

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Unerwünschte Wirkungen polyacrylamid- und polyalkylimidhaltiger
injizierbarer Füllmaterialien:
Ergebnisse aus der Injectable Filler Safety - Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Eva-Marie Heursen

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. B. Rzany
 2. Priv.-Doz. Dr. med. Ö. Göktas
 3. Prof. Dr. med. habil. C. Raulin

Datum der Promotion: 25.10.2013

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG	6
1.1 INJIZIERBARE FÜLLMATERIALIEN - GRUNDLAGEN	7
1.1.1 Verwendungszwecke	7
1.1.2 Anwendungstechniken und Kontraindikationen	7
1.1.3 Medizinprodukte	8
1.1.4 Einteilung injizierbarer Füllmaterialien	9
1.2. PERMANENTE FÜLLMATERIALIEN	11
1.2.1 Arten von permanenten Füllmaterialien.....	11
1.2.2 Komplikationen.....	12
1.3 POLYACRYLAMIDHALTIGE FÜLLMATERIALIEN	13
1.3.1 Zusammensetzung des Materials	13
1.3.2 Hersteller und Vertreiber	13
1.4 POLYALKYLIMIDHALTIGE FÜLLMATERIALIEN.....	15
1.4.1 Zusammensetzung des Materials	16
1.4.2 Hersteller und Vertreiber	16
1.5 FRAGESTELLUNGEN	16
2 METHODEN	18
2.1 STUDIENDESIGN	18
2.1.1 Studienaufbau.....	18
2.1.2 Studiendauer und zeitlicher Ablauf.....	18
2.1.3 Studienpopulation.....	19
2.1.4 Falldefinition	19
2.1.5 Einschlusskriterien	20
2.1.6 Ausschlusskriterien.....	20
2.1.7 Kriterien zur Definition des verursachenden Füllmaterials	21
2.2 GENEHMIGUNG DURCH DIE ETHIKKOMMISSION	21
2.3 DATENERFASSUNG	22
2.3.1 Kontaktaufnahme mit den meldenden Ärzte und Patienten	22
2.3.2 Fallerfassung.....	23
2.3.3 Antwortfax	24
2.3.4 Meldefax.....	24
2.3.5 Fragebogen.....	25
2.4 RÜCKMELDUNG UND INFORMATION ÜBER DIE STUDIE.....	28
2.4.1 Rückmeldung an die Ärzte	28
2.4.2 Rückmeldung an das BfArM	28
2.4.3 Internetportal.....	28
2.5 DOKUMENTATION UND DATENSCHUTZ	28
2.6 STATISTISCHE ANALYSE	29
2.6.1 Verwendete Software	29
2.6.2 Ausgewertete Daten.....	30
2.6.3 Statistische Methoden.....	30
3 ERGEBNISSE	32
3.1 ERGEBNISSE DER LETZTEN FACHARZTKONTAKTIERUNG	32
3.2 PATIENTEN	33
3.2.1 Anzahl eingeschlossener Patienten.....	33
3.2.2 Aufnahmemodus und Fotodokumentation.....	34
3.2.3 Melder und Behandler	35
3.2.4 Kombinationspatienten.....	37
3.3 WEITERE DATENANALYSEN	41
3.3.1 Alter und Geschlecht	41
3.3.2 Anzahl der Behandlungen.....	42
3.3.3 Anzahl der behandelten und reagierenden Areale.....	43
3.3.4 Unerwünschte Wirkungen.....	45

3.3.5 Zeitlicher Abstand zwischen der letzten Behandlung und dem erstmaligen Auftreten von unerwünschten Wirkungen	47
3.3.6 Dauer der unerwünschten Wirkungen	50
3.3.7 Bisherige Therapie und Therapieergebnisse	51
3.3.8 Risikofaktoren.....	53
4 DISKUSSION	58
4.1 METHODEN	58
4.1.1 Studiendesign.....	58
4.1.2 Datenerfassung.....	58
4.2 ERGEBNISSE	59
4.2.1 Kontaktaufnahme mit den Fachärzten.....	59
4.2.2 Melder und Behandler.....	59
4.2.3 Behandelte und reagierende Areale	60
4.2.4 Wiederholte Behandlungen.....	61
4.2.5 Art der unerwünschten Wirkung	61
4.2.6 Zeitliche Abstände und Dauer der unerwünschten Reaktionen	69
4.2.7 Immunologie der unerwünschten Reaktionen	69
4.2.8 Therapie und Therapieergebnisse	70
4.2.9 Risikofaktoren.....	72
4.2.10 Risiko bezogen auf die Verkaufszahlen.....	74
5 ZUSAMMENFASSUNG	76
6 LITERATURVERZEICHNIS	78
7 TABELLENVERZEICHNIS	81
8 GRAPHIK	82
9 ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	83
10 DANKSAGUNG.....	84
11 LEBENS LAUF	85

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CE	Communauté Européenne
CRF	Case Report Form
dEBM	Division of Evidence Based Medicine
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
Fup	Follow-up
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HDE	Humanitarian Device Exemption
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
IFS	Injectable Filler Safety
k.A.	keine Angaben
MKG	Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie
Mo.	Monate
MPG	Medizinprodukte-Gesetz
N	Anzahl
n.a.	nicht anwendbar
PAAG	Polyacrylamid-Gel
PAIG	Polyalkylimid-Gel
PASW	Predictive Analytics Software
SAS	Statistical Analysis System
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Product and Service Solutions

1 Einleitung

In der ästhetischen Medizin werden beständig neue Methoden entwickelt, um kosmetisch störende Unebenheiten des Gesichts, angeboren oder erworben, zu mildern oder ganz zu korrigieren. Seit über einem Jahrzehnt werden dabei immer häufiger injizierbare Füllmaterialien eingesetzt [1]. Dies sind zumeist gelartige Präparate verschiedener Stoffklassen, die mittels Spritze unter die Haut gebracht und dort deponiert werden. So können in verschiedenen Arealen der Gesichtshaut Substanzverluste wie Falten, Narben oder andere Gewebeschäden mit dem Volumen eines injizierbaren Füllmaterials ausgeglichen werden [1, 2].

Der Markt für injizierbare Füllmaterialien wächst und die Übersichtlichkeit über die Hersteller und Vertreiber, sowie die Vor- und Nachteile der verschiedenen Materialien nimmt ab. Allein in Europa kommt im Durchschnitt alle drei Monate ein neues injizierbares Füllmaterial auf den Markt [3]. Die Zulassung wird in Deutschland über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geregelt. Dafür wird eine Zertifizierung durch die Europäische Kommission (CE-Zertifikat, von „Communauté Européenne“) verlangt. Da es sich bei den injizierbaren Füllmaterialien um Medizinprodukte handelt, bedarf es zu deren Erwerb lediglich eines Konformitätsbewertungsverfahrens unabhängiger Prüfstellen [4]. Klinische Studien sind daher insgesamt rar [5]. Hinzu kommt, dass die Behandlung mit injizierbaren Füllmaterialien in vielen Ländern keiner besonderen medizinischen Ausbildung bedarf und sogar in nicht-medizinischen Einrichtungen wie Kosmetikstudios Unterspritzungen durchgeführt werden [6].

Da es immer wieder zu ernsten Komplikationen nach der Behandlung mit injizierbaren Füllmaterialien kommt, die oft verzögert auftreten, und deren Zahl und Ausprägung in klinischen Studien schwer abschätzbar sind, wurde 2003 in der Hautklinik der Charité in Berlin ein Register zur Erfassung von unerwünschten Wirkungen als Reaktionen auf die Injektion mit dermalen Füllmaterialien aufgebaut [6]. In dieser so genannten IFS-Studie (Injectable-Filler-Safety-Studie) wurden betroffene Patienten mittels standardisierten

Einleitung

Fragebögen konsultiert. Die aufgetretenen Komplikationen, sowie mögliche Zusammenhänge mit Allergien, Vorerkrankungen und ähnlichem wurden erfasst, wobei der Fokus dabei auf subakuten und verzögerten unerwünschten Reaktionen lag.

Im Laufe der Datenerfassung wurde offensichtlich, dass bei der großen Mehrheit differenter Füllmaterialien Komplikationen auftreten können. Schwerpunkt dieser Arbeit sind die unerwünschten Reaktionen auf zwei permanente Füllmaterialien, bestehend aus Wasser quervernetzt mit Polyacrylamiden (PAAG) oder Polyalkylimiden (PAIG).

1.1 Injizierbare Füllmaterialien - Grundlagen

1.1.1 Verwendungszwecke

Injizierbare Füllmaterialien können für die Behandlung von Volumenverlusten im subkutanen Gewebe eingesetzt werden, beispielsweise für das Auffüllen eingezogener Narben [6]. Auch die Behandlung der HAART-assoziierten (hochaktiven antiretroviralen Therapie) Lipotrophie bei HIV-Patienten zählt zu den Indikationen. Ansatzpunkt ist hierbei der Ausgleich des Baufettverlustes im Wangenbereich [7, 8]. Außerdem existiert ein großer Markt für Faltenbehandlung in der ästhetischen Medizin.

Generell werden injizierbare Füllmaterialien in vielen Arealen des Gesichts eingesetzt, wie beispielsweise Nasolabial- und Mentolabialfalten, Lippen, Glabella oder im Bereich des Auges [1].

1.1.2 Anwendungstechniken und Kontraindikationen

Je nach Art des Füllmaterials werden unterschiedliche Injektionstechniken empfohlen. Während temporäre Präparate intradermal gespritzt werden können, sollten permanente Präparate zur Vermeidung chronischer Entzündungsreaktionen in den Übergangsbereich von der Dermis zum subkutanen Fettgewebe appliziert werden [1, 2, 5]. Die ausschließliche Injektion in das subkutane Fettgewebe birgt die Gefahr, dass ein Augmentationseffekt

Einleitung

ausbleibt oder das Füllmaterial seine Lage verändert und in umgebende Strukturen migriert [1, 3, 5].

Kontraindikationen für alle dermalen Füllmaterialien bestehen laut der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für Patienten mit bekannter Unverträglichkeit des verwendeten Präparats, bekannter schwerer Allergie oder anaphylaktischen Reaktionen in der Vergangenheit sowie für Patienten mit Blutungsneigung. Eine relative Kontraindikation liegt vor für Patienten mit Herpes Simplex Typ 1-Infektionen oder Neigung zu Narbenkeloidbildung oder Hyperpigmentierung bei Abheilungsprozessen [9].

1.1.3 Medizinprodukte

Injizierbare Füllmaterialien sind keine Arzneimittel, sondern Medizinprodukte. Ihre Zulassung sowie der Gebrauch fallen deshalb unter das Medizinproduktegesetz (MPG)[4].

„Medizinprodukte sind alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände einschließlich der für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zwecke

- a) der Erkennung, Verhütung, Überwachung, Behandlung oder Linderung von Krankheiten,
- b) der Erkennung, Überwachung, Behandlung, Linderung oder Kompensierung von Verletzungen oder Behinderungen,
- c) der Untersuchung, der Ersetzung oder der Veränderung des anatomischen Aufbaus oder eines physiologischen Vorgangs oder
- d) der Empfängnisregelung

zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel

Einleitung

noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann“ (MPG § 3, Begriffsbestimmungen) [4].

Dazu gehören beispielsweise chirurgisches Nahtmaterial, Herzschrittmacher, Verbandsstoffe oder auch injizierbare Füllmaterialien. Medizinprodukte benötigen eine CE-Kennzeichnung („CE“ von „Communauté Européenne“) und müssen je nach Risikostufe (1-4) ein Konformitätsbewertungsverfahren durchlaufen, in dem sie auf einige so genannte grundlegende Anforderungen (93/42/EWG, Anhang 2), die den „Schutz von Patienten, Anwendern und dritten“ gewährleisten, geprüft werden.

Injizierbare Füllmaterialien gehören der Risikoklasse 2b (hohes Risiko) oder 3 (sehr hohes Risiko) an, da sie Implantate mit mittlerer bis hoher Verweildauer sind. Das Konformitätsbewertungsverfahren zu dieser Risikostufe sieht eine Prüfung durch unabhängige Prüf- und Zertifizierungsstellen vor. Ihnen muss der Hersteller eine umfassende technische Dokumentation vorweisen und ein Qualitätssicherungssystem einrichten. Im Gegensatz zum langwierigen Zulassungsverfahren von Arzneimitteln, muss der Hersteller jedoch nicht zwingend eigene klinische Studien durchführen. Wahlweise reicht auch eine ausführliche Literaturanalyse zu dem Thema um die Zertifizierung zu erlangen [4].

1.1.4 Einteilung injizierbarer Füllmaterialien

Es werden zwei Gruppen hinsichtlich der Verweildauer des Füllmaterials im menschlichen Gewebe unterschieden: resorbierbare (temporäre) sowie nicht-resorbierbare (permanente) Füllmaterialien. Die Resorbierbarkeit ergibt sich aus der Zusammensetzung der Präparate. Temporäre Füllmaterialien bestehen aus körpereigenen Stoffen wie Kollagen (z.B. Zyderm®, Evolence®) oder Hyaluronsäure (z.B. Restylane®, Perlane®, Juvederm®). Diese können wiederum autologer, homologer oder xenologer Herkunft sein. Ihre Resorbierbarkeit erfordert wiederholte Behandlungen, meist im Abstand von einigen Monaten, zur Erhaltung des Augmentationseffektes [1, 2, 5]. Die Kreuzvernetzung temporärer Füllmaterialien mit anderen abbaubaren Substanzen wie beispielsweise Dextranen soll den Resorptionsvorgang verzögern (Tabelle 1).

Einleitung

Klasse	Herkunft	Material	Handelsnamen
Autolog	human (eigen) (Fibroblastenkultur)	Kollagen	Isolagen [®] , Autologen [®]
Xenolog	Bovin	Kollagen	Zyplast [®] , Zyderm [®]
	Porcin	Kollagen	Evotence [®]
	Avian	Hyaluronsäure	Hylaform [®]
	Bakteriell	Hyaluronsäure	Restylane [®] , Perlane [®] , Juvederm [®] , Matridur [®] , Belotero [®] , Rofilan [®] , Teosyal [®]
	Bakteriell	Hyaluronsäure + Dextran	Reviderm [®] , Matridex [®] , Hylan Dex [®]
Homolog	human (fremd)	Kollagen	Cymetra [®] , Dermalogen [®] , Alloderm [®]
	human (Fibroblastenkultur)	Kollagen	CosmoDerm [®] , CosmoPlast [®]

Tabelle 1: Temporäre Füllmaterialien, Übersicht 1

(n.b.: Nur noch ein Teil der Präparate ist auf dem Markt erhältlich.)

Andere temporäre Füllmaterialien bestehen aus einer resorbierbaren Trägersubstanz wie Wasser oder Methylcellulose und langsam resorbierbaren Partikeln wie z.B. Kalziumphosphaten, welche im Gewebe die Proliferation von Fibroblasten anregen und durch die Bildung von Bindegewebe den Augmentationseffekt erzielen sollen [5]. Beispiele sind: New Fill/Sculptra[®], Radiesse[®], Reviderm intra[®] und Matridex[®] (Tabelle 2).

Klasse	Herkunft	Material	Handelsnamen (Auswahl)
Synthetisch	nicht tierisch	Kalziumhydroxylapatit	Radiesse [®]
Synthetisch	nicht tierisch	Poly-L-Milchsäure	NewFill [®] , Sculptra [®]

Tabelle 2: Temporäre Füllmaterialien, Übersicht 2

Und letztlich gibt es die Gruppe der permanenten Füllmaterialien, welche nicht oder nur sehr langsam abgebaut werden.

1.2. Permanente Füllmaterialien

Im Gegensatz zu den temporären körperähnlichen Stoffen und Stoffgemischen bestehen permanente Füllmaterialien aus körperfremden nicht-resorbierbaren Präparaten, welche in der Haut verweilen und je nach Oberflächenbeschaffenheit zur Bildung einer fibrösen Kapsel führen [1, 10] (Tabelle 3).

Klasse	Material	Handelsnamen (Auswahl)
Synthetisch	Polyacrylamid	Evolution [®] , Aquamid [®] , Outline [®]
Synthetisch	Silikon	Silikon 1000 [®] , Bioplastique [®] , Silicex [®]
Synthetisch	Polyethylmetacrylate	Artecoll [®] , Aphrodite Gold [®] , Artefill [®]
Synthetisch	Hydroxyethylmetacrylate und Ethylmetacrylate	Dermalive [®]
Synthetisch	Polyalkylimid	Bio-Alcamid [®]

Tabelle 3: Permanente Füllmaterialien

(n.b. nur noch ein Teil der Präparate ist auf dem Markt erhältlich)

1.2.1 Arten von permanenten Füllmaterialien

Permanente Füllmaterialien bestehen aus anorganischen, synthetisch hergestellten Materialien. Dazu gehören Polymethylmetakrylat (Artecoll[®], Aphrodite Gold[®], Artefill[®], Metacrill[®], Bioplasty[®] und Precise[®]), Hydroxyethylmethacrylat und Ethylmethacrylat mit Hyaluronsäure (Dermalive[®]), Silikon-Gele (Silikon 1000[®], Silskin[®]), Polyacrylamid (Aquamid[®], Interfall[®], Formacryl[®], Argiform[®], Amazing Gel[®], Outline[®] und Evolution[®]) und Polyalkylimid (Bio-Alcamid[®]) [3, 11].

Bei gleicher permanenter Verweildauer im Gewebe unterscheiden sich die Präparate in der Reaktion mit dem umliegenden Gewebe. Polymethylmethakrylat besteht aus feinen nicht-resorbierbaren Mikropartikeln und enthält als Trägersubstanz bovines Kollagen, um die Injizierfähigkeit des Produktes zu verbessern. Im Gewebe werden die Kollagenanteile abgebaut und durch fibrotisches Gewebe ersetzt. Der Augmentationseffekt besteht aus der Fremdkörperreaktion mit den Mikropartikeln [12, 13].

Einleitung

Ähnliche Eigenschaften werden den Dermalive[®]-Präparaten nachgesagt, die aus einer Quervernetzung von Hyaluronsäure und Hydroxyethylmethacrylat sowie Ethylmethacrylat bestehen.

Silikonöle gehören zu den ältesten permanenten Füllmaterialien. Sie werden in Form von feinen Mikrotropfen injiziert. Obwohl sie von der FDA (Food and Drug Administration) nur noch für die Behandlung von Netzhautablösungen zugelassen sind, ist die Off-Label-Anwendung weiterhin weit verbreitet [5, 14].

Sowohl Polyacrylamid-Gele (PAAG) als auch Polyalkylimid-Gele (PAIG) bestehen aus einer Quervernetzung von sterilem Wasser mit einem Polymer [12, 15]. Das injizierte Material wird durch Fibroblasten von einer feinen Kapsel umgeben [1, 10, 15-17]. Die Größe der Moleküle soll die Migration des Gels in das umliegende Gewebe verhindern [15, 18]. Das Entfernen des Gels scheint aufgrund der Abkapselung auch nach Jahren noch möglich zu sein [17-20].

1.2.2 Komplikationen

Unerwünschte Wirkungen als Reaktion auf ein injiziertes Füllmaterial können in akuter oder verzögerter Form auftreten. Bei akuten Reaktionen handelt es sich in den meisten Fällen um Rötungen, Schwellungen, Schmerzen oder Hämatome an der Einstichstelle, die durch die Behandlung verursacht sind und nur kurze Zeit andauern [3, 6, 21]. In der Regel sind keine besonderen Therapiemaßnahmen erforderlich [21]. Jedes dieser Symptome kann allerdings chronifizieren und so beispielsweise zu persistierenden Verfärbungen oder chronischem Schmerz führen. Verzögerte unerwünschte Wirkungen dagegen treten erst später auf. Die Latenzzeit zwischen Behandlung und dem Auftreten der verzögerten Wirkung kann dabei Monate bis Jahre betragen. Häufig beobachtete verzögerte Reaktionen, vor allem auf permanente Füllmaterialien, sind Granulome vom Fremdkörpertyp oder bakterielle Infektionen schon vor längerer Zeit injizierter Präparate [3, 5, 6, 22].

1.3 Polyacrylamidhaltige Füllmaterialien

Polyacrylamid-Gele werden für die Augmentation von Gewebsverlusten verwendet, einschließlich Brustrekonstruktionen, Penisvergrößerungen und posttraumatischen Gesichtsrekonstruktionen. Seit mehr als zwanzig Jahren wird es in China und Russland zudem für die Faltenbehandlung verwendet [23]. In Japan wird das Gel auch zur Auffüllung flacher Nasenrücken eingesetzt [22, 24]. Seine Vermarktung findet unter verschiedenen Handelsnamen wie Royamid[®], Polyacrylamid Hydrogel[®], Interfall[®], Formacryl[®], Bioformacryl[®], Argiform[®] oder Amazing Gel[®] statt [18]. Seit März 2001 sind polyacrylamidhaltige Füllmaterialien wie das Aquamid[®] auch auf dem europäischen Markt zugelassen [12, 18, 25].

1.3.1 Zusammensetzung des Materials

Polyacrylamid wird seit Jahrzehnten für die medizinische Forschung (z.B. zur Elektrophorese von Eiweißen), für die Aufbereitung von Trinkwasser als Flockungshilfsmittel und auch für die Herstellung von weichen Kontaktlinsen verwendet. In den letzten Jahren wurde und wird nach wie vor Polyacrylamid quervernetzt mit Wasser als Gel in der plastischen Chirurgie und in der ästhetischen Medizin eingesetzt [13].

Es besteht zu 2,5 Prozent aus Polyacrylamid-Polymeren und zu 97,5 Prozent aus nonkonvalent gebundenem sterilem Wasser [1, 10, 26]. Die Polymerisierung von Acrylamid erfolgt mit Hilfe von Katalysatoren wie z.B. Tetramethyldiamin und Radikalen wie Ammoniumpersulfat in einer Kettenreaktion. Polyacrylamid wird von Wasser angequollen und erhöht die Viskosität verdünnter wässriger Lösungen. So verleiht die Zugabe geringer Mengen Polyacrylamid mit hoher Molmasse Wasser eine gelartige Konsistenz. Acrylamid ist in der unpolymerisierten ionisierten Form ein Nervengift, in der polymerisierten Form ist es jedoch atoxisch [27].

1.3.2 Hersteller und Vertreiber

Polyacrylamid-Gele werden von verschiedenen Herstellern und mit unterschiedlichen Produktnamen auf dem europäischen Markt angeboten [1, 7]. Die bei den Patienten der

Einleitung

vorliegenden Arbeit verwendeten polyacrylamidhaltigen Füllmaterialien waren Aquamid[®], Outline[®] und Evolution[®]. Obwohl es sich bei allen drei Präparaten um Polyacrylamid-Gele handelt, werden sie von den Herstellern als unterschiedlich hinsichtlich ihrer Wirkweisen und Zusammensetzungen beschrieben und angepriesen. Der folgende Abschnitt soll einen kurzen Eindruck über die Vermarktungsstrategien der Hersteller bieten.

Das bekannteste und in der Literatur am häufigsten beschriebene Produkt ist das Aquamid[®] [18, 22]. 2001 wurde es durch die Europäische Medizinproduktrichtlinie 93/42/EEC zertifiziert [2]. Aquamid[®] wird seit 2000 in Dänemark von der Firma Ferrosan A/S (Ferrosan A/S, Soeborg, Dänemark) hergestellt und von Contura (Contura, Soeborg, Dänemark), einer Tochterfirma, vermarktet [2, 15]. 2002 verkaufte Ferrosan das Tochterunternehmen. Seitdem wird Aquamid[®] von der Firma Contura allein vermarktet. Contura behauptet, Aquamid[®] sei zu 100% biokompatibel und Fremdkörperreaktionen mit Komplikationen seien nahezu ausgeschlossen. Darüber hinaus sei die unerwünschte Verteilung des Gels im Gewebe (Migration, wie sie bei Silikon bekannt ist) aufgrund seiner Molekülgröße nicht zu erwarten. Der Füllungseffekt beruhe einzig auf dem injizierten Volumen des Gels, welches nicht aus Mikropartikeln bestehe und sich daher gleichmäßig im Gewebe verteile [2, 28].

Outline[®] und Evolution[®] dagegen werden von den Herstellern als „lang anhaltende temporäre“ Füllmaterialien angepriesen, obwohl sie ebenfalls aus einem Polyacrylamid-Gel bestehen. Laut Vertreiber verweilen die Produkte etwa ein bis fünf Jahre in der Haut, würden jedoch nach und nach enzymatisch abgebaut. Die französische Firma ProCytech SA aus Bordeaux (Procytech, Scientific research centres and laboratories; Bordeaux Montesquieu, Frankreich) stellt Evolution[®] und Outline[®] her, welches in drei verschiedenen Formen angeboten wird. Outline fine[®] verweile, laut Hersteller, etwa ein Jahr in der Haut und werde für feine Falten wie Krähenfüße, Stirnfalten und Wangenfalten verwendet. Outline Original[®] halte dagegen zwei Jahre Resorptionsvorgängen stand und sei für tiefere Falten wie Nasolabialfalten vorgesehen. Outline Ultra[®] schließlich persistiere bis zu drei Jahre im Gewebe und werde für stärkere Falten eingesetzt. Der Hersteller behauptet, Outline[®] binde aufgrund seiner leicht positiven Ladung negativ geladene Pro-Kollagenmoleküle, wodurch sich neues kollagenes Bindegewebe bilde. Evolution[®] dagegen bestehe aus so genanntem Poly(acrylamid-co-DADMA), einer kopolymeren Verbindung aus Acrylamiden und

Einleitung

Diallyldimethylammoniumchlorid und mikroskopischen porigen Bereichen [29]. Während Outline® nur das Grundgerüst für die Neubildung von kollagenem Bindegewebe bilde, liefere Evolution® auch gleich die nötige Grundmasse. Die Pro-Kollagenmoleküle würden in die Poren des Materials eindringen und sich dort im Gewebe verankern. Evolution® sei als Füllmaterial für tiefe Nasolabialfalten vorgesehen [30].

1.4 Polyalkylimidhaltige Füllmaterialien

Das transparente Polyalkylimid-Gel Bio-Alcamid® (PAIG) wurde von der Firma Polymekon (Polymekon Brindisi – Italien) für die plastische Chirurgie entwickelt [31]. Es wird als atoxisch, nicht-allergen und leicht applizierbar beschrieben [8, 32, 33].

Bio-Alcamid® kann im Gegensatz zu anderen permanenten Füllmaterialien in großen Mengen (bis zu 500 ml sind beschrieben) appliziert werden [7, 8, 32]. Es wird unter anderem für die Behandlung der Lipoatrophie bei HIV-Patienten sowie bei Patienten mit traumatischen oder operationsbedingten Volumendefekten im Gesicht verwendet [34-36].

Aber auch der Einsatz in anderen Areale mit größerem Volumenbedarf ist beschrieben [7, 8, 32]. Zu nennen sind hier beispielsweise das Auffüllen eines Pectus excavatum, die Verwendung des Gels als Gluteal-Implantat oder der Ausgleich irregulärer Areale nach Fettabsaugung und das Auffüllen muskulärer Defekte nach Traumata. Gleichzeitig können auch kleinere Volumina für die Faltenbehandlung verwendet werden.

Ähnlich dem PAAG integriert sich das Gel nicht in das umliegende Gewebe. Vielmehr bildet sich eine ca. 0,2 mm dicke fibröse Kapsel um das injizierte Material aus, wodurch es leichter im Ganzen zu entfernen ist [20, 32, 37, 38]. Dazu wird mit einer dünnern Nadel die feine Kapsel punktiert und das Gel aspiriert [39]. Daher und aufgrund der großen möglichen Injektionsvolumina sprechen Autoren auch von einer „injizierbaren Endoprothese“ [32, 37, 39, 40].

Einleitung

1.4.1 Zusammensetzung des Materials

Bio-Alcamid[®] ist ein nicht-resorbierbares farbloses gelartiges polymerisiertes Material, das zu 96-97% aus sterilem Wasser und zu 3-4% aus einer Alkylimid-Amid-Gruppe besteht [7, 8, 33, 41]. Die Amidgruppe unterscheidet sich von der Imid-Gruppe in Form und Struktur. Während die Amidgruppe durch eine Carbonyl-Amid-Verbindung geformt wird (CONH₂), besteht die Imidgruppe aus einer sekundär-verknüpften Amid-Gruppe, die mit zwei Carbonyl-Gruppen verbunden ist (R-CO-NH-CO-R). Diese Zusammensetzung ist verantwortlich für die chemische Stabilität des Polymers, auch bezüglich basischen und sauren hydrolytischen Einflüssen, und für die Resistenz gegenüber Wasser [39]. Es hat einen pH-Wert von 7 [39]. Seine Konsistenz ist der des Fettgewebes sehr ähnlich, wodurch es im optimalen Fall beim Betasten der Haut nicht von dem umliegenden Gewebe zu unterscheiden ist [33, 41]. Es kann allerdings in der Sonographie detektiert werden, in der es sich als echoarmes wasserähnliches Gebilde mit korpuskulären Anteilen und einer fibrösen Kapsel abzeichnet [32, 42].

1.4.2 Hersteller und Vertreiber

Bio-Alcamid[®] wurde von der italienischen Forschungsfirma Polymekon entwickelt und 2001 von der EU (Europäische Union) zertifiziert [31, 32]. In der EU ist Bio-Alcamid[®] als Medizinprodukt der Klasse II-b (siehe 1.3.1) klassifiziert, das speziell zur dauerhaften Korrektur von Schönheitsfehlern und angeborenen und erworbenen Gewebsdefekten entwickelt wurde. Die nordamerikanische Zulassungsbehörde FDA hat für die Anwendung von Bio-Alcamid[®] aus humanitären Gründen eine Ausnahmegenehmigung (Humanitarian Device Exemption - HDE) zur Behandlung der HAART-assoziierten Lipoatrophie erteilt [37].

1.5 Fragestellungen

Wie bereits oben erwähnt, wurden im Laufe der IFS-Studie unerwünschte Reaktionen auf beide beschriebenen permanenten Füllmaterialien beobachtet und dokumentiert.

Die vorliegende Arbeit untersucht die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen auf folgende Fragestellungen hin:

Einleitung

- Welcher Art sind die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen?
- Wie sind die Latenzzeiten und Dauer der unerwünschten Wirkungen?
- Zeichnen sich Tendenzen hinsichtlich möglicher Risikofaktoren ab?
- Gibt es Unterschiede und/oder Gemeinsamkeiten zwischen beiden beschriebenen permanenten Füllmaterialien?
- Wie sind die beobachteten unerwünschten Reaktionen auf beide Materialien im Zusammenhang mit den in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen zu bewerten?
- Welche Therapieansätze gibt es und zeichnen sich Vor- bzw. Nachteile der unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten ab?
- Welche Pathophysiologie könnte Grundlage des Auftretens der unerwünschten Wirkungen sein?

2 Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studienaufbau

Das Ziel der IFS-Studie ist die Erstellung eines Fallregisters, in dem unerwünschte Reaktionen auf verschiedenste Füllmaterialien im Gesichtsbereich erfasst werden. Mittels eines standardisierten Fragebogens wurden in dem für die vorliegende Arbeit beschriebenen Zeitraum (siehe 2.1.2) hauptsächlich Patienten aus Berlin und Brandenburg (populationsbezogener Teil der Studie), aber wenn möglich auch aus ganz Deutschland sowie dem gesamten EU-Gebiet (nicht-populationsbezogener Teil der Studie) konsultiert und die Ergebnisse in einer Datenbank zusammengetragen.

2.1.2 Studiendauer und zeitlicher Ablauf

Die IFS-Studie begann am 01.04.2003 und wird seitdem als fortlaufendes Projekt durchgeführt. Die für die vorliegende Arbeit erhobenen Daten stammen aus einem Zeitraum von Anfang April

2003 bis Ende März 2011. Da von Beginn an die unerwünschten Reaktionen auch retrospektiv dokumentiert wurden, handelt es sich um einen breiteren Dokumentationszeitraum von 19 Jahren. Die erste dokumentierte Unverträglichkeitsreaktion trat im April 1992 auf. Dieser lange Zeitraum ist zur Sammlung aussagekräftiger Fallzahlen sinnvoll, da unerwünschte Reaktionen auf Füllmaterialien insgesamt selten sind.

Zunächst wurden Hintergrundinformationen zu dem Thema „Unverträglichkeitsreaktionen auf unterschiedlichste Füllmaterialien“ gesammelt. Anschließend wurde ein erstes Anschreiben an zukünftig teilnehmende Ärzte angefertigt, das Informationen über die Problematik sowie die Aufforderung zur Teilnahme an der Studie und ein Antwortfax für Rückmeldungen enthielt.

Mittels einer Adressenliste der Berliner Ärztekammer wurde eine Liste von zu kontaktierenden Ärzten in einer Excel-Tabelle erstellt und die ersten Ärzte kontaktiert. Ein

Methoden

Fragebogen wurde entworfen, der im Anschluss an die erste Phase nochmals überarbeitet wurde.

Im Oktober 2005 wurde eine Access-Datenbank erstellt. Im Januar 2006 wurde eine informative Pressemitteilung in verschiedenen Berliner Zeitungen veröffentlicht. Seit dem 22.04.2004 wurden regelmäßig Patienten erfasst und die Daten archiviert, die Kontaktliste ständig aktualisiert und die Ärzte im Berliner Großraum in regelmäßigen Abständen neu kontaktiert.

2.1.3 Studienpopulation

Zu der Studienpopulation gehören alle Patienten aus dem Europäischen Raum, die seit dem 01.04.2003 in die Studie einbezogen wurden.

Zur Erfassung der Patienten aus dem Berliner und Brandenburger Raum wurden Ärzte sowie Kliniken, die direkt oder indirekt mit Patienten in Kontakt standen, angeschrieben. Sie wurden aufgerufen, Fälle zu melden und nach Absprache mit den Patienten deren Kontaktdaten zu vermitteln. Außerhalb Berlins kam es durch rege Öffentlichkeitsarbeit wie dem Webportal und Vorträgen zur Zusammenarbeit mit verschiedenen Ärzten anderer deutscher Städte sowie mit einzelnen Patienten, die von aus Eigeninitiative mit den Betreuern der Studie Kontakt aufnahmen. Außerdem fanden in zwei dermatologischen Praxen in München und der Schweiz in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. L. Wiest (München) sowie Frau Dr. med. P. Becker-Wegerich (Schweiz) zwei umfangreiche Patientenbefragungen statt.

2.1.4 Faldefinition

Als „Fall“ wurde ein Patient mit einer oder mehreren unerwünschten Wirkungen, die in Zusammenhang mit der Behandlung mit einem injizierbaren Füllmaterial stehen, definiert. Die Applikation des Füllmaterials musste dabei dem Auftreten der unerwünschten Reaktion zeitlich vorausgehen.

Methoden

2.1.5 Einschlusskriterien

Es wurden nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, von denen eine unterschriebene Einverständniserklärung vorlag. Akute und transiente unerwünschten Wirkungen wie Rötungen oder Schwellungen, die wahrscheinlich mit der Behandlungstechnik zusammenhängen, waren für die Studie nicht von Bedeutung.

Bedeutsamer waren persistierende Beschwerden wie chronische Schmerzen oder auch solche, die erst in einem gewissen Abstand zur Behandlung aufgetreten waren.

Als mögliche unerwünschte Reaktionen galten unter anderem:

- Farbveränderungen der Haut
- Schwellungen und Erytheme
- Knoten und Verhärtungen
- Schmerzen im Wundbereich
- Ulzeration der Haut
- Lokale Nekrosen
- Narbenbildung

2.1.6 Ausschlusskriterien

Wie aus den Einschlusskriterien ersichtlich ist, wurden Patienten mit akuten und vorübergehenden unerwünschten Reaktionen nicht in die Studie aufgenommen. Außerdem wurden unerwünschte Reaktionen auf Behandlungen mit anderen ästhetischen Verfahren wie Botulinumtoxin A, Laser, Peeling oder Facelifting ausgeschlossen. Wenn es sich um eindeutig durch fehlerhafte Behandlungen herbeigeführte unerwünschte Reaktionen handelte, wurden diese ebenfalls vernachlässigt. Dies konnten beispielsweise eine strangförmige Verdickung entlang der Injizierlinie oder tastbare Implantate nach zu oberflächlicher Unterspritzung sein.

2.1.7 Kriterien zur Definition des verursachenden Füllmaterials

Da es immer wieder Patienten gab, die mit unterschiedlichen Füllmaterialien behandelt worden waren, wurden Kriterien definiert, nach welchen ein Füllmaterial als das ursächliche für die unerwünschte Reaktion zu betrachten war. So gab es so genannte Kombinationspatienten, bei denen im selben Areal zwei oder mehr unterschiedliche Füllmaterialien verwendet worden waren und sich das ursächliche Präparat nicht eindeutig zuordnen ließ. Ausgenommen davon waren solche Patienten, die zwar mit zwei unterschiedlichen Füllmaterialien in demselben Areal behandelt worden waren, bei denen die frühere Behandlung jedoch mit einem resorbierbaren Füllmaterial geschehen war und über 18 Monate zurücklag. Denn Erkenntnissen der Forschung nach werden solche temporären Materialien innerhalb dieses Zeitraums abgebaut, so dass in den Fällen das später injizierte Füllmaterial als ursächlich anerkannt wurde [7]. Ebenso wenig galten Patienten, die in verschiedenen Arealen mit jeweils unterschiedlichen Füllmaterialien behandelt worden waren, als Kombinationspatienten. Dort wurde das Füllmaterial beachtet, in dessen Areal die Nebenwirkung aufgetreten war. Dasselbe galt für Patienten, die in zwei Arealen auf jeweils unterschiedliche Füllmaterialien Reaktionen gezeigt hatten. Diese wurden als zwei getrennte Fälle behandelt.

2.2 Genehmigung durch die Ethikkommission

Die Genehmigung der IFS-Studie erfolgte am 15.11.2005 formlos durch die Ethikkommission. Daraufhin folgten zwei Amendments zur Erweiterung der Studienpopulation zunächst auf den deutschsprachigen Raum inklusive Österreich und der Schweiz (Amendment 1), welches am 15.02.2006 genehmigt wurde und schließlich auch auf den ganzen EU-Raum (Amendment 2), welches am 16.04.2007 genehmigt wurde.

In der Zwischenzeit wurde auch eine Pressemitteilung mit Informationen über die IFS-Studie und einem Aufruf an betroffene Patienten, sich zu melden, veröffentlicht, die am 08.02.2006 ebenfalls von der Ethikkommission genehmigt worden war.

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Kontaktaufnahme mit den meldenden Ärzten und Patienten

Zunächst wurde vom Studienteam festgelegt, welche Ärzte sinnvollerweise anzuschreiben seien. Man einigte sich auf Dermatologen, Plastische Chirurgen und Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen, also Facharztgruppen, die entweder selbst Behandlungen durchführen oder betroffene Patienten betreuen. Anhand einer Liste der Berliner Ärztekammer und später des Webportals der Kassenärztlichen Vereinigung wurden diese Kollegen ermittelt und angeschrieben.

Im ersten Anschreiben wurden die Ärzte über die Studie informiert und gebeten, mittels beigelegtem Antwortfax Auskunft zu geben, ob sie Füllmaterialien verwendeten, ob ihnen Patienten mit unerwünschten Reaktionen bekannt wären und ob sie generell bereit wären, an der Studie teilzunehmen und Patienten zu melden. Die Antwortfaxe wurden sowohl in Papierform als auch elektronisch mittels Excel-Tabelle archiviert.

Kollegen, die nicht geantwortet hatten, wurden im September 2005, im September 2006, im Dezember 2006 und im September 2007 erneut kontaktiert. Jenen Ärzten, die sich bereit erklärt hatten, an der Studie teilzunehmen, wurden eine Patienteninformation, eine Einwilligungserklärung und ein Meldefax per Post zugesandt. Es wurde darauf hingewiesen, dass diese Unterlagen auch als Downloadformular auf dem IFS-Webportal erhältlich seien. Das Meldefax sollte im Falle einer neu aufgetretenen unerwünschter Reaktionen an die Studie zurückgesandt werden, vorausgesetzt der Patient sei damit einverstanden. Es war aber auch möglich die IFS-Studie per E-Mail oder telefonisch zu kontaktieren. Für jeden vollständig dokumentierten Fall erhielt der meldende Arzt eine Aufwandsentschädigung von 25,- Euro.

Um den Kontakt zu den teilnehmenden Ärzten zu halten, wurden diese ebenfalls in regelmäßigen Abständen erneut kontaktiert: im September 2005, November 2005, September 2006, Dezember 2006, September 2007 und Februar 2008.

Methoden

Zusätzlich zu den niedergelassenen Ärzten wurden ab März 2007 auch öffentliche sowie private Kliniken der Fachrichtung Dermatologie, plastische Chirurgie, Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde kontaktiert. Um betroffene Patienten direkt anzusprechen, wurde 2006 eine auf den Berliner Raum beschränkte Pressemitteilung herausgegeben. Betroffenen Patienten war es jederzeit möglich, sich über das Webportal bei der IFS-Studie zu melden.

2.3.2 Fallerfassung

Sobald das Auftreten einer unerwünschten Wirkung durch einen Arzt oder einen Patienten selbst gemeldet wurde, nahmen Mitarbeiter der Studie telefonisch oder per E-Mail Kontakt zu dem Teilnehmer auf und klärten, ob die Einschlusskriterien (siehe 2.1.5) erfüllt waren. War dies der Fall, konnte ein Termin mit dem entsprechenden Patienten zur Fallerfassung vereinbart werden.

Es gab dabei folgende Möglichkeiten des Vorgehens: Fallerfassungen konnten persönlich erfolgen, wenn der Patient in dem dermatologischen Institut am Campus Charité Mitte in Berlin vorstellig wurde. Sofern der Patient sich schriftlich dazu bereit erklärte, wurden auch Fotos der unerwünschten Reaktionen angefertigt und anonymisiert digital archiviert. Die Fallerfassung konnte auch telefonisch erfolgen, wobei dem Patienten dann eine Einverständniserklärung und eine Patientenaufklärung per Post zugesandt wurden. In diesem Fall gab es selbstverständlich auch die Möglichkeit, den Patienten zu einem späteren Zeitpunkt zu fotografieren oder Fremdfotos von ihm zu erhalten. Darüber hinaus war es möglich, die Fallerfassung durch einen externen Kollegen, also zum Beispiel den betreuenden Arzt, durchführen zu lassen. Der Fragebogen war seit November 2008 ebenfalls als Download-Formular auf dem IFS-Internetportal erhältlich. Falls der Patient nicht zu einer Befragung zur Verfügung stand, jedoch mit der Teilnahme an der Studie einverstanden war, gab es noch die Möglichkeit einer anonymen Fallerfassung anhand von Patientenakten. Zusätzlich zu der Fotodokumentation wurden, wenn möglich, auch histopathologische Befunde, Laborwerte und Ultraschallbilder eingescannt und in digitalisierter Form archiviert.

Methoden

Außerhalb Berlins gab es in Rahmen der Zusammenarbeit mit eine Münchener und einer Schweizer dermatologischen Praxis (siehe 2.1.1) zwei große Patientenbefragungen in München im August 2007 und in der Schweiz im September 2008. Hierbei wurden die betroffenen Patienten entweder vor Ort befragt, telefonisch kontaktiert oder per Aktenlage dokumentiert.

2.3.3 Antwortfax

Das Antwortfax, das die Ärzte auf die erste Kontaktaufnahme zurücksenden sollten, enthielt folgende Informationen: Die Kontaktdaten des Arztes, die Frage nach der Teilnahmebereitschaft an der IFS-Studie, die Frage, ob ihn in den letzten zwei Jahren Patienten mit unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien konsultiert hatten und ob der Arzt bereit sei, diese oder zukünftige Patienten zu melden.

Des Weiteren gab es die Möglichkeit das Feld „keine Teilnahmebereitschaft“ anzukreuzen. Die Begründungsoptionen dafür waren: da keine Behandlung mit Füllmaterialien durchgeführt worden waren, in den letzten zwei Jahren keine Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen behandelt wurden oder der Arzt nicht an der Studie teilnehmen mochte. Zusätzlich wurde noch die Option gegeben, weiterhin per Mailingliste über die Studie informiert zu werden. Das Antwortfax war auch auf der IFS-Homepage zu finden.

2.3.4 Meldefax

Das Meldefax war für Ärzte gedacht, die sich auf eines der Anschreiben hin bereit erklärt hatten, Patienten augenblicklich oder in Zukunft zu melden. Es wurde ihnen per Post zugesandt, konnte aber von jedem Arzt, der von der Studie erfuhr, von dem IFS-Internetportal heruntergeladen werden. Der Arzt konnte hier seine Bereiterklärung zur Teilnahme an der IFS-Studie sowie seine ausführlichen Kontaktdaten (Name, Anschrift, Telefonnummer, Faxnummer, Emailadresse, Mobiltelefonnummer) angeben. Des Weiteren enthielt das Meldefax die Option seine Kontodaten anzugeben. So konnte dem meldenden Arzt im Falle einer vollständigen Patientenerfassung die Aufwandenschädigung von 25,-Euro überwiesen werden.

Methoden

Bezogen auf die Patienten wurden Initialen und Geburtsjahr erfragt. Um das Interview besser planen zu können, sollte die gewünschte Art der Patientenaufnahme (telefonisch, persönlich oder nach Aktelage) und die gewünschte durchführende Person (ein IFS-Mitarbeiter oder der meldende Arzt selbst) angegeben werden. Schließlich wurde noch deutlich (fett gedruckte Zeile) danach gefragt, ob die Patienteninformation schon übergeben und der Patient aufgeklärt worden war und ob dieser die Einverständniserklärung bereits unterschrieben hatte.

2.3.5 Fragebogen

Der IFS-Fragebogen bestand aus dem CRF (Case Report Form) und einem Deckblatt, auf dem Interviewdatum und Interviewerkürzel sowie die Patientenkontaktdaten vermerkt wurden. Zur Verknüpfung mit dem CRF wurden lediglich die Initialen der Patienten und eine IFS-Fallnummer in die Datenbank eingegeben, was dem Datenschutz und der Anonymisierung diene. Des Weiteren enthielt das Deckblatt die Zusicherung über das Vorliegen einer Einverständniserklärung, die Frage nach dem verwendeten Füllmaterial (hier war eine Auswahl an Füllmaterialien vorgegeben, es konnten aber auch andere hinzugefügt werden oder mehrere angekreuzt werden) und die Frage nach den Kontaktdaten des meldenden sowie behandelnden Arztes. Diese konnten auch identisch sein.

Der Fragebogen selbst bestand aus elf Seiten mit folgendem Inhalt:

1. Stammdaten

- Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe des Patienten
- Art der Fallaufnahme (telefonisch, persönlich, anhand der Aktenlage)
- Melder (Dermatologe, HNO, MKG-Chirurg, Plastischer Chirurg, Sonstige)
- Fotos (Fremdfoto oder durch dEBM getätigt) vorhanden und wenn ja: Datum 1 und 2)

Methoden

2. Vorerkrankungen mit jeweils Beginn, Ende oder andauernd
 - Allergische Dispositionen (ja/nein)
 - Autoimmunerkrankungen (ja/nein)
 - Chronische Hauterkrankungen (ja/nein)
 - Schilddrüsenerkrankungen (ja/nein)
 - Krebserkrankungen, auch vergangene (ja/nein)
 - Sonstige Erkrankungen (ja/nein)

3. Regelmäßige Medikamenteneinnahme mit Wirkstoff, Beginn und Ende oder Andauern der Therapie
 - Immunsuppressive Therapie (ja/nein)
 - Blutverdünnende Therapie (ja/nein)
 - Antiallergische Therapie (ja/nein)
 - Sonstige medikamentöse Therapie (ja/nein)
 - Vitamine/Mineralstoffe (ja/nein)
 - Impfungen (ja/nein)

4. Schwangerschaft
 - Vorhergehende Schwangerschaft (ja/nein)
 - Anzahl der Schwangerschaften
 - Schwangerschaft zum Zeitpunkt der ursächlichen Injektion (ja/nein)
 - Schwangerschaft beim erstmaligen Auftreten der unerwünschten Wirkung (ja/nein)

5. Raucherstatus
 - Nichtraucher
 - Ehemaliger Raucher, Datum des Anfangs der Nichtraucherzeit, Zigaretten pro Tag
 - Raucher, Datum des Beginns, Zigaretten pro Tag
 - Unbekannt

Methoden

6. Andere ästhetische Verfahren (ja/nein), (z.B. Laser, Peeling, chirurgische Verfahren, Botulinumtoxin A-Behandlung): Verfahren, Datum, Anlass

7. Behandlungen mit Füllmaterialien
 - Anzahl der Behandlungen mit Füllmaterialien insgesamt
 - 1.-4. Behandlung:
 - Ort (Klinik, Institut, Praxis)
 - Fachrichtung
 - Lokalisation (Stirn, Glabella, Krähenfüße, Wange, Nasolabialfalte, Oberlippe, Unterlippe, Mundwinkel, Kinn, andere Lokalisationen (links/rechts/ mittig)
 - Präparat

8. Unerwünschte Wirkungen und deren Therapie
 - Lokalisation
 - Unerwünschte Reaktion (Schmerz, Rötung/Entzündung, Schwellung, Knoten/Verhärtung, Juckreiz, Verfärbung, Abszess, andere)
 - Intensität (leicht, mittel, schwer)
 - Beginn, Ende, andauernd (ja, nein)
 - Therapie und Therapieergebnisse (abgeheilt, abgeheilt mit Restzustand, gebessert, gleich bleibend, verschlechtert)

9. Sonstiges
 - Frage nach zeitlichen/ursächlichen Zusammenhängen mit der Behandlung (aus Sicht des Patienten)
 - Frage nach möglicher Ursache oder Auslöser für die aufgetretene unerwünschte Wirkung (aus Sicht des Patienten)
 - Chargennummer des Produktes (falls bekannt)

10. Name, Datum und Unterschrift des Interviewers

2.4 Rückmeldung und Information über die Studie

2.4.1 Rückmeldung an die Ärzte

Regelmäßig wurden Rückmeldungen über den Verlauf der IFS-Studie an die teilnehmenden Ärzte sowie an alle Interessierten gegeben. Dies geschah in Form von Informationsschreiben als Beilage zu den Anschreiben und außerdem über das Internetportal, auf dem Ergebnisse der Studie veröffentlicht wurden.

2.4.2 Rückmeldung an das BfArM

An das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden im Laufe der Studie (bis Ende März 2011) 121 Fälle zu unterschiedlichsten Füllmaterialien gemeldet und bestätigt. Darunter waren 11 Patienten, die mit einem PAAG-haltigen Füllmaterial behandelt worden waren. Zehn von ihnen hatten Aquamid[®] erhalten und einer Outline[®]. Von den PAIG-Fällen wurden fünf mit Bio-Alcamid[®] behandelte Patienten gemeldet und durch das BfArM bestätigt.

2.4.3 Internetportal

Zur Information von Patienten und Ärzten wurde das IFS-Studienportal im Internet eingerichtet (www.derma-filler.de). Es wurde eine allgemeine Übersicht über injizierbare Füllmaterialien, sowie Informationen über den Fortschritt der Studie und die Vorstellung des Studienteams geboten. Zur Kontaktaufnahme mit der IFS-Studie waren neben Telefonnummern und E-Mail-Adressen der Mitarbeiter auch Antwortfax, Meldefax, Patienteninformation und Einwilligung sowie der Fragebogen als Download-Formulare erhältlich. Fallmeldung, Bilderupload und ein Kontaktformular standen zudem als Online-Formulare zur Verfügung.

2.5 Dokumentation und Datenschutz

Alle eingegangenen Antwortfaxe wurden in verschlossenen Aktenordnern sowie elektronisch mittels einer Excel-Tabelle dokumentiert. Jede Fallmeldung wurde in einer weiteren Excel-Tabelle nebst kurzen Zusatzinformationen (Kontaktdaten, Einschlusskriterien,

Methoden

Ausschlusskriterien, meldende Person, Honorarquittung, durchgeführtes Interview) zum jeweiligen Fall aufgelistet.

Die ausgefüllten Fragebögen wurden in Aktenordnern als Source-Data in verschließbaren Aktenschränken aufbewahrt und die Daten in eine gesicherte und zugangsbeschränkte Access-Datenbank eingefügt. Zur Anonymisierung wurden in die Datenbank nur die Initialen der Patienten und die Fallnummer eingegeben, welche die einzige Möglichkeit der Verknüpfung mit dem externen Source-Data und den Excel-Tabellen darstellte. Jede Datenbankeingabe wurde zur Qualitätssicherung und Fehlervermeidung in zweifacher Form von zwei unabhängigen Personen getätigt. Auch die digitalisierten Fotos wurden anonym gespeichert.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Verwendete Software

Die Archivierung der erfassten Daten erfolgte in einer Access-Datenbank. Mit Hilfe der Software PASW-Statistics (SPSS) in Version 18 und 19 sowie Microsoft Excel in der Version 2002 wurden die Daten statistisch ausgewertet. Eine zweite Auswertung mit Erweiterung des Studienzeitraumes und einem Abgleich mit der ersten Auswertung erfolgte im Juni 2011. Für diese zweite Auswertung wurde das Programm SAS (Statistical Analysis System) in der Version 9.2 verwendet. Es wurde auf zuvor erstellte Auswertungsroutinen und Makros zurückgegriffen, um Daten aus der Datenbank auszulesen und deskriptiv darzustellen.

Die Formulierung und Gestaltung der vorliegenden Dissertation wurde in Microsoft Word (zuletzt in der Version 2010) vorgenommen. Das Erstellen des Literaturverzeichnisses erfolgte mit Hilfe des Literaturverwaltungsprogrammes EndNote in der Version 4.2.

2.6.2 Ausgewertete Daten

Berücksichtigung in der Auswertung fanden folgende Aspekte:

- Fachrichtung des meldenden Arztes
- Art der Patienteninterviews
- Anzahl der mit PAAG bzw. PAIG behandelten Patienten
- Anzahl der Behandlungen
- Alter und Geschlecht der Patienten
- Institution der Behandlung
- Analyse der unerwünschten Wirkungen nach Injektion mit PAAG oder PAIG
 - Qualität
 - Latenzzeit
 - Dauer der Reaktion (bis Ende oder Interviewdatum)

- Analyse eventueller Risikofaktoren
 - Allergien
 - Impfungen
 - Schwangerschaft bei Injektion oder vorhergehende Schwangerschaften
 - Zigarettenkonsum
 - Vorerkrankungen
 - Regelmäßige Medikamenteneinnahme
 - Andere ästhetische Verfahren

- Analyse bisheriger Therapieansätze
 - angewandte Therapieoptionen
 - Therapieergebnisse bis zum Tag des Interviews

2.6.3 Statistische Methoden

In die statistische Auswertung wurden nur Patienten einbezogen, bei denen die unerwünschten anderen Wirkungen eindeutig auf die Injektion mit Polyacrylamid- oder

Methoden

polyalkylimidhaltigen Füllmaterialien zurückzuführen waren. Waren bei einem Patienten verschiedene Füllmaterialien verwendet worden und war das Agens, das die Reaktionen ausgelöst hatte, nicht mehr eindeutig identifizierbar, wurden diese nicht in die statistische Analyse mit einbezogen, sondern als Kombinationspatienten gesondert beschrieben (siehe 3.2.4).

Ermittelt wurden Lokations- und Dispersionsmaße, also absolute und relative Häufigkeiten sowie der Mittelwert, Median und gegebenenfalls die Standardabweichung (SD). Die unerwünschten Reaktionen wurden auf Qualität und Dauer sowie Latenzzeit untersucht. Außerdem wurden mögliche Risikofaktoren zur Entstehung der unerwünschten Reaktionen analysiert. Um beide Füllmaterialgruppen miteinander zu vergleichen, wurden zwei statistische Testverfahren angewandt. Da es sich um kleine Fallzahlen ($N < 30$) handelte, wurden kontinuierliche Daten mit dem Mann-Whitney-U-Test und kategoriale Daten mit dem exakten Test nach Fisher für unabhängige Stichproben untersucht. Die Untersuchung fand jeweils für ein Signifikanzniveau von 0,05 statt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der letzten Facharztkontaktierung

Im Februar 2008 wurden niedergelassene Berliner Fachärzte sowie Berliner Kliniken mit der in Frage kommenden Fachabteilung schriftlich kontaktiert. Unter den niedergelassenen Ärzten wurden 336 Fachärzte mehrerer Disziplinen angeschrieben, darunter 230 Dermatologen (68,5%), 59 Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen (17,6%), 22 Fachärzte für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (6,5%) und 25 Plastische Chirurgen (7,4%) (Tabelle 4).

Erstmals wurden zeitgleich Anschreiben an sieben Kliniken (100%) in Berlin gesandt, davon an eine mit einer Fachabteilung für Dermatologie (14,3%), fünf Kliniken mit dem Schwerpunkt plastisch-ästhetische Chirurgie (71,4%) und eine Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (14,3%). In den folgenden sechs Monaten bis August 2008 erhielt die Studie 97 Rückantworten auf die insgesamt 336 Anschreiben (28,9%).

Angeschriebene und rückmeldende Ärzte im Februar 2008				
Berlin				
	Angeschriebene Ärzte (N=336)		Rückmeldende Ärzte (N=97)	
Fachrichtung	N	%	N	%
Dermatologie	230	68,5	67	19,9
MKG	59	17,6	10	3,0
HNO	22	6,5	8	2,4
Plastische Chirurgie	25	7,4	12	3,6

Tabelle 4: Ergebnisse des ersten Facharztanschreibens

Im September 2008 wurde ein zweites Anschreiben der Einladung zur Jahrestagung für Dermatologie im Oktober 2008 in Berlin beigelegt. Neben den oben genannten Berliner Kollegen wurden erstmals Ärzte des Landes Brandenburg einbezogen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden in diesem Rahmen 593 Berliner und 98 Brandenburger Kollegen kontaktiert (Tabelle 5).

Angeschrieben Ärzte im September 2008					
	Berlin (N=593)			Brandenburg (N=98)	
Fachrichtung	N	%		N	%
Dermatologie	211	35,6		93	94,9
MKG	54	9,1		0	0
HNO	274	46,2		0	0
Plastische Chirurgie	54	9,1		5	5,1

Tabelle 5: Ergebnisse des zweiten Facharztanschreibens

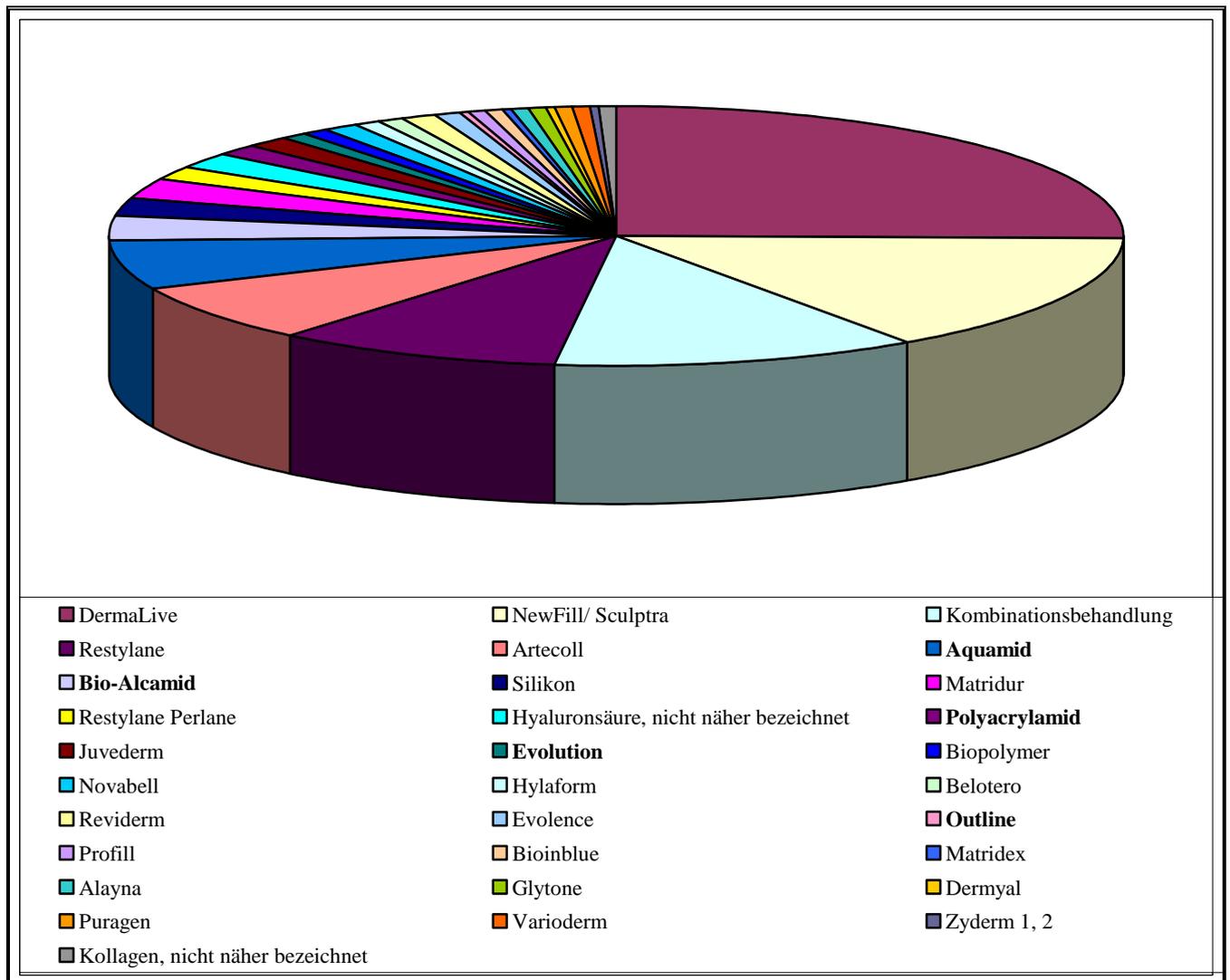
Da sich die meisten positiven Rückantworten auf die dem Anschreiben beigelegte Einladung zu einer dermatologisch-ästhetischen Jahrestagung mit Fortbildungsveranstaltungen bezogen, konnte in diesem Fall keine Aussage über den prozentualen Anteil der auf die Studie bezogenen Rückantworten auf die Anschreiben getroffen werden. Im Anschluss an die Fortbildungen wurden allerdings vereinzelt Fallmeldungen von niedergelassenen Kollegen vorgenommen, die zuvor keine Rückantwort gegeben hatten.

3.2 Patienten

3.2.1 Anzahl eingeschlossener Patienten

Bis Ende März 2011 wurden 219 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen insgesamt 19 (8,7%) mit polyacrylamidhaltigen Füllmaterialien behandelt worden waren (PAAG-Patienten), davon 13 mit dem Füllmaterial Aquamid[®] (5,9%), zwei mit dem Füllmaterial Evolution[®] (0,9%) und einer mit dem Füllmaterial Outline[®] (0,46%). Bei drei der Patienten konnte der Handelsname des polyacrylamidhaltigen Präparates nicht ermittelt werden (1,4%). Sie galten allgemein als PAAG-Patienten. Sieben Patienten (3,2%) waren mit dem polyalkylimidhaltigen Füllmaterial Bio-Alcamid[®] behandelt worden (PAIG-Patienten) (Graphik 1).

Ergebnisse



Graphik 1: Darstellung der Gesamtpopulation nach Injektion mit Füllmaterialien (N=219)

Die in der IFS-Studie am häufigsten gemeldeten Füllmaterialien waren Dermalive® (25,1%) und New Fill/Sculptra® (15,1%). 11,4% der Patienten wurden mit unterschiedlichen Füllmaterialien im gleichen Areal behandelt (so genannte Kombinationspatienten).

3.2.2 Aufnahmemodus und Fotodokumentation

Mit „Aufnahmemodus“ ist die Art der Interviewführung gemeint, also ob die Daten eines Patienten persönlich oder telefonisch von einem IFS-Mitarbeiter, von dem behandelnden Arzt oder per Aktenlage ermittelt wurden. Von den PAAG-Patienten wurden 15 durch einen IFS-

Ergebnisse

Mitarbeiter interviewt (78,9%), davon sechs persönlich (31,6%) und neun telefonisch (47,4%). Vier Patienten wurden durch den meldenden Arzt befragt (21,1%). Von den PAIG-Patienten wurden fünf durch einen IFS-Mitarbeiter, davon vier persönlich (57,1%) und einer telefonisch (14,3%), befragt. Einer wurde durch den Melder und einer per Aktenlage dokumentiert (je 14,3%) (Tabelle 6).

Aufnahmemodus	PAAG (N=19)		PAIG (N=7)	
	N	%	N	%
Telefonisch	9	47,4	1	14,3
Persönlich	6	31,6	4	57,1
Melder	4	21,1	1	14,3
Aktenlage	0	0	1	14,3

Tabelle 6: Aufnahmemodus PAAG und PAIG

3.2.3 Melder und Behandler

Als Melder werden in dieser Studie jene Personen bezeichnet, die die unerwünschte Reaktion eines Patienten an die Studie meldeten. Dies kann auch der Patient selbst sein. Behandler wiederum sind jene Personen, die die Unterspritzung durchgeführt haben.

Unter den Meldern der PAAG- und PAIG-Patienten überwogen Dermatologen (57,9% der PAAG-Patienten bzw. 57,1% der PAIG-Patienten) gefolgt von Plastischen Chirurgen (26,3% der PAAG-Patienten bzw. 14,3% der PAIG-Patienten) (Tabelle 7).

Ergebnisse

Melder	PAAG (N=19)		PAIG (N=7)	
	N	%	N	%
Dermatologe	11	57,9	4	57,1
Plastischer Chirurg	5	26,3	1	14,3
Patient	2	10,5	1	14,3
Augenarzt	1	5,3	0	0
Internet	0	0	1	14,3

Tabelle 7: Melder PAAG und PAIG

Auch unter den Behandlern waren bei den PAAG-Patienten größtenteils plastische Chirurgen (42,1%) und Dermatologen (21,1%) anzutreffen. Jeweils ein Patient wurde von einem Allgemeinchirurgen, einem HNO-Arzt, einem Heilpraktiker, einem angehenden Zahnarzt, einem Allgemeinmediziner sowie von einem Medizinstudenten behandelt (je 5,3%) (Tabelle 8).

Behandler	PAAG (N=19)		PAIG (N=7)	
	N	%	N	%
Plastischer Chirurg	8	42,1	3	42,9
Dermatologe	4	21,1	1	14,3
Allgemeinmediziner	1	5,3	0	0
Allgemeinchirurg	1	5,3	3	42,9
Kosmetiker	1	5,3	0	0
Heilpraktiker	1	5,3	0	0
HNO-Arzt	1	5,3	0	0
Angehender Zahnarzt	1	5,3	0	0
Medizinstudent	1	5,3	0	0

Tabelle 8: Behandler PAAG und PAIG

Ergebnisse

Die PAIG-Patienten wurden ebenfalls hauptsächlich von Chirurgen behandelt, drei Patienten von einem Plastischen und drei von einem Allgemeinchirurgen (je 42,9%). Ein Patient wurde von einem Dermatologen behandelt (14,3%).

Unter behandelnder Institution wird verstanden, ob der Patient in einer Praxis, einem Institut oder einer Klinik behandelt wurde. Von den PAAG-Patienten wurden die meisten in einer Praxis behandelt (52,6%). Sechs wurden in einer Klinik behandelt (31,6%), und drei in anderen Einrichtungen (15,8%). Die PAIG-Patienten wurden ebenfalls größtenteils in einer Praxis behandelt (71,4%). Einer wurde in einer Klinik und einer in einer anderen Einrichtung behandelt (je 14,3%) (Tabelle 9).

Institution	PAAG (N=19)		PAIG (N=7)	
	N	%	N	%
Praxis	10	52,6	5	71,4
Klinik	6	31,6	1	14,3
Andere	3	15,8	1	14,3

Tabelle 9: Institution PAAG und PAIG

3.2.4 Kombinationspatienten

Es gab fünf Patienten, die sowohl mit einem PAAG-haltigen Füllmaterial als auch mit anderen Präparaten behandelt worden waren. Bei diesen Patienten konnte nicht genau festgelegt werden, auf welches Präparat sie reagiert hatten. Es handelte sich um die Patienten mit den IFS-Fallnummern 5, 16, 34, 115 und 241.

3.2.4.1 Kombinationspatienten mit PAAG-Behandlung

Fallnummer 5:

Es handelte sich um eine zum Zeitpunkt des Interviews 60-jährige weibliche Patientin. Sie war seit 1990 achtmal mit dem temporären kollagenhaltigen Füllmaterial Zyplast[®] beidseits an den Nasolabialfalten behandelt worden. Daraufhin war ihr das PAAG-Präparat Evolution[®] zweimal in dieselben Areale injiziert worden. Die letzte Behandlung fand anschließend 2001

Ergebnisse

wieder an der gleichen Stelle mit dem Polymilchsäure-Präparat New Fill[®] statt. Eineinhalb Tage nach dieser letzten Behandlung entwickelte sich an der Einstichstelle ein Abszess, der gespalten werden musste. Es blieben zwei Narben zurück, die mit Eigenfett behandelt wurden und zum Zeitpunkt des Interviews (04.06.2003) nicht mehr sichtbar waren.

Fall Nummer 16:

Es handelte sich um eine 55-jährige Patientin, die mehrmals im Wangenbereich beidseits entlang der Nase sowohl mit dem PAAG-haltigen Filler Aquamid[®] als auch mit dem Hyaluronsäurepräparat Restylane Fine Line[®] behandelt worden war. Die erste Behandlung wurde 1997 mit dem permanenten Füllmaterial Dermalive[®] vorgenommen, einer Kombination aus Hyaluronsäure und Hydroxyethylmethacrylat sowie Ethylmethacrylat. Am 03.12.2002 wurde die Behandlung mit Restylane[®] und Aquamid[®] wiederholt. Aquamid[®] wurde am selben Tag auch in das Unter- sowie Oberlippenrot gespritzt. Die Behandlung entlang der Nase wurde am 29.01.2003 mit Aquamid[®] wiederholt. Einen Tag später traten die unerwünschten Reaktionen auf. Die Nase war beidseits geschwollen, gerötet und entzündet. An der Unterlippe bildeten sich zusätzlich vier Monate nach der letzten Behandlung Granulome. Das Aquamid[®] wurde daraufhin entfernt. Die Rötung im Nasenbereich wurde mit einem Laser behandelt, war nach sechs Monaten jedoch immer noch verfärbt und leicht geschwollen. Es blieb fraglich, ob diese Reaktionen auf das Aquamid[®] alleine oder auf die Kombination aus Aquamid[®] und Restylane[®] zurückzuführen war.

Fall Nummer 34:

Es handelte sich um eine 51-jährige Patientin mit chronischer Hepatitis C sowie rezidivierendem Herpes Simplex Typ 1. Sie war 1996 das erste Mal an den Nasolabialfalten beidseits sowie an Ober- und Unterlippe mit Zyderm 2[®], einem kollagenhaltigen Präparat, behandelt worden. Die Behandlung wurde bis 1998 im Oberlippenbereich zweimal sowie nasolabial und an der Unterlippe einmal wiederholt, wobei 1997 und 1998 auch die Krähenfüße behandelt wurden. 2000 wurde in den Nasolabialbereich zweimal Dermalive[®] injiziert. Am 20.11.2001 wurden Wangen, Kinn und Nasolabialfalten und am 28.11. 2002 Ober- und Unterlippe mit Restylane[®] behandelt. Am 07.09.2001, also noch vor der

Ergebnisse

Behandlung mit Restylane[®], wurde einmal Aquamid[®] beidseits der Nasolabialfalten gespritzt. Die Unverträglichkeitsreaktionen traten erstmalig im Juli 2003, also etwa acht Monate nach der letzten Behandlung auf. Es begann mit einer bläulichen Verfärbung am linken Mundwinkel, die stetig zunahm. Zusätzlich waren in dem Bereich immer stärker werdende Knötchen zu tasten. Auch an den Nasolabialfalten bildeten sich links drei und rechts zwei Knoten, sowie eine strangförmige Verhärtung aus. Ein kleiner Knoten bildete sich an der rechten Oberlippe. Welcher Füllmaterialien diese unerwünschten Reaktionen verursacht hatte oder ob es die Kombination der verschiedenen Präparate war, konnte bei der Vielzahl an Behandlungen nicht klar festgelegt werden.

Fall Nummer 115:

Es handelte sich um eine 42-jährige Patientin, die insgesamt viermal mit verschiedenen Füllmaterialien behandelt worden war. Die erste Behandlung geschah am 10.02.2002. Ober- und Unterlippe wurden mit Aquamid[®] behandelt. Im April 2004 wurde die Oberlippe zusätzlich mit Artecoll[®], einem permanenten Füllmaterial aus Kollagen und Polymethylmethacrylat, behandelt. Die Nasolabialfalten wurden am 20.12.2005 und am 20.01.2006 mit Restylane[®], einem Hyaluronsäurepräparat, behandelt. Unverträglichkeitsreaktionen traten noch am selben Tag (20.01.2006) an Ober- und Unterlippe in Form von leichten Knoten und Verhärtungen auf. Nach Behandlung mit Glucocorticoiden besserten sich diese. Da die Reaktionen direkt nach der Behandlung mit Restylane[®] auftraten, jedoch im Behandlungsareal von Aquamid[®] und Artecoll[®] lagen, blieb die Frage offen, welche Behandlung die Komplikationen hervorrief.

Fall Nummer 241:

Die 36-jährige Patientin war zweimal an Ober- und Unterlippe behandelt worden. Die erste Behandlung hatte am 01.03.2001 mit einem Hyaluronsäurepräparat, an dessen Handelsnamen die Patientin sich nicht erinnerte, stattgefunden. Die zweite Behandlung war Anfang Januar 2002 mit Aquamid[®] durchgeführt worden. Ende Januar 2002 traten die ersten unerwünschten Wirkungen in Form von Schmerzen, Rötungen, Verfärbungen, Juckreiz, Schwellung und einem Abszess an der Oberlippe auf. Sie wurde fünf Wochen intravenös mit einem

Ergebnisse

Antibiotikum behandelt. Die Reaktionen wurden zum Zeitpunkt des Interviews als abgeheilt mit Restzuständen dokumentiert. Auch bei dieser Patientin konnte man nicht eindeutig festlegen, ob die Reaktion auf das permanente Füllmaterial Aquamid® alleine oder auf die Kombination mit dem temporären hyaluronsäurehaltigen Füllmaterial zurückzuführen war.

3.2.4.2 Kombinationspatienten mit PAIG-Behandlung

Außerdem gab es drei Patienten, die neben einem PAIG-haltigem Füllmaterial ein anderes Füllmaterial erhalten hatten und daher als Kombinationspatienten gewertet wurden. Es handelt sich dabei um die Patienten mit den Fallnummern 317, 322 und 354.

Fall Nummer 317:

Es handelte sich um einen 52-jährigen männlichen Patienten, der im Oktober 2007 beidseits an den Wangen mit Bio-Alcamid® behandelt worden war. Ein Jahr später, im November 2011 wurde die Behandlung an selber Stelle wiederholt, jedoch dieses Mal mit dem Polymilchsäurepräparat Sculptra®. Daraufhin entwickelte er 10 Monate später einen Abszess an der linken Wange, der punktiert wurde.

Fall Nummer 322:

Es handelte sich um eine 33-jährige Patientin, die im Jahr 2005 an der Oberlippe mit dem permanenten Füllmaterial Dermalive®, einer Kombination aus Hyaluronsäure und Hydroxyethylmethacrylat und Ethylmethacrylat, behandelt worden war. Im Juli 2009 wurde sie dann erneut an Ober- und Unterlippe behandelt, allerdings mit dem permanenten Füllmaterial Bio-Alcamid®. Einen Monat nach dieser Behandlung, im August 2009, entwickelte sich eine schmerzhaft Entzündung im Bereich der Ober- und Unterlippe. Zusätzlich traten Knoten und Verhärtungen im Bereich der Oberlippe und Unterlippe auf. Die Therapie bestand aus Cortison-Salbe und 5-Fluoruracil, woraufhin sich die Veränderungen besserten und mit Restzuständen abheilten.

Ergebnisse

Fall Nummer 354:

Es handelte sich um eine 49-jährige Patientin, die im März, April und Mai 2004 an den Nasolabialfalten beidseits mit Bio-Alcamid[®] behandelt worden war. Im Mai 2004 fand zusätzlich noch eine Behandlung mit Bio-Alcamid[®] an der Oberlippe statt. Im November 2010 wurde sie an der Nasolabialfalte links mit dem Hyaluronsäurepräparat Restylane[®] behandelt, woraufhin die Beschwerden in Form von Schmerzen, Rötung, Entzündung, Schwellung, Verfärbung und Abszess im Bereich der linken Oberlippe und Nasolabialfalte begannen. Die Therapie bestand aus der Verabreichung von Clindamycin, woraufhin sich die Beschwerden besserten.

3.3 Weitere Datenanalysen

3.3.1 Alter und Geschlecht

Das Alter der PAAG-Patienten zum Zeitpunkt des Interviews variierte von 29 Jahren (Minimum) bis 82 Jahren (Maximum), bei einem Altersdurchschnitt von 48,3 Jahren und einer Standardabweichung (SD) von 13,4. Die sieben PAIG-Patientinnen waren zwischen 25 und 59 Jahren alt. Der Altersdurchschnitt lag bei 45,0 Jahren bei einer SD von 11,9 (Tabelle 10). Der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ergab auf Basis eines Signifikanzniveaus von 0,05 einen nicht signifikanten Zusammenhang ($p = 0,692$). Damit besteht hinsichtlich des Alters ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Alter in Jahren	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
PAAG (N=19)	29	82	48,3	13,4
PAIG (N=7)	25	59	45,0	11,9

Tabelle 10: Alter PAAG und PAIG

Ergebnisse

Es handelte sich bei den PAAG-Patienten um 16 Frauen (84,2%) und drei Männer (15,8%). Bei den PAIG-Patienten waren es ausschließlich weibliche Patientinnen (100%) (Tabelle 11). Der exakte Test nach Fisher, der zur Untersuchung eines Unterschiedes hinsichtlich des Geschlechts durchgeführt wurde, ergab auf Basis eines Signifikanzniveaus von 0,05 einen nicht signifikanten Zusammenhang ($p = 0,54$). Damit besteht ein nicht signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Geschlecht	PAAG (N=19)		PAIG (N=7)	
	N	%	N	%
weiblich	16	84,2	7	100,0
männlich	3	15,8	0	0,0

Tabelle 11: Geschlecht PAAG und PAIG

3.3.2 Anzahl der Behandlungen

Bei beiden Patientengruppen variierte die Anzahl der Behandlungen mit dem Präparat zwischen einer bis vier pro Patient. Der Mittelwert lag in der PAAG-Gruppe bei 1,8 Behandlungen pro Patient und in der PAIG-Gruppe bei 2,1 Behandlungen pro Patient (Tabelle 12).

Anzahl der Behandlungen	PAAG (N=19)		PAIG (N=7)	
	N	%	N	%
1	9	47,4	3	42,9
2	6	31,6	1	14,3
3	3	15,8	2	28,6
4	1	5,3	1	14,3
Mittelwert	1,8		2,1	

Tabelle 12: Anzahl der Behandlungen PAAG und PAIG

Ergebnisse

3.3.3 Anzahl der behandelten und reagierenden Areale

Die 19 PAAG-Patienten wurden in insgesamt 40 Arealen behandelt, wobei 32 dieser areale reagierten (80%) (Tabelle 13).

PAAG	Behandelte Areale		Reagierende Areale		reagierende/ behandelte Areale in %
	N	%	N	%	
Nasolabialfalten	8	20	8	24,2	100
Oberlippe	10	25	9	27,3	90
Unterlippe	8	20	6	18,2	75
Wangen	4	10	4	12,1	100
Kinn	3	7,5	1	3	33,3
Mundwinkel	3	7,5	2	6,7	66,6
Glabella	2	5	1	3	50
Unterhalb des Auges	1	2,5	1	3	100
Stirn	1	2,5	0	0	0
Gesamt	40	100	32	97	80
Eine Reaktion außerhalb der behandelten Areale					
Unterhalb des Auges	0	0	1	3	n.a.

Tabelle 13: Behandelte und reagierende Areale, PAAG

Die sieben PAIG-Patienten wurden in insgesamt 19 Arealen behandelt, wobei 11 Areale dieser Areale reagierten (57,9%) (Tabelle 14).

Ergebnisse

PAIG	Behandelte Areale		Reagierende Areale		reagierende/behandelte Areale in %
Lokalisation	N	%	N	%	
Wangen	4	21,1	3	20	75
Glabella	3	15,8	0	0	0
Nasolabialfalten	2	10,5	1	6,7	50
Oberlippe	2	10,5	2	13,3	100
Hinterkopf	1	5,3	1	6,7	100
Seitlicher Kopf	1	5,3	1	6,7	100
Seitlicher Hinterkopf	1	5,3	0	0	0
Krähenfüsse	1	5,3	1	6,7	100
Nasenzwiesel	1	5,3	1	6,7	100
Mundwinkel	1	5,3	0	0	0
Mentolabialfalte	1	5,3	0	0	0
Unterlippe	1	5,3	1	6,7	100
Gesamt	19	100	11	73,5	57,9
Reaktionen außerhalb der behandelten Areale					
Oberlid	0	0	1	6,7	n.a.
Nacken	0	0	1	6,7	n.a.
Unterlippe	0	0	1	6,7	n.a.
Stirn	0	0	1	6,7	n.a.
Gesamt	0	0	4	26,7	n.a.

Tabelle 14: Behandelte und reagierende Areale, PAIG

Ein Viertel aller mit PAAG behandelten Areale nahm die Oberlippe ein (25%). Häufig wurden außerdem die Nasolabialfalten sowie die Unterlippe (je 20%) behandelt. Darüber

Ergebnisse

hinaus gab es Behandlungen im Bereich der Wangen (10%), des Kinns und der Mundwinkel (je 7,5%), der Glabella (5,0%) und je eine Behandlung unterhalb des Auges sowie an der Stirn (je 2,5%). In insgesamt 32 der 40 behandelten Areale kam es zu unerwünschten Reaktionen (80,0%). Die meisten unerwünschten Wirkungen traten im Bereich der Oberlippe (27,3%), der Nasolabialfalten (24,2%) sowie der Unterlippe (18,2%) auf. Daneben waren die Wangen (12,1%), die Mundwinkel und der Bereich unterhalb des Auges (je 6,7%), das Kinn und die Glabella (je 3%) betroffen

Von den insgesamt 33 unerwünschten Reaktionen, waren 32 in vorher behandelten Arealen lokalisiert (97%). Einmal reagierte der Bereich unterhalb des Auges, obwohl dort keine Behandlung stattgefunden hatte (3% der reagierenden Areale).

Bei den PAIG-Patienten wurden am häufigsten die Wangen (21,1%), die Glabella (15,8%) sowie die Nasolabialfalten und die Oberlippe (10,5%) behandelt. Außerdem gab es je eine Behandlung am Hinterkopf, am seitlichen Hinterkopf, am seitlichen Kopf, an den Krähenfüßen, am Mundwinkel, an der Mentolabialfalte sowie an der Nasenwurzel (je 5,3%).

In insgesamt 15 Arealen traten unerwünschte Reaktionen auf, wobei nicht jedes dieser Areale auch vorher mit dem Füllmaterial behandelt worden war. So reagierten vier unbehandelte Areale, ohne dass dort eine Behandlung stattgefunden hatte: je einmal die Unterlippe, die Nackenregion, die Stirn und das Oberlid (je 6,7%).

3.3.4 Unerwünschte Wirkungen

Die Art der Unerwünschten Reaktion wurde ebenfalls dokumentiert. Es wurde nach Abszess, Juckreiz, Rötung/Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung und Knoten/Verhärtung gefragt. Zusätzlich konnten die Patienten angeben, ob sie weitere Reaktionen außerhalb des aufgelisteten bemerkt hatten. Areale wie Nasolabialfalten oder Mundwinkel wurden links und rechts dokumentiert, bei beidseitigem Auftreten aber als ein Areal ausgewertet. Insgesamt kam es zu 71 Reaktionen bei den PAAG- sowie 37 bei den PAIG-Patienten. Sowohl bei den PAAG-Patienten als auch bei den PAIG-Patienten überwog die Knotenbildung (29,6% PAAG und 24,3% PAIG).

Ergebnisse

PAAG	Juckreiz	Knoten/ Verhärtung	Verfärbung	Schmerz	Abszess	Rötung/ Entzündung	Schwellung	Andere	absolut	%
Nasolabialfalten	2	2	2	3	2	1	3	0	15	21,1
Wangen	2	3	1	2	1	1	3	0	13	18,3
Kinn	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2,8
Oberlippe	1	7	2	4	2	4	3	1	24	33,8
Unterlippe	0	5	1	1	0	1	0	0	8	11,3
Glabella	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1,4
Mundwinkel	1	1	1	0	0	0	0	0	3	4,2
unterhalb des Auges	0	1	1	1	0	1	1	0	5	7,0
absolut	7	21	8	11	5	8	10	1	71	100,0
%	9,9	29,6	11,3	15,5	7,0	11,3	14,1	1,4	100,0	

Tabelle 15: Anzahl der unerwünschten Wirkungen pro Areal, PAAG

Bei den PAAG-Patienten traten außerdem häufig Schmerzen (15,5%) und Schwellungen (14,1%) auf. Bei den PAIG-Patienten waren die Bildung von Abszessen (16,2%) sowie Entzündungen (16,2%) und Schwellungen (21,6%) häufig anzutreffen. Die am häufigsten betroffenen Areale bei den PAAG-Patienten waren die Oberlippe (33,8%) sowie die Nasolabialfalten (21,1%), bei den PAIG-Patienten die Wangen (27%) sowie die Oberlippe und die Nasolabialfalten (je 16,2%) (Tabelle 15 und 16).

Um die Anzahl der aufgetretenen Wirkungen auf einen signifikanten Zusammenhang hin zu untersuchen, wurde für Knotenbildung, Abszesse sowie Rötung/Entzündung der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Basierend auf den erhobenen Daten konnte für das Auftreten von Knoten bei einem Signifikanzniveau von 0,05 ein signifikanter Unterschied zwischen PAAG- und PAIG-Patienten ($p=0,028$) festgestellt werden. Die Bildung von Knoten war somit in der PAAG-Gruppe häufiger. Für Abszesse sowie Rötung/Entzündung konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden ($p=0,061$ für Abszesse und $p=0,407$ für Rötung/Entzündung).

Ergebnisse

PAIG	Juckreiz	Knoten/ Verhärtung	Verfärbung	Schmerz	Abszess	Rötung/ Entzündung	Schwellung	Andere	absolut	%
Nasolabialfalten	0	1	1	1	1	1	1	0	6	16,2
Wangen	0	2	1	2	1	2	2	0	10	27,0
Oberlippe	0	2	1	0	1	1	1	0	6	16,2
Unterlippe	0	1	0	0	1	1	1	0	4	10,8
Nasenzwiesel	0	1	0	1	1	1	1	0	5	13,5
Hinterkopf	0	1	0	0	0	0	1	0	2	5,4
seitlicher Kopf	0	1	0	1	1	0	1	0	4	10,8
absolut	0	9	3	5	6	6	8	0	37	100,0
%	0,0	24,3	8,1	13,5	16,2	16,2	21,6	0,0	100,0	

Tabelle 16: Anzahl der unerwünschten Wirkungen pro Areal, PAIG

3.3.5 Zeitlicher Abstand zwischen der letzten Behandlung und dem erstmaligen Auftreten von unerwünschten Wirkungen

Bei den PAAG-Patienten lagen die Abstände zwischen letzter Behandlung und Auftreten der unerwünschten Wirkung zwischen 2 und 2996 Tagen (Tabelle 17).

N	Dauer	Min.	Max.	Mittelwert	Median	SD
8	Tage	2	2996	656,4	266,5	880,4
PAAG	Monate	0	99,9	21,9	8,9	30,2
	Jahre	0	8,2	1,8	0,7	2,5

Tabelle 17: Latenzzeit der unerwünschten Wirkungen, PAAG

Der Mittelwert lag bei 656,4 Tage, der Median bei 266,5 Tagen und die Standardabweichung bei 880,4 Tagen, wobei ein Patient wegen fehlender Angaben des genauen Datums nicht berücksichtigt werden konnte. Hier waren für die letzte Behandlung lediglich das Jahr 2007 und für das Auftreten der ersten unerwünschten Wirkungen ebenfalls nur das Jahr 2007 angegeben worden.

Ergebnisse

Bei den PAIG-Patienten lagen die Latenzzeiten zwischen 17 und 692 Tagen, bei einem Mittelwert von 217 Tagen, einem Median von 122 Tagen und einer Standardabweichung von 246 Tagen (Tabelle 18).

N	Dauer	Min.	Max.	Mittelwert	Median	SD
7	Tage	17	692	217	122	246
PAIG	Monate	0,6	23,1	7,2	4,6	8,2
	Jahre	0	1,9	0,6	0,3	0,7

Tabelle 18: Latenzzeit der unerwünschten Reaktionen, PAIG

Aufgrund der großen individuellen Unterschiede wurden die zeitlichen Abstände zwischen der letzten Behandlung und den ersten Beschwerden für jeden einzelnen Patienten zusammen mit den aufgetretenen Reaktionen dargestellt (Tabelle 19 und 20).

Obwohl die unterschiedlichen Mittelwerte und Mediane der beiden Gruppen einen Unterschied hinsichtlich der Latenzzeit vermuten lassen, zeigte der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben bei einem Signifikanzniveau von 0,05 keinen signifikanten Zusammenhang ($p=0,615$). Somit konnte basierend auf den erhobenen Daten kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden.

Ergebnisse

PAAG (N=18)		
Latenz in Tagen	Latenz in Monaten	Reaktion
2	0,1	Schwellung
3	0,1	Abszess, Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung
6	0,2	Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung
7	0,2	Juckreiz, Knoten
7	0,2	Knoten, Rötung/ Entzündung
10	0,3	Abszess, Juckreiz, Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung
62	2,1	Knoten
174	5,8	Juckreiz
215	7,2	Abszess
318	10,6	Juckreiz, Knoten, Verfärbung
456	15,2	Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung
698	23,3	Knoten, Schmerz, Verfärbung
1096	36,5	Abszess, Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung
1096	36,5	Juckreiz, Knoten, Schmerz, Schwellung
1461	48,7	Knoten
1685	56,2	Knoten, Schwellung
1903	63,4	Knoten
2996	99,9	Schmerz, Schwellung

Tabelle 19: Latenzzeit und Art der unerwünschten Wirkung, PAAG

PAIG (N=7)		
Latenz in Tagen	Latenz in Monaten	Latenz in Tagen
17	0,6	Knoten, Verfärbung
61	2	Schmerz
76	2,5	Rötung/ Entzündung
122	4,1	Abszess, Knoten, Rötung, Schwellung
139	4,6	Abszess, Knoten, Rötung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung
412	13,7	Abszess, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung
692	23,1	Schmerz, Schwellung

Tabelle 20: Latenzzeit und Art der unerwünschten Wirkung, PAIG

Ergebnisse

3.3.6 Dauer der unerwünschten Wirkungen

Für jeden Patienten wurde die Dauer der unerwünschten Wirkung von Beginn der ersten Symptome bis zur Abheilung oder bei anhaltenden Reaktionen bis zum Datum des Interviews in Tagen, Monaten und Jahren berechnet, wobei bei jeweils einem Patienten beider Gruppen lediglich das Jahr (Beispiel: Beginn 2007 und Ende 2007) (siehe 3.3.5) bekannt war. Da somit keine Angaben zur Dauer der unerwünschten Reaktion gemacht werden konnten, wurden diese nicht in die Auswertung einbezogen, um Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden.

Bei den PAAG-Patienten lag die Dauer der unerwünschten Wirkung zwischen 6 und 1998 Tagen bei einem Mittelwert von 635,6 Tagen, einem Median von 318 Tagen und einer Standardabweichung von 651,1 Tagen (Tabelle 21).

N	Dauer	Min.	Max.	Mittelwert	Median	SD
18	Tage	6	1998	635,6	318,0	651,1
PAAG	Monate	0,2	66,6	21,2	10,6	21,7
	Jahre	0	5,5	1,7	0,8	1,8

Tabelle 21: Dauer der unerwünschten Wirkung, PAAG

Bei den PAIG-Patienten variierte die Dauer der unerwünschten Reaktionen ebenfalls zwischen 120 und 1315 Tagen, bei einem Mittelwert von 610,5 Tagen, einem Median von 451 Tagen und einer Standardabweichung von 439,8 Tagen, wobei der Patient mit der unbekanntem Dauer ebenfalls für die Berechnung vernachlässigt wurde (Tabelle 22).

N	Dauer	Min.	Max.	Mittelwert	Median	SD
6	Tage	120	1315	610,5	451,0	439,8
PAIG	Monate	4	43,8	20,4	15,0	14,7
	Jahre	0,3	3,7	1,7	1,2	1,2

Tabelle 22: Dauer der unerwünschten Wirkung, PAIG

Obwohl die unterschiedlichen Mittelwerte und Mediane der beiden Gruppen einen Unterschied hinsichtlich der Dauer vermuten lassen, zeigte der Mann-Whitney-U-Test für

Ergebnisse

unabhängige Stichproben bei einem Signifikanzniveau von 0,05 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Gruppen ($p=0,65$). Somit konnte basierend auf den erhobenen Daten kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Dauer der unerwünschten Wirkung festgestellt werden.

3.3.7 Bisherige Therapie und Therapieergebnisse

Die Therapieergebnisse der Patienten wurden zum Zeitpunkt des Interviews erfasst und variierten von „abgeheilt“ bis „verschlimmert“. Bei der Fallaufnahme wurde meist lediglich das Medikament angegeben, also Steroide, Antibiotika, Cortison, ohne weitere Spezifizierung des genauen Wirkstoffs. In der vorliegenden Arbeit wurden daher die Therapieansätze ausgewertet, also ob es sich um Antibiose, Glucocorticoidtherapie oder chirurgische Therapie handelte (Tabelle 23 und 24).

Ein großer Teil beider Patientengruppen, die Anzeichen von Abszessen oder Entzündungen zeigten, wurden mit Antibiotika behandelt, teils in Monotherapie und teils in Kombination mit topischen oder injizierten Glucocorticoiden. Die Antibiotika wurden, soweit in den Sourcedaten vermerkt, systemisch verabreicht. Unter Antibiose variierten die Therapieergebnisse bei den PAAG-Patienten von gleich bleibend bis hin zu verschlimmert, während sich die Reaktionen bei den PAIG-Patienten nach Antibiotikagabe besserten und es in zwei von drei Fällen sogar zur Abheilung kam.

Glucocorticoide wurden in Form von topischen Salben oder intraläsionalen Injektionen bei beiden Patientengruppen für Reaktionen wie Knoten, Abszess und Entzündung eingesetzt. In nur einem Fall allerdings führte die Monotherapie, hier in Form einer Hydrocortisonsalbe, zur Abheilung.

Chirurgische Therapie, Exzision und Partikelabsaugung wurden bei beiden Präparaten vorgenommen, wobei die Reaktion jeweils aus einer Knotenbildung bestand, die teilweise gemeinsam mit Abszess oder Entzündung aufgetreten war. Nur in einem Fall führte die chirurgische Therapie zur Besserung.

Ergebnisse

PAAG (N=19)				
Therapie	Reaktion	Latenz (Tage)	Dauer (Tage)	Ergebnis
Antibiotika	Abszess	215	1282	verschlimmert
Antibiotika	Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung	1096	31	nicht dokumentiert
Antibiotika, Glucocorticoide	Abszess, Juckreiz, Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung	10	7	gebessert
Antibiotika, Glucocorticoide	Schmerz, Schwellung	2996	6	gleich bleibend
Antibiotika, Glucocorticoide	Abszess, Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung	3	34	Restzustand
Glucocorticoide	Knoten	62	182	gleich bleibend
Glucocorticoide	Abszess, Juckreiz, Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung	0	0	abgeheilt
Glucocorticoide	Knoten, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung	456	242	gleich bleibend
Glucocorticoide	Knoten, Schwellung	1685	617	gebessert
Antihistaminika	Juckreiz	174	955	gleich bleibend
Chirurgisch	Knoten, Rötung/Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung	6	94	gebessert
Exzision	Juckreiz, Knoten, Schmerz, Schwellung	1096	1998	gleich bleibend
Exzision, Glucocorticoide	Knoten	1903	1716	Restzustand
keine	Juckreiz, Knoten	7	1104	gleich bleibend
keine	Knoten, Schmerz, Verfärbung	698	338	verschlimmert
keine	Schwellung	2	125	gleich bleibend
keine	Knoten, Rötung/ Entzündung	7	1486	gleich bleibend
keine	Juckreiz, Knoten, Verfärbung	318	298	verschlimmert
keine	Knoten	1461	926	verschlimmert

Tabelle 23: Therapieansätze, PAAG

Sechs der PAAG-Patienten hatten zum Zeitpunkt des Interviews noch keine Therapie erhalten (31,6%). Bei ihnen waren Knoten, Entzündungen und Schwellungen aufgetreten und die Ergebnisse waren durchweg gleich bleibend oder sogar verschlimmert. Bei einem der PAAG-Patienten mit Schmerzen hingegen war es ohne Therapie zur Besserung mit Restzustand gekommen. Die Dauer der unerwünschten Reaktion variierte stark, wobei in der Studie nur die Spanne zwischen erstem Auftreten und Interview dokumentiert wurde. Das heißt, dass bei

Ergebnisse

einem Interview kurz nach Auftreten der Reaktion diese nur sehr kurz andauerte. Eine Dauer oder Latenzzeit von 0 kam durch ungenaue Datumsangaben zustande (siehe 3.3.5 und 3.3.6).

PAIG (N=7)				
Therapie	Reaktion	Latenz (Tage)	Dauer (Tage)	Ergebnis
Antibiotika	Schmerz, Schwellung	692	397	abgeheilt
Antibiotika	Abszess, Rötung/ Entzündung, Schmerz, Schwellung	412	0	abgeheilt
Antibiotika, Glucocorticoide	Abszess, Knoten, Schmerz, Schwellung, Verfärbung	139	505	gebessert
Partikelabsaugung	Knoten, Verfärbung	17	1315	gleich bleibend
Glucocorticoide	Rötung/ Entzündung	76	373	gleich bleibend
Ausdrücken	Abszess, Knoten, Rötung, Schwellung	122	953	gebessert
keine	Schmerz	61	120	Restzustand

Tabelle 24: Therapiansätze, PAIG

3.3.8 Risikofaktoren

An Risikofaktoren wurden Allergien, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Impfungen, Schwangerschaft, Zigarettenkonsum und Vorerkrankungen erfasst.

3.3.8.1 Allergische Disposition

Über die Hälfte der PAAG-Patienten sowie 42,8 Prozent der PAIG-Patienten gaben an, an einer allergischen Disposition zu leiden (Tabelle 25).

Es handelte sich bei den PAAG-Patienten um Kontaktekzeme (21,1%), Medikamentenallergie (15,8 %), allergisches Asthma bronchiale (10,5%) und allergische Rhinitis (5,3%). Bei den PAIG-Patienten waren Kontaktekzeme (28,6%) sowie Medikamentenallergien (14,3%) angegeben worden (Tabelle 25). Basierend auf diesen Daten konnte mit dem exakten Test nach Fisher bei einem Signifikanzniveau von 0,05 bezüglich dem Vorliegen einer allergischen Disposition kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen werden ($p=0,665$).

Ergebnisse

Patienten mit Allergien	PAAG (N=19)		PAIG (N=7)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
	11	57,9	3	42,8
Allergie auf Medikamente	3	15,8	1	14,3
Allergische Rhinitis	1	5,3	0	0
Allergisches Asthma bronchiale	2	10,5	0	0
Kontaktekzem	4	21,1	2	28,6
Kontrastmittelallergie	1	8,3	0	0
Keine Allergie	8	42,1	4	57,1

Tabelle 25: Allergien, PAAG und PAIG

3.3.8.2 Zigarettenkonsum

Sowohl in der PAAG- als auch in der PAIG-Gruppe waren über die Hälfte der Patienten aktive Raucher (Tabelle 26). Der exakte Test nach Fisher ergab auf einem Signifikanzniveau von 0,05 keinen signifikanten Zusammenhang zwischen beiden Gruppen ($p=1$). Damit konnte basierend auf den erhobenen Daten kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen hinsichtlich des Rauchens festgestellt werden.

Raucherstatus	PAAG (N=19)		PAIG (N=7)	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Raucher	10	52,6	4	57,1
Nichtraucher	8	42,1	0	0
Ehemaliger Raucher	1	5,3	3	42,9

Tabelle 26: Raucherstatus, PAAG und PAIG

Ergebnisse

3.3.8.3 Schwangerschaften

Keine der Patientinnen war zum Zeitpunkt des Interviews schwanger. Acht der 16 PAAG-Patientinnen (50%) und sechs der sieben PAIG-Patientinnen (85,7%) waren schon einmal schwanger gewesen. Die Zahl der Schwangerschaften lag dabei zwischen ein und acht Mal (Tabelle 27).

PAAG (N=16)				PAIG (N=7)		
Vergangene Schwangerschaft		N	%	Vergangene Schwangerschaft		%
	ja	8	50,0	ja	6	85,7
	nein	8	50,0	nein	1	14,3
Anzahl						
	einmal	3	37,5	einmal	1	16,7
	zweimal	2	25,0	zweimal	3	50,0
	dreimal	2	25,0	viermal	1	16,7
	unbekannt	1	12,5	achtmal	1	16,7

Tabelle 27: Schwangerschaften PAAG und PAIG

3.3.8.4 Vorerkrankungen

Hauterkrankungen: Von den PAAG-Patienten litten drei an einer Hauterkrankung. Es handelte sich dabei um Psoriasis, Akne sowie atopische Dermatitis. Bei den PAIG-Patienten wurde zweimal Psoriasis sowie einmal übermäßige Narbenbildung angegeben.

Tumoröse Erkrankungen: Eine PAAG-Patientin hatte in der Vergangenheit an einem Ovarialkarzinom gelitten, welches aber seit 1976 als geheilt galt. Einer der PAIG-Patienten litt an einem Tumor. Es handelte sich dabei um einen nicht weiter spezifizierten Tumor der Nase.

Ergebnisse

Autoimmunerkrankungen: Von vier der PAAG-Patienten wurden Autoimmunerkrankungen angegeben. Es handelte sich um Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, chronische Polyarthrit und Hashimoto-Thyreoditis. Keiner der PAIG-Patienten litt an einer Autoimmunerkrankung.

Erkrankungen der Schilddrüse: Von den PAAG-Patienten litten zwei an einer Hypo- sowie einer an einer Hyperthyreose. Bei den PAIG-Patienten kam eine Struma Nodosa vor.

Sonstige Erkrankungen: An anderen Vorerkrankungen wurden von den PAAG-Patienten ein Bandscheibenvorfall, eine Fibromyalgiesyndrom, ein Douglas-Abszess sowie eine Laktoseintolleranz angegeben. Für die PAIG-Patienten wurden ein Aneurysma der Arteria Basilaris, ein zervikaler Diskusprolaps, Unterusmyome, eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus sowie eine leichte Gastritis dokumentiert.

3.3.8.5 Medikamenteneinnahme

Immunsuppressive Therapie: Sowohl von den PAAG- als auch von den PAIG-Patienten wurde je ein Patient regelmäßig mit Glucocorticoiden therapiert. Um welche Präparate es sich dabei handelte und in welcher Form sie verabreicht worden waren, ist nicht bekannt.

Sonstige Medikamente: Für die PAAG-Patienten wurde die regelmäßige Medikamenteneinnahme von je einmal Tamsulosin, Lercanidipin, Atorvastatin, Bisoprolol, Metoprolol, Simvastatin, Estradiol, Jodid, Mesalazin, Cyproteronacetat sowie Flunisolid als Nasenspray dokumentiert. Drei Patienten wurden mit L-Thyroxin therapiert. Bei den PAIG-Patienten waren es Östrogene, Omeprazol, Johanniskraut, L-Thyroxin, Interferon, Gestagen und Simvastatin (je einmal).

Blutverdünnende Therapie: Zwei der PAAG-Patienten wurden mit Acetylsalicylsäure behandelt. Von den PAIG-Patienten wurde keinerlei blutverdünnende Therapie angegeben.

Vitamine und Mineralstoffe: Von den PAAG-Patienten wurden insgesamt fünf Vitaminpräparate eingenommen: Zwei Multivitaminpräparate, Biotin, Magnesium und

Ergebnisse

Vitamin C. Bei den PAIG-Patienten waren es zweimal Calcium und einmal ein Multivitaminpräparat.

3.3.8.6 Impfungen

Drei der PAAG-Patienten waren innerhalb der letzten drei Monate vor der letzten Behandlung geimpft worden. Zwei Patienten hatten eine Influenza-Impfung erhalten, ein Patient eine Tetanus- und Diphtherie-Impfung. Zwei der PAIG-Patienten waren gegen Influenza geimpft worden und einer von beiden zusätzlich gegen Hepatitis A und B.

3.3.8.7 Andere ästhetische Verfahren

Unter anderen ästhetischen Verfahren wurden zum Beispiel Behandlungen mit Botulinumtoxin A., Laser, Peeling, Facelifting oder ähnlichem verstanden. Acht der PAAG-Patienten (42,1%) und vier der PAIG-Patienten (57,1%) hatten in der Vergangenheit andere ästhetische Verfahren durchführen lassen.

Bei den PAAG-Patienten wurden insgesamt sechs Behandlungen mit Botulinumtoxin A, zwei Laserbehandlungen ohne weitere Spezifizierung, ein Facelifting, eine Unterlidstraffung, eine Brustverkleinerung, eine chirurgische Behandlung der Reithosen (wahrscheinlich Liposuktion) sowie eine Brustverkleinerung angegeben. Bei den PAIG-Patienten kamen drei Behandlungen mit Botulinumtoxin A vor. Außerdem wurden je einmal ein Peeling sowie eine chirurgische Bauchstraffung durchgeführt. Ein Patient hatte eine Nasenplastik erhalten.

4 Diskussion

4.1 Methoden

4.1.1 Studiendesign

Es handelt sich bei der IFS-Studie um eine nicht-interventionelle retrospektive Studie, deren Ziel die Erfassung von unerwünschten Wirkungen injizierbarer Füllmaterialien ist. Da die Vorkommnisse insgesamt selten sind und darüber hinaus die Latenzzeiten zwischen Reaktion und Behandlung stark variieren können, stellt dies ein adäquates Studiendesign dar. Prospektive klinische kontrollierte Studien sind nur mit großem Aufwand durchführbar und garantieren nicht die Erfassung aller verzögerten unerwünschten Wirkungen (siehe 4.2.5). Denkbar wäre die Zuordnung von Fällen zu den dokumentierten Reaktionen im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie. Da allerdings die Unterspritzungen der Patienten der IFS-Studie unter unterschiedlichsten Umständen hinsichtlich zeitlicher, örtlicher und qualitativer Bedingungen vorgenommen worden waren, stellt auch ein solches Design meines Erachtens nach kaum eine mögliche Alternative dar. Deshalb ist die IFS-Studie als Register konzipiert. Aufgetretene Reaktionen und zugehörige Daten können so systematisch gesammelt und ausgewertet werden.

4.1.2 Datenerfassung

Die Fallmeldungen erfolgten sowohl durch Ärzte als auch durch betroffene Patienten selbst. Zumeist meldeten sich diejenigen Ärzte, die wegen der Therapie der unerwünschten Reaktionen konsultiert worden waren. Die Ärzte, die die Behandlung mit dem verursachenden Füllmaterial durchgeführt hatten, konnten leider selten in die Auswertung mit einbezogen werden. Teilweise lagen sie mit den Patienten im Rechtsstreit oder die Patienten wollten den Erstbehandler nicht nennen. Auch kam es vor, dass sich die Ärzte nicht genau an die Umstände der Behandlung erinnerten. So konnten individuelle Unterschiede hinsichtlich der Behandlungstechnik wie Art der verwendeten Nadel oder Einspritztiefe, Lokalanästhetikum oder Chargennummer des verwendeten Präparates kaum eruiert werden. Jedoch war es zumeist möglich, den Zeitraum, in dem die Unterspritzung stattgefunden hatte sowie die Fachrichtung des Arztes, oder die Institution, in der die Unterspritzungen vorgenommen worden war, zu ermitteln. Zu Fragen über

Diskussion

die Therapie der unerwünschten Reaktion konnten in vielen Fällen die behandelnden Ärzte, die größtenteils auch die Melder der Patienten waren, hinzugezogen werden.

Einige Patienten meldeten sich direkt über das Internetportal, primär um mit Experten über ihr Leiden zu sprechen und Therapieratschläge zu erhalten und waren auch bereit, im Rahmen der Studie befragt zu werden.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Kontaktaufnahme mit den Fachärzten

Die Zahl der angeschriebenen und antwortenden Kollegen variierte bei jedem versandten Anschreiben. Das lag vor allem daran, dass die Anschreiben an Berliner und Brandenburger Ärzte über eine Liste der Kassenärztlichen Vereinigung erfolgte (siehe 3.1), deren Mitgliederzahl sich immer wieder änderte. Hinzu kam, dass das letzte Anschreiben mit der Einladung zu einer dermatologischen Fortbildung verbunden war, wodurch sowohl die Zahl der angeschriebenen Kollegen als auch die Zahl der Rückmeldungen stieg. Insgesamt lag der größte Anteil sowohl angeschriebener als auch antwortender Ärzte erwartungsgemäß bei den auf dem Gebiet der Füllmaterialien erfahrenen Dermatologen gefolgt von Plastischen Chirurgen.

4.2.2 Melder und Behandler

Auch die Patientenmeldungen für beide Patientengruppen kamen größtenteils von Dermatologen (57,9% und 57,1%). Das deutet darauf hin, dass die unerwünschten Reaktionen auf die Füllmaterialien am häufigsten von Dermatologen gesehen werden. Aber auch plastische Chirurgen scheinen sich den unerwünschten Reaktionen häufig anzunehmen (26,3% und 14,3%). Das mag einerseits daran liegen, dass vor allem Plastische Chirurgen gefolgt von Dermatologen die am häufigsten behandelnden, also Unterspritzungen durchführenden, Ärzte waren (3.2.3). Andererseits kommt die Tatsache hinzu, dass viele unerwünschte Reaktionen wie Abszesse oder Knotenbildung dermatologischer sowie chirurgischer Therapie in Form von Exzisionen, Punktionen und Drainagen bedürfen (3.4.7). Dass sich auch Patienten selbst über das Internetportal der Studie meldeten, mag zeigen, dass Betroffene aufgrund des hohen

Diskussion

Leidensdrucks einer Plattform bedürfen, um ihre Beschwerden und die Therapie mit erfahrenen Ärzten besprechen zu können.

Auffällig ist, dass die Unterspritzungen mit den PAAG-Präparaten bei den Patienten der IFS-Studie nicht nur durch Fachärzte für Chirurgie und Dermatologie durchgeführt wurden, sondern auch von einem Zahnarzt, einem Heilpraktiker und in einem Fall sogar von einem Medizinstudenten. Vier von 19 Patienten wurden von nicht ärztlich qualifizierten Personen behandelt (25%). Dies ist ein Trend, der auch im Vergleich zur restlichen Studienpopulation auffällig ist. Jedoch reichen unsere Zahlen nicht aus, um hier die mangelnde Expertise als Risikofaktor der unerwünschten Reaktionen klar benennen zu können.

4.2.3 Behandelte und reagierende Areale

Die 19 PAAG-Patienten wurden in 40 Arealen und sieben PAIG-Patienten in 19 Arealen behandelt. Der Anteil der reagierenden an den behandelten Arealen unterschied sich etwas bei PAAG- und PAIG-Patienten. Von den 40 behandelten Arealen der PAAG-Patienten reagierten 32 mit unerwünschten Reaktionen (80%), während von den 19 mit PAIG behandelten Arealen nur 11 reagierten (52,6%). Weitere vier Reaktionen traten in unbehandelten Arealen auf (26,7%) und auch bei den PAAG-Patienten kam es zu einer Reaktion außerhalb der behandelten Areale (3%). Das könnte an der oben beschriebenen Neigung beider Füllmaterialien liegen, innerhalb des Gewebes zu migrieren. So berichten sowohl Autoren wie Xiaoling et al. und Cheng et al. in Bezug auf PAAG als auch Karim et al. in Bezug auf PAIG über Vorkommnisse von Gelmigration bei ihren Patienten [7, 11, 43].

Auffällig ist bei den PAAG-Patienten der IFS-Studie, dass die Areale um den Mund herum wie Nasolabialfalten, Ober- und Unterlippe, sowie der Mundwinkel am häufigsten behandelt wurden und auch zu 90 bis 100% reagierten. Dies könnte die Hypothese von Cheng et al. bekräftigen, dass muskulär stark bewegte Areale anfälliger für Komplikationen seien [11]. Auch bei den PAIG-Patienten trat eine Reaktion an Nasolabialfalten und Oberlippe auf.

Interessant ist auch, dass bei den PAIG-Patienten die meisten Behandlungen an den Wangen stattfanden, während es bei den PAAG-Patienten die Oberlippe sowie die Nasolabialfalten waren. Dies passt zu den in der Literatur beschriebenen Anwendungsgebieten. Neben der

Diskussion

Faltenbehandlung, vor allem an den Nasolabialfalten und entlang des Mundes, werden beide Füllmaterialien häufig im Wangenbereich verwandt, vor allem im Rahmen der Lipoatrophie bei HIV-Patienten [8, 37]. Für PAIG wird dies vor allem damit begründet, dass es im Vergleich zu anderen Füllmaterialien in besonders großen Volumina injiziert werden kann [7, 34]. Die PAAG- und PAIG-Patienten der IFS-Studie waren jedoch ihren Angaben nach alle HIV-negativ.

4.2.4 Wiederholte Behandlungen

Eine Hypothese ist, dass wiederholte Anwendungen von Füllmaterialien zu Komplikationen führen können [44]. El-Shafey et al. berichten von 12 PAAG-Patienten, bei denen Entzündungen nach erneuter Manipulation von ansonsten asymptomatischen Implantaten aufgetreten seien [44]. Die betroffenen Patienten seien über Monate bis Jahre hinweg beschwerdefrei gewesen. Erst nach erneuter Injektion oder nach anderen operativen Eingriffen hätten sich im Bereich der Behandlung mit dem Füllmaterial Rötung, Schwellung, Schmerz und Knotenbildung gezeigt. Auch die PAAG- sowie PAIG-Patienten der IFS-Studie hatten in über 50% der Fälle wiederholte Unterspritzungen erhalten, was diese Hypothese stützen könnte. Allerdings wurden über 40% der Patienten beider Füllmaterialgruppen nur ein einziges Mal behandelt, was zeigt, dass Komplikationen durchaus auch schon nach der ersten Behandlung auftreten können.

4.2.5 Art der unerwünschten Wirkung

Um die unerwünschten anderen Reaktionen der IFS-Studienpopulation in die in der Literatur beschriebenen unerwünschten Reaktionen einordnen zu können, wurde eine Literaturrecherche (letztes Suchdatum war der 20.06.2011) in der Datenbank Pubmed durchgeführt. Die Suche erfolgte mit den Stichwörtern „Aquamid“, „Polyacrylamid/e“, „Bio-Alcamid“, „Polyalkylimid/e“ alleine und in Kombination mit „Filler“ bzw. „Complications“.

4.2.5.1 Komplikationen nach PAAG-Behandlungen

Exemplarisch wurden fünf prospektive Studien mit insgesamt 587 mit PAAG behandelten Patienten ausgewählt, in denen klinisch vor allem über akute Reaktionen wie transiente Einblutungen, Schmerzen und Rötungen aber auch über verzögerte Reaktionen wie Knoten- bzw. Granulombildungen, Entzündung, Gelmigration und Infektionen berichtet wurden. Außerdem wurden weitere sieben Artikel mit Fallberichten (Case-Reports) über insgesamt 73

Diskussion

Patienten mit verzögerten Komplikationen nach PAAG-Behandlung in die Diskussion mit einbezogen. Die Reaktionen traten in Zeiträumen zwischen 24 Stunden und fünf Jahren nach Behandlung auf (Tabelle 28).

4.2.5.1.1 Prospektive Studien, PAAG

Ähnlich wie bei den Patienten der IFS-Studie beobachtet, traten in den vorliegenden prospektiven Studien verzögerte Reaktionen vor allem in Form von Abszessen und Knoten, aber auch Verhärtungen, Entzündungen, Migration und chronischen Schmerzen auf. Bisher ist kein klarer Trend hinsichtlich eines statistischen Risikos auszumachen. Vielmehr zeigen die Ergebnisse der Langzeitstudien, dass die unerwünschten verzögerten Reaktionen insgesamt seltene Ereignisse sind, jedoch bisher nicht ausgeschlossen werden können und somit stets ein Risiko für die Patienten darstellen.

Die Erfassung der Latenzzeit der PAAG-Patienten der IFS-Studie zeigt, dass die unerwünschten Reaktionen in Abständen von bis zu acht Jahren auftreten können, weshalb prospektive Studien mit kurzen Beobachtungszeiträumen insgesamt kritisch zu bewerten sind. De Santis et al. beispielsweise berichten über 50 HIV-Patienten mit medikamentös bedingter Lipoatrophie, bei denen es während des Beobachtungszeitraums von lediglich 13,1 Monaten nach Behandlung mit PAAG zu keinerlei verzögerten unerwünschten Reaktionen gekommen war [45]. Dadurch auf eine Sicherheit des Präparats zu schließen wäre sicherlich etwas kurzfristig.

Dagegen berichten Von Buelow et al., die 101 Patienten über den doppeltem Zeitraum (zwei Jahre) beobachteten, neben transienten lokalen Komplikationen (Rötung, Schwellung und Schmerzen) von vier Patienten (4%) mit verzögerten Reaktionen in Form von Gelmigration, einer Zystenbildung und einem chronischen Dauerschmerz [26].

Und auch in einer prospektiven Studie von Wolters et al. mit einem längeren Beobachtungszeitraum von 36 bis 48 Monaten und 81 Patienten entwickelten drei Teilnehmer (4,9%) verzögerte Komplikationen [46]. Eine Patientin litt an einem chronischen Juckreiz der ein Jahr zuvor behandelten Stirnnahe, eine andere Patientin entwickelte eine bakterielle Infektion des dreizehn Monate alten Implantats im Lippen- und Wangenbereich, eine dritte Patientin berichtete von Gelmigration.

Diskussion

Andere klinische Studien erfassen, womöglich aufgrund von größerer Patientenzahlen, mehr verzögerte unerwünschte Reaktionen. In einer von Narins et al. 2010 veröffentlichten 12-Monatigen randomisierten doppelblinden Studie (PAAG im Vergleich mit Hyaluronsäure) mit einer Studienpopulation von 210 PAAG-Patienten erlitten neben zahlreichen akuten Reaktionen 4% der Patienten moderate verzögerte unerwünschte Reaktionen (Ödeme, Knoten, Rötung, Schmerz, Schwellung, Verhärtung). Bei einem Patienten entwickelte sich ein Abszess, bei dem *Staphylococcus Aureus* nachgewiesen werden konnte und der mit systemischer Antibiose in Form von Linezolid sowie chirurgischer Intervention behoben werden konnte [15]. Negro et al. schließlich berichten in ihrer 2008 veröffentlichten Studie über insgesamt 145 bis zu vier Jahren beobachteten Patienten, bei denen vor allem Knotenbildung (28 Fälle, 19,3%) und Verhärtung (9 Fälle, 6,2%) aufgetreten waren [47]. Bei einem der Patienten entwickelte sich ein Abszess, der erfolgreich mit oraler Antibiose (Amoxicilin/Clavulansäure) und Punktion therapiert werden konnte. Diese Studie mit langem Beobachtungszeitraum spiegelt das Spektrum unerwünschter Reaktionen der PAAG-Patienten der IFS-Studie deutlicher wider. Außerdem zeigt sich, dass lange Follow-up-Phasen nötig sind, um unerwünschte Reaktionen in repräsentativem Maße dokumentieren zu können.

4.2.5.1.2 Fallberichte, PAAG

Deutlicher wird die Bandbreite der möglichen Komplikationen durch zahlreiche veröffentlichte Fallberichte. El-Shafey et al. beschreiben, wie oben bereits erwähnt, 12 Patienten mit entzündlichen Reaktionen nach mehrfacher Anwendung des Füllmaterials bzw. mehrfacher Manipulation des behandelten Areals. Sie entsprechen damit Beobachtungen der IFS-Studie (siehe 3.3.5). Knoten- bzw. Granulombildungen, wie sie als häufigste unerwünschte Reaktion bei 30% der PAAG-Patienten der IFS-Studie aufgetreten waren (siehe 3.3.4), stellen ein weiteres oft beschriebenes Vorkommnis dar. Kawamura et al. beschreiben die Spätkomplikation einer 61-jährigen Frau, welche sich mit mehreren schmerzhaften Knoten von ca. 5 mm Durchmesser in der Mundschleimhaut vorstellte [22]. Die Biopsie zeigte eine Fremdkörperreaktion mit mehrkernigen Riesenzellen, welche einige kristallartige Fragmente umgaben. Eine ähnliche Reaktion zeigte sich auch bei einer 31-jährigen von Karagozoglu beschriebenen Patientin, die sich mit einem karzinomverdächtigen Hauttumor in der Wange vorstellte, der bei einer Biopsie jedoch Polyacrylamid enthielt [48]. Sie war drei Jahre zuvor an der Nasolabialfalte mit PAAG

Diskussion

behandelt worden. Und auch Niedzielska et al. beschreiben einen Fall von Granulombildung in der Mundschleimhaut einer zwei Jahre zuvor behandelten Frau [49].

Artikel über Erfahrung mit PAAG-Behandlung	Goldmann 2009 [51]	Nidzielska 2006 [49]	El-Shafey 2008 [44]	Karagozolu 2008 [48]	Cheng 2006 [11]	Kawamura 2005 [22]	Xiaoling 2004 [43]	De Santis 2008 [45]	Negredo 2009 [47]	Von Buelow 2007 [26]	Wolters 2009 [46]	Narins 2010 [15]
Studiendesign	Case Report	Case Report	Case Report	Case Report	Case Report	Case Report	Case Report	Fup 13 Mo.	Fup 4 Jahre	Fup 2 Jahre	Fup 40 Mo.	Fup 12 Mo.
Patienten insgesamt	1	1	12	1	15	1	42	50	145	101	81	210
verzögerte Reaktionen (%)	100	100	100	100	100	100	100	-	26,2	4	4,9	4
Abszess	X		X				X		X		X	
Rötung/Entzündung			X				X					X
Schwellung	X		X	X	X							X
Ödem												X
Schmerz	X		X				X			X		X
Parästhesien					X							
Migration					X		X			X	X	
Induration	X		X	X					X			X
Lokale Nekrose							X					
Granulom/Knoten	X	X	X	X		X			X			X
Ischämie												
Ulzeration							X					
Zyste										X		
Juckreiz											X	
Latenzzeit	2 Jahre	2 Jahre	2-4 Jahre	3 Jahre	1-5 Jahre	8 Mon.	k. A.	24 h	in Fup	in Fup	in Fup	in Fup

Tabelle 28: Unerwünschte Wirkungen in der Literatur, PAAG

Diskussion

Ein weiteres häufig diskutiertes und bei einem PAAG-Patienten sowie bei fünf PAIG-Patienten der IFS-Studie beobachtetes Phänomen ist die Gelmigration. Cheng et al. berichten über 15 Patienten, davon sechs im Gesichtsbereich behandelt, bei denen es zu einer Migration des Gels gekommen war [11]. Die Autoren empfehlen, PAAG nicht periorbital oder perinasal zu verwenden, da sie einen Zusammenhang zwischen Gelmigration und stark durch Bewegung beanspruchten Geweben erkennen. Sie weisen darauf hin, dass sich bei PAAG nur eine vergleichsweise dünne Kapsel ausbildet, was mit der Gefahr des Einreißen verbunden ist.

Xiaoling et al. berichten über eine große Anzahl von Patienten (42) mit Komplikationen wie chronische Schmerzen (25 Fälle), Infektionen (6 Fälle), aseptische Inflammation (10 Fälle), Ulzerationen der Einstichstelle (9 Fälle), Hautnekrosen (ein Fall), Indurationen (24 Fälle), Migration des Gels (7 Fälle) und Akne-ähnlichen Veränderungen (5 Fälle) [43]. Die beschriebenen unerwünschten Reaktionen korrelieren mit denen der PAAG-Patienten der IFS-Studie. So wurden außer den bereits erwähnten Knoten auch Rötung, Entzündung, Schwellung und Schmerzen gehäuft dokumentiert.

Auch das durch die fünf Kombinationspatienten der IFS-Studie angedeutete erhöhte Risiko für Komplikationen kann in der Literatur in ähnlicher Form gefunden werden. In einem Artikel von Goldmann et al. wird ein Fall beschrieben, bei dem sich eine Frau zwei Jahre nach Behandlung mit einem PAAG-haltigen Füllmaterial an der Unterlippe mit einem Knoten im selben Bereich vorstellte [51]. Sie war seit der Behandlung mit dem permanenten Füllmaterial viermal mit Hyaluronsäure, einem temporären Füllmaterial behandelt worden, zuletzt zwei Tage zuvor. Da der Knoten trotz eines Therapieversuchs mit Hyaluronidase nicht verschwand, wurde er drainiert. Es zeigte sich, dass das permanente Material gewandert war. Die Autoren schlussfolgern, dass der Druck, der durch die Behandlung mit Hyaluronsäureinjektion ausgelöst worden war, die Kapsel des permanenten Füllmaterials reißen ließ.

4.2.5.2 Komplikationen nach PAIG-Behandlung

Obwohl das Material als äußerst sicher beworben wird, finden sich in der Literatur eine Reihe von Fallberichten und Fallserien zu unerwünschten Reaktionen. Eine ausführliche Literaturrecherche zu diesem Thema (letztes Suchdatum 20.06.2011) ergab eine exemplarische Auswahl von neun Artikeln, die sich mit der Sicherheit von PAIG beschäftigen. Dabei handelt es sich um vier prospektive Studien mit einer Gesamtzahl von 5261 Patienten und fünf

Diskussion

Fallberichten mit einer Gesamtzahl von 41 Patienten, die allesamt verzögerte Reaktionen gezeigt hatten.

4.2.5.2.1 Prospektive Studien, PAIG

Ähnlich wie bei den PAAG-Artikeln beschrieben ist die Datenlage widersprüchlich. Eine Reihe von Artikeln beschreibt große Patientenzufriedenheit und gute Ergebnisse mit PAIG-haltigen Füllmaterialien [20, 37, 38]. Es gibt Studien, in denen lediglich akute unerwünschte Reaktionen beobachtet wurden. Loufty et al. berichten beispielsweise in einer 48-wöchigen prospektiven Studie mit 31 Patienten ausschließlich über akute unerwünschte Reaktionen wie Schwellung, Rötung, Schmerzen und Hämatome, welche nach ein bis drei Tagen ohne Therapie abklangen. Verzögerte unerwünschte Reaktionen traten nicht auf [8]. Auch bei der Bewertung dieser Studie muss man wieder den kurzen Beobachtungszeitraum und die geringe Patientenzahl bedenken.

Andererseits finden sich Studien, die an der Sicherheit der Anwendung PAIG-haltiger Füllmaterialien zweifeln lassen. In der größten Studie, die in mehreren niederländischen Zentren von Schelke et al. im Zeitraum von Oktober 2001 bis März 2007 durchgeführt wurde, wurden 3.196 Patienten mit insgesamt 4.738 Behandlungen beschrieben [52]. Die Komplikationsrate lag bei 4,8 %. Am häufigsten kam es zu Inflammation (2%) sowie knotigen Veränderungen, hier beschrieben als Akkumulation des Gels (1%), Verhärtung der Kapsel mit konsekutiver Deformierung des betroffenen Areals (1%), sowie Migration des Gels (0,7%). Nicht zuletzt die Ergebnisse dieser Studie führten dazu, dass die Niederländische Gesellschaft für Kosmetische Medizin heute von der Anwendung PAIG-haltiger Füllmaterialien abrät.

Auch bei den PAIG-Patienten der IFS-Studie waren knotige Veränderungen aufgetreten, mit 24,3% aber insgesamt seltener als bei den PAAG-Patienten (29,6%), ein Unterschied, der durch den Mann-Whitney-U-Test untermauert wurde. Vielmehr stellten Entzündungen und Abszesse mit je 16,2% und insgesamt 32,4 % die häufigsten Ereignisse dar, was auch im Vergleich zu den PAAG-Patienten der IFS-Studie auffällt, bei denen lediglich in 7% der Fälle Abszesse und 11,3% Entzündungen aufgetreten waren. Man muss hierbei allerdings anmerken, dass durch den statistischen Test basierend auf den erhobenen Daten kein Unterschied festgestellt werden konnte. Aber gegebenenfalls könnten größere Fallzahlen andere Ergebnisse liefern.

Diskussion

Es gibt in der Literatur Studien, die die Gefahr von Abszessen in Zusammenhang mit PAIG-Behandlungen belegen. Pacini et al. beschreiben in einer großen Studie 2000 mit PAIG behandelte Patienten [39]. Trotz der prophylaktischen Gabe von Antibiotika über eine Woche nach Injektion, kam es bei zwölf Patienten (0,6%) zu einer Infektion mit *Staphylococcus aureus*. Lahiri et al. berichten über 34 Patienten, die über 18 Monate beobachtet wurden, wobei es bei einer Person (2,6%) zu einer bakteriellen Infektion mit *Staphylococcus aureus* kam, die mit oraler Antibiose erfolgreich behandelt werden konnte [40].

Ebenfalls 48 Wochen dauerte die Follow-up-Studie von Karim et al. mit einer Population von 17 Patienten und einem Fall von Infektion (0,5%) sowie drei Fällen von unerwünschter Verteilung des Gels im Gewebe (Migration) [7].

Anzeichen von Gelmigration wurden auch bei den PAIG-Patienten der IFS-Studie beobachtet. Wie in 4.2.3 beschrieben kam es in fünf unbehandelten Arealen (33,3% der beobachteten Reaktionen) zu unerwünschten Reaktionen. Gelmigration wurde auch bei den PAAG-Patienten beobachtet, allerdings nur in 3,3% aller Reaktionen.

4.2.5.2.2 Fallberichte, PAIG

Auch in den Fallberichten ist ein Trend zu Infektionen und Inflammationen nach PAIG-Behandlung zu erkennen. Sowohl Ocampo-Canadi et al. als auch Serrano et Serrano beschreiben je einen Fall von Infektionen mit *Staphylococcus aureus* im Bereich des Injektionsareals mit Latenzzeiten zwischen drei Monaten und vier Jahren [41, 53]. Weitere 14 Patienten mit Komplikationen und Latenzzeiten bis zu drei Jahren werden von Golden et al. beschrieben [54]. Es handelt sich in allen Fällen um Entzündungsreaktionen, bei denen in 11 Fällen eine Infektion mit *Streptococcus viridans* nachgewiesen werden konnte. Wieder liefern diese Fallberichte Hinweise auf die mögliche Entwicklung von verzögerten Reaktionen mit sehr unterschiedlichen Latenzzeiten sowie auf die Gefahr von Abszessbildungen besonders bei PAIG-Behandlungen. Sie können durch die Beobachtungen in der IFS-Studie gestützt werden.

Diskussion

Artikel über Erfahrung mit PAIG-Behandlung	Karim 2006 [7]	Ocampo-Canadi 2008 [41]	Goldan 2007 [54]	Serrano 2006 [53]	Nelson 2011 [31]	Loutfy 2007 [8]	Pacini 2002 [39]	Lahiri 2007 [40]	Schelke 2009 [52]
Studiendesign	Case Report	Case Report	Case Report	Case report	Case Report	Fup 48 Wo.	Fup 3 Jahre	Fup 18 Mon.	Fup 4 Jahre
Patienten insgesamt	18	1	14	1	7	31	2000	34	3196
Verzögerte Reaktionen in %	100	100	100	100	100	-	0,6	2,6	4,8
Lokale Infektion/ Abszess	X	X	X	X	X		X	X	
Rötung/ Entzündung	X	X	X	X	X				X
Schwellung		X		X					
Schmerz		X		X					
Knoten/ Verhärtung		X							X
Migration des Gels	X				X				X
Kapselkontraktur	X				X				
Dauer zwischen Unterspritzung und Auftreten der Beschwerden	bis 3 Jahre	4 Jahre	bis 3 Jahre	3 Mon.	bis 3 Jahre	in Fup	in Fup	in Fup	in Fup

Tabelle 29: Unerwünschte Wirkungen in der Literatur, PAIG

Wie oben bereits diskutiert, wird auch bei PAIG-Patienten immer wieder von Gelmigration und Kapselrissen berichtet. Karim et al. beschreiben 18 Fälle verzögerter Reaktionen mit Latenzzeiten zwischen 3 Monaten und drei Jahre nach der PAIG-Behandlung [7]. Es handelte sich um acht Infektionen, fünf Kapselkontraktionen und fünf Migrationen des Gels. Die Kapselkontraktionen werden hier als eine Verdickung der Kollagenkapsel beschrieben, welche zu einer Deformierung und Verhärtung des Implantats führt.

Ähnliche Reaktionen berichten Nelson et al. Bei sieben HIV-Patienten waren Komplikationen in Form von Infektionen, Gelmigration, Kapselkontraktion sowie chronischer Inflammation teilweise kombiniert aufgetreten. Die Latenzzeit lag zwischen drei Monaten und drei Jahren [31].

4.2.6 Zeitliche Abstände und Dauer der unerwünschten Reaktionen

Der zeitliche Abstand zwischen der letzten Behandlung mit einem PAAG- bzw. PAIG-Präparat und dem erstmaligen Auftreten der unerwünschten Reaktion zeigte eine Spanne von zwei Tagen bis zu über acht Jahren (Tabelle 17-20). Dabei konnte nicht von der Latenzzeit auf die Art der Reaktion geschlossen werden. Knotenbildung trat bei den PAAG-Patienten sowohl wenige Tage nach der Behandlung als auch mit einem Abstand von bis zu 100 Monaten auf. Bei den PAIG-Patienten verhielten sich die Latenzzeiten ähnlich bei einer Spanne von 17 bis 692 Tagen. Die verzögerten Reaktionen korrelieren mit Berichten aus der Literatur, in denen teilweise Reaktionen mit einer Latenzzeit von mehreren Jahren beschrieben werden (Tabelle 28 und 29) [11, 22, 39, 41, 48].

Auch die Dauer der unerwünschten Reaktion der Patienten der IFS-Studie variierte stark. Bei den PAAG-Patienten lag die Spanne bei sechs bis 1998 Tagen und bei den PAIG-Patienten bei 120 bis 1315 Tagen. Allerdings konnte in der Auswertung kein Unterschied zwischen einer andauernden und einer abgeheilten Reaktion gemacht werden, da bei den meisten Patienten ja nur eine Momentaufnahme – zum Zeitpunkt des Interviews – erstellt wurde.

4.2.7 Immunologie der unerwünschten Reaktionen

Die hohe Zahl von Knoten- und Abszessbildungen sowie inflammatorischen Reaktionen nach Injektion von permanenten Füllmaterialien ist bemerkenswert und es stellt sich die Frage, welche zellulären Vorgänge ihnen zugrunde liegen. In verschiedenen Studien wurden Biopsien von unerwünschten Reaktionen untersucht. Verzögerte granulomatöse Reaktionen wurden für eine Reihe von permanenten Füllmaterialien beschrieben wie Silikon, PAIG oder PAAG [55]. Christensen et al. stellten bei 20 Biopsien von reaktiven PAAG-Implantaten starke Fremdkörperreaktionen mit dem Nachweis von Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen und Fremdkörperriesenzellen fest und untermauern damit die Hypothese der Entwicklung von Granulomen vom Fremdkörpertyp auf diese Material [18].

Eine weitere Hypothese besagt, dass auf körperfremdem Material Biofilme entstehen können und dadurch die Ausbildung von Abszessen begünstigt werden. Als Biofilm wird dabei eine Kolonie bakterieller Zellen bezeichnet, welche entweder an einer Oberfläche oder an sich selbst adhären und eine extrazelluläre Matrix ausbilden, die ihnen eine hohe Resistenz gegenüber

Diskussion

antimikrobieller Therapie verleiht [56]. Kommt es zur Adhäsion von im Blut zirkulierenden Zellen mit der Oberfläche eines Fremdmaterials wie Katheter, künstliche Herzklappen oder auch permanenten Füllmaterialien, soll die Ausbildung eines solchen Filmes begünstigt werden.

Diese Theorie wird durch die bioptischen Untersuchungen von Bjarnsholt et al. untermauert [57]. Mit Hilfe der Fluoreszenz In Situ Hybridisierung (FISH) gelang ihnen in sieben von acht untersuchten Präparaten von reaktiven PAAG-Implantaten der Nachweis bakterieller Besiedlung. Bemerkenswert war dabei, dass mit herkömmlichen Methoden wie der Hämatoxylin-Eosin-Färbung nur in drei von acht Proben bakterielle Besiedlung festgestellt werden konnte. Anscheinend bedarf es zum Nachweis von Biofilmen besonderer Techniken wie der FISH, die routinemäßig jedoch nicht zur Anwendung kommen.

Es bleibt also die Frage, ob die unerwünschten Reaktionen auf die diskutierten Füllmaterialien bakterieller und/oder immunologischer Natur sind oder ob es sich um ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren handelt. Leider können diese Fragen durch die Registerdaten der IFS-Studie nicht beantwortet werden, da in den seltensten Fällen eine Biopsie durchgeführt wurde. Ein größerer Umfang pathologisch-histologischer Untersuchungen erscheint essentiell für das bessere Verständnis der unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien.

4.2.8 Therapie und Therapieergebnisse

Da meist nur schwerer wiegende Komplikationen wie Abszesse oder Granulombildungen behandelt wurden, standen bei den in der Literatur beschriebenen Therapieansätzen Antibiotikagabe und Exzision bzw. Drainage im Vordergrund (Tabelle 30 und 31) [7]. In der IFS-Studie wurden fünf der PAAG- sowie drei der PAIG-Patienten mit Antibiotika therapiert. Sie kamen bei Reaktionen in Form von Abszessen, Knoten, Entzündungen und Schwellungen zum Einsatz. Allerdings führte die antibiotische Therapie nur bei einem PAAG-Patienten zur Besserung. Dies könnte entweder mit unpassend gewählter Antibiose oder einer falschen Einschätzung hinsichtlich der Diagnose „Abszess“ in Zusammenhang stehen. Möglicherweise wurden Fremdkörperreaktionen und inflammatorische Reaktionen als Abszesse fehldiagnostiziert. In der wissenschaftlichen Literatur wird die Effektivität von Antibiose bei unerwünschten Reaktionen auf PAAG-Implantate bereits diskutiert. Alijotas-Reig et al. beschreiben PAAG-Patienten mit so genannten Pseudoabszessen. Die angelegten bakteriellen

Diskussion

Kulturen waren nur in einem Fall positiv. Außerdem zeigte nur einer von sieben Patienten klinische Besserung nach systemischer antibiotischer Therapie jeweils in Kombination mit intraläsional applizierten Glucocorticoiden [55].

Artikel über Erfahrung mit der Therapie von unerwünschten Reaktionen nach PAAG-Behandlung	Niedziellska 2006 [49]	El-Shafey 2008 [44]	Karagozogl u 2008 [48]	Cheng 2006 [11]	Kawamura 2005 [22]	Abenavoli 2008 [50]	Xao ling. 2004 [43]	Yagi. 2007 [24]	Negredo 2009 [47]	Von Buelow 2007 [26]	Wolters 2009 [46]
intraläsionale Kortikosteroide		Knoten									
Chirurgische Exzision			Knoten	Migration	Knoten	Migration				Zyste	
Aspiration	Knoten								Abszess		
Drainage		Entzündung					Verschiedene	Zyste			
Orale Antibiotika		Entzündung		In Kombination mit Exzision			Verschiedene	Abszesse	Abszess		Infektion

Tabelle 30: Therapieansätze in der Literatur, PAAG

Die Abszesse der PAIG-Patienten der IFS-Studie hingegen hatten auf die Therapie mit Antibiotika angesprochen, was mit entsprechenden Berichten korreliert. Ein Abszess wurde erfolgreich durch das Herauspressen des Gels behandelt. Chirurgischen Maßnahmen kamen ebenfalls zum Einsatz. Besonders bei den PAAG-Patienten führten diese in zwei von drei Fällen

Diskussion

zur Besserung. Bei einem der PAIG-Patienten wurde ein Therapieversuch in Form von Punktion und Aspiration des Gels versucht. Allerdings war dieser nicht erfolgreich, was die Aussagen von Goldan et al. untermauert, die das stets komplikationslose Entfernen von PAIG in Frage stellen. Sie berichten in ihrer Studie über PAIG-Patienten mit Abszessbildung und Komplikationen bei der Exzision bzw. Aspiration des Gels. Teilweise konnte das Gel nicht vollständig entfernt werden und eine Abheilung war unmöglich. Es wurde ein Drainagesystem getestet, bei dem die Abszesse mit einer Nadel punktiert und in Kombination mit intravenöser Antibiose über Tage drainiert wurden. So konnten bei Patienten mit frustranen Aspirationsversuchen chirurgische Inzisionen und Narbenbildungen der Haut verhindert werden [54].

Artikel über Erfahrung mit der Therapie von unerwünschten Reaktionen nach PAIG-Behandlung	Lahiri 2007 [40]	Karim 2008 [7]	Ocampo-Canadi 2008 [41]	Goldan 2007 [54]	Serrano 2006 [53]
Chirurgische Exzision		Migration Infektion	Abszess		
Aspiration		Migration Infektion		Abszess	
Drainage			Abszess	Abszess	
Orale Antibiotika	Infektion				
I.V. Antibiose			Abszess	Abszess	Abszess

Tabelle 31: Therapieansätze in der Literatur, PAIG

4.2.9 Risikofaktoren

Da das Ziel der Studie unter anderem die Erstellung von Risikoprofilen für unerwünschte Reaktionen auf einzelne Materialien war, wurden mit dem Fragebogen auch potentielle

Diskussion

Risikofaktoren erfasst. Dazu gehörten allergische Dispositionen, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Impfungen, Schwangerschaften und Vorerkrankungen. Allerdings macht die geringe Fallzahl von insgesamt 26 Patienten ein über eine Beschreibung des Vorliegens möglicher Risikofaktoren hinaus gehendes Urteil unmöglich.

4.2.9.1 Schwangerschaften

Permanente injizierbare Füllmaterialien sind im Falle einer bestehenden Schwangerschaft kontraindiziert [2]. Sowohl bei den PAAG- als auch bei den PAIG-Patienten der IFS-Studie lag zum Zeitpunkt der Behandlung keine Schwangerschaft vor.

4.2.9.2 Raucherstatus

Bisher liegen keine Hinweise auf den Zusammenhang zwischen unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien und dem Nikotinkonsum der Patienten vor. Bei den Patienten der IFS-Studie waren etwa die Hälfte der Patienten und Patientinnen aktive Raucher, die andere Hälfte Nichtraucher. Da Nikotinkonsum zu Hautalterung führt, wäre es anzunehmen, dass der Prozentsatz von Rauchern bei Personen, die sich der Faltenbehandlung unterziehen, insgesamt sogar höher liegt.

4.2.9.3 Allergische Disposition

Kontaktdermatitis und andere allergische Reaktionen wurden für unterschiedliche Füllmaterialien beschrieben [3, 58]. Daher wurde auf dem Fragebogen der IFS-Studie eine Kategorie mit allergischer Disposition als möglichen Risikofaktor aufgeführt. Mehr als die Hälfte der PAAG-Patienten sowie über 40% der PAIG-Patienten wiesen Neigungen zu allergischen Reaktionen auf, was den Erwartungen entspricht. Möglicherweise stellt die Neigung zu allergischen Reaktionen einen Risikofaktor für unerwünschte Reaktionen auf permanente injizierbare Füllmaterialien dar. Es würde allerdings einer größeren Fallzahl bedürfen, um dies belegen zu können.

4.2.9.4 Autoimmunerkrankungen

Fremdkörpergranulome werden als eine gehäuft auftretende Komplikation vor allem permanenter Füllmaterialien beschrieben [55]. Auch die beiden Patientengruppen der IFS-Studie

Diskussion

zeigten zum größten Teil Knoten und Verhärtungen. Ob dies mit einer Disposition zu Autoimmunologischen Reaktionen verknüpft ist, sollte in größerem Umfang untersucht werden. Auffällig ist, dass vier der 19 PAAG-Patienten (21,1%) an Autoimmunerkrankungen litten (Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, chronische Polyarthritits und Hashimoto-Thyreoditis).

4.2.9.5 Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme

Sowohl was weitere Vorerkrankungen als auch was die Einnahme von Medikamenten betrifft, lässt sich kein klarer Trend feststellen, der auf einen Risikofaktor schließen lässt. Von Patient zu Patient variierte beides sehr stark. Der Ansatz, dies zu dokumentieren, sollte aber weiter verfolgt werden, so dass in Zukunft Aussagen zu möglichen Risikoprofilen differenzierter getroffen werden können.

4.2.9.6 Andere ästhetische Verfahren

Etwa die Hälfte beider Patientengruppen hatte sich zusätzlich zu der Behandlung mit den Füllmaterialien noch einer oder mehrerer anderer ästhetischer Verfahren unterzogen. Dabei kamen nicht nur Behandlungen im Gesichtsbereich wie Laser, Peelings oder Botulinumtoxin A., sondern auch Behandlungen des gesamten Körpers wie Liposuktion an Bauch und Oberschenkeln sowie Brustverkleinerungen vor. Der Wunsch nach Gestaltung des eigenen Körpers scheint bei diesen Patienten besonders ausgeprägt zu sein und die Unzufriedenheit mit dem eigenen Aussehen stellt möglicherweise auf psychischer Ebene einen weiteren Risikofaktor für das Auftreten unerwünschter Ergebnisse dar.

4.2.10 Risiko bezogen auf die Verkaufszahlen

Wie bereits von anderen Autoren angemerkt, ist es insgesamt schwierig, Aussagen zur Inzidenz unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien zu treffen [55]. Die genauen Verkaufs- und Behandlungszahlen fehlen. Man geht jedoch davon aus, dass die permanenten Materialien seltener als die resorbierbaren Materialien eingesetzt werden, so dass erhöhte Fallzahlen für verzögerte unerwünschte Reaktionen auf permanente Materialien für ein erhöhtes Risiko sprechen würden. Dies wurde auch an den Fällen der IFS-Studie deutlich. Das in der IFS-Studie am häufigsten dokumentierte Füllmaterial war Dermalive[®] (25,1%), ein permanentes Füllmaterial, das verglichen mit temporären Füllmaterialien eher weniger häufig verwendet wird. Diese Beobachtung und die Daten der IFS-Studie zu PAAG und PAIG machen ein erhöhtes

Diskussion

Risiko permanenter Füllmaterialien vor allem für Spätkomplikationen im Vergleich zu abbaubaren Materialien wahrscheinlich. Dies wurde teilweise auch von den regulatorischen Behörden so interpretiert. So wird einer Behandlung mit PAIG in den Niederlanden heute von der niederländischen Gesellschaft für ästhetische Medizin abgeraten [52].

5 Zusammenfassung

Polyacrylamid- und polyalkylimidhaltige injizierbare Füllmaterialien sind gelartige Präparate, die aus nicht-resorbierbaren Polymeren quervernetzt mit Wasser bestehen. Sie werden unter anderem zur Korrektur von Volumenverlusten und Falten der Gesichtshaut in der ästhetischen Medizin verwendet. Obwohl sie als nicht giftig und unter hygienischen Bedingungen eingesetzt als unbedenklich gelten, kommt es immer wieder zu unerwünschten Wirkungen als Reaktion auf die implantierten Materialien. Da sie als Medizinprodukte nicht dem Arzneimittelgesetz unterliegen, werden selten systematische Studien und Dokumentationen zur Verträglichkeit durchgeführt. Deshalb liegen über die Art der unerwünschten Wirkungen, mögliche Risikofaktoren und die Effektivität verschiedener Therapieansätze nur wenige Informationen vor. Hinzu kommt, dass vor allem verzögert auftretende unerwünschte Wirkungen in prospektiven klinischen Studien oft schwer erfassbar sind.

Die Injectable Filler Safety-Studie hat es sich zur Aufgabe gemacht, ein Register zu erstellen, in dem unerwünschte Wirkungen injizierbarer Füllmaterialien dokumentiert werden. Die Kontaktaufnahme zu betroffenen Patienten erfolgte mit Hilfe von Berliner und Brandenburger Fachärzten der Bereiche Dermatologie, plastische sowie Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie und Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Sie wurden regelmäßig über die Studie informiert und gebeten, Fälle von unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien zu melden. Zusätzlich wurden Patienten aus kooperierenden dermatologischen Praxen in München und der Schweiz erfasst. Über die Internetpräsenz der Studie und weitere Öffentlichkeitsarbeit wurden betroffene Patienten zudem direkt angesprochen. Relevante Informationen wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens erhoben und durch eine Fotodokumentation und gegebenenfalls vorhandene Untersuchungsbefunde ergänzt. Die Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv nach Arealen.

Von April 2003 bis Ende März 2011 wurden 219 Patienten in die Studie aufgenommen. Vierundzwanzig dieser Patienten waren mit polyacrylamidhaltigen und zehn mit polyalkylimidhaltigen Füllmaterialien behandelt worden. Ein Teil beider Patientengruppen wurde in denselben Arealen zusätzlich mit einem anderen Füllmaterial behandelt und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Zusammenfassung

Die häufigste unerwünschte Wirkung war bei beiden Präparaten die Knotenbildung. Vor allem bei den Polyalkylimid-Patienten konnten zudem eine vermehrte Bildung von Abszessen und entzündlichen Reaktionen dokumentiert werden. Der zeitliche Abstand zwischen der letzten Behandlung und dem erstmaligen Auftreten von unerwünschten Wirkungen war von Patient zu Patient unterschiedlich und variierte von wenigen Stunden bis hin zu Jahren, wobei die verzögerten Reaktionen überwogen. Therapieansätze bestanden medikamentös vor allem aus Antibiotika und/oder Glucocorticoiden sowie chirurgisch aus der Exzision des Materials, wobei es nicht immer zur Abheilung kam. Ein Teil der Polyacrylamid-Patienten mit Knotenbildung erhielt keine Therapie, so dass die unerwünschten Wirkungen persistierten. Die Daten zu Risikofaktoren müssen aufgrund der geringen Fallzahlen vorsichtig interpretiert werden. Auffällig war ein relativ hoher Anteil von Patienten mit Autoimmunerkrankungen und allergischer Disposition.

Basierend auf den im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten lassen sich als Resümee für beide Präparate unerwünschte Wirkungen mit teilweise hohen Latenzzeiten dokumentieren. Um die Inzidenz besser einschätzen zu können, sollten die unerwünschten Wirkungen auch in Zukunft dokumentiert und mit den Behandlungszahlen abgeglichen werden. Patienten, die sich für eine Behandlung mit einem der permanenten injizierbaren Füllmaterialien interessieren, sollten genauer über die Gefahr des Auftretens von vor allem verzögerten Reaktionen informiert werden. Zur Behandlung dieser Komplikationen sollten klare Therapieleitlinien erarbeitet werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Pavicic T. [Fillers. An overview]. *Hautarzt*. 2009; 60: 233-43; quiz 44.
2. Wiest L. [History and use of fillers for treating wrinkles]. *Hautarzt*. 2007; 58: 224-31.
3. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M. [Complications after dermal fillers and their treatment]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2006; 38: 354-69.
4. Gesetz über Medizinprodukte. URL: <http://bundesrecht.juris.de/mpg/index.html>, last accessed on 10.01.2012
5. Rzany B, De Maio M. *Injectable Fillers in Aesthetic Medicine*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2006. ISBN 3-540-23941-3
6. Winslow CP. The management of dermal filler complications. *Facial Plast Surg*. 2009; 25: 124-8.
7. Karim RB, de Lint CA, van Galen SR, et al. Long-term effect of polyalkylimide gel injections on severity of facial lipoatrophy and quality of life of HIV-positive patients. *Aesthetic Plast Surg*. 2008; 32: 873-8.
8. Loutfy MR, Raboud JM, Antoniou T, et al. Immediate versus delayed polyalkylimide gel injections to correct facial lipoatrophy in HIV-positive patients. *AIDS*. 2007; 21: 1147-55.
9. Executive Summary on Dermal Filler Devices. URL: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/08/briefing/2008-4391b1-01%20-%20FDA%20Executive%20Summary%20Dermal%20Fillers.pdf>, last accessed on 11.01.2012
10. Broder KW, Cohen SR. An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118: 7S-14S.
11. Cheng NX, Xu SL, Deng H, et al. Migration of implants: a problem with injectable polyacrylamide gel in aesthetic plastic surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 2006; 30: 215-25.
12. de Cassia Novaes W, Berg A. Experiences with a new nonbiodegradable hydrogel (Aquamid): a pilot study. *Aesthetic Plast Surg*. 2003; 27: 376-80.
13. Hilinski JM, Cohen SR. Soft tissue augmentation with ArteFill. *Facial Plast Surg*. 2009; 25: 114-9.
14. Narins RS, Beer K. Liquid injectable silicone: a review of its history, immunology, technical considerations, complications, and potential. *Plast Reconstr Surg*. 2006; 118: 77S-84S.
15. Narins RS, Coleman WP, 3rd, Rohrich R, et al. 12-Month controlled study in the United States of the safety and efficacy of a permanent 2.5% polyacrylamide hydrogel soft-tissue filler. *Dermatol Surg*. 2010; 36 Suppl 3: 1819-29.
16. Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg*. 2007; 33 Suppl 2: S168-75.
17. Pacini S, Ruggiero M, Cammarota N, et al. Bio-Alcamid, a novel prosthetic polymer, does not interfere with morphological and functional characteristics of human skin fibroblasts. *Plast Reconstr Surg*. 2003; 111: 489-91.
18. Christensen L, Breiting V, Janssen M, et al. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg*. 2005; 29: 34-48.

Literaturverzeichnis

19. Wolter TP, Pallua N. Removal of the permanent filler polyacrylamide hydrogel (aquamid) is possible and easy even after several years. *Plast Reconstr Surg.* 2010; 126: 138e-9e.
20. Ramon Y, Fodor L, Ullmann Y. Preliminary experiences with Bio-Alcamid in HIV facial lipoatrophy. *Dermatology.* 2007; 214: 151-54.
21. Duffy DM. Complications of fillers: overview. *Dermatol Surg.* 2005; 31: 1626-33.
22. Kawamura JY, Domaneschi C, Migliari DA, et al. Foreign body reaction due to skin filler: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101: 469-71.
23. Christensen L, Breiting V. Complications induced by polyacrylamide hydrogen injection. *Plast Reconstr Surg.* 2005; 116: 1168-69.
24. Yagi Y, Kato K, Murakami D, et al. Use of Aquamid as a filler for facial rejuvenation in orientals. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009; 62: 1245-9.
25. Breiting V, Aasted A, Jorgensen A, et al. A study on patients treated with polyacrylamide hydrogel injection for facial corrections. *Aesthetic Plast Surg.* 2004; 28: 45-53.
26. von Buelow S, Pallua N. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for facial soft-tissue augmentation in a 2-year follow-up: a prospective multicenter study for evaluation of safety and aesthetic results in 101 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2006; 118: 85S-91S.
27. Polyacrylamid. URL: <http://www.chemie.de/lexikon/Polyacrylamid.html>, last accessed on 11.01.2012
28. Aquamid. URL: <http://www.contura.com/PRODUCTS/Aquamid/>, last accessed on 10.01.2012
29. Horvath AT, Horvath AE, Lindstrom T, et al. Adsorption of highly charged polyelectrolytes onto an oppositely charged porous substrate. *Langmuir.* 2008; 24: 7857-66.
30. Outline. URL: <http://www.procytech.com/outlinee.htm>, last accessed on 10.01.2012
31. Nelson L, Stewart KJ. Early and late complications of polyalkylimide gel (Bio-Alcamid)(R). *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011; 64: 401-4.
32. Claoue BL, Rabineau P. The polyalkylimide gel: experience with Bio-Alcamid. *Semin Cutan Med Surg.* 2004; 23: 236-40.
33. Ramires PA, Miccoli MA, Panzarini E, et al. In vitro and in vivo biocompatibility evaluation of a polyalkylimide hydrogel for soft tissue augmentation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005; 72: 230-8.
34. Honig J. Cheek augmentation with Bio-Alcamid in facial lipoatrophy in HIV seropositive patients. *J Craniofac Surg.* 2008; 19: 1085-8.
35. Nelson L, Stewart KJ. Experience in the treatment of HIV-associated lipodystrophy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008; 61: 366-71.
36. Terenzi V, Leonardi A, Covelli E, et al. Parry-Romberg syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 2005; 116: 97e-102e.
37. Protopapa C. Bio-AlcamidTM in drug-induced lipodystrophy. *J Cosmet Laser Ther.* 5: 226-30.
38. Formigli L, Zecchi S, Protopapa C, et al. Bio-Alcamid: an electron microscopic study after skin implantation. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 113: 1104-6.
39. Pacini S, Ruggiero M, Morucci G, et al. Bio-alcamid: a novelty for reconstructive and cosmetic surgery. *Ital J Anat Embryol.* 2002; 107: 209-14.

Literaturverzeichnis

40. Lahiri A, Waters R. Experience with Bio-Alcamid, a new soft tissue endoprosthesis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007; 60: 663-67.
41. Ocampo-Candiani J, Sobrevilla-Ondarza S, Velazquez-Arenas L, et al. Complication of a polyalkylimide implant in a patient with facial trauma. *Dermatol Surg.* 2008; 34: 1280-2.
42. Indrizzi E, Moricca LM, Pellacchia V, et al. Biomaterial implantation in facial esthetic diseases: ultrasonography monitor follow-up. *J Craniofac Surg.* 2008; 19: 1098-103.
43. Xiaoling F, Yi C, Zhang Y, et al. Analysis of the complications induced by polyacrylamide hydrogel injection. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114: 261-62.
44. El-Shafey SI. Complications from repeated injection or puncture of old polyacrylamide gel implant sites: case reports. *Aesthetic Plast Surg.* 2008; 32: 162-5.
45. De Santis G, Jacob V, Baccarani A, et al. Polyacrylamide hydrogel injection in the management of human immunodeficiency virus-related facial lipoatrophy: a 2-year clinical experience. *Plast Reconstr Surg.* 2008; 121: 644-53.
46. Wolters M, Lampe H. Prospective multicenter study for evaluation of safety, efficacy, and esthetic results of cross-linked polyacrylamide hydrogel in 81 patients. *Dermatol Surg.* 2009; 35 Suppl 1: 338-43.
47. Negrodo E, Puig J, Aldea D, et al. Four-year safety with polyacrylamide hydrogel to correct antiretroviral-related facial lipoatrophy. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2009; 25: 451-5.
48. Karagozoglu KH, van der Waal I. Polyacrylamide soft tissue filler nodule mimicking a mucoepidermoid carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37: 578-80.
49. Niedzielska I, Pajak J, Drugacz J. Late complications after polyacrylamide hydrogel injection into facial soft tissues. *Aesthetic Plast Surg.* 2006; 30: 377-8.
50. Abenavoli FM, Servili A, Corelli R. Aquamid: where is the reality? *Plast Reconstr Surg.* 2008; 122: 32e-33e.
51. Goldman MP. Pressure-induced migration of a permanent soft tissue filler. *Dermatol Surg.* 2009; 35 Suppl 1: 403-5; discussion 05-6.
52. Schelke LW, van den Elzen HJ, Canninga M, et al. Complications after treatment with polyalkylimide. *Dermatol Surg.* 2009; 35 Suppl 2: 1625-8.
53. Serrano C, Serrano S. [Delayed infection after Bio-alcamid implantation]. *Actas Dermosifiliogr.* 2006; 97: 460-2.
54. Goldan O, Georgiou I, Grabov-Nardini G, et al. Early and late complications after a nonabsorbable hydrogel polymer injection: a series of 14 patients and novel management. *Dermatol Surg.* 2007; 33 Suppl 2: S199-206; discussion S06.
55. Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Miro-Mur F, et al. Delayed immune-mediated adverse effects related to polyacrylamide dermal fillers: clinical findings, management, and follow-up. *Dermatol Surg.* 2009; 35 Suppl 1: 360-6.
56. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 167-93.
57. Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Givskov M, et al. Detection of bacteria by fluorescence in situ hybridization in culture-negative soft tissue filler lesions. *Dermatol Surg.* 2009; 35 Suppl 2: 1620-4.
58. Thyssen JP, Menne T. Allergic reaction to hydroxyethylmethacrylate following intradermal filler injection. *Contact Dermatitis.* 2005; 52: 341-2.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Temporäre Füllmaterialien, Übersicht 1	10
Tabelle 2: Temporäre Füllmaterialien, Übersicht 2	10
Tabelle 3: Permanente Füllmaterialien	11
Tabelle 4: Ergebnisse des ersten Facharztanschreibens	32
Tabelle 5: Ergebnisse des zweiten Facharztanschreibens	33
Tabelle 6: Aufnahmemodus PAAG und PAIG	35
Tabelle 7: Melder PAAG und PAIG	36
Tabelle 8: Behandler PAAG und PAIG	36
Tabelle 9: Institution PAAG und PAIG	37
Tabelle 10: Alter PAAG und PAIG	41
Tabelle 11: Geschlecht PAAG und PAIG	42
Tabelle 12: Anzahl der Behandlungen PAAG und PAIG	42
Tabelle 13: Behandelte und reagierende Areale, PAAG	43
Tabelle 14: Behandelte und reagierende Areale, PAIG	44
Tabelle 15: Anzahl der unerwünschten Wirkungen pro Areal, PAAG	46
Tabelle 16: Anzahl der unerwünschten Wirkungen pro Areal, PAIG	47
Tabelle 17: Latenzzeit der unerwünschten Wirkungen, PAAG	47
Tabelle 18: Latenzzeit der unerwünschten Reaktionen, PAIG	48
Tabelle 19: Latenzzeit und Art der unerwünschten Wirkung, PAAG	49
Tabelle 20: Latenzzeit und Art der unerwünschten Wirkung, PAIG	49
Tabelle 21: Dauer der unerwünschten Wirkung, PAAG	50
Tabelle 22: Dauer der unerwünschten Wirkung, PAIG	50
Tabelle 23: Therapieansätze, PAAG	52
Tabelle 24: Therapieansätze, PAIG	53
Tabelle 25: Allergien, PAAG und PAIG	54
Tabelle 26: Raucherstatus, PAAG und PAIG	54
Tabelle 27: Schwangerschaften PAAG und PAIG	55
Tabelle 28: Unerwünschte Wirkungen in der Literatur, PAAG	64
Tabelle 29: Unerwünschte Wirkungen in der Literatur, PAIG	68
Tabelle 30: Therapieansätze in der Literatur, PAAG	71
Tabelle 31: Therapieansätze in der Literatur, PAIG	72

8 Graphik

Graphik	Titel	Seite
1	<i>Darstellung der Gesamtpopulation nach Injektion mit Füllmaterialien</i>	34

9 ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

Ich, Eva-Marie Heursen, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Unerwünschte Wirkungen polyacrylamid- und polyalkylimidhaltiger injizierbarer Füllmaterialien: Ergebnisse aus der Injectable Filler Safety-Studie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

10 Danksagung

Zur Erstellung dieser Dissertationsschrift möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc.M. (Leiter dEBM) für die exzellente Betreuung und den großen persönlichen Einsatz auf meinem Weg zur Dissertation bedanken.

Danken möchte ich auch meiner Kollegin Nadin Schorner, mit der ich die IFS-Studie in guter Zusammenarbeit zwei Jahre lang betreut habe, sowie Florian und Mathias Rossner, die uns über so manche Anfangsschwierigkeiten hinweg geholfen haben.

Ein besonderer Dank geht auch an Ricardo Erdmann (Med. Dokumentar) für die großartige Unterstützung in allen Fragen der Datenauswertung und der Gestaltung und Frau Stefanie Rosumeck für die sehr und umfangreiche hilfreiche Unterstützung in allen Fragen zur Literaturverwaltung.

Außerdem möchte ich mich bei Frank Bachmann bedanken, der mich über eine Hausarbeit zu der IFS-Studie gebracht hat und bei Vanessa Hartmann (IFS-Projektleiterin), die mich in allen Fragen bezüglich der IFS-Studie stets unterstützt hat, für die ihre geduldige Betreuung und konstruktive Kritik.

Ein weiterer Dank geht an Frau Dr. Becker-Wegerich für ihre tatkräftige Unterstützung bei der großen Patientenbefragung in der Schweiz 2008.

Bedanken möchte ich mich schließlich beim gesamten Team der dEBM für die inhaltlich gute und atmosphärisch wirklich angenehme Zusammenarbeit.

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.