien der PRISMA-Richtlinien durch, wobei nur klinische Studien am Menschen berücksichtigt wurden, bei denen die Effektgröße von HA bei Patienten mit Zahnerkrankungen histologisch oder klinisch bewertet wurde. Am Ende ihres Screening-Prozesses überprüften sie 25 Studien. Als Ergebnis fassen die Autoren zusammen:

Not only does topical administration of HA play a pivotal key role in the postoperative care of patients undergoing dental procedures, but positive results were also generally observed in all patients with chronic inflammatory gingival and periodontal disease and in patients with oral ulcers.

Sculean et.al. veröffentlichten 2019 ein systematisches Review und eine Meta-Analyse über Hyaluronsäure als Adjunktiv bei nichtchirurgischer und chirurgischer Parodontaltherapie.

Aus 429 Publikationen verwerteten sie 11 nichtchirurgische und 2 chirurgische Studien als wissenschaftlich fundiert (randomisierte, kontrollierte Studien). Untersucht wurden Blutungsneigung (BOP), Attachmentgewinn (CAL) und Sondierungstiefe (PD). Die Autoren kamen zu folgendem Ergebnis:

The adjunctive use of HA may improve the clinical outcomes when used in conjunction with non-surgical and surgical periodontal therapy.

AUTHORS (Review 1 or 2)*	PATIENT POPULATION	TREATMENT	PARAMETERS EVALUATED	CLINICAL EVIDENCE	TEST PRODUCT
HA dressings in gingivitis					
Jentsch et al. (2)	50 male patients (29.9 ±10.5 years); 25 patients were treated with 0.2% HA and 25 with a placebo gel.	Patients applied the gel on the inflamed area of the buccal gingiva.	Clinical indices (approximal plaque index[API], Turesky plaque index, and the papilla bleeding index [PBI] and crevicular fluid variables [peroxidase, lysozyme]) were determined at baseline and after 4, 7, 14, and 21 days.	The HA gel showed significant improvement for the plaque indices beginning with day 4 and the PBI beginning with day 7 than the placebo group. Also in the HA group group, the crevicular fluid variables had a great improvement in the center of the inflammation area. Both groups had significant decreases in peroxidase and lysozyme activities after 7, 14, and 21 days.	GENGIGEL®
Pistorius et al. (2)	60 patients. HA group: 40 patients (32.8 ±11.3 years); control group: 20 patients (31.3 ±9.3 years).	HA group used a spray containing HA 5 times daily for 1 week. Control group did not use placebo solution.	The clinical parameters DMF-T (decayed, missed, filled teeth) index, API, sulcus bleeding index, PBI, and gingival crevicular fluid were measured at baseline, after 3 days, and after 7 days.	A reduction in the sulcus bleeding index of the HA group was noted at T2 and at T3. The PBI values and the gingival crevicular fluid showed significant reductions in the HA group.	GENGIGEL®
Sahayata et al. (2)	105 patients with chronic plaque induce gingivitis divided into three groups (35 patients in each group): negative control group; placebo control group; and test group.	Negative control group (scaling), placebo control group (scaling plus placebo gel twice daily for a 4 week), and test group (scaling plus 0,2 % HA twice daily for a 4 week).	These clinical parameters, API, gingival index (GI), and PBI, were evaluated at intervals of 1 week, 2 weeks, and 4 weeks from baseline; microbiological parameters were monitored at the interval of 4 weeks from baseline.	There is a significant difference for GI and PBI in the test group than the other groups. All treatment groups at 4 weeks showed a statistically significant reduction in percentage of anaerobic gram-negative bacilli and relative increase of gram-positive coccoid cells compared to baseline.	GENGIGEL®
HA dressings in chronic periodontitis					
Mesa et al. (1,2)	21 patients (mean age 44.5 years); test site received HA gel while contralateral side placebo.	The test and control gels were applied topically, twice a day for 1 month.	At 30 days after treatment, a gingival biopsy was taken for histopathological and immunohistochemical study, in order to determine the expression of Ki-67 and to evaluate the inflammatory infiltrate.	HA gel treatment induced a significant reduction in the proliferation index of the gingival epithelium and fibroblastic cells.	GENGIGEL®
Xu et al. (1,2)	Control sites are: molars and premolars of the first and third quadrants served. Test sites are molars and premolars of the second and fourth quadrants.	The patients received SRP at baseline, and 2, 4, and 6 weeks. The patients applied in the test sites 1 mL 0.2% HA at baseline, and at weeks 1, 2, 3, 4, 5, and 6.	Sulcus fluid flow rate (SFFR) and sulcus bleeding index were evaluated at baseline and after 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 12 weeks; probing depth and clinical attachment level at baseline and 6 and 12 weeks. Dentists also took subgingival plaque samples, in order to determine the presence of Actinobacillus, actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Tannerella forsythensis, and Treponema denticola, at baseline and 6 and 12 weeks.	This study showed an improvement of all clinical variables in both groups. There are not clinical and microbiological differences between test and control sites.	GENGIGEL®
Johannsen et al. (1,2)	11 patients; age range, 42-63 years. Contralateral pairs of premolar and canine teeth in the maxilla or the mandible were randomized to receive the test treatment (adjunctive HA gel) or to serve as SRP controls.	The patients received SRP at baseline, and 2, 4, and 6 weeks. The patients applied in the test sites 1 mL 0.8% HA at baseline, and at weeks 1, 2, 3, 4, 5, and 6.	Sulcus fluid flow rate (SFFR) and sulcus bleeding index were evaluated at baseline and after 1, 2, 3, 4, 5, 6, and 12 weeks; probing depth and clinical attachment level at baseline and 6 and 12 weeks. Dentists also took a subgingival plaque samples, in order to determine the presence of Actinobacillus, actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia, Tannerella forsythensis, and Treponema denticola, at baseline and 6 and 12 weeks.	This study showed an improvement of all clinical variables in both groups. There are not clinical and microbiological differences between test and control sites.	GENGIGEL® PROF®

*Review 1: Bertl et al., 2015; Review 2: Casale et al., 2016

The table reports the results of the human clinical studies discussed in these two systematic reviews.

AUTHORS (Review 1 or 2)*	PATIENT POPULATION	TREATMENT	PARAMETERS EVALUATED	CLINICAL EVIDENCE	TEST PRODUCT
Polepalle et al. (2)	In this split mouth study, 72 teeth (36 test sites and 36 control sites) in 18 patients with moderate to severe chronic periodontitis. Age range was 30-60 years.	Test sites received subgingival administration of 0.2 mL of 0.8% HA following SRP and 1 week later.	Bleeding on probing (BOP), API, probing pocket depth (PPD), and clinical attachment level (CAL) were assessed at baseline, 1, 4, and 12 weeks. Colony-forming units (CFU) per mL were assessed at baseline, after SRP, and after 2 weeks.	There was a significant reduction in BOP, API, PPD, and CAL in the test sites than control group. In the test sites there was also a significant reduction of CFUs.	GENGIGEL® PROF®
Gontiya & Galgali (1,2)	26 patients with chronic periodontitis patients (120 sites selected). The sites were divided in two groups: control and experimental sites (HA gel). Age range, 25–55 years.	The test sites received 1 mL of 0.2% HA gel at baseline and at the end of weeks 1, 2, and 3. Marginal gingival biopsy was obtained from experimental and control sites, providing tissue for histologic examinations.	Clinical parameters GI, PBI, PPD, and Relative Attachment Level (RAL) evaluated at baseline (day 0), and weeks 4, 6, and 12.	The test sites showed statistically significant improvement in GI and PBI at 6 and 2 weeks than control sites.	GENGIGEL®
Rajan et al. (2)	33 sites (33 patients) were treated with the HA gel.	Patients received SRP in the control and test sites at baseline. 0.2% HA gel was applied after SRP and 1 week post treatment.	The clinical parameters evaluated: GI, API, BOP, PPD, CAL before SRP, and 4 and 12 weeks after SRP.	In the HA group the combined treatment showed a significant improvement in all the clinical parameters (BOP, PPD, CAL) at 12 weeks post therapy in comparison to SRP only.	GENGIGEL®
Pilloni et al. (1,2)	19 adult patients with mild chronic periodontitis and shallow pockets in 2 different quadrants: 1 with HA gel and the other one without. Mean age: 41.9 ±15.1 years.	After SRP, daily and for 3 weeks, HA gel was applied in the test sites with a toothbrush.	Clinical parameters evaluated before SRP and at 14 and 21 days: API, BOP, PPD, GI, PAL (probing attachment level).	The treatment with HA gel showed a greater effect. BOP had a decrease of 92.7% and GI of 96.5%, whereas controls 75.8% and 79%, respectively. The difference of PPD in both areas was statistically significant in favor of the HA gel treated zone.	HYAFF®
Eick et al. (1,2)	42 patients (18 men, 24 women; age range, 41-72 years). Only 34 completed the study, 17 in each group.	After SRP, a gel containing 0.8% HA (1800 kDa) was introduced into all periodontal pockets in the HA group. In addition, the patients applied a 0.2% HA gel (1000 kDa) onto the gingival margin twice daily during the following 14 days. The control group was treated with SRP only, no placebo was used.	Probing depth (PD) and CAL were recorded at baseline and after 3 and 6 months. Subgingival plaque and sulcus fluid samples were taken for microbiological and biochemical analysis.	In both groups, PD and CAL were significantly reduced . The changes in PD and the reduction of the number of pockets with PD ≥5 mm were significantly higher in the test group after 3 and 6 months. Six months after SRP, the counts of Treponema denticola were significantly reduced in both groups, as were those of Campylobacter rectus in the test group only. Prevotella intermedia and Porphyromonas gingivalis increased in the control group.	GENGIGEL® PROF®; GENGIGEL®
Chauhan et al. (1,2)	60 patients (30-65 years), divided in 3 group of 20 patients each.	Group 1: SRP only; Group 2: SRP+HA gel; Group 3: SRP+chlorhexidine (CHX).	Clinical parameters: GI, PPD, and CAL evaluated at baseline and 3 months, API evaluated at baseline, 1 month, and 3 months. Systemic/hematological parameters, blood samples for laboratory tests for total leucocyte count (TLC), differential leucocyte count (DLC), and C-reactive protein (CRP) evaluated at baseline, 24 h, and at 1 month and 3 months.	At 3 months, change in PPD and CAL was more in Group 2 than Group 3, but the difference was non-significant.	Group 1: GENGIGEL®; Group 2: 1.5% CHX gel.
Engström et al. (1,2)	15 patients No surgical group: nine patients (mean age, 48 years). Surgical group: six patients (mean age, 49 years). In each individual, two teeth were chosen. In the surgical group, a bioabsorbable membrane was used for both test and control sites, and HA was placed in the intrabony pocket of the test site. In the non-surgical group, the periodontal pockets were scaled and HA was administered three times with an interval of 1 week in the test pockets.	In the surgical group, full-thickness flap was elevated and the patients received SRP. In both the test and control sites, bone pockets, were covered with a matrix barrier based on bioabsorbable polyactic acid mixed with citric acid ster. In addition, HA was administered on test sites three times at 1-week intervals. In the non surgical group: treatment including SRP of both test and control teeth.	Alveolar bone height and bone healing patterns, gingival crevicular fluid immunoglobulin (Igg, C3, and prostaglandin E2 [PGE2]) responses, PPD, BOP, and the presence of plaque evaluated at baseline before treatment, and at 2 weeks, and 1, 3, 6, and 12 months after treatment.	The observed difference in bone height between test and control sites in the surgical group after 12 months was less than 1 mm, which was only detectable on radiographs. A decrease in bone height was found for both groups after scaling. Probing depth reduction after the surgical treatment, as well as after scaling and root planing, was as expected.	HEALON GV®

*Review 1: Bertl et al., 2015; Review 2: Casale et al., 2016

AUTHORS (Review 1 or 2)*	PATIENT POPULATION	TREATMENT	PARAMETERS EVALUATED	CLINICAL EVIDENCE	TEST PRODUCT
Briguglio et al. (1,2)	Control group (42.3 ± 8.4 years), HA group (47.7 ± 8.1 years). In this split mouth study, 72 teeth (36 test sites and 36 control sites) in 18 patients with moderate to severe chronic periodontitis.	After the maintenance period, the patients were immediately planned for surgery. In the test group, the treated sites were filled with HA after the surgical access and cleaning phases were carried out. A similar procedure was performed for the control group, without the HA application.	The following clinical parameters were recorded immediately prior to the surgery and repeated 12 and 24 months later: API, BOP, PD, and CAL.	The treatment of infrabony defects with hyaluronic acid offered an additional benefit in terms of clinical attachment level gain, probing depth reduction, and predictability compared to treatment with open flap debridement.	HYALLOSS MATRIX
Bevilacqua (1,2)	Mean age, 51 ± 9.8 years. 11 patients with moderate-severe chronic periodontitis, who had four sites with pocket: 22 sites in the Control Group and 22 sites in the HA group.	The patients in the HA group, received 0.5 mL of amino acids and HA gel (Aminogam O A) while the patients in the control group received 0.5 mL of placebo gel (Aminogam O B). Aminogam A and Aminogam B were applied in the test sites following the same procedure.	The clinical variables evaluated: API, BOP, CAL, PPD, Level calprotectin and myeloperoxidase (MPO), gingival crevicular fluid volume (GCF) at days 45 and 90. The quantity of calprotectin, MPO, and GCF was evaluated and recorded at test and control sites at 7 and 45 days.	The HA group experienced at baseline at and 45 days a significant reduction in probing depth and bleeding on probing than control group. Also both groups had a significant reduction in µg/sample of calprotectin and myeloperoxidase after 1 week and an increase at 45 days.	AMINOGAM®
Fawzy El-Sayed et al. (1,2)	14 patients with chronic periodontitis having four interproximal intrabony defects were included in this split-mouth study (for each patient, two sites in test group [HA gel] and two sites in control group [placebo] gel).	Test sites treated with modified Widman flap (MWF) surgery in conjunction with either 0.5 mL of 0.8% HA gel and control sites treated with the same procedure and placebo gel.	BOP, API, PPD, and CAL were assessed at baseline, 1, 4, and 12 weeks. CFUs per mL were assessed at baseline, after SRP and after 2 weeks.	There was a significant reduction in BOP, API, PPD, and CAL in the test sites than control group. In the test sites there was also a significant reduction of CFUs.	GENGIGEL® PROF®

HA dressings in implant surgery and sinus lift

Araujo Nobre et al. (2)	Mean age, 58.6 ± 9.51 years. 15 patients were treated with HA gel and 15 with CHX gel.	Thirty edentulous patients, with Branemark System implants placed in the mandible, were randomly assigned to two groups (HA and CHX).	The clinical parameters evaluated: modified plaque index (mPII), modified bleeding index (mBI), PPD in mL, suppuration (Sup), clinical implant mobility (mob). Both groups were followed up for 6 months, and the clinical observations were performed on day 10, and at 2, 4, and 6 months post surgery.	HA and CHX showed good effects in maintaining a healthy peri-implant complex. Statistically significant differences were found in the HA group for modified bleeding index on the second observation. Modified plaque index and modified bleeding index revealed a potentially better result for CHX at 6 months.	GENGIGEL®
Vanden Bogaerde (2)	Age range, 36–67 years. 19 defects were treated.	Esterified HA in the form of fibers was packed into the periodontal defects.	The PPDs, gingival recession, and CAL were evaluated before treatment and after 1 year.	After 1 year there were these following result: PPD reduction, gingival recession increase, and CAL gain.	N/A
Ballini et al. (2)	Mean age of 43.8 years for women, 40.0 years for men, and 42 years for all groups. 19 defects were treated. Nine patients with periodontal defects treated by an esterified low-molecular HA preparation (EHA) and autologous grafting.	0.5 cc of autologous bone blended with two bundles of EHA fibers and a few drops of physiological solution was positioned in the site. Finally, the flap was re-positioned and sutured with single stitches. After surgery, patients rinsed their mouths twice daily with 10 mL of 0.2 % CHX for 6 weeks.	The clinical parameters evaluated: FMPS (full mouth plaque surfaces), FMBS (full mouth plaque surfaces), PPD (periodontal pocket depth), R: gingival recession, the cement enamel junction (CEJ), CAL, IBPD (intrabony pocket depth). Data were obtained at baseline before treatment and after 10 days, and at 6, 9, and 24 months after treatment.	Clinical results showed a mean gain of CAL (gCAL) of 2.6 mm of the treated sites, confirmed by radiographic evaluation.	HYALLOSS MATRIX (HYAFF™)

*Review 1: Bertl et al., 2015; Review 2: Casale et al., 2016

AUTHORS (Review 1 or 2)*	PATIENT POPULATION	TREATMENT	PARAMETERS EVALUATED	CLINICAL EVIDENCE	TEST PRODUCT
Koray et al. (2)	34 patients (15 men, 19 women; mean age, 23.35 ± 3.89 years. Patients with bilateral symmetrically impacted mandibular third molars divided in the BnzHCl group and the HA group.	All patients underwent two surgical operations: in the first operation, the right third molar was extracted while in the second operation, the left third molar was extracted. After both operations, the group applied the two pumps to the extraction area three times a day, for 7 days (BnzHCl spray or HA spray).	Swelling was evaluated using a tape measure method, pain with a visual analogue scale (VAS), and trismus by measuring the maximum inter-incisal opening. Assessments were made on the day of surgery and on days 2 and 7 after surgery.	The patients with HA spray experienced statistically significant results for the swelling and trismus values than those with the BnzHCl spray.	GENGIGEL®
Romeo et al. (2)	HA group: 31 patients; Control group: 18 patients. Mean age: 45.5 years.	In both groups, excisional biopsy was performed in oral soft tissues. In the HA group, the patients received HA gel after laser surgery; in the control group, the patients received no treatment involving a drug or gel.	Numeric rating scale (NRS) was used to evaluate pain experienced after surgery (pain index [PI]). The lesion area was measured after surgery (T0) and after 7 days (T1). A percentage healing index (PHI) was calculated indicating healing extension in 7 days.	HA cases showed an average PHI of 26.50–64.38%, whereas the average PHI in the CG was 27.84–47.88%. Mean PI was 0.96–2.67 for HA and 0.86–2.75 for CG. A statistically significant difference was detected between the groups for PHI, whereas no difference was detectable for PI.	AMINOGAM®
Kumar et al. (2)	This was a randomized clinical trial with split-mouth design, where 10 patients with 20 sites of Millers Class I recession were treated and followed up for a period of 6 months.	HA sites were treated with HA gel 0.2% with coronally advanced flap (CAF) while control sites were treated with CAF alone.	Recession depth (RD) was measured regularly at baseline and 1, 3, 6, 12, and 24 weeks postoperatively. PPD and CAL were also measured along with RD at baseline and 12 and 24 weeks.	There was a significant change in RD, PPD, CAL, and percentage of root coverage in both groups when compared to the baseline values. There was no statistically significant difference between the experimental and control sites in terms of RD, PPD, and CAL . Though there is no statistically significant difference root coverage in the experimental group, it appeared to be clinically more stable compared with the control group after 24 weeks.	GENGIGEL®

HA dressings in oral ulcers

Lee et al. (2)	33 patients :17 patients with Behcet's disease, and 16 patients with recurrent aphthous ulcerations. Mean age: 40 years.	Patients were treated with HA 0.2% gel twice a day for 2 weeks.	Subjective assessment: number of ulcers, healing period and VAS; Objective assessment: number and maximal size of ulcer.	A subjective reduction in the number of ulcers was reported by 72.7% of patients. A decrease in the ulcer healing period was reported by 72.7% of patients; 75.8% of patients experienced improvement in VAS for pain . Objective inspection of the ulcers showed a reduction of numbers in 57.6% of patients, and 78.8% of the ulcers showed a decrease in area. Among the inflammatory signs, swelling and local heat were significantly improved after treatment.	GENGIGEL®
----------------	--	---	--	---	-----------

*Review 1: Bertl et al., 2015; Review 2: Casale et al., 2016

Wie funktioniert GengiGel®?

Die Produkte der GengiGel®-Familie erzielen ihren erwarteten Effekt durch die Wirkung ihres Hauptbestandteils, Hyaluronsäure mit hoher Molekülmasse, die GengiGel® stark bioadhäsiv macht, ein Effekt, der durch die Verwendung einer kalibrierten Mischung aus einigen zusätzlichen Glycopolymeren noch verstärkt werden kann. Auf diese Weise haftet GengiGel® lange genug an der Mundschleimhaut, um die Aktivierung des physiologischen Gewebereparaturprozesses zu fördern, die Heilungsreaktion zu verbessern und die Heilungszeit zu verkürzen. Außerdem fördert es durch die Erhaltung des Gleichgewichts der extrazellulären Flüssigkeiten, das ebenfalls auf die Präsenz von Hyaluronsäure mit hoher Molekülmasse zurückzuführen ist, die Resorption von Ödemen bei entzündlichen Zuständen und reduziert schnell die damit verbundenen Schmerzen. Nicht zuletzt schützt GengiGel® die Mundschleimhaut vor schädlichen Einflüssen, da es die Mikroumgebung der Schleimhautoberfläche aufrechterhält und das Wachstums der Bakterienflora reguliert.



FOKUS: Mucoadhäsion

Schleimhautmembranen sind die feuchten Oberflächen, die die Wände verschiedener Körperhöhlen auskleiden. z.B. Atemwege, Magen-Darm-Trakt, Reproduktionstrakt sowie Nasenlöcher, Augen und Mund. Sie spielen eine wichtige Rolle beim Schutz von Epithelien vor chemischen und mechanischen Schäden. Die Mucoadhäsion kann als die anziehende Wechselwirkung an der Schnittstelle zwischen einer Substanz in Form eines Medizinprodukts oder eines Medikaments und einer Schleimhaut definiert werden. Zu den mit der Verwendung mucoadhäsiver Stoffe verbundenen Vorteile gehören eine erhöhte Verweildauer, verbesserte Bioverfügbarkeit, reduzierte Verabreichungshäufigkeit und vereinfachte Verabreichung.

Trotz mehrerer Jahrzehnte Forschung wird die Mucoadhäsion auch heute noch nicht vollständig verstanden; die Komplexität der Wechselwirkungen zwischen exogenen Biopolymeren und der auf der Oberfläche von Schleimhautmembranen vorhandenen viskoelastischen Schleim-Gel-Schicht zieht nach wie vor die Aufmerksamkeit von Forschern auf sich.

Mucoadhäsion wird in der Regel durch die Verwendung von hydrophilen Polymeren erzielt, die oft eine gute Haftfähigkeit an Schleimhautmembranen aufweisen. Eine ausgezeichnete mucoadhäsive Wirkung wird typischerweise bei Polymeren mit geladenen Gruppen oder nicht-ionischen funktionellen Gruppen beobachtet, die Wasserstoffbindungen mit Schleimhautoberflächen bilden können (Khutoryanskiy, 2011), z. B. Hyaluronat mit hoher Molekülmasse.

GENGIGEL®



Bioadhäsion +++

Filmbildende Wirkung

Längere
Kontaktzeit

Verstärkte
entzündungshemmen-
de Wirkung von HA



EIN EINBLICK: GENGIGEL® Zahnen und Cholinalfoscerat

GENGIGEL® Zahnen hat eine fortschrittlichere Formulierung, hauptsächlich durch die Verwendung kleiner Mengen Cholinalfoscerat, das in Verbindung mit Hyaluronsäure die mucoadhäsiven Eigenschaften der Verbindung erhöht (Patent Nr. EP2646036).

Cholinalfoscerat ist eine natürliche Vorstufe des Cholins, das auch als essentieller Nährstoff anerkannt ist (Zeisel, 2009). Die empfohlene Tagesdosis beträgt 450 und 550 mg/Tag für erwachsene Frauen und Männer bzw. 150 mg/Tag für Säuglinge von 7 bis 12 Monaten. Die wichtigsten Cholinquellen sind Rindfleisch, Eier, Sojabohnen, Huhn, Fisch und Kartoffeln.

Cholinalfoscerat ist das innere Salz von L-alpha-Glycerolphosphorylcholin; es ist ein Ampholyt, ist gut in Wasser und Ethanol löslich, besitzt eine hohe chemische und mikrobiologische Stabilität und hat besondere organoleptische Eigenschaften, da es praktisch geschmacks-, geruchlos und farblos ist.

Cholinalfoscerat ist als eine nootrope Substanz bekannt, d.h. als ein Wirkstoff, der den Trophismus der Gehirnzellen (durch Aktivierung der Blutversorgung und des Zellstoffwechsels) und folglich die intellektuellen Funktionen verbessert. Cholinalfoscerat ist praktisch frei von systemischer Toxizität und hat eine ausgeprägte topische Verträglichkeit sowie eine geringe Inzidenz von Hautreizungen, Augenreizungen und Hautsensibilisierung.

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass die topische Anwendung von Cholinalfoscerat auf Schleimhäute den Zelltrophismus und damit die Erhaltung und Wiederherstellung der Intaktheit des Schleimhautgewebes unterstützt. Der Begriff „Trophismus“ bezeichnet den allgemeinen Ernährungszustand eines Organismus oder eines Teils davon. Topische Zusammensetzungen, die Cholinalfoscerat und Hyaluronsäure enthalten, sind beispielsweise nützlich zur Vorbeugung und Behandlung von entzündlichen Erkrankungen und/oder Läsionen der Mundschleimhaut und zur Vorbeugung und/oder Behandlung von beschädigtem und/oder entzündetem Zahnfleisch. Entzündungen und Läsionen der Mundschleimhaut sind z.B. Gingivitis, Mukositis (Mundgeschwüre, einschließlich rezidivierende Mundgeschwüre), Stomatitis und Glossitis. Diese Erkrankungen können unterschiedliche Ätiologien haben; Sie können zum Beispiel mechanische, chemische oder pathologische Ursachen haben (Infektionen, Dysbiose der Mundhöhle oder Darmdysbiose).

Es hat sich auch herausgestellt, dass die topische Anwendung von Cholinalfoscerat nützlich bei der Aufrechterhaltung des korrekten pH-Werts der Mundschleimhaut ist.

Überraschenderweise wurde festgestellt, dass Cholinalfoscerat die mucoadhäsive Eigenschaft des wässrigen Gels der Hyaluronsäure verbessert und die Rolle eines Verstärkers der Mucoadhäsion von Hyaluronsäure übernimmt, insbesondere des Natriumsalzes der Hyaluronsäure, besonders mit einer Molekülmasse zwischen 800.000 und 4.000.000 Da. Diese besondere synergetische Wirkung der beiden Verbindungen führt zu einer größeren therapeutischen Wirksamkeit sowohl von Cholinalfoscerat als auch Hyaluronsäure.

HA Hyaluronsäure in GENGIGEL®

**DIE QUALITÄT
VON HA IN
GENGIGEL®
WIRD DURCH
DIE FOLGENDEN
TATSACHEN
GARANTIERT:**

Das Hyaluronat in GENGIGEL® wird durch bakterielle Gärung gewonnen, ein industrieller Prozess, der schonende Qualitätskontrollen während des gesamten Produktionsablaufs ermöglicht. Dies umfasst:

- Überprüfung der Molekülmassenverteilung durch Laser Scattering Detection 
- Überprüfung des Endotoxingehalts
- Überprüfung der Gesamtzahl an Hefe- und Pilzkolonien
- Prüfung auf Schwermetalle durch induktiv gekoppelte Plasma-Massenspektrometrie
- Das in GENGIGEL® verwendete Hyaluronat ist nicht-tierischer Herkunft, was besonders für Patienten von Bedeutung ist, die die unnötige Ausbeutung von Tieren ablehnen. 
- Jede Charge Hyaluronat, die in der Produktionsanlage eintrifft, wird strengen Qualitätsprüfungen unterzogen und kann nicht zur Herstellung von GENGIGEL® genutzt werden, wenn sie diese Prüfungen nicht besteht. 
- Dieses hochwertige Hyaluronat wird durch den Produktionsprozess von GENGIGEL® nicht verändert,



**WAS WIR MIT
HOHER
MOLEKÜLMASSE
MEINEN**

HA mit hoher Molekülmasse (MW) liegt in einem Bereich zwischen 800 und 6000 kDa. Im Gegensatz zur aktuellen Marktpraxis zertifiziert Ricerfarma das Gewicht der für GENGIGEL® verwendeten HA mit höchster Präzision. Die durchschnittliche MW der HA in jeder Charge beträgt 1400 kDa (bei keiner Charge unter 1000 kD oder über 1800 kDa).

Das Hyaluronat in GENGIGEL® hat eine derart hohe Molekülmasse. Das bedeutet im Vergleich zu Hyaluronat mit niedrigerer Molekülmasse, dass:

- seine Abbauzzeit länger ist, sodass die Bioadhäsion länger anhält
- es eine größere Menge Wasser anzieht, so dass seine hydratisierende Wirkung größer ist
- es zum Bioadhäsionseffekt der Medizinprodukte der GENGIGEL®-Produktfamilie beiträgt, die Heilung fördert und Entzündungen reduziert



Sicherheit

GENGIGEL® WURDE EINER UMFASSENDEN REIHE PRÄKLINISCHER TESTS UNTERZOGEN, UM SEINE 100%IGE SICHERHEIT NACHZUWEISEN.

GengiGel® wurde einer umfassenden Reihe präklinischer Tests unterzogen, um seine 100%ige Sicherheit nachzuweisen:

- Hautsensibilisierung, nach der MICR-TOX 14 Methode an einem Hautgewebemodell, das die IL-18-Freisetzung sowie die MTT-Reduktion und Laktatdehydrogenase-Freisetzung misst: GengiGel® ist nicht sensibilisierend
- Verträglichkeit, nach der MICR-TOX 18 Methode an Modellen rekonstruierter menschlicher Epidermis aus Zahnfleisch-Epithel, wobei der transepitheliale elektrische Widerstand sowie die MTT-Reduktion und Laktatdehydrogenase-Freisetzung gemessen wurden: GengiGel® ist nicht reizend
- Zytotoxizität, gemäß der Norm ISO10993-5 an Fibroblasten mit dem MTT-Assay: GengiGel® ist nicht zytotoxisch.

Außerdem wurde bei einer der aktuellen Version des Europäischen Arzneibuchs durchgeführten Stabilitätsprüfungen und Challenge-Tests festgestellt, dass die Verpackung von GengiGel® die optimale Haltbarkeit des Produkts gewährleistet.

Die meisten Tests wurden in GLP-zertifizierten unabhängigen Prüfeinrichtungen durchgeführt, mit Ausnahme der Stabilitätsprüfungen, die im eigenen Haus durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse der an GengiGel® vorgenommenen Studien zeigen, dass das Produkt vollkommen sicher ist (siehe folgende Abschnitte).



Wirksamkeit

Die Bioadhäsion und Barrierewirkung von GengiGel® sind getestet und demonstriert worden:

PRÄKLINISCHE EVIDENZ

• Die Bioadhäsion von GengiGel® wurde durch die Bewertung der Stärke der Mucoadhäsion demonstriert. Dies erfolgte durch den Vergleich mit einer Standard-Positivkontrolle in Form einer 2%igen Gelformulierung auf der Basis von Carbopol 940 (Lubrizol), eines für seine mucoadhäsiven Eigenschaften bekannten Polymers, und künstlichem Speichel, der nicht mit Schleimhautgewebe interagiert, als Negativkontrolle. GengiGel® zeigte eine signifikante, lang anhaltende Bioadhäsion und blieb für einen langen Zeitraum an dem Schleimhaut-Substrat haften.



KLINISCHE EVIDENZ FÜR GENGIGEL®: ZUSAMMEN- FASSUNG

• Die Barrierewirkung von GengiGel® wurde mit rekonstituiertem menschlichem Oralepithel demonstriert, um die physiologischen Bedingungen bei der Anwendung von GengiGel® zu simulieren. Die Wirkung wird mittels der TEWL-Methode (Trans \bar{e} epithelial Water Loss) gemessen: nach 15 Minuten hindert GengiGel® über 50% mehr Wasser als die Kontrollgruppe am Austreten (keine Barriere); nach 1 Stunde ist diese Barrierewirkung weiterhin unverändert.



GengiGel® Professional

	REF.	EVIDENCE LEVEL	INDICATION	No. Patients Treated with the device	Total No. of Patients	FOLLOW-UP
①	Dubovina et al., 2016	Prospective randomized clinical study	Treatment of alveolar osteitis	20	60	10 days
②	Eick et al., 2013	Prospective randomized clinical study	Treatment of periodontal diseases	17	34	6 months
③	Gocmen et al., 2015	Double-blind, randomized, controlled clinical trial	Management of inflammation after tooth extraction.	20	40	7 days
④	Johannsen et al., 2009	Prospective study with a split-mouth design	Treatment of chronic periodontitis	12	12	12 weeks
⑤	Koshal et al., 2007	Randomised clinical study with a split-mouth design	Treatment of chronic periodontal disease	52	52	3 months
⑥	Polepalle et al., 2015	Prospective clinical study with a split-mouth design	Treatment of moderate generalized chronic periodontitis	36	72	12 weeks
⑦	Sharma et al., 2016	Randomized, controlled study with split-mouth design.	Treatment of chronic periodontitis	40	120	6 weeks
⑧	Yıldırım et al., 2017	Examiner-blind, randomized-controlled clinical trial	Management of post-operative patient discomfort and wound healing following free gingival graft surgery	12	36	42 days
⑨	Shah et al., 2010	Prospective, randomized clinical study with a split-mouth design	Treatment of generalized chronic periodontitis	50 sites	100	12 weeks
⑩	Chauhan et al., 2013	Randomized clinical study	Treatment of chronic periodontitis	20	60	3 months
⑪	Fawzy El-Sayed et al., 2012	Randomized controlled trial with split-mouth design	Supporting wound healing after periodontal surgery	14	14	6 months
⑫	Gupta et al., 2017	Prospective randomized study with split mouth design	Treatment of furcation defects with coronally positioned flap	9	18	6 months

The table briefly summarizes the evidence level, indication, number of patients and duration of follow-up of the published studies relating to GengiGel®.

GengiGel[®] Consumer

	REF.	EVIDENCE LEVEL	INDICATION	No. Patients Treated with the device	Total No. of Patients	FOLLOW-UP
①	Pagnacco et al., 1997	Double-blind clinical trial	Gingivitis	29	58	2 and 4 weeks
②	Vangelisti et al., 1997	Pilot clinical trial	Gingival inflammation (gingivitis or following periodontal surgery)	10	10	Up to 10 days
③	Gocmen et al., 2015	Double-blind, randomized, controlled clinical trial	Management of inflammation after tooth extraction.	20	40	7 days
④	Mantovani et al., 1998	Double-blind clinical trial	Healing of soft tissue following surgery	40	80	days 8 and 15 and weeks 3 and 4
⑤	Pistorius et al., 2005	Prospective comparative study	Gingivitis	40	60	3 and 7 days
⑥	de Araújo Nobre et al., 2007	Randomized clinical trial	Healing following surgery	15	30	Day 10, 2 months, 4 months and 6 months post-surgically
⑦	Lee et al., 2008	Open prospective study	Recurrent aphthous ulcers and oral ulcers in Behçet's disease	33	33	2 weeks
⑧	Rodrigues et al., 2010	Single-blinded, parallel design, randomized controlled trial	Plaque control	15	45	5 days
⑨	Sapna et al., 2011	Split-mouth + cross-over (mixed-design) study	Gingivitis	28	28	days 7, 14, and 21
⑩	Koray et al., 2014	Prospective double-blind, randomized, crossover clinical trial	Control of swelling, pain and trismus after dental extraction	34	34	2 and 7 days after surgery
⑪	Jain, 2013	Prospective, comparative clinical study.	Gingivitis	25	50	1, 3, 6, 12, and 24 weeks postoperatively
⑫	Sahayata et al., 2014	Longitudinal, randomized, and placebo-controlled clinical trial	Gingivitis	35	105	1, 2 and 4 weeks
⑬	Boychuk-Tovsta and Rozhko, 2017	Prospective study	Mild form of IDA generalized periodontitis	40	40	3 weeks

GengiGel® Professional

Insgesamt nahmen an den oben genannten Studien 368 Personen teil; von diesen verwendeten 227 GengiGel® Professional. Alle Artikel beschreiben klinische Daten aus prospektiven, vergleichenden Studien; die Daten können daher als qualitativ hochwertig angesehen werden. Darüber hinaus hatten mehrere Studien ein Split-Mouth-Design, das die Interpretation der Versuche erleichtert, da die Auswirkungen der Variabilität zwischen Patienten auf ein Minimum reduziert wird. Die Studien umfassten verschiedene Indikationen für das Medizinprodukt, einschließlich des Managements klinischer Symptome im Zusammenhang mit Parodontalerkrankungen oder Zahnfleischentzündung nach chirurgischem Trauma. Je nach Studie variierte die Nachbeobachtungszeit zwischen 7 Tagen und 6 Monaten und lieferte klinische Daten darüber, ob die Behandlung mit GengiGel® auf lange Sicht wirksam war. In allen Fällen wurden die Patienten mit der Gelformulierung behandelt, entweder in einer einzigen Anwendung zum Zeitpunkt der Operation oder mit mehreren Anwendungen nach der ersten Parodontalbehandlung/Operation. Insgesamt erwies sich die Anwendung von GengiGel® Professional als Ergänzung zum mechanischen Debridement oder zur Unterstützung der Heilung nach einer Parodontaloperation als effektiv; die Vorteile für die Patienten waren eine schnellere Heilung, verminderte Entzündungszeichen, Schmerzlinderung und verringerte Taschensondierungstiefe. Bemerkenswert ist, dass trotz der großen Anzahl der untersuchten Testpersonen keine Komplikationen oder Nebenwirkungen gemeldet wurden. In einigen Studien wurde GengiGel® in Verbindung mit anderen Medikamenten in der postoperativen Phase nach Parodontalchirurgie verwendet. Es wurden keine Fälle von Unverträglichkeit, Sensibilisierungsreaktionen oder Arzneimittelwechselwirkungen gemeldet.

GengiGel® Consumer:

Die in den Artikeln beschriebenen Studien umfassten insgesamt 598 Personen, von denen 369 GengiGel® verwendeten. Die Studien können als qualitativ hochwertig angesehen werden; alle Studien waren prospektiv, und 10 von 13 Studien waren komparativ. In drei Studien wurde die Wirksamkeit von GengiGel® mit der Wirksamkeit von Produkten verglichen, die häufig zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Mundschleimhaut eingesetzt werden, d.h. Chlorhexidin und Benzylaminhydrochlorid. Je nach Studie betrug der Follow-up-Zeitraum zwischen 5 Tagen und 6 Monaten. Die Studien behandelten die verschiedenen Indikationen, für die das Medizinprodukt indiziert sind: Management klinischer Symptome von Zahnfleischentzündungen, Entzündungen der Mundschleimhaut nach einem chirurgischen Trauma (Zahnextraktion, Entfernung von Zysten, Regularisierung von Alveolarkanten, parodontalchirurgische Schnitte und Implantation), und Mundgeschwüre. Die Autoren aller Studien waren der

Ansicht, dass die Behandlung mit GengiGel[®] wirksam und gut verträglich ist. Sie beschleunigte die Heilung und verringerte Blutungen und/oder Beschwerden und damit die klinischen Zeichen einer Entzündung. Die Benutzerfreundlichkeit wurde als positiv bewertet, da die Patienten die Anwendung des Produkts als einfach beschrieben. Bemerkenswert ist, dass trotz der großen Anzahl der untersuchten Testpersonen keine Komplikationen oder Nebenwirkungen gemeldet wurden. In einigen Studien wurde GengiGel[®] in Verbindung mit anderen Medikamenten wie Antibiotika, Kortison und NSAIDs verwendet. Es wurden keine Fälle von Unverträglichkeit, Sensibilisierungsreaktionen oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gemeldet. Eine Studie unterstützt auch die Verwendung von GengiGel[®] für die lokale Behandlung von generalisierter leichter Parodontitis bei Schwangeren.

2016 verglichen Dubovina et al. GengiGel® mit einer anästhetischen und antiseptischen Paste, die zur Behandlung von Schmerzen bei Fällen von Alveolar-Osteitis entwickelt wurde. Endpunkte waren die Bewertung der Präsenz von AO-Symptomen: Schmerzen, Ausstrahlung von Schmerzen, Schwellung der regionalen Lymphknoten, Rötung der Gingiva um die Extraktionswunde herum und Mundgeruch. Die Symptome wurden als „vorhanden“ / nicht vorhanden“ aufgezeichnet. Das Schmerzniveau wurde mit einer visuellen Analogskala (VAS) gemessen. Es wurde die durchschnittliche Anzahl der Untersuchungen bis zum vollständigen Abklingen der Schmerzen registriert. Die Patienten wurden randomisiert in 2 Gruppen mit jeweils 30 Personen eingeteilt, je nach der verwendeten nicht-pharmakologischen Maßnahme: Spülung - Spülung und Medikamente; Kürettage - Kürettage und Medikament. Jede dieser 2 großen Gruppen wurde auf der Basis des verwendeten Medikaments in 3 Untergruppen mit 10 Patienten eingeteilt: GengiGel® Spülung (HA-I), GengiGel® + Aminocaprinsäure - Spülung (HA+AA-I) und Paste - Spülung (Paste -I); GengiGel® - Kürettage (HA-C), GengiGel® + Aminocaprinsäure - Kürettage (HA+AA-C) und Paste - Kürettage (Paste -C). Bei der Verwendung von GengiGel® mit oder ohne Aminocaprinsäure wurde eine statistisch signifikant schnellere Schmerzreduktion erreicht; ebenso verringerte sich die Anzahl der Symptome und Anzeichen von AO im Vergleich zu der verwendeten Paste.

Parodontaltherapie

Eicketal., 2013 bewertete die Wirkung von GengiGel® auf klinische Variablen, subgingivale Bakterien und die lokale Immunantwort in der frühen Wundheilung nach Scaling und Wurzelglättung (SRP). Die Endpunkte waren: Messung der Taschensondierungstiefe (PD), klinisches Attachmentlevel (CAL), Blutung bei Sondierung (BOP) aller Zähne, neutrophile Elastase (NE) und Myeloperoxidase (MPO)-Aktivität; quantitativer Nachweis ausgewählter parodontopathogener Bakterienarten (Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola, Prevotella intermedia und Campylobacter rectus) 34 Patienten (im Alter von 41-72 Jahren) mit mäßiger oder schwerer chronischer Parodontitis wurden in die Studie aufgenommen. Testpersonen, die 6 Monaten vor der Studie Antibiotika eingenommen oder im Vorjahr eine Parodontalbehandlung erhalten hatten, sowie Schwangere, Stillende, Raucher und Personen mit chronischen Krankheiten wie Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis oder Allergien wurden ausgeschlossen. 17 Patienten wurden nur mit Scaling und Wurzelglättung behandelt und 17 Patienten wurden auch mit GengiGel® behandelt.

Unmittelbar nach SRP wurde ein Gel mit 0,8% HA (1.800 kDa) in alle Parodontaltaschen der Testgruppe eingebracht. Außerdem trugen die Patienten in der Testgruppe 14 Tage lang zweimal täglich ein Gel mit 0,2 % HA (1.000 kDa) auf den Zahnfleischrand auf. Die Kontrollgruppe wurde nur mit SRP behandelt; es wurde kein Placebo verwendet. Taschensondierungstiefe (PD) und klinisches Attachmentlevel (CAL) wurden zu Beginn der Studie und nach 3 und 6 Monaten aufgezeichnet und es wurden Proben von subgingivaler Plaque und Sulkusflüssigkeit für die mikrobiologische und biochemische Analyse erfasst. Die Studie zeigte, dass die begleitende Anwendung von GengiGel[®] nach SRP Auswirkungen auf die Reduzierung der PD haben und die Rekolonisierung durch Parodontopathogene verhindern kann.

Johannsen et al., 2009, bewerteten die zusätzliche Wirkung der lokalen Anwendung von GengiGel[®] auf Scaling und Wurzelglättung bei der Behandlung von chronischer Parodontitis. Endpunkte waren Plaquebildung, Blutung bei Sondierung, Taschensondierungstiefe und Attachmentlevel. Zwölf Patienten (42-63 Jahre) mit chronischer Parodontitis nahmen an der Studie teil. Die Patienten waren im Allgemeinen gesund und wiesen keine bekannten Allergien auf. Die Patienten erhielten ein Full-Mouth-Scaling und Wurzelglättung. GengiGel[®] wurde zu Beginn der Studie und nach 1 Woche subgingival in den Testarealen verwendet. Plaquebildung und Blutung bei Sondierung wurden zu Beginn der Studie (Vorbehandlung) und 1, 4, und 12 Wochen nach der Behandlung bewertet. Taschensondierungstiefen und Attachmentlevels wurden zu Beginn der Studie und nach 12 Wochen bewertet. Signifikante Unterschiede zwischen Test und Kontrolle wurden mittels abhängigem T-Test, Varianzanalyse mit Messwiederholungen (Wilks Lambda) und einem nichtparametrischen Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bewertet. Die Verwendung von GengiGel[®] reduzierte die Blutung bei der Sondierung und die Sondierungstiefe bei Patienten, die Full-Mouth-Scaling und Wurzelglättung erhielten, im Vergleich zu den Kontrollarealen erheblich. Diese Effekte waren 12 Wochen nach SRP signifikant.

Koshal et al., 2007, 2007, zielten darauf ab, zu bestimmen, ob nach einer nicht-chirurgischen Therapie bei chronischer Parodontitis vorteilhafte Behandlungsergebnisse aus einer einzigen Anwendung von GengiGel[®] abgeleitet werden konnten. Endpunkte waren Blutung bei Sondierung und Taschensondierungstiefe. Es wurden 52 Patienten (18-65 Jahre) ausgewählt, die BPE-Werte von 3 oder höher in mindestens 2 Quadranten hatten. Bei den randomisiert ausgewählten Patienten wurde nach dem Debridement das aktive Gels oder ein Placebo topisch angewendet. Debridement der Wurzeloberfläche wurde bei allen

Taschen durchgeführt, die 4 mm oder größer waren. GengiGel[®] wurde an randomisiert zugeordneten Arealen in die Taschen eingebracht. Dabei wurde eine vorgefüllte Spritze nach Abschluss des mechanischen Debridements verwendet. An den anderen Arealen wurde ein inertes Placebo-Gel verwendet. Zu Beginn der Studie und 3 Monate nach der Operation wurden die Blutung bei Sondierung und die Taschensondierungstiefe bewertet. Die Individual- und Gruppenmittelwerte wurden einem Student t-Test unterzogen und einer linearen Varianzanalyse (ANOVA) unterzogen. Die Ergebnisse zeigten hochsignifikante Verbesserungen der klinischen Variablen Blutung bei Sondierung und Taschenbildung in den Arealen, in denen GengiGel[®] ein einziges Mal topisch angewendet wurde, im Vergleich zu den Placebo-Arealen, an denen das Gel nach dem Debridement der Wurzeloberfläche nicht angewendet wurde. Polepalle et al., 2015, bewerteten die klinische und mikrobiologische Wirkung der lokalen und subgingivalen Anwendung eines Hyaluronan-Gels beim Scaling und bei der Wurzelglättung (SRP) zur Behandlung moderater generalisierter chronischer Parodontitis, wobei BOP, PI, PPD, CAL und KBE gemessen wurden. Für die Studie wurden 72 Zähne von 18 Patienten (11 männlich und 7 weiblich; 30-60 Jahre) ausgewählt, die an einer generalisierten chronischen Parodontitis mit mittlerem Schweregrad litten. Die Plaqueproben wurden mit Papierspitzen in den erforderlichen Intervallen erfasst. Kontralaterale Paare von Prämolaren und Eckzähnen im Ober- oder Unterkiefer wurden für die Testbehandlung oder als Kontrollen ausgewählt. Nach SRP wurde GengiGel[®] an ausgewählten Arealen subgingival an experimentellen Kieferquadranten angewendet. 1 Woche wurde am Kontrollareal nur SRP durchgeführt, ohne die Anwendung eines Placebo-Gels. Die klinischen Parameter wurden zu Beginn der Studie und in der 1., 4. und 12. Woche bewertet. Koloniebildende Einheiten (KBE) pro Milliliter wurden zu Beginn der Studie bewertet, nach SRP und nach 2 Wochen Arzneimittelverabreichung. Student t-Test und Varianzanalyse mit Messwiederholungen (RMANOVA) wurden in dieser Studie verwendet. RMANOVA wurde verwendet, um die Bedeutung von Blutungen bei Sondierung (BOP) und Plaque-Index (PI) festzustellen. Der t-Test wurde für Taschensondierungstiefe (PPD) und klinisches Attachmentlevel (CAL) verwendet. GengiGel[®] lieferte gemeinsam mit SRP im Vergleich zum Kontrollareal nach einem Zeitraum von 3 Monaten eine signifikante Verbesserung der parodontalen Parameter in den Testarealen. GengiGel[®] wies positive Effekte bei der Beeinflussung der Entzündung und Wundheilung auf.

Sharma et al., 2016, bewerteten die entzündungshemmende und immunstimulierende Wirkung von Coenzym Q10 (CoQ10) und GengiGel® bei chronischer Parodontitis als Ergänzung zu SRP. Die aufgezeichneten klinischen Parameter waren Plaque-Index (PI), Gingival Colour Change Index (GCCl), der (Eastman) interdentaler Blutungsindex (EIBI), Taschensondierungstiefe (PD) und das klinische Attachmentlevel (CAL). Bei 24 Patienten (25-55 Jahre) wurde chronische Parodontitis an 120 Stellen klinisch bestätigt. Die Patienten wurden in 3 Gruppen randomisiert: Gruppe A wurde mit SRP behandelt, dann wurde ein CoQ10-Gel zu Beginn der Studie und in der 1. und 2. Woche verwendet; Gruppe B wurde mit SRP behandelt, dann wurde GengiGel® zu Beginn der Studie und in der 1. und 2. Woche verwendet; Gruppe C wurde zu Beginn der Studie nur mit SRP behandelt. Alle klinischen Parameter PI, EIBI, GCCl, PD und CAL wurden zu Beginn der Studie vor SRP erfasst. Nur PI, EIBI und GCCl wurden in der 1. und 2. Woche erfasst. Einundzwanzig Tage nach der 2. Woche, d.h. in der 6. Woche, wurden alle klinischen Parameter erneut aufgezeichnet. Der Kruskal-Wallis-Test wurde angewandt, um zu bestimmen, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den Parametern der drei Gruppen gab. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurde für die gleichen Parameter in unterschiedlichen Zeitintervallen durchgeführt. Der Chi-Quadrat-Test wurde zur Berechnung des Signifikanztests für den interdentalen Blutungsindex verwendet. Nach SRP wurden die Gele in die Taschen eingebracht. Dazu wurde eine Spritze mit großem Durchmesser bis zum Boden der Tasche eingeführt. Es wurde sichergestellt, dass das Gel während der Anwendung etwas aus der Tasche herauslief. Alle drei Versuchsareale wurden mit dem Verband bedeckt. Die ergänzende Anwendung von sowohl ICoQ10 als auch GengiGel® als Ergänzung zu SRP erwies sich bei der Behandlung von chronischer Parodontitis als wirksam.

Shah et al., 2016, untersuchten die klinischen Auswirkungen der subgingivalen Anwendung von GengiGel® als Ergänzung zu Scaling und Wurzelglättung (SRP) bei der Behandlung von generalisierter chronischer Parodontitis. Endpunkte waren Plaque-Index (PI), Gingival-Index (GI), Taschensondierungstiefe und relatives Attachmentlevel (RAL). Neun Patienten (im Alter von 30-60 Jahren) hatten chronische Parodontitis mit Taschensondierungstiefe (PPD) ≥ 5 mm an mindestens 1 Zahn in den kontralateralen Quadranten; 50 Kontrollareale wurden nur mit SRP behandelt, 50 Testareale wurden mit SRP + GengiGel® behandelt. Die Patienten erhielten SRP des gesamten Mundes. Die Versuchsareale wurden mit einer Luftspritze schonend getrocknet und mit Watterollen isoliert. Anschließend wurde

GengiGel[®] subgingival an ausgewählten Stellen angewendet. Das 0,8%ige HA-Gel lag in Form vorgefüllter 1-ml Spritzen mit stumpfer Kanüle vor. Die Testareale wurden anschließend mit einem Parodontalverband zur Fixierung des Materials abgedeckt. Die Patienten wurden gebeten, sich sofort zu melden, falls sich der Verband vor dem geplanten Folgetermin lösen oder irgendwelche Beschwerden, Schmerzen, Brennen oder eine allergische Reaktion auftreten sollten. Beim Folgetermin in der 1. Woche wurde das Verfahren wiederholt. Nach Entfernung des Parodontalverbandes wurde HA-Gel erneut in den Testarealen verwendet. Der Parodontalverband wurde erneut angelegt und die Anweisungen wurden wiederholt. Die Testpersonen wurden nach 7 Tagen zur Entfernung des Parodontalverbandes zurückbestellt. Dabei wurden ihnen die Mundhygiene-Anleitung erneut nahegelegt und die klinischen Parameter aufgezeichnet. Die Folgetermine wurden für Ende der 4. und 12. Woche festgelegt. Das Vorhandensein signifikanter Unterschiede zwischen Test und Kontrolle wurden mittels t-Test, Varianzanalyse (Test) und anschließendem Bonferroni-Post-Hoc-Test bewertet. Es wurde eine signifikante Verbesserung aller Parameter in den einzelnen Zeitintervallen festgestellt. An den Stellen, an denen Hyaluronan verwendet wurde, zeigte sich im Vergleich zu den Bereichen ohne Hyaluron-Anwendung eine signifikante Verbesserung bei den Primärvariablen der parodontalen Parameter, d.h. PPD und Attachmentlevel.

Chauhan et al., 2013, bewerteten die Wirkung von Hyaluronan (HA) und Chlorhexidin (CHX) in Gelform als Ergänzung zu Scaling und Wurzelglättung (SRP) bei der Behandlung chronischer Parodontitis. Endpunkte waren klinische Parodontalparameter (Gingival-Index, PPD und klinisches Attachmentlevel (CAL)) und systemische/hämatologische Parameter (Gesamtleukozyten (TLC), Differenzialleukozytenzahl (DLC) und C-reaktives Protein (CRP)). Sechzig zur Teilnahme an der Studie rekrutierte Patienten in der Altersgruppe 30-65 Jahre wurden randomisiert drei Gruppen zugeordnet. Für die Kontrollpatienten (Gruppe I) war SRP die einzige Behandlungsmodalität; für die Patienten der Gruppe II und III wurden mindestens 8 Zähne mit 4-8 mm Taschensondierungstiefe (PPD) für die subgingivale Applikation von GengiGel[®] bzw. CHX-Gel ausgewählt. Bei allen Patienten wurden in einem Zeitraum von 6 Stunden eine vollständige SRP-Behandlung und subgingivales Debridement durchgeführt. Bei den Patienten der Gruppe II wurde GengiGel[®] an mindestens acht Zähnen mit 4-8 mm PPD subgingival angewendet. Ausgewählte Zähne wurden isoliert und mit Watterollen getrocknet. Hyaluronan-Gel wurde in einen Applikator geladen und in die ausgewählten Parodontaltaschen bis zum Gingivalsaum (bis Material aus dem Sulkus ausfließt) eingebracht.

Das Versuchsareal wurde mit einem Verband versehen. Bei den Patienten der Gruppe III erhielten mindestens acht Zähne mit 4-8 mm PPD eine subgingivale CHX-Gel-Applikation. Klinisch-parodontale Parameter wie Gingival-Index, PPD und klinisches Attachmentlevel (CAL) wurden zu Beginn der Studie und nach 3 Monaten aufgezeichnet. Plaque-Index wurde zu Beginn, nach 1 Monat und nach 3 Monaten aufgezeichnet. Zur Messung der systemischen/hämatologischen Parameter wurden Blutproben für Laboruntersuchungen zur Bestimmung der Gesamtleukozytenzahl (TLC), Differenzialleukozytenzahl (DLC) und des C-reaktiven Proteins (CRP) mit einer Standardspritze (2 ml) von jeder Testperson in allen drei Gruppen zu Beginn der Studie, nach 24 Stunden sowie im 1. Monat und 3. Monat nach Beginn der Studie entnommen. Das primäre Ergebnis dieser Studie zeigte, dass LDD (GengiGel® und CHX Gel) als Ergänzung zu SRP die Vorteile von SRP erheblich verbessern. Der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen ergab, dass die höchste Reduktion der Leukozytenzahlen sowohl nach 1 als auch nach 3 Monaten in Gruppe II (GENGIGELR/SRP) auftrat, gefolgt von Gruppe III (Xan-CHX-Gel/SRP). Die geringste Reduktion wurde in Gruppe I festgestellt (nur SRP).

Fawzy El-Sayed et al., 2012, führten eine klinische Bewertung der Wirkung von GengiGel® bei lokaler Anwendung in Verbindung mit einer Parodontaloperation durch. Die Werte für die Parameter klinisches Attachmentlevel (CAL), Taschensondierungstiefe (PD), Gingivarezession (GR), Plaque-Index (PI) und Blutung bei Sondierung (BOP) wurden zu Beginn sowie nach 3 und 6 Monaten ermittelt. Vierzehn Patienten mit chronischer Parodontitis, die vier interproximale intraossäre Defekte (≥ 3 mm) mit Taschensondierungstiefenwerten > 5 mm aufweisen, wurden in diese Split-Mouth-Studie aufgenommen. Nach anfänglicher nichtoperativer Parodontaltherapie, d.h. supra- und subgingivales Scaling und Wurzelglättung (Full Mouth) und Neubewertung nach 8 Wochen wurden die Defekte randomisiert zur Behandlung durch eine modifizierte Widman-Operation (MWF) in Verbindung mit 0,8% Hyaluronan-Gel (Test) oder Placebo-Gel (Kontrolle) zugeordnet. Es wurden 0,5 ml GengiGel® auf den Defektbereich aufgetragen, wobei der Defekt von unten nach oben gefüllt wurde. Die Operationsstellen wurden mit schwarzen 4-0 Seidennähten verschlossen. Eine ähnliches chirurgisches Verfahren wurde für das Kontrollareal durchgeführt, doch es wurde Placebo-Gel verwendet.

Jeder Patient erhielt für 1 Woche nach der Operation Antibiotika - sowohl Amoxicillin als auch Metronidazol - um das Operationsergebnis zu optimieren. Die Unterschiede zwischen den Test- und Kontrollarealen

wurden mittels Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und McNemar-Test ausgewertet. Ein Friedman-Test und ein Cochran-Test wurden verwendet, um gleiche Ränge im Zeitverlauf zu testen. Statistisch signifikante Unterschiede wurden für CAL und GR ($P < 0,05$) zugunsten der Testareale festgestellt. Bei den PD-, BOP- und PI-Werten ($P > 0,05$) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Die Anwendung von GengiGel[®] in Verbindung mit parodontalchirurgischen Eingriffen scheint zu einer signifikanten Verbesserung von CAL und einer Reduktion von GR zu führen. Die Anwendung von GengiGel[®] schien das klinische Ergebnis modifizierter Widman-Operationen (MWF) zu verbessern.

Gupta et al., 2017, bewerteten die Wirksamkeit von GengiGel[®] bei der Behandlung von Furkationsdefekten mit einem koronal verschobenen Lappen. Die gemessenen klinischen Parameter waren Taschensondierungstiefe, relatives Attachmentlevel und gingivale Randposition. Die Menge der horizontalen und vertikalen Defektfüllung wurde ebenfalls bewertet. Die Studie umfasste 18 Areale von 9 Patienten beider Geschlechter im Alter von 25-60 Jahren. Bei den Patienten wurden Fälle von chronischer Parodontitis (Zahnfleischtaschen > 5 mm) mit einem bukkalen oder lingualen Furkationsdefekt (Grade II) in den unteren oder oberen Backenzähnen diagnostiziert. Mittels eines Stichprobenverfahrens wurden insgesamt 20 Areale mit Furkationsdefekten der Klasse II) mittels eines Stichprobenverfahrens bei 10 Patienten ausgewählt. Diese wurden nach Behandlungsmodalität in Gruppe A (Anwendung von GengiGel[®]) und Gruppe B (ohne Anwendung von GengiGel[®]) eingeteilt: Gruppe A umfasste zehn Areale mit einem Furkationsdefekt der Klasse II, die eine offene Kürettage mit anschließender Applikation von GengiGel[®] mit koronaler Verschiebung des Lappens erhielten; Gruppe B umfasste zehn Areale mit einem Furkationsdefekt der Klasse II, die eine offene Kürettage mit koronaler Verschiebung des Lappens erhielten. Systemische Antibiotika und nicht-steroidale Antirheumatika wurden postoperativ verschrieben, um Infektionen und Beschwerden der Patienten zu kontrollieren. Eine Bewertung der Furkationsdefekte wurde prä- und postoperativ nach sechs Monaten in vertikaler und horizontaler Tiefe bei einem Sekundäreingriff durchgeführt. Die statistische Analyse der aufgezeichneten Daten bestand aus unabhängigen und abhängigen t-Tests für gruppeninterne und gruppenübergreifende Vergleiche.

Ein koronaler Verschiebelappen ist sowohl mit GengiGel[®] als auch für sich allein bei der Behandlung von Furkationsdefekten

Heilung postoperativer Wunden

der Klasse II effektiv. Die Kombination von GengiGel[®] mit einem koronalen Verschiebelappen führt zu besseren Ergebnissen bei der Hartgewebemessung als ein koronaler Verschiebelappen allein.

Yildirim et al., 2017, bewerteten die Auswirkungen zweier verschiedener GengiGel[®]-Formulierungen (Consumer und Professionell) mit topischer Hyaluronsäure auf postoperative Beschwerden und auf die Wundheilung bei Entnahmestellen im Gaumen nach einem freien Gingivatransplantat (FGG). Sechszwanzig Patienten (9 Männer und 27 Frauen) im Alter von 21 bis 62 Jahren, die FGG benötigten, wurden randomisiert drei Gruppen zugeordnet. In den Test-1- und Test-2-Gruppen wurden die beiden GengiGel[®]-Formulierungen in Gelform gemeinsam mit einem Parodontalverband auf das Wundareal des Gingivatransplantats aufgebracht. In der Kontrollgruppe wurde die Wunde zur Spontanheilung nur mit einem Parodontalverband abgedeckt. Das Verfahren des freien Gingivatransplantats (FGG) ist eine chirurgische Methode zur Verbreiterung der Gingiva, die direkt am Zahn und an Implantaten anhaftet. Nach der Entnahme des palatinalen Transplantats wurden jeweils 0,2%ige und 0,8%ige Hyaluronsäure-Gele in den Test-1- und jeweils Test-2-Gruppen verwendet. Die Gele wurden in den Testgruppen auf die Entnahmestellen aufgetragen und durch einen Parodontalverband geschützt. In der Kontrollgruppe wurde die Wunde nur mit einem Parodontalverband bedeckt. An den Tagen 3, 7, 14 und 21 wurden Schmerzen und Brennen mit einer visuellen Analogskala (VAS) aufgezeichnet, ebenso Parameter wie vollständige Epithelisierung (CE) und farbliche Übereinstimmung an den Tagen 3, 7, 14, 21 und 42. An den Tagen 3 und 7 hatten die Testgruppen weniger Schmerzen als die Kontrollgruppe ($P < 0,001$ bzw. $P < 0,001$). Der mittlere VAS-Wert für Brennen war an Tag 3 in der Kontrollgruppe höher als in der Test-1- und Test-2-Gruppe ($P = 0,033$ bzw. $P = 0,020$). Die CE wurde bei allen Patienten an Tag 21 in beiden Testgruppen und an Tag 42 in der Kontrollgruppe erreicht. Die Testgruppen hatten an Tag 21 ($P < 0,001$ und $P < 0,001$) und an Tag 42 ($P = 0,004$ bzw. $P = 0,002$) höhere Werte bei der Farbübereinstimmung als die Kontrollgruppe. Die topische Anwendung von GENGIGEL[®] hat daher einen positiven Einfluss auf postoperative Schmerzen und Brennen und beschleunigt die palatinale Wundheilung in Bezug auf Epithelialisierung und Farbübereinstimmung.

Symptombehandlung bei der Zahnextraktion

Gocmen et al., 2015, bewerteten die Wirksamkeit von GengiGel® bei der Reduzierung des oxidativen Stresses von Wunden im Mund (Glutathion- und Lipidperoxidationsspiegel), Entzündungsreaktion (Leukozyten, Kollagen und Angiogenese-Gehalt), Schmerzen (VAS-Aufzeichnungen) und Trismus (Aufzeichnungen zur maximalen interinzisalen Öffnung (MIO) nach der Extraktion des dritten Molaren. 40 Patienten: 20 in der HA-Gruppe und 20 in der Kontrollgruppe (keine Behandlung). Die an der Studie teilnehmenden Patienten hatten dritte Backenzähne, die durchgebrochen oder halb impaktiert waren, jedoch ohne Knochenretention. Die Zähne waren vertikal positioniert. Alle Patienten waren gesund und als ASA I-II klassifiziert. Das mittlere Alter betrug $26,6 \pm 6,3$ Jahre. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn sie vor der Operation Anzeichen von Perikoronitis aufwiesen oder Schmerzen hatten; die Extraktionszeit länger als 30 Minuten dauerte; in den vorangegangenen 2 Wochen Antibiotika eingenommen oder andere medikamentöse Therapien erhalten hatten; oder aktive kariöse Läsionen und/oder Parodontalerkrankungen aufwiesen. Die Patienten in der GengiGel®-Gruppe (n = 20) wurden nach der Entfernung des dritten Backenzahns mit GengiGel® behandelt; die Patienten in der Kontrollgruppe (n = 20) erhielten nach der Extraktion keine weitere Applikation. Die Ergebnisse wurden unmittelbar nach der Extraktion (T0) und 1 Woche nach der Operation (T1) verglichen. Zur Bewertung der Unterschiede zwischen der GengiGel®- und der Kontrollgruppen wurden für jede Variable der Studie bivariate Analysen verwendet. Die GengiGel®-Gruppe wies eine geringere Leukozyteninfiltration und mehr Angiogenese als die Kontrollgruppe auf.

Heilung von Zahnfleischentzündungen aufgrund von Gingivitis oder Parodontitis

GENGIGEL® CONSUMER

Evidenz für die Wirksamkeit und Sicherheit von GengiGel® wurden von Vangelisti et al. im Jahr 1997 vorgelegt. Die Autoren führten eine prospektive Pilotstudie an 10 Patienten mit verschiedenen Formen von Zahnfleischentzündung durch, die entweder auf Gingivitis oder eine Parodontaloperation zurückzuführen waren. Sie bewerteten die sensorischen und physikalischen Eigenschaften des Produktes, seine entzündungshemmende Wirkung und seine Verträglichkeit. Die Bewertung der Wirksamkeit auf einer Skala von "gut", "zweifelhaft" und "schlecht" berücksichtigte die Zeit bis zur Heilung sowie das Verschwinden von Rötungen, Schmerzen und Blutungen, und fiel bei 9 von 10 Patienten gut aus. In dem verbleibenden Fall war die Auswertung "zweifelhaft", da die Entzündungssymptome länger als 7 Tage anhielten; bei diesem Patienten war die Zahnfleischentzündung auf eine Parodontalerkrankung und/oder eine frühere Parodontaloperation zurückzuführen. Die entzündungshemmende Wirkung von GengiGel® trat sehr schnell ein; eine wesentliche Verbesserung der Symptome war in 8 Fällen innerhalb von 2 Tagen objektiv beobachtbar, und die klinische Heilung der Zahnfleischentzündung war bei allen Patienten innerhalb von 2-10 Tagen ($6,6$ Tage \pm 2.19) beobachtbar.

Außerdem erschien die Operationswunde bei den Patienten, die sich zuvor einer Operation unterzogen hatten,

trophisch und rosa, was auf einen schnellen Abschluss des physiologischen Reparaturprozesse hindeutet. Das Produkt erwies sich als benutzerfreundlich, da das Gel als einfach anwendbar beschrieben wurde.

Management postoperativer Beschwerden

Mantovani et al. (1998) führten eine doppelblinde klinische Studie mit 80 Patienten nach einer Parodontaloperation (40%), Extraktion eines impaktierten Weisheitszahns (30%), Entfernung radikulärer Zysten (25%) oder Glättung von Alveolarkanten (5%) durch. Die Patienten wurden für 2 Wochen nach der Behandlung entweder mit GengiGel® oder mit einem Placebo-Gel behandelt, das nur die Hilfsstoffe des Gels enthielt. Die Studie bewertete subjektive klinische Ergebnisse nach 8 und 15 Tagen und nach Beendigung der Behandlung nach 3 und 4 Wochen. Die Anwendung des Gel brachte positive Kommentare in beiden Gruppen hervor, wahrscheinlich wegen (i) der größeren Sorgfalt, die dem operierten Areal gewidmet wurde; und ii) der physischen Eigenschaften der Cool-Gel-Formulierung, die möglicherweise eine subjektiv beruhigende Wirkung auf die Wunde hatte. Trotzdem unterstützte GengiGel® nach Aussage der Patienten und Anwender eine schnellere Heilung und führte zu einer deutlicheren Linderung der Schmerzen. Der Effekt war bei den Patienten am ausgeprägtesten, die den invasivsten Behandlungen unterzogen worden waren. Die klinischen Verbesserungen wurden jedoch nicht quantifiziert und es wurden keine statistischen Vergleiche durchgeführt.

In einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie verglichen **Araújo Nobre et al. (2007)** den Gesundheitszustand des periimplantären Gewebekomplexes (das das Implantat umgebende Hart- und Weichgewebe) während der Einheitszeit von sofort belastbaren Implantaten, bei denen HA- oder CHX-Gele im Versorgungsprotokoll des Patienten verwendet wurden. Insgesamt wurden bei 30 Patienten 120 Implantate eingesetzt, vier bei jedem Patienten. Fünfzehn Patienten wurden randomisiert entweder der HA- oder der CHX-Gruppe zugeordnet und bis zu 6 Monate lang nachbeobachtet. Klinische Parameter (modifizierter Plaque-Index, mPII; modifizierter Blutungsindex, mBI, Taschensondierungstiefe, PDD; Eiterung, sup; Implantatbeweglichkeit, mob) wurden am 10. Tag sowie im 2, 4 und 6 Monat postoperativ ausgewertet. Nach 4 Monaten wurde auch eine radiologische Beurteilung durchgeführt, um eventuelle strahlendurchlässige Bereiche um das Implantat herum zu dokumentieren.

Allgemein lieferte sowohl HA als auch CHX sehr positive Ergebnisse bei der Nachsorge im Rahmen der zur Rehabilitation vollständig zahnloser Unterkiefer mit festsitzenden implantatgestützten Zahnprothesen, wobei sofort belastbare Implantate verwendet wurden. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der HA-Gruppe wurden bei der zweiten Beobachtung beim

modifizierten Blutungsindex festgestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der HA-Gruppe wurde auch in Bezug auf Implantatebene beobachtet. Die Verbesserungen bei den anderen klinischen Parametern unterschieden sich statistisch nicht zwischen den beiden Gruppen. Basierend auf einer Analyse des Korrelationskoeffizienten zwischen MPII und MBI legen die Autoren nahe, dass es vorteilhaft sein könnte, HA in den ersten 2 Monaten nach der Operation anzuwenden, da dieser Zeitrahmen eine Heilungsphase darstellt, während CHX für die verbleibende Zeit (zwischen 2 und 6 Monaten postoperativ) verwendet werden sollte, da dieser Zeitrahmen ausschließlich eine Nachsorgeperiode ist. Das Wirkprinzip der Produkte wurde nicht erforscht; dennoch deutet die Reduzierung der Blutung darauf hin, dass die Gele eine Hemmung der pathologischen Wirkung von Zahnbelägen in periimplantären Geweben hervorriefen, obwohl Plaque um die Implantate herum gefunden wurde.

Koray et al. (2014) bewerteten die Wirksamkeit von HA im Vergleich zu Benzylaminhydrochlorid (BnzHCl) bei der Kontrolle von Schwellungen, Schmerzen und Trismus nach einer Operation am dritten Backenzahn des Unterkiefers. BnzHCl ist ein nichtsteroidales Medikament mit schmerzstillenden, entzündungshemmenden und antimikrobielle Eigenschaften. Sein Wirkprinzip wird noch nicht vollständig verstanden, doch ist möglicherweise mit der Hemmung der Thrombozytenaggregation und der Stabilisierung von Zellmembranen verbunden. Es wird oft zur Linderung entzündlicher Zustände der Mundhöhle empfohlen und häufig als Mundspülung oder als Mundspray in einer Konzentration von 0,15% verwendet. Jeder Patient wurde in einem Abstand von 4 Wochen zwei chirurgischen Eingriffen unterzogen. Nach einer ersten chirurgischen Extraktion eines impaktierten dritten Molaren im rechten Unterkiefer wurden 34 Patienten je nach dem verwendeten Testprodukt - BnzHCl-Spray (Tanflex Mundspray) oder HA-Spray (GengiGel®-Spray) - randomisiert in zwei Gruppen eingeteilt. Die Patienten wurden angewiesen, das Spray drei 7 Tage lang täglich zu benutzen. Bei der zweiten Operation wurde der linke dritte Molar extrahiert. Dann wurde dem Patienten das andere Spray gegeben. Bei beiden Operationen wurden Gesichtsschwellungen, Schmerzen und Trismus postoperativ an den Tagen 2 und 7 bewertet.

In beiden Gruppen nahmen Schmerzen, Schwellungen und Trismus an den postoperativen Tagen 2 und 7 allmählich ab. Während es bei den VAS-Ergebnissen (Schmerzen) keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen gab, waren Gesichtsschwellungen und Trismus in der HA-Gruppe im Vergleich zur BnzHCl-Gruppe am zweiten postoperativen Tag signifikant reduziert.

An Tag 7 hatten sich die Symptome bei beiden Gruppen in ähnlicher Weise signifikant verbessert. Laut den Autoren

legt die bessere Wirksamkeit von HA an Tag 2 nahe, dass HA wirksamer bei der Kontrolle des postoperativen Ödems ist, das durch den durch das chirurgische Trauma eingeleiteten Entzündungsprozess entsteht. Dieses Ergebnis ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass übermäßige Entzündungen und nachträgliche Exazerbationen durch die HA mit hoher Molekülmasse in GengiGel® verhindert werden.

Behandlung von Gingivitis

In einer randomisierten Doppelblindstudie bewerteten **Jentsh et al.** (2003) den anti-inflammatorischen Effekt von GengiGel® Gel bei Probanden mit einer plaquebedingten Gingivitis. 50 männliche Probanden wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

- i) Kontrollgruppe (Placebo-Gel, ohne Hyaluronan);
- ii) Testgruppe (GengiGel®). Die Patienten wurden für 4, 7, 14 und 21 Tage nachbeobachtet. Bei jedem Termin dokumentierten die Forscher die folgenden klinischen Parameter: Approximalraum-Plaque-Index (API), Turesky-Plaque-Index und Papillen-Blutungsindex (PBI). Der API liefert Informationen über den Approximalraum, während der Turesky-Plaque-Index die Plaquemenge auf den bukkalen oder labialen Zahnoberflächen bewertet. Darüber hinaus bewerteten die Gutachter die Lysozym- und Peroxidase-Aktivität. Die letzteren Variablen in der Sulkusflüssigkeit stehen in Zusammenhang mit entzündlichen Prozessen und haben den Vorteil, dass sie weniger von den subjektiven Eindrücken des Prüfers beeinflusst werden.

In beiden Gruppen wurde eine signifikante Verbesserung für alle drei klinischen Variablen dokumentiert (API, Turesky-Index und PBI). Die Wirkung auf die Plaque-Reduktion war jedoch in der Testgruppe stärker ausgeprägt. Der API und der Turesky-Index waren bereits in den sehr frühen Phasen der Studie in der Testgruppe signifikant besser. Am Ende der Studie waren 19 der verbleibenden 22 Freiwilligen in dem untersuchten Bereich absolut frei von Plaque. Diese Ergebnisse wurden durch den Turesky-Index bestätigt. Im Hinblick auf das Symptom der Blutung gab es eine kontinuierliche und signifikante Abnahme des PBI in der Test- und der Placebo-Gruppen, die bereits früh am 4. Tag der Studie auftrat. Deutlich bessere Ergebnisse wurden in der Testgruppe ab dem 7. Tag aufgezeichnet.

Für die Variablen der Sulkusflüssigkeit wurde in der Testgruppe eine erhebliche Reduzierung der Peroxidase- und Lysozymaktivität an den entzündeten Stellen festgestellt; die Peroxidase- und Lysozymaktivität nahm bis zum 21. Tag signifikant und kontinuierlich ab. Ein Rückgang dieser Variablen wurde auch in der Placebogruppe beobachtet. Dieser war jedoch eingeschränkter und nur an einem Bruchteil der analysierten Areale und Zeitpunkte signifikant. Abschließend weist die Studie auf eine positive Wirkung von GengiGel® bei der Behandlung von plaquebedingter Gingivitis hin, die sowohl durch klinische als auch durch paraklinische Variablen nachgewiesen ist. Positive Auswirkungen auf die Heilung, die in der Placebogruppe aufgezeichnet wurden (Freiwillige, die mit

einem Produkt behandelt wurden, das nur die Gel-Hilfsstoffe und keine HA enthielt) können auf eine Barrierewirkung zurückzuführen sein; die in GengiGel[®] enthaltene HA schien zur Unterstützung der Heilung beigetragen zu haben.

Pistorius et al. (2005) bewerteten die Wirksamkeit von GengiGel[®] in Sprayform beim Management akuter Gingivitis. 60 Patienten wurden randomisiert entweder der HA-Spray-Gruppe (40 Patienten; GengiGel[®] Spray wurde 5 mal pro Tag für 7 Tage verwendet) oder der Kontrollgruppe (20 Patienten; keine Behandlung) zugeordnet. Die klinischen Parameter des DMF-T-Index (kariöse, fehlende, gefüllte Zähne) Approximalraum-Plaque-Index, Sulkus-Blutungsindex, Papillen-Blutungsindex und Sulkusflüssigkeit wurden zu Beginn und zu Nachbeobachtungszeitpunkten (Tag 3 und 7 der Behandlung) und zwischen Gruppen überwacht und verglichen. Zusätzlich gaben die Testpersonen, die GengiGel[®] Spray verwendeten, ihre subjektive Bewertung des Produkts ab.

In der Kontrollgruppe wurden bei keiner der betrachteten klinischen Variablen Verbesserungen festgestellt. Die Anwendung von GengiGel[®] Spray führte jedoch hinsichtlich der Blutung zu einer signifikanten Verbesserung (Reduzierung der Sulkus- und Papillen-Blutungsindizes). Außerdem verringerte sich die Fließgeschwindigkeit der Sulkusflüssigkeit (GCF), die in der Kontrollgruppe konstant geblieben war, in der Testgruppe signifikant. Weder bei der Test- noch der Kontrollgruppe wurde eine Verbesserung der API-Werte festgestellt. Dies kann darauf hindeuten, dass das Produkt effektiv bei der Reduzierung von Entzündungen und Blutungen, jedoch nicht bei der Reduzierung von Plaque ist. Dennoch sind Studien mit einer längeren Nachbeobachtung erforderlich, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Bei der subjektiven Bewertung beschrieben 39 von 40 Patienten den Geschmack des Sprays als angenehm und den Umgang damit als einfach und bewerteten ihre Mundgesundheit als positiv. Nur ein Patient bewertete den Geschmack des Sprays als zu süß.

Pagnacco et al. (1997) führten einen randomisierten, doppelblinden Versuch zur Bewertung der Wirkung von GengiGel[®] bei Patienten mit marginaler Gingivitis durch, die GengiGel[®] als Ergänzung zur täglichen Mundhygiene nach einer professionellen Mundhygienebehandlung unter kontrollierten Bedingungen als Ergänzung zur täglichen Mundhygiene verwendeten.

Die Studie umfasste 58 Patienten, von denen 29 mit GengiGel[®] und 29 mit einem Kontrollgel behandelt wurden, das nur die Gel-Hilfsstoffe und kein HMWHA enthielt. Nach einer professionellen Mundhygienebehandlung trugen die Patienten das Gel 4 Wochen lang auf das Zahnfleisch auf. Die folgenden Parameter wurden ausgewertet: Rötung und Schwellung der marginalen Schleimhaut und Interdentalpapille, Approximationsraum-Plaque-Index (API) und Sulkus-Blutungsindex (SBI). Die Untersuchungen wurden beim ersten Termin und bei den Nachfolgeterminen durchgeführt, die nach 2 und 4 Wochen stattfanden.

Die Patienten in beiden Gruppen wiesen eine signifikante Verbesserung der API- und SBI-Werte sowie der Rötung und Schwellung der marginalen Schleimhaut und der Interdentalpapillen auf. Dies deutet darauf hin, dass das Kontrollgel auch zur Linderung der Symptome beigetragen hat, vermutlich aufgrund der Barrierewirkung. Obwohl sich die API-Werte bei der Behandlungs- und Kontrollgruppe nicht voneinander unterschieden, verbesserten sich die SBI-Werte und die Symptome der Rötung und Schwellung interessanterweise bei der GengiGel[®] Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant. Dies deutete darauf hin, dass die Präsenz von HMWHA die heilende Wirkung des Produkts verstärkte.

Sapna et al. (2011) bewerteten die Wirksamkeit von GengiGel[®] bei der Behandlung von plaquebedingter Gingivitis mit oder ohne Scaling bei topischer und intrasulkulärer Anwendung. Es wurde eine randomisierte Studie erstellt, in der insgesamt 112 Quadranten von 28 Patienten 6 Wochen lang behandelt wurden. Bei jedem Patienten wurden für alle vier Quadranten unterschiedliche Behandlungsmodalitäten verwendet: (Scaling; Scaling + topische Gelanwendung; topische Gelanwendung; topische + intrasulkuläre Gelanwendung). Die klinischen Parameter Plaque-Index (PI), Gingival-Index (GI) und Gingiva-Blutungsindex (GBI) wurden entsprechend der beobachteten absteigenden Reihenfolge reduziert: Scaling + topisches Gel, nur Scaling, Kombination aus topischer + intrasulkulärer Gelanwendung und topische Gelanwendung. Außerdem zeigten histologische an Biopsien der Gingivapapille durchgeführte Analysen in allen Gruppen eine Reduktion der entzündlichen Infiltrate. Beim Vergleich der Gruppen folgte die Reduktion der gleichen absteigenden Reihenfolge, wie sie bei den klinischen Parametern beobachtet wurde. Die Tatsache, dass die Reduktion der Zahnfleischentzündung bei jenen Patienten am höchsten war, die mit Scaling + topischem Gel behandelt wurden, belegt die entzündungshemmende Wirkung des HA-Gels, die die Scaling-Effekte verbesserte.

Jain und Kollegen (2013) bewerteten die Plaque-Index-, den Gingival-Index- und Papillen-Blutungsindex-Werte bei Patienten, die mit Full-Mouth-Scaling mit anschließender topischer Anwendung von GengiGel[®] behandelt wurden. In der Kontrollgruppe wurden die Patienten nur mit Scaling behandelt.

Die Werte wurden zu Beginn der Studie und dann 1, 2 und 4 Wochen nach der Therapie bewertet. In beiden Gruppen gab es eine bei den nachfolgenden Untersuchungen deutliche Reduktion des Plaque-Wertes, des Gingiva-Wertes und der papillären Blutungen. Der Unterschied im Plaque-Index-Wert zwischen den beiden Gruppen war nach 4 Wochen nicht signifikant. Der Unterschied in der Reduktion des Gingival-Index-Wertes und des Papillen-Blutungsindex-Wertes war jedoch bei der letzten Nachbeobachtung (4 Wochen) statistisch hoch signifikant, da die Symptome der Zahnfleischentzündung bei den mit GengiGel[®] behandelten Patienten am stärksten zurückgegangen waren. Obwohl die Studie mit einer relativ kleinen Probe (25 Patienten pro Gruppe) durchgeführt wurde, bestätigen ihre Ergebnisse, dass GengiGel[®] im Vergleich zu Scaling allein ein wirksames Mittel zur Behandlung von plaqueinduzierter Gingivitis als Ergänzung zu Scaling.

In einer longitudinalen, randomisierten, placebo-kontrollierten klinischen Studie bewerteten **Sahayata et al. (2014)** die klinische und mikrobiologische Wirksamkeit von GengiGel[®] bei 105 Patienten, die zu gleichen Teilen in drei Gruppen eingeteilt wurden (35 Patienten pro Gruppe): i) Negativkontrollgruppe (nur Scaling), ii) Placebo-Kontrollgruppe (nur Scaling + Placebo-Gel mit Gel-Hilfsstoffen) und iii) Testgruppe (Scaling + GengiGel[®]). Die klinischen Endpunkte (Plaque-Index (PI), Gingival-Index (GI) und Papillenblutungsindex (PBI)) wurden 1 Woche, 2 Wochen und 4 Wochen nach Beginn der Studie und die mikrobiologischen Parameter in Woche 4 nach Beginn der Studie bewertet. Eine Verbesserung bei allen klinischen Variablen wurde für alle Behandlungsmodalitäten beobachtet, was bestätigt, dass Scaling allein eine vorteilhafte Wirkung auf die Behandlung von Gingivitis hat. Allerdings verstärkte GengiGel[®] die klinische Verbesserung: es führte nach 1, 2 und 4 Wochen zu signifikant verbesserten Ergebnissen bei GI und PBI. Beim Vergleich der Placebo- und Negativkontrollgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bei den untersuchten klinischen Parametern. Bei den PI-Werten wurden keine Unterschiede zwischen den 3 Gruppen beobachtet. Was die mikrobiologische Untersuchung anbelangt, wurde bei allen drei Behandlungsmodalitäten eine Reduzierung der Anzahl der gramnegativen Bazillen und eine entsprechende Erhöhung der Anzahl positiver kokkoider Zellen festgestellt. Bei den mikrobiologischen Parametern wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen beobachtet. GengiGel[®] lieferte im Vergleich zu Scaling allein keine zusätzlichen Vorteile hinsichtlich der Bakterienreduktion, da in beiden Fällen eine ähnliche mikrobiologische Reduktion beobachtet wurde. Es führte jedoch zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Parameter.

Plauekontrolle

Rodrigues et al. (2010) bewerteten die Wirksamkeit der Mundspülung bei der Kontrolle des Plauewachstums bei gesunden Probanden. 45 Patienten wurden randomisiert auf der Grundlage des verwendeten Mundspülprodukts in drei Gruppen eingeteilt: i) Positivkontrollgruppe: Chlorhexidin-Mundspülung; ii) Testgruppe: GengiGel® Mundspülung;

iii) Negativkontrollgruppe: Mundspülung mit Wasser. Nach dem Scaling spülten die Freiwilligen 4 Tage lang zweimal täglich mit der Mundspülung. An Tag 5 wurden die PI- und GBI-Werte bewertet. Weder die Test- noch die Chlorhexidin-Produkte hatten einen Einfluss auf die Blutung (GBI-Werte). Im Vergleich zu den Wasserspülungsgruppen reduzierten beide Mundspülungen das Plauewachstum (PI-Werte) jedoch signifikant. Die Autoren bewerteten auch das In-vitro-Wachstum von 3 Stämmen von Parodontalbakterien - Porphyromonas gingivalis (Pg), Aggregatibacter actinomycetemcomitans (Aa) und Prevotella intermedia (Pi) - bei Präsenz der Mundspülung. Nach 2 Tagen hemmte Chlorhexidin das Wachstum aller Bakterienstämme signifikant. Die HA-Mundspülung hatte keinen Einfluss auf das Wachstum von Pg-Kolonien, doch zeigte moderate Auswirkungen auf die Reduktion des Aa- und Pi-Wachstums. Trotz der kurzen Nachbeobachtungszeit wiesen die Ergebnisse der Studie darauf hin, dass die GengiGel® Mundspülung verwendet werden kann, um das Plauewachstum in vivo zu hemmen. Weitere Studien mit einer größeren Anzahl von Teilnehmern wären hilfreich, um die klinischen Ergebnisse weiter zu untersuchen.

Management von Mundgeschwüren

In einer offenen prospektiven Studie bewerteten **Lee et al. (2008)** die Ergebnisse der topischen Behandlung mit GengiGel® Gel bei rezidivierenden Mundgeschwüren bei 33 Patienten, die 2 Wochen lang mit dem Produkt behandelt wurden. 16 der 33 Patienten hatten rezidivierende aphthöse Geschwüre (RAU) und 17 hatten Mundgeschwüre des Morbus Behçet (BD). Subjektive und objektive Ergebnisse wurden zu Beginn der Studie und 2 Wochen nach Beginn der Behandlung erfasst und die Veränderungen zwischen und innerhalb der Gruppen wurden miteinander verglichen. Die subjektiven Einschätzungen umfassten die durchschnittliche Anzahl der Ulzera, die Abheilungszeit der Ulzera und Schmerzen. Die objektiven Messungen umfassten die Anzahl und den Bereich der Geschwüre und die Entzündungszeichen (Schwellung, Rötung, lokale Hitze).

Im Hinblick auf die subjektiven Ergebnisse wurde bei 72,7 % der Patienten eine Reduktion bei der Anzahl der Geschwüre und der Abheilungszeit beobachtet und 75,8 % aller Patienten verzeichneten eine Verbesserung der VAS-Werte für Schmerzen. Die objektive Prüfung der Geschwüre zeigte eine Reduktion ihrer Anzahl bei 57,6% der Patienten und 78,8% wiesen eine Abnahme des Areal auf.

Beim Vergleich der beiden Patientengruppen wurden keine signifikanten Unterschiede der subjektiven und objektiven Parameter festgestellt, außer für Entzündungszeichen, die sich in der RAU-Gruppe, aber nicht in der BD-Gruppe statistisch signifikant verbessert hatten. Obwohl weitere Studien mit einer größeren Patientenkohorte wichtig wären, um diese Ergebnisse zu bestätigen, zeigt diese Studie, dass die Behandlung mit GengiGel® eine wirksame Therapie zur Behandlung von rezidivierenden Mundgeschwüren sein kann.

Management der Symptome milder Parodontitis bei schwangeren Frauen

Boychuk & Tovsta and Rozhko (2017) bewerteten die Wirksamkeit von GengiGel® bei der Prävention und lokalen Behandlung der generalisierten Parodontitis bei Schwangeren mit Eisenmangelanämie. Diese Zielpopulation wurde ausgewählt, weil schwangere Frauen mit hämatologischen Erkrankungen möglicherweise anfälliger für die Entwicklung von Parodontalerkrankungen sind. 40 schwangere Frauen (im Alter von 18-34 Jahren) im 2.-3. Trimester mit einer milden Form von generalisierter Parodontitis (Anfangsstadium) in Verbindung mit Eisenmangelanämie (IDA) erhielten eine Hygienebehandlung. Anschließend wurde ihnen 5 Tage lang zweimal täglich eine Mundspüllösung ("Octenisept") und 3 Wochen lang dreimal täglich die Anwendung von GengiGel® auf der Mundschleimhaut verordnet. Bei den Hauptterminen klagten die Patienten über Beschwerden, Schmerzen beim Zähneputzen, Zahnfleischbluten, Zahnfleischödem und Mundgeruch. Nach der Behandlung hatten sich die Parameter zur Beurteilung des Parodontalstatus (Greene und Vermilion Mundhygieneindex, Muhlemann-Blutungsindex, Größe der Parodontaltaschen, Ramfyord-Index) signifikant verbessert. Damit war die Behandlung mit GengiGel® nach Ansicht der Autoren hoch wirksam.

Eine Studie zu GENGIGEL® schmerzarmes Zahnen (2018)

Ricerfarma führte eine randomisierte, offene, multizentrische Parallelgruppenstudie mit Säuglingen durch, die unter Zahnungssymptomen litten. Diese wurden entweder mit GengiGel® Zahnen (27 Patienten) oder mit einem Gel behandelt, das ein Lokalanästhetikum enthielt (28 Patienten).

Die primären bei der klinischen Untersuchung von GengiGel® Zahnen bewerteten klinischen Endpunkte waren Veränderungen in Bezug auf Schmerzen, Schwellungen und Rötungen im Vergleich zur Baseline. Als sekundäre Endpunkte wurden Veränderungen der Schmerzen, Schwellungen, Rötungen, Schreien, Mundkrämpfe und Speichelfluss untersucht, die täglich von den Eltern der Testperson bewertet wurden. Der Speichelfluss wurde aus Sicherheitsgründen täglich von den Eltern beurteilt. Auch die Schlafqualität wurde täglich bewertet; die Eltern wurden gebeten, zu berichten, ob ihr Kind schlechter, wie üblich oder besser schlief. Die Tageswerte wurden ebenfalls untersucht, um die Dauer der Symptome zu beurteilen (d.h. die Zeit zwischen dem Beginn der Studie und dem Tag, an dem ein Symptom verschwand).

Die Verteilung der Probanden nach Schmerzen **Schmerzreduktion** (Schmerzintensität) unterschied sich an Tag 0 nicht nach Behandlungsgruppe. Sowohl in der GengiGel[®]-Zahnen-Gruppe als auch in der Betäubungsgel-Gruppe nahm die Anzahl der Probanden mit starken Schmerzen bei jeder Untersuchung ab. Am 7. Tag war der Anteil der Probanden ohne Schmerzen in der mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Gruppe höher als in der mit dem Betäubungsgel behandelten Gruppe (48,15% vs. 17,86%). Die Analyse der mittleren Veränderung des Schmerzscores zwischen Tag 0 und den folgenden Zeitpunkten ergab sowohl an Tag 3 ($p=0,0059$) als auch an Tag 7 ($p<0,0001$) signifikante Verbesserungen in der mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Gruppe, während die Verbesserung in der mit dem Betäubungsgel behandelten Gruppe erst an Tag 7 signifikant war ($p=0,0003$). Kalenderdaten bestätigten, dass die Schmerzerholung bei den mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Patienten schneller verlief. Tatsächlich war die Zeit bis zur Schmerzerholung zwischen beiden Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich (Log-Rank-Test $p=0,0007$), mit einer medianen Zeit von 9 Tagen bei den mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Probanden gegenüber einer medianen Zeit von 12 Tagen bei den mit dem Betäubungsgel behandelten Probanden.

Die Verteilung der Probanden nach Schwellungsscore **Schwellung** (Intensität der Schwellung) unterschied sich weder an Tag 0 noch an Tag 3 nach Behandlungsgruppe. Die Anzahl der Probanden mit starker Schwellung war an Tag 7 in der Betäubungsgel-Gruppe höher (35,71% vs. 7,41%) und der Anteil der Probanden ohne Schwellung war in der mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Gruppe höher als in der mit dem Betäubungsgel behandelten Gruppe (40,74% vs. 25,00%). Die Analyse der mittleren Veränderung des Schwellungswertes zwischen Tag 0 und Tag 7 ergab eine signifikante Verbesserung in beiden Behandlungsgruppen. Die Verbesserung war in der mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Gruppe größer ($p=0,0339$).

Die Verteilung der Testpersonen nach Rötungsscore **Rötung** (Intensität der Rötung) unterschied sich an Tag 0 nicht nach Behandlungsgruppe. Die Anzahl der Probanden mit intensiver Rötung nahm bei jeder Untersuchung in beiden Behandlungsgruppen ab, wobei der Rückgang in der GengiGel[®]-Zahnen-Gruppe schneller erfolgte als in der Betäubungsgel-Gruppe. Tatsächlich war am 7. Tag der Anteil der Probanden ohne Schwellung in der mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Gruppe wesentlich höher als in der mit dem Betäubungsgel behandelten Gruppe (81,48% vs. 21,43%). Die mittlere Score-Reduktion gegenüber der Baseline war sowohl nach 3 als auch nach 7 Tagen Behandlung in der mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Gruppe statistisch signifikant ($p=0,0005$ bzw. $p<0,0001$), während sie in der Vergleichsgruppe an Tag 7 signifikant war ($p=0,0034$). Der Unterschied zwischen den Behandlungen zeigte

sowohl an Tag 3 als auch an Tag 7 statistisch signifikante Werte zugunsten von GENGIGEL[®] Zahnen ($p=0,0446$ bzw. $p=0,0002$).

Die von den Eltern der Kinder durchgeführte Bewertung bestätigte die oben genannten Ergebnisse. Insbesondere am 7. Tag war der Anteil der schmerzfreen Probanden in der mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Gruppe höher als in der mit dem Betäubungsgel behandelten Gruppe (40,74% vs. 14,81%). Ebenso war der Anteil der Probanden ohne Schwellung und Rötung in der mit GENGIGEL[®] Zahnen behandelten Gruppe höher als in der mit dem Betäubungsgel behandelten Gruppe (keine Schwellung: 40,74% vs. 25,93%; keine Rötung: 70,37% vs. 22,22%). Auch der Anteil der Probanden, die nicht weinten, war in der mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Gruppe höher als in der mit dem Betäubungsgel behandelten Gruppe (70,37% vs. 48,15%). Die von den Eltern bewertete Intensität der Mundkrämpfe unterschied sich an keinem Tag signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Sekundäre Ergebnisse

Diese Daten belegen die Wirksamkeit von GengiGel[®] Zahnen beim Schutz der Schleimhaut während eines Zahndurchbruchs und bei der Reduzierung von Entzündungen, die durch exogene Noxen verursacht werden, die normalerweise in der Mundhöhle vorhanden sind. Diese Daten belegen auch eine rasche, signifikante Wirkung auf mit der Zahnung verbundene Beschwerden.

Insgesamt sorgte GengiGel[®] für eine wirksame Schmerzlinderung und reduzierte Zahnfleischentzündung. Nach nur 3 Tagen Behandlung und bei der Nachbeobachtung nach 7 Tagen waren Schmerzen, Schwellungen und Rötungen deutlich reduziert.

Während der klinischen Studie bekamen zwei Patienten, die zur Gruppe der Betäubungsgel-Patienten gehörten, aufgrund einer Grippe Fieber. Dies wurde nicht als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend betrachtet. Da ein NSAID verschrieben wurde, erfüllten die Kinder die Einschlusskriterien nicht mehr und wurden von der Studie ausgeschlossen. Beide Patienten erholten sich innerhalb von drei Tagen vollständig. Bei keinem der mit GengiGel[®] Zahnen behandelten Kinder traten Nebenwirkungen auf.

Insgesamt demonstrierte die allgemeine Verträglichkeitsbewertung des Prüfarztes eine gute Verträglichkeit für die meisten der mit beiden Mitteln behandelten Patienten. Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Eine allgemeine Bewertung der Verträglichkeit und Akzeptanz wurde auch subjektiv von vielen Eltern für GengiGel[®] Zahnen als sehr gut bewertet. Die Kinder schienen den Geschmack zu mögen und fragten wiederholt danach.

Das Betäubungsgel wiederum schien bei den Kindern nicht besonders beliebt zu sein; dies mag eher an der

induzierten Parästhesie liegen als an einem bestimmten Problem mit dem Geschmack.

Bemerkenswert ist, dass Mütter, die die aktuelle Wirkung von GengiGel[®] Zahnen mit der Wirkung des Betäubungsgels aus früheren Anwendungen vergleichen konnten, positive subjektive Meinungen äußerten.

Zahlreiche weitere Vorteile

GengiGel® ist ein Medizinprodukt, kein Arzneimittel:

- GengiGel® enthält keine Substanzen mit pharmakologischer, immunologischer oder metabolischer Wirkung
- Die Formulierung von GengiGel® ist vollkommen arzneimittelfrei
- Jeder Inhaltsstoff von GengiGel® erzielt seinen beabsichtigten Effekt allein durch eine physikalische oder mechanische Wirkung.



Längerer Arzneimittelkonsum zur Behandlung chronischer Erkrankungen kann gefährliche Langzeitnebenwirkungen haben. Das kann mit GengiGel® nicht passieren. **GengiGel® kann für einen langen Zeitraum ohne jegliche Nebenwirkungen verwendet werden.**



Immer mehr Menschen ziehen es vor, keine Medikamente zur Behandlung häufiger saisonaler Krankheiten zu verwenden, da sie pharmakologische Behandlungen in diesen Fällen für unnötig halten. Das kann mit GengiGel® nicht passieren. GengiGel® wird von Menschen geschätzt, die ein hohes Bewusstsein für den Arzneimittelkonsum bei häufig auftretenden leichten Erkrankungen haben.

Es ist patentgeschützt:

- Die Verwendung von Cholinalfoscerat in Kombination mit Hyaluronsäure mit hoher Molekülmasse zur Verbesserung der Mucoadhäsion wurde patentiert (siehe z. B. EU-Patent EP 2646036 und USA-Patent US 9050351).



Es enthält keine tierischen Nebenprodukte.

- Es ist veganfreundlich.



Es ist palmölfrei.

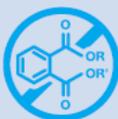
- Es ist umweltfreundlich.

Es enthält keine künstlichen Konservierungsstoffe wie Triclosan, Formaldehydspender, Parabene und Sodium Laureth Sulfat (SLS), keinen Alkohol, keine Laktose und keine Phthalate.

- Aufgrund seines gesunden, natürlichen Profils wird es von Menschen geschätzt, die sich um unsere gefährdete Umwelt sorgen.



Es ist außerdem 100% kosherkonform.



References

- Ballini A, Cantore S, Capodiferro S, Grassi FR. Esterified hyaluronic acid and autologous bone in the surgical correction of the infra-bone defects. *Int J Med Sci.* 2009;6(2):65-71.
- Bertl, K; Bruckmann, C; Isberg, PE; Klinge, B; Gottfredsen, K; Stavropoulos, A. Hyaluronan in non-surgical and surgical periodontal therapy: a systematic review. *Journal of clinical periodontology.* 2015; 42(3): 236-46.
- Bevilacqua L, Eriani J, Serroni I, Liani G, Borelli V, Castronovo G, Di Lenarda R. Effectiveness of adjunctive subgingival administration of amino acids and sodium hyaluronate gel on clinical and immunological parameters in the treatment of chronic periodontitis. *Ann Stomatol (Roma).* 2012 Apr;3(2):75-81.
- Briguglio F, Briguglio E, Briguglio R, Cafiero C, Isola G. Treatment of infrabony periodontal defects using a resorbable biopolymer of hyaluronic acid: a randomized clinical trial. *Quintessence Int.* 2013 Mar;44(3):231-40.
- Calcagno E, Barattini DF, Servetto R. A therapeutic approach to paediatric oral disorders. *Minerva Pediatrica Nov 2016* [Epub ahead of print].
- Casale M, Moffa A, Vella P, Sabatino L, Capuano F, Salvinelli B, Lopez MA, Carinci F, Salvinelli F. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2016;29(4):572-582.
- Chen WY, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen.* 1999 Mar-Apr;7(2):79-89.
- Edgar NR, Saleh D, Miller RA. Recurrent Aphthous Stomatitis: A Review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017 Mar;10(3):26-36.
- Engstrom PE, Shi XQ, Tronje G, Larsson A, Welander U, Frithiof L, Engstrom GN. The effect of hyaluronan on bone and soft tissue and immune response in wound healing. *J Periodontol.* 2001 Sep;72(9):1192-200.
- Ferreira MC, Dias-Pereira AC, Branco-de-Almeida LS, Martins CC, Paiva SM. Impact of periodontal disease on quality of life: a systematic review. *J Periodontal Res.* 2017;52(4):651-665.
- Gontiya, G; Galgali, SR. Effect of hyaluronan on periodontitis: A clinical and histological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2012; 16(2): 184-92.
- Hammad HM, Hammad MM, Abdelhadi IN, Khalifeh MS. Effects of topically applied agents on intra-oral wound healing in a rat model: a clinical and histomorphometric study. *Int J Dent Hyg.* 2011 Feb;9(1):9-16.
- Harvey JD. Periodontal Microbiology. *Dent Clin North Am.* 2017;61(2):253-269.
- Jentsch H, Pomowski R, Kundt G, Gocke R. Treatment of gingivitis with hyaluronan. *J Clin Periodontol.* 2003 Feb;30(2):159-64.
- Kavasi RM, Berdiaki A, Spyridaki I, Corsini E, Tsatsakis A, Tzanakakis G, Nikitovic D. HA metabolism in skin homeostasis and inflammatory disease. *Food Chem Toxicol.* 2017 Mar; 101:128-138.
- Kumar R, Srinivas M, Pai J, Suragimath G, Prasad K, Polepalle T. Efficacy of hyaluronic acid (hyaluronan) in root coverage procedures as an adjunct to coronally advanced flap in Millers Class I recession: A clinical study. *J Indian Soc Periodontol.* 2014 Nov-Dec;18(6):746-50
- Larsen T, Fiehn NE. Dental biofilm infections - an update. *APMIS.* 2017;125(4):376-384.
- Lee JH, Jung JY, Bang D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008 May;22(5):590-5.
- Massignan C, Cardoso M, Porporatti AL, Aydinov S, Canto Gde L, Mezzomo LA, Bolan M. Signs and Symptoms of Primary Tooth Eruption: A Metaanalysis. *Pediatrics.* 2016 Mar;137(3):e20153501.
- McIntyre GT, McIntyre GM. Teething troubles? *Br Dent J.* 2002 Mar 9;192(5):251-5.
- Mesa, FL; Aneiros, J; Cabrera, A; Bravo, M; Caballero, T; Revelles, F; del Moral, RG; O'Valle, F. Antiproliferative effect of topical hyaluronic acid gel. Study in gingival biopsies of patients with periodontal disease. *Histol Histopathol. O;* 17(3): 747-53.
- Mortazavi H, Safi Y, Baharvand M, Rahmani S. Diagnostic Features of Common Oral Ulcerative Lesions: An Updated Decision Tree. *Int J Dent.* 2016;2016:7278925.
- Nolan A, Badminton J, Maguire J, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2009 Mar;38(3):299-303.
- Nolan A, Baillie C, Badminton J, Rudralingham M, Seymour RA. The efficacy of topical hyaluronic acid in the management of recurrent aphthous ulceration. *J Oral Pathol Med* 2006; 35:461-465.
- Olczak-Kowalczyk, Turska-Szyba; Gozdowski et al. Longitudinal study of symptoms associated with Teething: Prevalence and mothers' practices. 2016. *Pediatrica Polska.* 91(6):533-540.
- Paiano HMA, Vizzotto D, de França Lopes CMC, de Quadros DE, Machado GB. Parents' perception towards the signs and symptoms of infant Teething. *RSBO.* 2013 Oct-Dec;10(4):Ca362-8
- Pilloni A, Annibali S, Dominici F, Di Paolo C, Papa M, Cassini MA, Polimeni A. Evaluation of the efficacy of an hyaluronic acid-based biogel on periodontal clinical parameters. A randomized controlled clinical pilot study. *Annali di Stomatologia* 2011; II (3-4): 3-9.
- Rajan, P; Baramappa, R; Rao, NM; Pavaluri, AK; P, I; Rahaman, SM. Hyaluronic Acid as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis. A randomized clinical trial. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(12): ZC11-4.
- Rajendra Santosh AB, Ogle OE, Williams D, Woodbine EF. Epidemiology of Oral and Maxillofacial Infections. *Dent Clin North Am.* 2017;61(2):217-233.
- Ranganath SP, Pai A. Is Optimal Management of Recurrent Aphthous Stomatitis Possible? A Reality Check. *J Clin Diagn Res.* 2016 Oct;10(10):ZE08-ZE13.
- Romeo U, Libotte F, Palaia G, Galanakis A, Gaimari G, Tenore G, Del Vecchio A, Polimeni A. Oral soft tissue wound healing after laser surgery with or without a pool of amino acids and sodium hyaluronate: a randomized clinical study. *Photomed Laser Surg.* 2014 Jan;32(1):10-6
- Rosu S, Montanaro F, Rosu A, Oancea R. A randomized, open-label, parallel-group multicentre study on the efficacy and tolerability of a nonmedicated, patented gel for the relief of teething symptoms in infants. *Italian Journal of Dental Medicine* 2017; July.
- Sapna N, Vandana KL. Evaluation of hyaluronan gel (GENGIGELR) as a topical applicant in the treatment of gingivitis. *J Investig Clin Dent.* 2011 Aug;2(3):162-70.
- Sculean A, Eliezer M, Imber JC, Pandis N, Teich S. Hyaluronic Acid as Adjunctive to Non-Surgical and Surgical Periodontal Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Oral Investig* . 2019 Sep;23(9):3423-3435. doi: 10.1007/s00784-019-03012-w. Epub 2019 Jul 23.
- Shaharudin A, Aziz Z. Effectiveness of hyaluronic acid and its derivatives on chronic wounds: a systematic review. *J Wound Care.* 2016 Oct 2;25(10):585-592.

Shetty RR, Burde KN, Guttal KS. The Efficacy of Topical Hyaluronic Acid 0.2% in the Management of Symptomatic Oral Lichen Planus. *J Clin Diagn Res.* 2016 Jan;10(1):ZC46-50.

Slebioda Z, Szponar E, Kowalska A. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology. *Postepy Dermatol Alergol.* 2013 Apr;30(2):96-102.

Tsang AKL. Teething, Teething pain and Teething remedies. *International Dentistry SA* 2010; 12(5):48-61.

Valachova K, Volpi N, Stern R, Soltes L. Hyaluronan in Medical Practice. *Curr Med Chem.* 2016;23(31):3607-3617.

Vanden Bogaerde L. Treatment of infrabony periodontal defects with esterified hyaluronic acid: clinical report of 19 consecutive lesions. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2009 Jun;29(3):315-23.

Voelker R. Safe Relief for Teething Symptoms. *JAMA.* 2016 Nov 15;316(19):1957.

Wilder RS, Bray KS. Improving periodontal outcomes: merging clinical and behavioral science. *Periodontol 2000.* 2016;71(1):65-81.

Xu, Y; Höfling, K; Fimmers, R; Frentzen, M; Jervøe-Storm, PM. Clinical and microbiological effects of topical subgingival application of hyaluronic acid gel adjunctive to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2004; 75(8): 1114-8.

References relating to Choline

Zeisel SH, da Costa KA. Choline: an essential nutrient for public health. *Nutr Rev.* 2009 Nov;67(11):615-23.

References relating to Bioadhesion

Khutoryanskiy VV. Advances in mucoadhesion and mucoadhesive polymers. *Macromol Biosci.* 2011 Jun 14;11(6):748-64.

References relating to GengiGel Professional

AS; Bains, VK; Gupta, V; Singh, GP; Patil, SS. Comparative analysis of hyaluronan gel and xanthan-based chlorhexidine gel, as adjunct to scaling and root planing with scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis: A preliminary study. *Contemp Clin Dent.* 2013; 4(1): 54-61.

Dubovina D, Mihailović B, Bukumirić Z, Vlahović Z, Miladinović M, Miković N, Lazić Z. The use of hyaluronic and aminocaproic acid in the treatment of alveolar osteitis. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(11): 1010–1015.

Eick S, Renatus A, Heinicke M, Pfister W, Stratul SI, Jentsch H. Hyaluronic Acid as an adjunct after scaling and root planing: a prospective randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2013 Jul;84(7):941-9.

Fawzy El-Sayed, KM; Dahaba, MA; Aboul-Ela, S; Darhous, MS. Local application of hyaluronan gel in conjunction with periodontal surgery: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2012; 16(4): 1229-36.

Koshal A, Bolt R, Galgut P. A comparison in postoperative healing of sites receiving non-surgical debridement augmented with and without a single application of hyaluronan 0.8% gel. *Dental Tribune.* 2007.

Gocmen G, Gonul O, Oktay NS, Yarat A, Goker K. The antioxidant and anti-inflammatory efficiency of hyaluronic acid after third molar extraction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015 Sep;43(7):1033-7.

Gupta, S; Kediege, SD; Gupta, A; Jain, K. Evaluation of GENGIGEL® Application in the Management of Furcation with Coronally Advanced Flap through Surgical Re-Entry-A Split Mouth Clinical Study. *J*

Clin Diagn Res. 2017; 11(1): ZC27-ZC32.

Johannsen A, Tellefsen M, Wikesjö U, Johannsen G. Local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis. *J Periodontol.* 2009 Sep;80(9):1493-7.

Polepalle, T; Srinivas, M; Swamy, N; Aluru, S; Chakrapani, S; Chowdary, BA. Local delivery of hyaluronan 0.8% as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A clinical and microbiological study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015; 19(1): 37-42.

Shah SA, Vijayakar HN, Rodrigues SV, Mehta CJ, Mitra DK, Shah RA. To compare the effect of the local delivery of hyaluronan as an adjunct to scaling and root planing versus scaling and root planing alone in the treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2016; 20:549-56

Sharma, V; Gupta, R; Dahiya, P; Kumar, M. Comparative evaluation of coenzyme Q10-based gel and 0.8% hyaluronic acid gel in treatment of chronic periodontitis. *J Indian Soc Periodontol.* 2016; 20(4): 374-380.

Yıldırım S, Ozener HO, Doğan B, Kuru B. Effect of Topically-Applied Hyaluronic-Acid on Pain and Palatal Epithelial Wound Healing: An Examiner-Blind, Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Periodontol.* 2017 Sep 15:1-14.

References relating to GengiGel Consumer

de Araújo Nobre M, Cintra N, Maló P. Peri-implant maintenance of immediate function implants: a pilot study comparing hyaluronic acid and chlorhexidine. *Int J Dent Hyg.* 2007;5(2):87-94.

Koray, M; Ofluoglu, D; Onal, EA; Ozgul, M; Ersev, H; Yaltirik, M; Tanyeri, H. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014; 43(11): 1399-403.

Jain Y. Clinical evaluation of 0.2% hyaluronic acid containing gel in the treatment of gingivitis. *Med J DY Patil Univ* 2013; 6:416-20.

Jentsch H, Pomowski R, Kundt, Gocke R. Treatment of Gingivitis with Hyaluronan. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 159–164.

Lee, JH; Jung, JY; Bang, D. The efficacy of topical 0.2% hyaluronic acid gel on recurrent oral ulcers: comparison between recurrent aphthous ulcers and the oral ulcers of Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008; 22(5): 590-5.

Mantovani S, Sala Tesciat A, Fossati B. Preliminary clinical evaluation of a hyaluronic acid-based product in oral disorders: double-blind trial. *Attualita Terapeutica Internazionale.* 1998; anno XVI.

Pagnacco A., Vangelisti R., Erra C., Poma A. Studio clinico in doppio cieco verso placebo di un nuovo gel gengivale a base di sodio ialuronato. *Attualita Terapeutica Internazionale,* 1997, anno XV 4: 1-7.

Pistorius, A; Martin, M; Willershausen, B; Rockmann, P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int.* 2005; 36(7-8): 531-8.

Rodrigues, SV; Acharya, AB; Bhadbhade, S; Thakur, SL. Hyaluronan-containing mouthwash as an adjunctive plaque-control agent. *Oral Health Prev Dent.* 2010; 8(4): 389-94.

Sahayata, VN; Bhavsar, NV; Brahmabhatt, NA. An evaluation of 0.2% hyaluronic acid gel (GENGIGELR) in the treatment of gingivitis: a clinical & microbiological study. *Oral Health Dent Manag.* 2014; 13(3): 779-85.

Vangelisti R., Pagnacco O., Erra C. Hyaluronic acid in the topical treatment of gingival inflammations: preliminary clinical trial. *Attualita Terapeutica Internazionale.* 1997; anno XV.

GengiGel®

Hyaluronsäure

www.gengigel.ch

Exklusiv vertrieben in der Schweiz von:

IBF-Next GmbH

www.ibf-next.com

Hersteller:

RICERFARMA S.R.L.

Via Egadi, 7 - 20144 Milano IT

www.ricerfarma.com

Made in EU