Aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Unerwünschte Wirkungen auf nichtresorbierbare injizierbare Füllmaterialien in der ästhetischen Dermatologie - Ergebnisse der Injectable-Filler-Safety-Study

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Hendrik Zielke
aus Karl-Marx-Stadt

Gutachter: 1. Herr Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc.M.

2. Frau Prof. Dr. med. Martina Kerscher

3. Herr Prof. Dr. med. Rolf-Markus Szeimies

Datum der Promotion: 24. April 2008

„Schönheit ist machbar“*

* aus dem Titel einer Deutschen Comedyserie

CONSENSUS DECLARATION OF THE EUROPEAN COMMITTEE ON QUALITY ASSURANCE AND MEDICAL DEVICES IN PLASTIC SURGERY (EQUAM):
6 July 2002

…"Clinical studies performed by manufacturers are not always sufficient to predict the incidence of late reactions, when a product becomes available for cosmetic purposes.
Continued long-term post marketing surveillance by both industry and notifying bodies is essential.
Patients and users need to be given updated information on the risks of these materials.
Supply of injectables should be limited to trained physicians.
Users of the various injectables are required to report adverse events to the competent authorities and manufacturers."…

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 13

1.1 Injizierbare Füllmaterialen 14

1.1.1 Definitionen 14
1.1.2 Medizinprodukte 16
1.1.3 bekannte Unverträglichkeitsreaktionen 18
1.1.4 Meldesystem für unerwünschten Vorkommnissen auf Medizinprodukte 26

1.2 Untersuchte Füllmaterialien 27

1.2.1 Nichtresorbierbare Substanzen 28
1.2.2 Kombinationen von resorbierbaren und nichtresorbierbaren Substenzen 30
1.2.3 Resorbierbare Substanzen 35

2 FRAGESTELLUNG 43

2.1 Sicherheit nichtresorbierbarer injizierbarer Füllmaterialien 43

2.2 Untersuchung des Meldesystems 43

3 METHODEN 45

3.1 Studiendesign 45

3.1.1 Grundsätzlicher Studienaufbau 45
3.1.2 Studiendauer 45
3.1.3 Studienpopulation 46
3.1.4 Falldefinition 46

3.2 Genehmigung durch die Ethik-Kommission 48

3.3 Kooperationspartner 48

3.3.1 Kooperation mit dem BfArM 48
3.3.2 Kooperation mit Medizinproduktehersstellern 48

3.4 Datenerfassung 49

3.4.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen 49
3.4.2 Fallmeldung und Fallaufnahme 49
3.4.3 Erfassungsbögen 51
3.4.4 Elektronische Datenerfassung und Datenschutz 53

3.5 Rückmeldung an die Kooperationspartner 53

3.5.1 Rückmeldung an die teilnehmenden Ärzte 53
3.5.2 Rückmeldung an das BfArM 53
3.5.3 Rückmeldung an Medizinproduktehersteller 53

3.6 Webportal 54

3.7 Statistik 55

3.7.1 Verwendete Software 55
3.7.2 Deskriptive Auswertung 55
3.7.3 Vergleich der Füllerklassen und einzelnen Füllmaterialien 55
3.7.4 Berechung der Inzidenz und Prävalenz 56

3.8 Qualitätssicherungsmaßnahmen 56

3.9 Zeitlicher Ablauf der IFS-Studie 56

4 ERGEBNISSE 59

4.1 Ergebnisse der Facharzt-Kontaktierung 59

4.1.1 Berliner Raum 59
4.1.2 Extern 62

4.2 Eingeschlossene Patienten 63

4.2.1 Aufnahmemodus 63
4.2.2 Melder und Behandler der eingeschlossenen Patienten 63
4.2.3 Verwendete Füllmaterialien 64
4.2.4 Kombinationspatienten 66
4.2.5 Definitionspatienten 67

4.3 Allgemeine Fallbezogene Auswertung 69

4.3.1 Anzahl der Patienten, Alter und Geschlecht 69
4.3.2 Anzahl Behandlungen 70
4.3.3 Anaesthesie 70
4.3.4 Injektionstechnik 71
4.3.5 Behandelte Areale und reagierende Areale 71
4.3.6 Dauer bis zum Auftreten der unerwünschten Wirkung 73

4.4 Nebenwirkungen aller Füllmaterialien 74

4.4.1 Aufgetretene Reaktionen 74
4.4.2 Art der NW, Lokalisation bezogen auf das Material 75
4.4.3 Verlauf 77

4.5 Analyse der möglichen Risikofaktoren 79

4.5.1 Lokalisation 79
4.5.2 Injektionstechnik 79
4.5.3 Allergien 80
4.5.4 Vorerkrankungen 81
4.5.5 Medikamente 82
4.5.6 Zigarettenkonsum 83
4.5.7 Kombinations- und Mehrfachinjektion 83

4.6 Abschätzung von Inzidenzen 84

4.7 Untersuchung des bestehenden Meldesystems 84

4.8 Nutzung des Webportals 85

5 DISKUSSION 87

5.1 Methodendiskussion 87

5.1.1 Studiendesign 87
5.1.2 Datenerfassung 89
5.1.3 Rückmeldung an die Kooperationspartner 90
5.1.4 Webportal 91

5.2 Ergebnisse der Kontaktierung 91

5.3 Reaktionsprofile 92

5.3.1 Sicherheit nichtresorbierbarer und resorbierbarer Materialien 92
5.3.2 Unterschiede zwischen den Präparaten 93

5.3.3 Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen 94
5.4 Risikofaktoren der Patienten 94
5.4.1 Lokalisation 95
5.4.2 Injektionstechnik und -menge 96
5.4.3 Anästhesie 97
5.4.4 Alter 97
5.4.5 Allergien und Vorerkrankungen 97
5.4.6 Zigarettenkonsum 97
5.4.7 Kombinationsbehandlungen 98
5.5 Meldesystem 99
5.5.1 Evaluation des bisherigen Meldesystems 99
5.6 Verbesserung der Sicherheit injizierbarer Füllmaterialien 100
5.6.1 Änderung des Zertifizierungsverfahrens 100
5.6.2 Beschränkung der Anwendung 101
6 SCHLUSSFOLGERUNGEN 103
ZUSAMMENFASSUNG 105
LITERATURVERZEICHNIS 108
ABBILDUNGSVERZEICHNIS 110
TABELLENVERZEICHNIS 111
DANKSAGUNG 113
LEBENSLAUF 114
ERKLÄRUNG AN EIDES STATT 117
ANLAGEN 119

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
EMA	EthylMethAcrylat
EQUAM	European Committee on Quality Assurance and Medical Devices in Plastic Surgery
HA	Hyaluronic Acid (Hyaluronsäure)
HEMA	HydroxyEthylMethAcrylat
IFS - Study	Injectable Filler Safety - Study
MPSV	MedizinProdukteSicherheitsplanVerordnung
MPG	MedizinProdukteGesetz
NLF	NasoLabialFalten
PAG	PolyAcrylamidhydroGel
PE	PolyEthylen
PEI	Paul Ehrlich Institut
PLA	PolyLacticAcid (Polymilchsäure)
PMMA	PolyMethylMethAcrylat

Hinweis zu Medikamenten und deren Dosierung

Bei der Angabe von Medikamenten und ihrer Dosierung wurde auf größtmögliche Sorgfalt geachtet. Für Angaben über Dosisanweisung und Applikationsformen kann keine Gewähr übernommen werden. Jeder Leser ist aufgefordert, durch sorgfältige Prüfung die Empfehlung des Herstellers über die verwendeten Präparate zur Kontrolle heranzuziehen, insbesondere auch hinsichtlich Dosierung, Nebenwirkung und Kontraindikation. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

Urheberrechtshinweis:

Alle hier verwendeten Namen, Begriffe, Zeichen und Grafiken können Marken- oder Warenzeichen im Besitze ihrer rechtlichen Eigentümer sein. Die Rechte aller erwähnten und benutzten Marken- und Warenzeichen liegen ausschließlich bei deren Besitzern.

Hinweis zur Geschlechterbezeichnung:

In diesem Papier gilt grundsätzlich für alle Funktionen natürlicher Personen die Gleichberechtigung von Mann und Frau. Um die Lesbarkeit zu erleichtern, wird mitunter jedoch nur die männliche Form verwendet.

1 EINLEITUNG

Im Zeitalter der visuellen Medien hört man vielerorts den Vorwurf, dass oft zu sehr auf Äußerlichkeiten geachtet werde. Filme, Zeitschriften und vor allem die Werbung würden ein Idealbild präsentieren, dass für den ‚Normalmenschen' nicht oder nur schwer erreichbar scheint. Ein wichtiger Faktor unseres heutigen ‚Schönheitsbildes' stellt jugendliches Aussehen dar. Straffe Haut und das Fehlen von Falten wird gerade bei Frauen von Vielen als besonders attraktiv empfunden und hat wie in einer Studie in Großbritannien gezeigt werden konnte, einen signifikanten Einfluss auf die Höhe der Einkünfte und die Wahrscheinlichkeit einer Heirat [1].

Angesichts derartiger Wirkungen und einer zunehmenden Akzeptanz ästhetischer Eingriffe ist es kaum verwunderlich, dass immer mehr Menschen bereit sind, oftmals erhebliche Summen zu investieren um dem aktuellen Schönheitsideal zu entsprechen. So gewinnt insbesondere die ästhetische Behandlung des alternden Gesichts immer mehr an Bedeutung.

Der Alterungsprozess selbst ist die Summe aus genetischer Veranlagung und Umwelteinflüssen. Intrinsisches Altern ist dabei hauptsächlich die Folge chronologischer Prozesse und manifestiert sich als Atrophie der Unterhautgewebe mit schlaffer Haut, Tränensäcken und dynamischen Falten. Extrinsisches Altern hingegen wird hauptsächlich durch strahlenbedingte Schädigung der Haut hervorgerufen und führt zu statischen Falten, Hauttrockenheit und Altersflecken.

Nach einer Modellrechnung der Deutschen Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie (DÄCD) auf Basis einer Mitgliederbefragung im Jahre 2003 wurden in Deutschland pro Jahr etwa 270.000 Schönheitsoperationen und zusätzlich mindestens 100.000 Faltenbehandlungen durchgeführt [2], wobei es sich bei der letzteren Zahl sicherlich um eine Unterschätzung handelt. Den injizierbaren Füllmaterialien kommt dabei eine wichtige Rolle zu. Sie werden neben der Faltenkorrektur auch zum Ausgleich von Gewebedefekten eingesetzt.

Auf dem deutschen bzw. europäischen Markt sind zahlreiche verschiedene Substanzen erhältlich, zu denen jährlich neue Präparate hinzukommen. Im Gegensatz dazu steht ein Mangel an klinischen Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit dieser Materialien, so dass Behandelnde und Behandelte oft verunsichert in Hinblick auf die Auswahl eines geeigneten Präparates sind. Besonders bei den nichtresorbierbaren Füllmaterialien ist die Unsicherheit groß, da es hier sogar noch nach Jahren durch das persistierende Material zu teils dramatischen unerwünschten Wirkungen kommen kann. [3]

Ziel der in dieser Dissertation vorgestellten Injectable-Filler-Safety-Study war es hier einen

Beitrag zu leisten, um das bestehende Informationsdefizit zu reduzieren und Daten zur Sicherheit von injizierbaren Füllmaterialien unabhängig von Herstellern zu sammeln. Schwerpunkt dieser Dissertation stellen dabei die nichtresorbierbaren Füllmaterialien dar.

1.1 Injizierbare Füllmaterialen

1.1.1 Definitionen

Grundsätzlich können nichtresorbierbare (Tabelle 1) und resorbierbare (Tabelle 2 und Tabelle 3) injizierbare Füllmaterialien unterschieden werden.

Nichtresorbierbare Füllmaterialien bestehen aus (oftmals in einem Trägermedium suspendierten) Polymeren, die vom menschlichen Körper nicht abgebaut werden können. Sie erreichen den gewünschten Augmentationseffekt einerseits durch die direkte Füllwirkung des Materials und/oder andererseits durch Stimulation der Fibroblastenproliferation in der unmittelbaren Umgebung der injizierten Mikropartikel.

Material	Klasse	Handelsnamen (Auswahl)
Polyacrylamid	synthetisch	Amazingel, Aquamid, Argiform, Bioformacryl, Evolution, Outline
Polyalkylamid	synthetisch	Bio-Alcamid
Silikon	synthetisch	ADATO SIL-ol 5000, Bioplastique, Biopolimero, Dermagen, Silicex, SILIKON 1000

Tabelle 1 Nichtresorbierbare injizierbare Füllmaterialien

Bei resorbierbaren Materialien handelt es sich meist um Stoffe, die in gleicher oder ähnlicher Form auch im menschlichen Körper vorkommen (z.B. Kollagen und Hyaluronsäure) und von ihm auch wieder abgebaut werden können. Sie erzielen deshalb kein dauerhaftes Korrekturergebnis, sondern einen je nach Präparat unterschiedlich lange andauernden temporären Fülleffekt, so dass eine regelmäßige Auffrischung notwendig wird. Durch verschiedene Verfahren bei der Herstellung wie z.B. Quervernetzung von Polypeptidketten kann der Abbau resorbierbarer Materialien verzögert werden, um eine längere Wirkungsdauer zu erzielen. Resorbierbare Füllmaterialien können nach ihrem Ursprung weiter in xenologe (von einer anderen Spezies), homologe (von derselben Spezies), autologe (von derselben Person) und (bio)synthetische Produkte unterteilt werden [4].

Manche Autoren sind dazu übergegangen, injizierbare Füllmaterialien in drei statt bisher zwei

Kategorien einzuteilen: nichtresorbierbare (vom Körper nicht eliminierbare Substanzen mit dauerhaftem Effekt durch das Material selbst und Induktion der Kollagensynthese durch das Material), resorbierbare (zeitlich begrenzte Augmentation als Resultat des tatsächlich injizierten Volumens) und biologisch oder verzögert abbaubare Füller wie Polymilchsäure und Kalziumhydroxylapatit (die Substanz selbst wird eliminiert, es findet aber eine Induktion der körpereigenen Kollagensynthese statt, die einen darüber hinausgehenden Effekt erzielt) [5].

Material	**Klasse**	**Herkunft**	**Handelsnamen (Auswahl)**
Kollagen	xenolog	Rindderhaut	Resoplast, Zyderm, Zyplast
	xenolog	Schweinehaut	Fibrel, Permacol, Evolence
	homolog	human (fremd, gepoolt)	Cymetra, Dermalogen
	homolog	human (Fibroblastenkultur)	CosmoDerm, CosmoPlast
	autolog	human (eigen)	Autologen, Isologen
Hyaluronsäure	xenolog	Hahnenkamm	Hylaform
	(xenolog)	bakterielle Fermentation	AcHyal, Hyal 2000, Hylan SeS, Juvéderm, Perlane, Restylane, Rofilan Hylan Gel
Hyaluronsäure & Dextran	(xenolog)	bakterielle Fermentation & Biosynthese	Reviderm, Hylan Dex, Matridex, Matridur

Tabelle 2 Resorbierbare injizierbare Füllmaterialien

Material	**Klasse**	**Herkunft**	**Handelsnamen (Auswahl)**
Polymilchsäure	synthetisch	synthetisch	New-Fill/Sculptra
Kalziumhydroxylapatit	synthetisch	synthetisch	Radiesse (Radiance FN)

Tabelle 3 Verzögert resorbierbare injizierbare Füllmaterialien

Weiterhin stehen auch Kombinationen von nichtresorbierbaren und resorbierbaren Materialien zur Verfügung (Tabelle 4)

Dabei wird die unmittelbare Füllwirkung durch den resorbierbaren Anteil erzielt, während der nichtresorbierbare Anteil einen dauerhaften Fülleffekt durch reaktive Bindegewebsvermehrung auslösen soll.

Resorbierbar	**Nicht-resorbierbar**	**Handelsnamen (Auswahl)**
Kollagen (bovin)	Polymethylmethacrylat	Artecoll/ArteFill
Hyaluronsäure (bakteriell)	Hydroxyethylmethacrylat	Dermalive, DermaDeep

Tabelle 4 Kombinationen aus resorbierbaren und nichtresorbierbaren Füllmaterialien

1.1.2 Medizinprodukte

Injizierbare Füllmaterialien werden als Medizinprodukte klassifiziert und unterscheiden sich damit im Zulassungsverfahren damit deutlich von Arzneimitteln.

„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

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

zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.“ (MPG §3 Begriffsbestimmungen; BGBI. I S. 3146)

Beispiele für Medizinprodukte sind medizinisch-technische Geräte, Implantate, Produkte zur Injektion, Infusion, Transfusion und Dialyse, humanmedizinische Instrumente, Dentalprodukte, Verbandstoffe, Sehhilfen, Produkte zur Empfängnisregelung sowie In-vitro-Diagnostika.

1993 wurde durch die Europäische Union eine Richtlinie (93/42/EWG) erlassen, die zu erfüllende Qualitäts- und Sicherheitsstandards auf dem Gebiet der Medizinprodukte festlegt. Auf nationaler Ebene wird diese Richtlinie in Deutschland im Medizinproduktegesetz (MPG) umgesetzt.

Medizinprodukte dürfen demnach in Deutschland nur dann in Verkehr gebracht oder in Betrieb genommen werden, wenn sie mit der CE-Kennzeichnung versehen sind. Dieses Zertifizierungskennzeichen darf nur angebracht werden, wenn die Produkte sogenannte grundlegen-

de Anforderungen erfüllen und in einem vorgeschriebenen Konformitätsbewertungsverfahren überprüft wurden.

Die grundlegenden Anforderungen sind in den europäischen Richtlinien 90/385/EWG, 98/79/EG und 93/42/EWG festgelegt und haben den Schutz von Patienten, Anwendern und Dritten zum Ziel. Wesentliche Aspekte sind unter anderem die Risikoanalyse und –minimierung sowie ausführliche Produktinformationen.
Die Konformität des Medizinproduktes entspricht dessen Übereinstimmung mit den gesetzlichen Anforderungen. Welches Konformitätsbewertungsverfahren durchzuführen und in welchem Umfang dabei eine unabhängige Prüf- und Zertifizierungsstelle zu beteiligen ist, hängt vom potentiellen Risiko der Produkte ab. Die Richtlinie 93/42/EWG sieht eine Differenzierung der Medizinprodukte in 4 Risikoklassen vor (I, IIa, IIb, III). Kriterien für die Einstufung sind u.a. die Art des Produktes sowie Mechanismus, Art, Ort und Dauer der Anwendung. Injizierbare Füllmaterialien sind als implantierbare Produkte gemäß 93/42/EWG der Klasse IIb/III (hohes/sehr hohes Risiko) zugehörig.

Die anzuwendenden Konformitätsbewertungsverfahren und deren Durchführung sind in der Verordnung über Medizinprodukte (MPV) geregelt. Die Konformitätsbewertung für Medizinprodukte der Klasse IIb/III muss unter Beteiligung einer Prüf- und Zertifizierungsstelle (sogenannte benannte Stelle) durchgeführt werden. Solche Stellen sind unabhängige Unternehmen, die bevollmächtigt sind, einen Hersteller bzw. Händler von Medizinprodukten und dessen Medizinprodukte anhand der Anforderungen der nationalen/europäischen Gesetze zu prüfen und nach den jeweiligen Normen zu zertifizieren. Diese benannten Stellen führen die vorgeschriebenen Prüfungen durch und erteilen die erforderlichen Bescheinigungen. Hersteller können sich an eine benannte Stelle ihrer Wahl wenden, die für das entsprechende Verfahren und die betreffende Produktkategorie zugelassen ist. (in Berlin z.B. Berlin Cert Prüf- und Zertifizierungsstelle für Medizinprodukte GmbH an der Technischen Universität Berlin)

Für die Zertifizierung eines Medizinproduktes der Klassen IIb und III muss der Hersteller zum Beweis der Konformität seines Produktes eine ausführliche technische Dokumentation vorlegen und ein Qualitätssicherungssystem in seinem Unternehmen einrichten. Sowohl Produktkonformität als auch Qualitätssicherungssystem werden dann durch eine Prüf- und Zertifizierungsstelle überprüft und zertifiziert.

Injizierbare Füllmaterialien bedürfen im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens aufgrund ihrer Risikoklassifizierung nicht zwangsläufig einer klinischen Prüfung, um eine Zertifizierung zu erreichen. Sollte der Hersteller sich für eine Darlegung der Sicherheit und Wirksamkeit seines Füllmaterials durch andere Mittel, zum Beispiel durch eine Literaturanalyse (wie dies z.B. bei vielen Hyaluronsäurepräparaten der Fall ist), entscheiden, ist eine klinische Prüfung nicht zwingend notwendig. Die Entscheidung, ob auch ohne eine klinische Prüfung die Konformität des Medizinproduktes gewährleistet ist, obliegt der Prüf- und Zertifizierungsstelle.
Wird eine klinische Prüfung durchgeführt, wird ihr Ausmaß vom Hersteller anhand der aktuellen wissenschaftlichen Literatur festgelegt und die Prüfung bei der zuständigen Landesbehörde angemeldet. Vor Beginn der klinischen Prüfung muss nach § 20 MPG die Stellungnahme einer beim BfArM registrierten Ethikkommission vorliegen.

Zur Durchführung und Planung einer klinischen Prüfung von Medizinprodukten existiert eine Deutsche Norm (EN ISO 14155-1 und 2: Klinische Prüfung von Medizinprodukten an Menschen). Da die der Umfang einer klinischen Prüfung vom Hersteller selbst festgelegt wird und sich zum einen nach der Art der Substanz und zum anderen nach der bereits vorliegenden wissenschaftlichen Literatur richtet, ist eine allgemeine Angabe zur Dauer und Umfang einer klinischen Prüfung für die Zertifizierung von Füllmaterialien nicht möglich. Es lässt sich jedoch festhalten, dass derartige Prüfungen meist nur relativ kleine Studienpopulationen umfassen so dass nur häufige und zeitnahe unerwünschte Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien erfasst werden können.

1.1.3 bekannte Unverträglichkeitsreaktionen

Im Allgemeinen sind injizierbare Füllmaterialien gut verträglich und verursachen nur selten Unverträglichkeitsreaktionen. Dennoch kommt es bei einigen Patienten zu zum Teil schwerwiegenden unerwünschten Reaktionen nach Injektion dieser Substanzen, deren Therapie den behandelnden Arzt vor enorme Schwierigkeiten stellen kann.

Insgesamt liegen zu Häufigkeit und Ursachen unerwünschter Wirkungen injizierbarer Füllmaterialien gerade für in Deutschland häufig verwendete Präparate nur wenige wissenschaftliche Daten vor. Die daraus zu entnehmenden Angaben zur Inzidenz unerwünschter Füllerwirkungen variieren abhängig vom untersuchten Füller und Untersucher zwischen 0,01% und 3% (siehe auch 1.1.2.).

Problematischerweise sind die wenigen existierenden kontrollierten klinischen Studien zur Sicherheit von Füllmaterialien meist auf wenige Monate und einige hundert Patienten begrenzt und deshalb nicht zur Identifizierung von Reaktionen mit langer Latenzzeit bzw. seltener Reaktionen (1:1000 bis 1:10000) geeignet. Erkenntnisse über Unverträglichkeitsreaktionen basieren daher im Wesentlichen auf Herstellerdaten [6, 7] (siehe auch 1.1.4), retrospektiven Patientenkohorten, größeren Fallserien einzelner Behandler [8, 9] und Einzelfallberichten.

Zu den bisher in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Reaktionen für resorbierbare, verzögert resorbierbare und nicht resorbierbare Füllmaterialien gehören:

- Schwellungen, Rötungen
  In einer 2002 von Friedman et al. veröffentlichten retrospektiven Übersichtsarbeit zur Sicherheit von NASHA (nonanimal stabilized hyaluronic acid gel, z.B. Suspensionsträgersubstanz in Dermalive) wurden anhand der Daten von ca. 144000 im Jahre 1999 behandelten Patienten bei einer Gesamtkomplikationsrate von 0,15% vor allem sofortige unerwünschte Wirkungen wie Erytheme, Ödeme und Schmerzen beobachtet [7].
- Schmerzen
  In einem 2001 veröffentlichten drei Jahres Follow up Studie von Bergeret-Galley et al. [10] wurden nach der Injektion von HEMA (Dermalive), bei 455 Patienten als einzige unerwünschte Wirkungen des Füllers Schmerzen, Ödeme und Erytheme unmittelbar nach der Injektion dokumentiert. Lemperle et al. konnten in einer 1998 veröffentlichten retrospektiven Studie an 290 Patienten bei ca. 40% der befragten Patienten nach Augmentation der Lippen mit PMMA (Artecoll) Druckschmerzhaftigkeit im Bereich des implantierten Materials dokumentieren [9].
- Verfärbungen
  In einer 2004 veröffentlichen Evaluation zur Sicherheit von Hyaluronsäurepräparaten beschreibt Andre unter anderem livide Verfärbungen nach der Injektion von Perlane. Ein schon lange bekanntes Phänomen sind außerdem so genannte „Blue lines“ bei zu oberflächlicher Injektion von Hyaluronsäure, d.h. bläulich schimmernde Haut im Bereich der Injektionsstelle aufgrund des absorbierten Lichtspektrums [11].
- persistierende Erytheme
  Im Rahmen der bereits oben zitierten retrospektiven Studie von Lemperle et al. mit 290 Patienten wurden nach Injektion von PMMA (Artecoll) außerdem in insgesamt 3% der

behandelten Areale eine verzögerte Unverträglichkeitsreaktion im Sinne persistierenden Rötung oder sichtbarer Knötchenbildung [9] dokumentiert.

- Entzündliche Verhärtungen

  In dem ebenfalls bereits bemühten 2002 von Friedman et al. veröffentlichten retrospektiven Artikel zur Sicherheit von NASHA (nonanimal stabilized hyaluronic acid gel, z.B. Suspansionsträgersubstanz in Dermalive) wurden im Rahmen der hauptsächlich beschriebenen lokalen Unverträglichkeitsreaktionen im Sinne von Schwellung und Rötung zum Teil Verhärtungen der Injektionsstelle beobachtet [7].

- Knötchen- bzw. Granulombildungen (siehe Abbildung 1 und Abbildung 3)

  Das Auftreten dieser Unverträglichkeitsreaktion wurde bereits in mehreren wissenschaftlichen Veröffentlichungen, meist im Rahmen von Fallserien, beschrieben. Lombardi et al. [5] und Rudolph et al. [12] präsentieren z.B. in ihren Fallserien Patienten mit histologisch unterschiedlichen Granulomtypen nach Injektion von sowohl nichtresorbierbaren (Dermalive, Silikon, Artecoll, Bioplastique) als auch resorbierbaren bzw. verzögert resorbierbaren Füllmaterialien (New-Fill, Restylane). Die Rate von Granulombildungen soll in Abhängigkeit vom verwendeten Füller variieren (siehe 1.2). Für den Füller Artecoll z.B. geben Lemperle et al. in ihrer 2003 veröffentlichten Übersichtsarbeit eine Gesamtrate von 0,01% für die Granulombildung nach Injektion an [13].

- Ulzerationen (siehe Abbildung 2)

  In einem 1996 erschienen Fallbericht von Mastruserio et al. wird über die Ausbildung einer schweren granulomatösen Reaktion mit Ulzeration nach Injektion von Silikon berichtet [14].

- Materialmigration

  In einer Fallserie über 54 Patienten mit Vorkommnissen nach Injektion von Silikon zwischen 1974 und 1995 dokumentierten Rapaport et al. unter anderem Knotenbildung, chronische Zellulitis und Materialmigration in zum Teil weiter entfernte Regionen des Körpers [15].

- Abszessbildungen

  In der 2004 von Andre et al. veröffentlichten retrospektiven Studie zur Inzidenz von Unverträglichkeitsreaktionen auf NASHA (nonanimal stabilized hyaluronic acid, z.B. Suspensionsträgersubstanz in Dermalive) zwischen 1997 und 2001 in Europa, wurden von den teilnehmenden Ärzten bei einer anhand der Verkaufszahlen geschätzten Zahl von etwa 4320 Patienten außerdem insgesamt vier Fälle einer sterilen Abszessbildung gemeldet [11]. Auch Hanke et al. beschrieben 1991 das seltene Phänomen der Abszess-

bildung als Ausdruck einer Kollagen (z.B. Suspensionsträgersubstanz in Artecoll) Unverträglichkeit mit einer Inzidenz von 0,04% nach Injektion von Zyderm oder Zyplast [16].

- Lokale Infektionen

  In der bereits mehrfach zitierten, 2002 von Friedman et al. veröffentlichten Arbeit zur Sicherheit von NASHA (nonanimal stabilized hyaluronic acid gel, z.B. Suspensionsträgersubstanz in Dermalive) wurden im Rahmen der hauptsächlich beschriebenen lokalen Unverträglichkeitsreaktionen im Sinne von Schwellung und Rötung auch lokale bakterielle Infektionen dokumentiert [7]. Ersek et al. berichten in ihrer 6-Jahres Follow-up Studie von 127 Patienten nach Injektion von Bioplastique über zwei Fälle mit Verdacht auf Infektion, die sich unter Antibiotikatherapie besserten [17].

- Lokale Nekrosen

  Nekrosen nach Injektion von bovinem Kollagen (z.B. Suspensionsträgersubstanz in Artecoll) wurden basierend auf freiwilligen Meldungen von Vorkommnissen in den USA zwischen 1981 und 1989 von Hanke et al. beschrieben. Er gibt die Inzidenz dieses seltenen Vorkommnisses mit 0,09% an und begründet sie mit Unterbrechung der vaskulären Versorgung durch Einbringen des Füllmaterials besonders bei Injektion in tiefe Hautschichten [16].

Abbildung 1 Granulome nach Injektion eines nichtresorbierbaren Füllmaterials (HEMA)

Abbildung 2 Ulzerationen nach Injektion eines nichtresorbierbaren Füllmaterials (HEMA)

Eine Einteilung der meisten unerwünschten Reaktionen kann nach dem Zeitpunkt des Auftretens und der Art einer Reaktion erfolgen (siehe Tabelle 5):

Akutreaktionen	Transientes Erythem
	Transientes Ödem
	Transiente Induration/Verhärtung
	Transienter Pruritus
	Transiente Einblutung
Subakute Reaktionen	Infektion
	Persistierende lokale Symptome (Hypersensitivitäts- Reaktionen): Erythem, Ödem, Induration/Verhärtung, Pruritus, Hyperpigmentierung, Verfärbungen
	Lokale Nekrose
	Reaktivierung eines Herpes
	Lokale Infektion
verzögerte Reaktionen	Granulombildung
	Ulzeration

Tabelle 5 Bekannte unerwünschte Wirkungen nach Injektion eines Füllmaterials

Grundsätzlich kann man die relativ häufigen sofort nach der Injektion des Füllmaterials auftretenden unerwünschten Wirkungen wie Rötung, Schwellung und Schmerzen im Bereich des Injektionsareals von seltenen so genannten subakuten und verzögerten Reaktionen abgrenzen [18]. Die Akutreaktionen treten meist innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Injektion eines Füllmaterials auf und bilden sich innerhalb von ein bis zwei Wochen spontan zurück [18].

Die zeitliche Definition subakute versus verzögerte Reaktionen ist aus der Literatur nicht eindeutig zu klären. Unter einer verzögerten bzw. späten Reaktion wird im Allgemeinen eine erst mehrere Monate (6-12 Monate) nach der Injektion des Füllmaterials auftretende Reaktion verstanden [18].
Die ursächlichen Mechanismen, die zur Ausbildung der verschiedenen Unverträglichkeitsreaktionen führen, sind noch weitgehend unklar. Verschiedene Faktoren, wie Material–, Patienten– und Behandlungsfaktoren, werden diskutiert. Ob hier vorwiegend die Materialfaktoren (im Sinne bestimmter Inhaltstoffe oder Verunreinigungen der Substanz), Patientenfaktoren (z.B. Vorerkrankungen, Medikation oder Lifestylefaktoren) oder Behandlungsfaktoren (z.B. zu tiefe oder zu oberflächliche Injektion, Injektionstechnik, Häufigkeit der Injektionen in ein Areal, Injektion ohne antibiotische Prophylaxe (n.b. eine antiobiotische Prophylaxe wird für manche nicht resorbierbare Füller empfohlen), Injektion durch nicht qualifiziertes Personal) die entscheidende Rolle bei der Ausbildung unerwünschter Wirkungen spielen, wurde bisher nicht im Rahmen wissenschaftlicher Arbeiten untersucht.

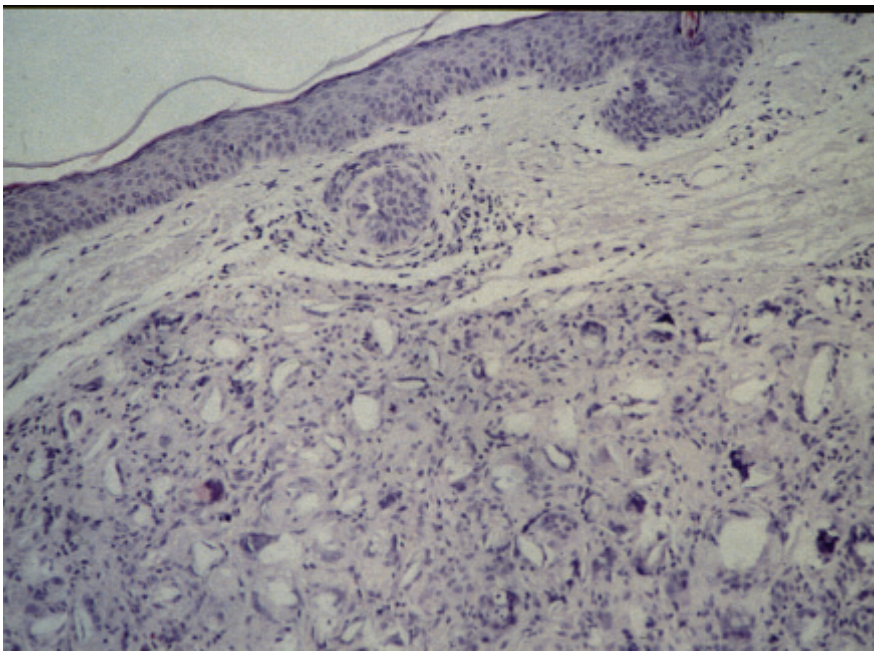
1.1.3.1 Histopathologie der Unverträglichkeitsreaktionen

Wie in 1.1.3 bereits ausgeführt sind die ursächlichen Zusammenhänge bei der Ausbildung von Unverträglichkeitsreaktionen noch ungeklärt. Eine histopathologische Aufarbeitung durch Gewebebiopsie der Läsionen zur weiteren Aufklärung hat bisher nur im Rahmen einzelner Fallserien stattgefunden.

Verzögerte Reaktionen im Sinne von Granulombildung nach Füllerinjektion wurden in mehreren kleinen Fallserien histologisch untersucht [5, 12, 18, 19].
Granulome sind Knotenbildungen in Folge einer umschriebenen chronischen Entzündung mit vorherrschender Proliferation von Bindegewebszellen, Histiozyten und Kapillaren. Je nach auslösendem Faktor unterscheiden sie sich im Aufbau. Anhand dieses Aufbaus kann man verschiedene Granulomtypen wie z.B. Epitheloidzellgranulom, Fremdkörpergranulom oder rheumatisches Granulom unterscheiden. Fremdkörpergranulome werden durch exogene oder endogene Fremdkörper hervorgerufen und zeichnen sich durch zentral gelegene Fremdkörperriesenzellen mit Fremdkörperpartikeln und Makrophagen sowie peripher umgebende Lymphozyten und Granulozyten aus. (siehe Abbildung 3).
Wie von Allen 1992 beschrieben, folgt der als Erstantwort auf die Injektion auftretenden akuten Entzündung eine chronische Entzündung niedrigen Grades mit Umwandlung von Makrophagen in Epitheloidzellen und deren Fusion zu Riesenzellen [20]. Endzustand des chroni-

schen Entzündungsprozesses ist eine Fibrose. Warum aber, wie im Fall injizierbarer Füllmaterialien beobachtet, eine solche entzündliche Reaktion zum Teil erst Jahre nach primärer Füllerinjektion auftreten kann, ist bisher ungeklärt [18].

Abbildung 3 Granulom nach Injektion eines resorbierbaren Füllmaterials



Lombardi et al. beschreiben in einer Fallserie mit 11 Fällen von orofazialen Granulomen nach Injektion von Füllmaterialien ausführlich deren Histopathologie. Die Zeit zwischen Injektion des Füllers und dem Auftreten der Granulome lag zwischen sechs Monaten und sechs Jahre. Dabei grenzen die Autoren grundsätzlich zwei Granulomtypen voneinander ab: Das klassische Fremdkörpergranulom mit Fremdkörperriesenzellen nach Injektion von New-Fill, Artecoll und Dermalive und das so genannte Schweizerkäsemuster-Granulom mit multiplen Mikrozysten nach Injektion von Silikongel. Die untersuchten Fremdkörpergranulome unterschieden sich wiederum je nach verursachendem Füller in Bezug auf die Partikelform und –größe sowie den vorrangigen Zellaspekt. Das schlecht begrenzte Granulomgewebe breitete sich dabei zum Teil bis in die Muskelschicht aus [5].

Wie Lombardi et al. kommen auch Requena et al. in ihrer Fallserie über Granulome nach Füllmaterialieninjektion zu dem Schluss, dass die einzelnen Reaktionen durchaus spezifisch für die verschiedenen injizierten Füllmaterialien sind, so dass sich anhand des histologischen Bildes Rückschlüsse auf die verwendete Substanz ziehen lassen. [12]

1.1.3.2 Mögliche Ätiologie der Unverträglichkeitsreaktionen

Schlussfolgerungen über die Ursachen dieser seltenen, zum Teil erst Jahre nach der Injektion des Füllers auftretenden granulomatösen Reaktionen ziehen bisher nur wenige Autoren.
Aufgrund des häufig gefundenen histologischen Bildes einer Fremdkörperreaktion wird meist davon ausgegangen, dass es sich um eine autoimmune oder verzögerte allergische Reaktion unklaren Auslösers handelt. Einigen Patienten haben über generalisierte bakterielle oder virale Infektionen, Impfungen oder lokale Traumata kurz vor Auftreten der Granulome berichtet, die eventuell dadurch getriggert worden sein könnten [21]. Requena et al. äußern die Vermutung, dass bei den von Ihnen histologisch untersuchten Artecoll-Granulomen der Füller zu oberflächlich injiziert wurde [12]; Christensen et al. gehen in einer Fallserie aus dem Jahr 2005 davon aus, dass es bakterielle Infektionen geringer Aktivität sind, die zur Ausbildung der entzündlichen Knötchen im Injektionsgebiet führen, verursacht durch die entweder primäre Kontamination des injizierten Materials oder durch sekundäre Besiedelung und begünstigt durch einen Protein-Biofilm der sich um viele Füllmaterialien bildet [18].

1.1.3.3 Therapie der Unverträglichkeitsreaktionen - eine Übersicht

Die Therapie bestimmter Unverträglichkeitsreaktionen gegen injizierbare Füllmaterialien stellt eine Herausforderung für Arzt und Patient dar.

Derzeit mit unterschiedlichem Erfolg verwendete Therapieprinzipien sind unter anderem die intraläsionale Injektion von Kortikosteroiden und 5-Fluorouracil, die orale Allopurinol Therapie [22], lokale und systemische Antibiotikatherapie, Behandlung mit dem YAG-Laser und Ultraschall-Therapie.

Die primäre Therapie richtet sich nach der Art der Unverträglichkeitsreaktion. So sollte eine akute Infektion mit einer gezielten antibiotischen Therapie behandelt werden, während die bläulichen Verfärbungen (so genannte blue lines) nach zu oberflächlicher Injektion von Hyaluronsäure nur sehr schwer therapierbar sind und es bei der zeitlich begrenzten Wirkung dieses Präparats meist am sinnvollsten ist, einfach abzuwarten [3].
Ultima Ratio ist die chirurgische Entfernung des injizierten Materials; diese führt jedoch häufig zu einer sichtbaren Narbenbildung und ist nicht in allen Fällen (z.B. nach großflächiger Anwendung) durchführbar.

Die Therapie von Granulomen nach Füllerinjektion birgt besondere Herausforderungen. Unabhängig vom Typ des Granuloms wird in der Literatur und von den Füllerherstellern selbst als Primärtherapie immer eine intraläsionale Kortikoidinjektion empfohlen[3, 23]. Bezüglich Dosierung, Dauer und Häufigkeit der Injektionen existieren verschiedene Schemata. Um die Wirkung der Injektionen zu erhöhen kann ein Gemisch aus 5-Fluorouracil und Kortikoid benutzt werden. Grundlage des Einsatzes von 5-Fluorouracil ist, wie bei den übrigen Formen der Therapie unerwünschter Vorkommnisse nach Füllerinjektion, lediglich Expertenwissen und eine Fallserie. Fitzpatrick hatte 1999 anhand einer Fallserie auf die Wirksamkeit von 5-Flourouracil bei der Therapie hypertropher Narben hingewiesen [24].
Probleme bei Kortikosteroidinjektionen in der Granulomtherapie stellen die resultierende lokale Atrophie des Fettgewebes an der Injektionsstelle mit der Ausbildung von zum Teil erheblichen Substanzdefekten, sowie eventuelle systemische Steroidwirkungen dar.
Als ultima Ratio steht auch in der Granulomtherapie entsprechend den anderen Unverträglichkeitsreaktionen die chirurgische Materialentfernung zur Wahl.

Keine der oben aufgeführten therapeutischen Möglichkeiten wurde bisher im Rahmen einer klinischen Studie auf Wirksamkeit oder ästhetisches Resultat hin untersucht.

1.1.4 Meldesystem für unerwünschten Vorkommnissen auf Medizinprodukte

Grundsätzlich besteht bei einer nach Anwendung von Medizinprodukten beobachteten Unverträglichkeitsreaktion, hier formal unerwünschtes Vorkommnisse genannt, eine gesetzliche Meldepflicht.
Vorkommnisse sind definiert als „Funktionsstörungen, Ausfälle oder Änderungen der Merkmale oder der Leistung oder Unsachgemäßheiten der Kennzeichnung oder der Gebrauchsanweisung eines Medizinproduktes, die unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt haben, geführt haben könnten oder führen könnten“ (MPSV Abschnitt 1, §2).

Die gesetzlichen Vorschriften zur Meldung von unerwünschten Ereignissen sind in der Verordnung über die Erfassung, Bewertung und Abwehr von Risiken bei Medizinprodukten, der so genannten Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung (MPSV) festgelegt.
Danach sind die Verantwortlichen für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten (Hersteller, Bevollmächtigte oder Importeure) verpflichtet, Vorkommnisse, die in Deutschland aufget-

reten sind sowie in Deutschland durchgeführte Rückrufe an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu melden. Im Falle der injizierbaren Füllmaterialien steht dazu ein Meldeformular (Formblatt für die Meldung von Vorkommnissen durch sonstige Inverkehrbringer sowie Betreiber und Anwender nach §3 Abs. 2 und 4 der MPSV) als Vordruck zur Verfügung. Die Meldung des Vorkommnisses muss spätestens innerhalb von 30 Tagen nach dem Bekanntwerden, bei besonderer Gefährdung sofort, erfolgen.
Eine entsprechende Meldeverpflichtung besteht auch für Betreiber und Anwender (z. B. Ärzte und Zahnärzte) von Medizinprodukten. Die Meldepflicht gilt allerdings für Angehörige der Heilberufe als erfüllt, wenn eine Meldung an Kommissionen oder andere Einrichtungen der Heilberufe erfolgt und von dort aus unverzüglich an das BfArM weitergeleitet wird.

Nach derzeitiger Rechtslage sind also sowohl Hersteller und Vertreiber als auch Anwender von Medizinprodukten verpflichtet, dem BfArM unerwünschte Wirkungen derselben zu melden.
Das BfArM wird nach Meldung eines Vorkommnisses eine so genannte Risikobewertung durchführen. Ziel derer ist es festzustellen, ob ein unvertretbares Risiko vorliegt und welche korrektiven Maßnahmen (Maßnahmen zur Beseitigung, Verringerung oder Verhinderung des erneuten Auftretens eines von einem Medizinprodukt ausgehenden Risikos) möglicherweise geboten sind (Abschnitt 3, §9 MPSV).

Die Verantwortlichen für das Inverkehrbringen von Medizinprodukten (Hersteller, Bevollmächtigte oder Importeure) sind dann verpflichtet, die ggf. gebotenen korrektiven Maßnahmen durchzuführen. Im Falle injizierbarer Füllmaterialien könnte das z.B. der Rückruf einer verunreinigten Charge oder die Ergänzung der Dokumentation im Beipackzettel darstellen. Wird eine ausreichende Risikominimierung durch die korrektiven Maßnahmen nicht erreicht, kann das BfArM das Betreiben oder Anwenden der betroffenen Medizinprodukte untersagen oder einschränken.

1.2 Untersuchte Füllmaterialien

Im Folgenden werden einzelne, häufig verwendete und im Rahmen der IFS-Studie untersuchte Füllmaterialien genauer vorgestellt. Dabei werden wegen der Fokussierung dieser Arbeit auf nichtresorbierbare Substanzen die resorbierbaren bzw. verzögert resorbierbaren Substanzen nur kurz dargestellt.

Im Bereich von Füllmaterialien kommt es im Rahmen von Ausdehnung des Vertriebes, Wechsel des Herstellers oder einer Neuvermarktung des Materials relativ häufig zu Namensänderung bei Gleichbleiben der Zusammensetzung eines Füllmaterials. Ein Beispiel ist der Füller New-Fill, der in den USA 2004 unter dem Namen Sculptra eine Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) erhielt und seit Ende 2005 nicht mehr unter dem Namen New-Fill, sondern ebenfalls als Sculptra unter diesem Namen in Deutschland vertrieben wird. Im Folgenden werden jeweils die Füllernamen verwendet, die zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuell waren und es im Wesentlichen immer noch sind.

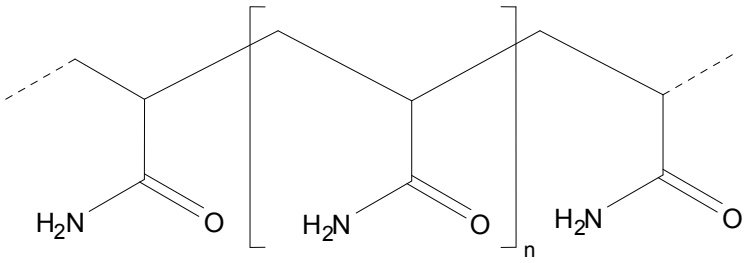
1.2.1 Nichtresorbierbare Substanzen

1.2.1.1 Polyacrylamidgel

Polyacrylamidgel (PAG) ist als Aquamid seit März 2001 CE zertifiziert.

Polyacrylamid ist ein gelartiges Acrylatpolymer das sich aus quervernetzten Acrylamiduntereinheiten zusammensetzt. Aufgrund seiner enormen Wasserbindungskapazität findet es breite Verwendung in der Industrie, zum Beispiel als Verdickungsmittel, Suspensionsvermittler oder als Elektrophorese-Gel. Im Gegensatz zu den z.B. bei der Fettverbrennung entstehenden Acrylamidmonomeren ist die polymerisierte Form nicht toxisch.

Abbildung 4 Struktur von Polyacrylamid



Aquamid ist ein hydrophiles Polyacrylamidgel. Der Fülleffekt entsteht durch die hohe (300 bis 400-fache) Wasserbindungskapazität des nichtresorbierbaren Gels. Eine Vortestung zur Erkennung einer Unverträglichkeitsreaktion ist nicht notwendig.

Vom Hersteller angegebene Kontraindikationen umfassen Infektionen im Injektionsgebiet oder entzündliche Hauterkrankungen, Herpes labialis bei Injektion in die Lippen, Vorbehandlung mit anderen nichtresorbierbaren Füllmaterialien sowie Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Injektionslösung einer 1 ml Spritze Aquamid enthält 2.5% hydrophiles Polyacrylamidgel in 97.5% Wasser.
Vom Hersteller empfohlene Anwendungsgebiete umfassen Lippen, Nasolabialfalten, Nasenrücken, Mundwinkel, Glabella, Kinn, Korrekturen von Asymmetrien und postchirurgischen Defekten sowie Lipodystrophie bei HIV-Therapie.
Die Injektion sollte mit 27 G Kanülen in Tunneltechnik ohne Überkorrektur streng subkutan erfolgen. Die Wirkung erfolgt sofort und ist permanent. Folgebehandlungen können nach mindestens 15 Tagen Pause erfolgen. Die Aspiration des injizierten Materials zur Entfernung ist möglich.

Zwischen Mai 2001 und Sept. 2003 erfolgte die Meldung von 56 Fällen unerwünschter Wirkungen bei einer Gesamtzahl von 40.000 behandelten Patienten. Dies entspricht einer Rate von 0,14%. (Herstellerzahlen)

2003 berichtet Wang über eine Fallserie von 15 Patienten mit Reaktionen nach Injektion von Polyacrylamidgel. Beobachtet wurden Schmerz, anhaltende Schwellung, Deformitäten und Knotenbildung. [25]

In einer 2003 veröffentlichten Pilotstudie berichtet De Cassia Novaes W. et al über eine Behandlungsserie mit 59 Patienten. Neben vorübergehenden injektionsabhängigen Sofortreaktionen traten keine Langzeitnebenwirkungen im Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 9 Monaten auf. [26]

Ein 96 Patienten Follow-up aus dem Jahr 2004 und eine prospektive Multicenterstudie mit 228 Patienten aus dem Jahr 2005 erbrachten keinen Anhalt für Langzeitnebenwirkungen. [27, 28]

Einzelfallberichte beschreiben entzündliche Knotenbildung nach PAG Injektionen. [29, 30]

In den Jahren 1996 bis 2003 sind dem BfArM 4 Meldungen zu unerwünschten Reaktionen nach Injektion von Polyacrylamidgel zugegangen. Die beobachteten Reaktionen umfassen massive Fremdkörperreaktionen, Rötung und Schmerzen, die in 2 Fällen eine chirurgische Intervention nötig machten.

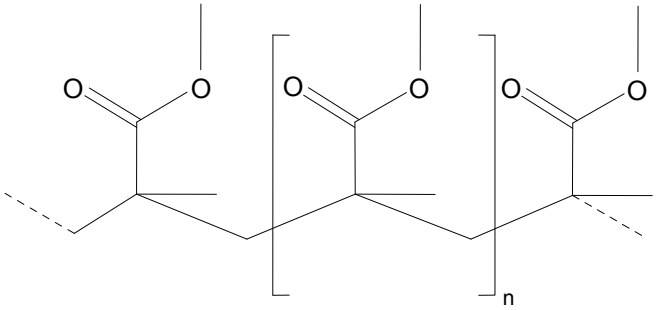
1.2.2 Kombinationen von resorbierbaren und nichtresorbierbaren Substenzen

1.2.2.1 PMMA-Mikrosphären in Kollagen

Polymethylmethacrylat (PMMA) - Mikrosphären in Kollagen sind als Artecoll seit 1996 CE zertifiziert. Die FDA-Zulassung des Produktes in den USA unter der Bezeichnung ArteFill erfolgte im Oktober 2006.

Das Material wurde im Jahre 1902 durch den deutschen Chemiker O. Rohm entwickelt. Als splitterfreier und leichter Glasersatz fand es weite Verbreitung und wird heute in großen Mengen produziert und ist beispielsweise als Plexiglas aus dem täglichen Leben kaum mehr wegzudenken. Die Verwendung von PMMA im Zusammenhang mit der Nutzung als medizinisches Implantat reicht zurück bis in das Jahr 1936. Die heutigen Anwendungsgebiete von PMMA beinhalten Knochenzement (z.B. Palacos), Zahnprothesen, künstliche Augenlinsen, Schrittmachergehäuse (wie Lucite, Palavit und andere Marken) und harte Kontaktlinsen. Antibiotika-imprägniertes PMMA, auch bekannt als AIPMMA, wird im menschlichen Körper seit Mitte der 70'er Jahre eingesetzt.

Abbildung 5 Struktur von PMMA



PMMA entsteht durch Polymerisation des monomeren Methacrylsäuremethylesters. Die ineinander verflochtenen Polymerketten geben dem Plexiglas seinen Namen (lat. plectere = flechten).

Erste Versuche der Anwendung als injizierbares Füllmaterial führten um 1985 zur Entwicklung von Arteplast aus hochgereinigtem Knochenzement. In einem Gelatincarrier waren PMMA Mikrosphären mit 32-42µm Durchmesser suspendiert. Das Produkt zeigte im Laufe seiner Anwendung Granulombildung bei 2,5% der behandelten Patienten. Als Ursache wur-

den weiterhin bestehende Oberflächenverunreinigungen mit PMMA Nanopartikeln identifiziert, die zu einer lokalen Fremdkörperreaktion führten.
Weiterentwicklungen der Reinigungsverfahren ermöglichten schließlich die Produktion von PMMA Mikrosphären mit besonders glatter Oberfläche und wesentlich geringerer Makrophagenstimulationsrate. Ein Wechsel der Trägersubstanz von Gelatine zu Kollagen verhinderte außerdem die Aggregation der Mikrosphären, die durch die zu schnelle Resorption des Trägers auftrat. Seit 1994 wird dieses Produkt unter der Bezeichnung Artecoll vertrieben.

Artecoll ist eine Suspension von Polymethylmethacrylat-Mikrosphären in einem Träger aus bovinem Kollagen. Eine Vortestung wird vom Hersteller aufgrund des xenologen Kollagenanteils empfohlen. Nach Injektion wird die Neubildung von Kollagen durch körpereigene Fibroblasten in der Umgebung der injizierten Mikrosphären stimuliert. Dieses umgebende Kollagennetzwerk trägt einerseits zur Füllwirkung bei, andererseits verhindert es auch die Migration der injizierten Partikel. Der Kollagenträger übernimmt unmittelbar nach Injektion die Füllwirkung und wird in vergleichbarem Maß abgebaut in dem die körpereigene Kollagensynthese um die Mikrosphären stattfindet. Nach etwa 3 Monaten kann von einem vollständigen Abbau der Trägersubstanz ausgegangen werden.

Kontraindikationen sind eine Reaktion bei der Vortestung, schwere allergische Reaktionen in der Anamnese, Allergie auf Rinderkollagen oder auf Lidocain sowie Infektionen im zu behandelnden Areal.

Die Injektionslösung einer 0,6 ml Spritze enthält Wasser, 20% Polymethylmethacrylat-Mikrosphären (32-40µm Durchmesser) 3,5% denaturiertes bovines Kollagen und 0,3% Lidocain.

Die vom Hersteller empfohlenen Anwendungsindikationen gleichen denen von Kollagen und Hyaluronsäure. In einem Review verschiedener Füller bezeichnen Lowe et al. 2005 Nasolabialfalten und Narben als potentiell sichere Injektionsstellen und mahnen zur Vorsicht im Bereich der Lippen [31]. Aufgrund der durch die höhere Materialviskosität anspruchsvolleren Injektionstechnik wird für Erstanwender die Anwendung in technisch 'einfacheren' Arealen wie den Glabellarfalten angeregt. Die Injektion sollte mit 26 G Kanülen in Tunneltechnik mit leichter Überkorrektur in tiefe retikuläre Schicht der Dermis erfolgen. Gleichmäßige Massage mit der Fingerspitze nach Abschluss der Injektion soll das kosmetische Endergebnis verbes-

sern. Nach Herstellerangaben ist eine Nachbehandlung zur endgültigen Korrektur möglicherweise notwendig.

Die Inzidenz von Fremdkörpergranulomen wird von Lemperle bei 15 Fallmeldungen an den Hersteller Rofil nach 200.000 Behandlungen mit <0,01% angegeben. [13]

Die zuletzt veröffentlichte retrospektive Fallserie von Lemperle G. et al. (1998) basiert auf 515 Fragebögen von 290 Patienten zum ästhetischen Ergebnis und zu akuten Nebenwirkungen von Artecoll Implantationen aus den Jahren 1993 bis 1994. Eine ‚allergische' Reaktionen trat bei einer der 290 Patienten auf; die Inzidenz von Granulomen mit 1 zu 1000 Patienten angegeben. Akut werden nach Artecoll Schwellung, Rötung und Juckreiz, als Spätreaktion Rötung, Transparenz, Unebenheit und Dislokation angegeben. Die Gesamtkomplikationsrate beträgt nach dieser Studie 3% (6 von 201 Falten). [9]

In der einzigen bisher publizierten randomisierten klinischen Studie mit 251 Patienten wurde bei einer Gesamtbeobachtungsdauer von einem Jahr keine Granulombildung in der PMMA - Gruppe bei 111 verbleibenden Teilnehmern berichtet. [32]

Aus weiteren Fallserien sind zusätzliche Berichte von Fremdkörpergranulomen bekannt. [12, 19, 22, 33, 34]

In den Jahren 1996-2003 sind dem BfArM insgesamt 3 Meldungen zu unerwünschten Reaktionen nach Behandlung mit PMMA in Kollagen zugegangen. Berichtet wurde über hochgradige Verhärtungen und eingeschränkte Gesichtsmimik. In einem Fall war eine chirurgische Intervention notwendig.

1.2.2.2 HEMA und EMA in Hyaluronsäuresuspension

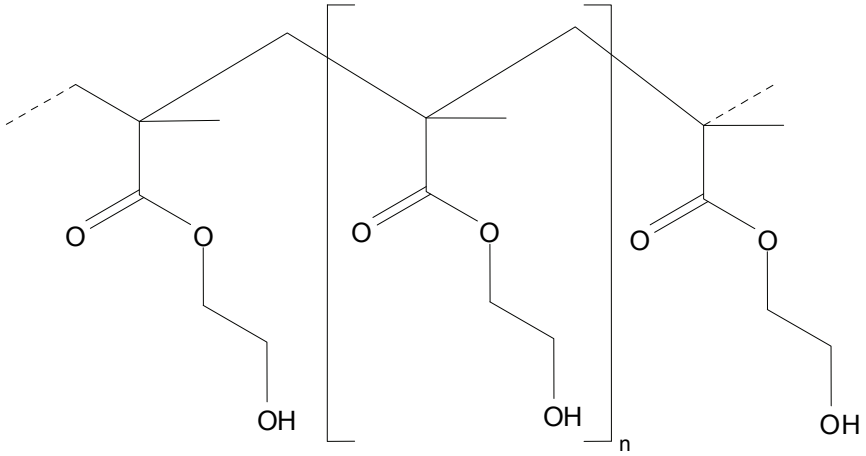
HydroxyEthylMethAcrylat (HEMA) und EthylMethAcrylat (EMA) Fragmente (40%) in Hyaluronsäure (60%) sind als Dermalive seit 1998 CE zertifiziert. Mitte 2007 gab der Hersteller die Einstellung der Produktion aus nicht näher genannten Gründen bekannt. Die Intervention einer Aufsichtsbehörde sei jedoch nicht erfolgt. Eine Wiederaufnahme der Produktion ist derzeit nicht absehbar (Quelle: persönliche Kommunikation mit dem Vertreiber in Deutschland).

Acrylhydrogel wird seit mehr als dreißig Jahren auf vielen biomedizinischen Gebieten einge-

setzt. Es findet Anwendung als Material zur Wundabdeckung bei Verbrennungen, Implantate bei Missbildungen der Nase, sowie in der Ophtalmologie als implantierbare intraokulare Linsen, insbesondere bei der Kataraktchirurgie.

Acrylhydrogel gehört zur Familie der Acrylate. Die Bezeichnung "Hydrogel" verdankt es seinem Wasseranteil, der bei Dermalive 26% ausmacht. Seine hydrophile Eigenschaft soll seine chemische Ähnlichkeit mit den umgebenden Geweben und somit seine Verträglichkeit steigern. Aufgrund des Wassergehalts können äußerst flexible und elastische Fragmente erzeugt werden (Elastizität von 400%).

Abbildung 6 Struktur von HEMA



Das Acrylhydrogel in **Dermalive** ist ein Copolymer aus HydroxyEthylMethAcrylat (HEMA) und EthylMethAcrylat (EMA) Fragmenten (40%) mit 45 bis 65µm Durchmesser, die in einem leicht kreuzvernetzten, biosynthetisch hergestellten Hyaluronsäuregel (60%) als Trägersubstanz dispergiert sind. Eine Variante mit 60% Acrylhydrogel und entsprechend höherer Viskosität wird unter der Marke Dermadeep angeboten. Eine Vortestung ist nicht notwendig. Die Größe der Partikel ermöglicht eine gleichmäßige Verteilung des Produktes im Injektionsgebiet bei gleichzeitig minimalem Risiko einer Materialmigration. Die nonsphärische Form der Partikel mit ihrer gleichzeitig glatten Oberfläche begünstigt die Bildung sehr lockerer Kollagennetzwerke um die Partikel, die ein natürlich und mobil wirkendes Behandlungsergebnis bewirken sollen.

Zu Kontraindikationen gibt der Hersteller an, dass eine Inkompatibilität zwischen Hyaluronsäure und quartären Ammoniumverbindungen wie Benzalkoniumchlorid bekannt ist. Es ist daher angebracht, das Produkt niemals in Kontakt mit derartigen Produkten oder damit be-

handelten chirurgischen Instrumenten zu bringen. Die zur Injektion von Dermalive nicht geeigneten Areale umfassen den inneren Lippenrand, die Periorbitalzone, Zornesfalten und vertikale Falten der Oberlippe insbesondere nach Laserbehandlung.
Patientenbezogene Kontraindikationen umfassen Infektionen im Injektionsareal, Tendenz zur hypertrophen Narbenbildung, Immuntherapie (Immunstimulation und –suppression), Vorgeschichte mit autoimmunen oder entzündlichen Erkrankungen, multiple Allergien und seltene Natriumhyaluronatallergien. Weiterhin wird von einer Injektion in Areale abgeraten, die mit einem anderen nichtresorbierbaren Füller vorbehandelt wurden [10].

Die Injektionslösung einer 0,8 ml Spritze Dermalive enthält 200,0 mg Acrylhydrogelfragmente, 14,4 mg kreuzvernetzte Hyaluronsäure und 1,0 mg Phosphatpuffer.

Vom Hersteller empfohlene Anwendungsgebiete umfassen Korrekturen an Nasolabialfalten, Glabella, das Aufpolstern der Lippenkonturen, die Behandlung von Mundwinkeln und Lachfalten, Augmentation der Wangen und des Kinns, die Narbenkorrektur und Rhinoplastik. Die Injektion sollte mit 27,5 G Kanülen in Tunneltechnik ohne Überkorrektur in tiefe Schicht der Dermis erfolgen. Eine zweite Sitzung darf erst nach drei Monaten vorgenommen werden um eine Stabilisierung des Fibrosierungsprozesses zu ermöglichen.

Nach wie vor existieren zu diesem Füller in der wissenschaftlichen Literatur nur wenig Medline gelistete Studien. Begeret et al. veröffentlichten 2001 eine Übersicht, in der die Gesamtinzidenz von späten Nebenwirkungen und Komplikationen (Knoten, Schwellung, Rötung durchschnittlich 6 Monate nach Injektion) mit <1,2:1000 angegeben werden. Laut der Veröffentlichung seien 60% der aufgetretenen Komplikationen auf Fehler in der Anwendung zurückzuführen (zu oberflächliche Injektion/multiallergischer Patient etc.). [10]

Aus weiteren veröffentlichten Einzelfallberichten sind klinisch relevante granulomatöse Reaktionen auf Dermalive bekannt, es liegen aber keine Inzidenzen vor. [19]
Die Prävalenz an unerwünschten Wirkungen (pro 1.000 behandelte Patienten) beträgt für Dermalive etwa 0,2 %, für Dermadeep: 0 (Herstellerzahlen)

In den Jahren 1996 bis 2003 sind dem BfArM 5 Meldungen zu unerwünschten Reaktionen nach Injektion von HEMA in Hyaluronsäure zugegangen. Berichtet wurde über Granulombildung und Ulzerationen, die eine chirurgische Intervention in 2 Fällen nötig machten.

1.2.3 Resorbierbare Substanzen

1.2.3.1 Kollagen

Reine Kollagenpräparate zur Faltenbehandlung sind resorbierbar und stehen in Form tierischen Kollagens vom Rind (Zyderm I und II, Zyplast), oder vom Schwein (Evolence) und als autologes oder allogenes Humankollagen (Autologen bzw. Dermalogen) zur Verfügung. Kollagen wird jedoch auch als Trägersubstanz primär nichtresorbierbarer Füllmaterialien eingesetzt (s.o. Artecoll).

Kollagen gehört zu den natürlichen Strukturproteinen bei Lebewesen. Beim Menschen ist es u. a. formgebender Bestandteil des Bindegewebes. Menschliches Kollagen unterscheidet sich strukturell von dem anderer Lebewesen, und ist damit immunologisch aktiv.
Es existieren verschiedene Typen von Kollagen (Typ I-XII), die in unterschiedlichen Strukturen des Körpers vorkommen. Typ I (Knochen, Haut, Sehnen, Bänder, Hornhaut, innere Organe (ca. 90%)) und III (Haut, Blutgefäße, Haare) sind fibrillenbildend und spielen für die Hautstruktur die entscheidende Rolle.

	Typ	polymerisierte Form	Vorkommen
fibrillenbildend	I	Fibrillen	Knochen, Haut, Sehnen, Bänder, Hornhaut, innere Organe (ca. 90%)
	II	Fibrillen	Knochen, Zwischenwirbelscheiben
	III	Fibrillen	Haut, Blutgefäße, Haare
	V	Fibrillen (mit Typ I)	s. Typ I
	XI	Fibrillen (mit Typ II)	s. Typ II
fibrillenassoziiert	IX	seitliche Verbindung mit Fibrillen des Typs II	Knorpel
	XII	seitliche Verbindung mit manchen Fibrillen des Typs II	einige andere Gewebe
geflechtbildend	IV	flächiges Netz	Basalmembran
	VII	Verankerungsfibrillen	unter verhornendem Plattenepithel

Tabelle 6 Kollagentypen

Kollagepräparate verschiedenen Ursprunges besitzen jeweils charakteristische Eigenschaften, es erscheint deshalb sinnvoll, die einzelnen Produktklassen getrennt zu betrachten.

1.2.3.1.1 Rinderkollagen

Vor der Einführung von Hyaluronsäure als Füllmaterial war Rinderkollagen das meist verbreitete Füllmaterial und galt bezüglich Anwendung und Vorkommnissen als VergleichsmaßStAbw. für andere Materialien.

Kommerzielle Rinderkollagenpräparate enthalten gereinigtes und enzymatisch gespaltenes Kollagen der Typen I (95%) und III (<5%). Während des Herstellungsprozesses werden selektiv die Telopeptidregionen der Moleküle durch Pepsin-Proteolyse entfernt, um die Antigenität zu reduzieren.

Das klassische enzymatisch-gespaltene Rinderkollagen ist in zahlreichen Zubereitungen erhältlich. Diese unterscheiden sich voneinander durch den Kollagengehalt und die Beimischung von Glutaraldehyd [4]. Glutaraldehyd führt zur Ausbildung von Quervernetzungen innerhalb der Kollagenstruktur und steigert so die Stabilität des Produktes und dessen Widerstandskraft gegen enzymatischen Abbau in vivo.

Wesentliche Rinderkollagenpräparate, die heute in Deutschland Anwendung finden, sind das seit 1986 ist auf dem deutschen Markt erhältliche und 1996 CE-zertifizierte Zyderm I und II sowie Zyplast. Die Präparate bestehen aus einer Suspension nicht-quervernetzten (Zyderm) bzw. mit Glutaraldehyd quervernetzten (Zyplast) bovinen Kollagens mit Lidocain wobei Zyderm II eine höhere Kollagenkonzentration enthält als Zyderm I. Eine Vortestung ist notwendig (0,1 ml Testdosis intrakutan, Beobachtung über 4 Wochen). Pro Jahr sollten nicht mehr als 30 ml Zyderm I bzw 15 ml Zyderm II oder Zyplast pro Patient injiziert werden. Die Wirkungsdauer wird vom Hersteller mit 3-6 bzw. 6-12 Monaten angegeben

Unverträglichkeitsreaktionen auf Rinderkollagen sind gut bekannt und haben zur Einführung einer Vortestung geführt, die vor der Behandlung erfolgen muss. Dazu wird auf der Innenseite des Unterarmes intrakutan eine kleine Menge Rinderkollagen (0,1ml) injiziert und der Arm 28 Tage lang beobachtet. Ein positives Testergebnis ist definiert als eine über sechs Stunden persistierende oder später als 24 Stunden nach der Injektion einsetzende Reaktion folgender Art: Erythem irgendeines Ausmaßes, Induration, Schmerzen, Schwellung oder Juckreiz im Injektionsareal. Eine positive Testreaktion tritt laut Hersteller in ca. 3% der Fälle auf, sie schließt eine verzögerte Hypersensitivitätsreaktion nicht aus.

1.2.3.1.2 Schweinekollagen

Es wurden einige Füller auf Schweinekollagen-Basis in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben [35], die Materialien fanden bisher allerdings nie weite Verbreitung und es liegen kaum Artikel zu ihrer Sicherheit vor. Seit 2004 ist auf dem europäischen Markt eine neue Füllsubstanz (Evolence) aus Schweinekollagen erhältlich. Das Kollagen ist, im Gegensatz zu vorherigen Materialien, auf Zuckerbasis quervernetzt. Bisher liegen weder zur Wirksamkeit noch zur Sicherheit dieses Füllmaterials Daten vor. Der Hersteller gibt eine Wirkdauer von ca. 12 Monaten an und im Zertifizierungsverfahren ist eine Vortestung bei Anwendung des Füllers nicht zwingend nötig.

1.2.3.1.3 Humankollagen

Aufgrund der relativ häufigen Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion tierischen Kollagens, wurde als neuer Ansatz die Verwendung homologen Kollagens eingeführt. Dieses Substrat ist allerdings bisher nicht in Europa erhältlich. Man unterscheidet autologes Humankollagen (Kollagen, das aus einer Hautprobe des Patienten hergestellt wird) und allogenes Humankollagen (Kollagen von gesunden humanen Spendern oder aus Zellkulturen) [36]. Sicherheit und Wirksamkeit der homologen Präparate werden in der Literatur als den aus tierischem Kollagen gewonnenen Füllmaterialien überlegen eingeschätzt wird [37].

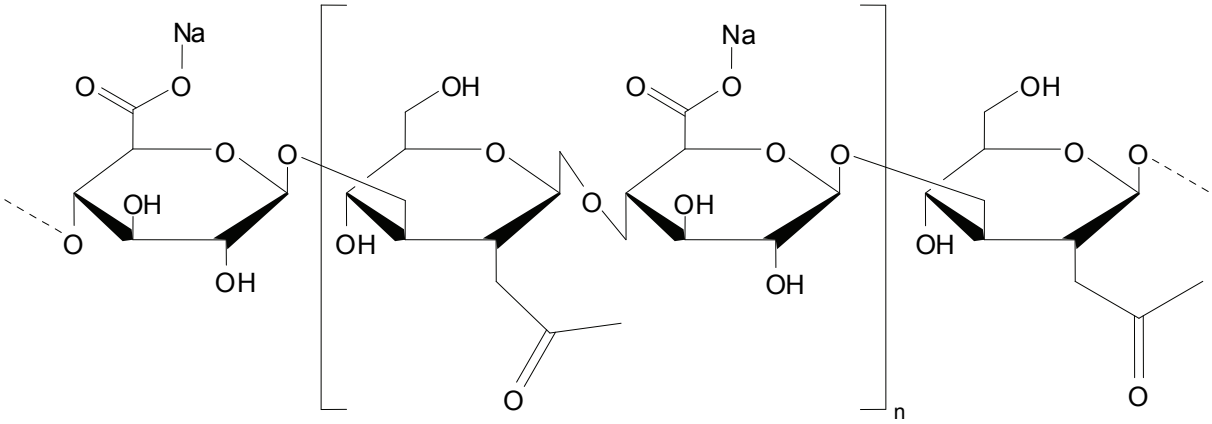
1.2.3.2 Hyaluronsäure

Hyaluronsäurepräparate gehören zu den am häufigsten in Deutschland verwendeten injizierbaren Füllmaterialien. Nach den Füllmaterialien aus Rinderkollagen haben sie den Fürlermarkt vollkommen verändert, da zu ihrer Anwendung keine Vortestung nötig ist.
Die europaweite CE-Zertifizierung erfolgte 1996 für Hylaform der Firma Inamed/McGahn und 1996 bzw. 2000 für Restylane, Restylane Fine Lines und Perlane der Firma Q-Med.

Hyaluronsäure ist neben Kollagen und Elastin ein wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix verschiedener Binde– und Stützgewebe, sie ist z.B. am Aufbau von Glaskörper, Knorpel, Synovialflüssigkeit und Haut beteiligt. Hyaluronsäure ist ein Glykosaminoglykan und besteht aus repetitiven Disaccharideinheiten ohne einen Proteinmantel wie er bei den Proteolykanen vorkommt. Dieser Aufbau ist bei allen Lebewesen identisch, d.h. menschliche Hyaluronsäure unterscheidet sich strukturell nicht von der anderer Lebewesen, und ist damit immunologisch inaktiv. Die hydrophilen Anteile der Säure halten Wasser in der extrazellulären

Matrix und erhöhen so den Gewebeturgor. Hyaluronsäurepräparate werden vom Körper langsam resorbiert. Um ihre Stabilität und damit Wirkdauer zu erhöhen, kann durch verschiedene Substanzen eine Quervernetzung erzeugt werden.

Abbildung 7 Struktur von Hyaluronsäure



Hyaluronsäure kann aus Tierprodukten oder Bakterienkulturen gewonnen werden. Jede dieser beiden Produktfamilien hat ihre eigenen Charakteristika. Die meisten Produktlinien innerhalb der Familien beinhalten verschiedene Präparate für die Injektion in verschiedene Hautschichten und damit für verschiedene Anwendungsgebiete. Diese variieren in Bezug auf die Konzentration der Hyaluronsäure und den Grad ihrer Quervernetzung und damit auch in Bezug auf die Geschwindigkeit ihres Abbaus.

1.2.3.2.1 Hyaluronsäure tierischen Ursprunges

Quervernetzte Hyaluronsäure tierischen Ursprungs war das erste nicht-kollagene Füllmaterial, das weite Verbreitung fand.

Einziger bedeutender Vertreter dieser Gruppe ist die Hylaform-Produktlinie (Hylaform Fine Line und Hylaform Plus). Sie wird aus von Hahnenkämmen gewonnener Hyaluronsäure hergestellt. Innerhalb der Produktlinie stehen Gele verschiedener Viskosität zur Verfügung, die zur Injektion in unterschiedliche Hautschichten geeignet sind. Die Produkte der Hylaform-Linie enthalten durchschnittlich 5,5 mg/ml Hyaluronsäure gelöst in physiologischer Kochsalzlösung für Injektionszwecke. Eine Vortestung ist nicht nötig. Kontraindikation gegen die Injektion ist eine bestehende Allergie auf Hühnereiweiß, da trotz Aufreinigung Proteinreste im Gel verbleiben können. Eine Anwendung wird für mittlere bis tiefe Falten empfohlen. Die Wirkdauer der Präparate wird vom Hersteller mit ca. 12 Wochen angegeben [38].

1.2.3.2.2 Hyaluronsäure bakteriellen Ursprunges

Stabilisierte Hyaluronsäure bakteriellen Ursprungs (NASHA - Nicht animalische, stabilisierte Hyaluronsäure) folgte den Präparaten tierischen Ursprunges und bildet heute die weltweit am häufigsten verwendete Materialgruppe. Wichtige Beispiele aus dieser Gruppe sind die Restylane-Produktlinie, die Juvederm/HydraFill-Linie und Rofilan. Die Hyaluronsäure hat in diesen Produkten ein niedrigeres Molekulargewicht als bei den Produkten tierischen Ursprunges, ist jedoch höher konzentriert (20 mg/ml Restylane und Rofilan, 24 mg/ml Juvederm/HydraFill).

Die rheologischen Eigenschaften der Restylane Produktlinie werden in der Literatur als weniger gut im Vergleich mit Hyaluronsäure tierischen Ursprunges in dem Sinne beschrieben, dass bei der Injektion in die Dermis ein höherer Druck aufgewendet werden müsse und dass das Produkt nach der Injektion stärker palpabel sei [39]. Weder Vortestung noch Überkorrektur sind bei dieser Produktklasse erforderlich.

Obwohl humane und animale/bakterielle Hyaluronsäure identischer Struktur sind, können doch immunologische Reaktionen bei einer Behandlung auftreten. Diese werden durch Reste von bakteriellen oder animalen Proteinen oder möglicherweise durch den Quervernetzungsprozess verursacht.

Zur Sicherheit von Hyaluronsäurepräparaten tierischen und bakteriellen Ursprunges liegen mehrere größere Fallserien vor [7, 8, 11].

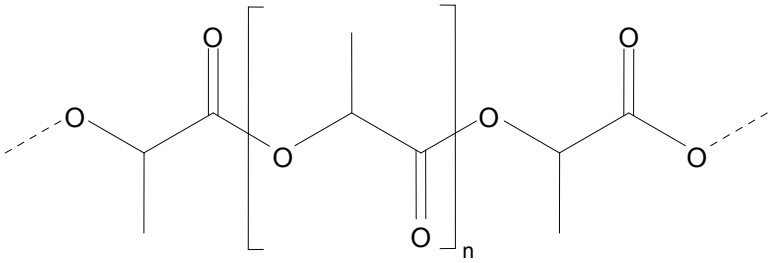
1.2.3.2.3 Kombination von Hyaluronsäure mit Dextranen

Ein viskoelastisches Gel aus der Kombination von Hyaluronsäure nicht-tierischen Ursprunges, Hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) und Polymilchsäure ist Bestandteil der auf dem europäischen Markt erhältlichen Füllmaterialien Matridex und Matridur. Beide unterscheiden sich lediglich in der Konzentrierung der Hypromellose (Matridur: 12 mg/g Hypromellose; Matridex: 15 mg/g Hypromellose). Hydroxypropylmethylcellulose wird auch zur Herstellung synthetischer Tränenflüssigkeit benutzt. Die Mischung der Substanzen soll eine längere Wirkdauer ermöglichen.

1.2.3.3 Polymilchsäure

Poly-L-Milchsäure (PLA) ist ein heute weit verbreitetes, synthetisches und verzögert abbaubares, Füllmaterial. Die europaweite CE-Zertifizierung erfolgt 1999 als New-Fill. In den USA erhielt das identische Präparat 2004 eine Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration unter dem Namen Sculptra.

Abbildung 8 Struktur von Polymilchsäure



Poly-L-milchsäure ist die kristalline Form der Polymilchsäure, sie ist ein vom Körper abbaubares und immunologisch inaktives synthetisches Polymer aus der Familie der Alpha-Hydroxysäuren. Polymilchsäure ist bereits aus anderen Bereichen der Medizin bekannt, in der Chirurgie wird sie z.B. für die Herstellung von Nahtmaterial verwendet (Vicryl, Ethicon).
Das synthetische Polymer soll als eine Art Biokatalysator die Neubildung von Kollagen in der Dermis stimulieren. Diese Neubildung manifestiert sich in der Ausbildung einer fibrösen Gewebeschicht, die eine anhaltende Füllwirkung auch nach Abbau der injizierten Polymilchsäure-Partikel bewirkt. Nach initialer Augmentation bis zum gewünschten Grad des Ausgleichs soll die Füllwirkung aufgrund dessen bis zu zwei Jahre lang anhalten.

New-Fill/Sculptra ist das einzige auf dem Markt erhältliche Füllmaterial auf der Basis von PLA. Bekannt wurde das Material hauptsächlich durch die Behandlung der bei HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie auftretenden Lipoatrophie. Es besteht aus einer Poly-L-Milchsäuremikrosphären-Mannitol/Carbomethoxycellulose Suspension, die durch Aufmischen einer Trockensubstanz mit 3 bis 5 ml sterilem Wasser hergestellt wird. Das Aufmischen der Suspension sollte 2-12 Stunden vor der Injektion erfolgen. Einige Anwender fügen der Suspension 1ml Anästhetikum hinzu, um die Injektion später für den Patienten schmerzfreier zu gestalten. Das resultierende PLA-Hydrogel enthält Mikropartikel der Poly-L-milchsäure von 40-60µ Durchmesser. Mikropartikel dieser Größe unterliegen keiner sofortigen Phagozytose durch Makrophagen, sind aber noch durch feine Nadeln intradermal injizierbar. Die Viskosität des Gels verhält sich proportional zur seiner Temperatur.

New-Fill/Sculptra ist vor allem geeignet zur Korrektur von feinen Fältchen, Falten, und deutlichen Furchen und Falten, zur Verbesserung des Gewebevolumens in bestimmten Gesichtsbereichen wie Wangenknochen, Wangen, Kinn und Lippen. Eine Vortestung ist nicht erforderlich. Die Injektion soll ohne Überkorrektur in die tiefe Dermis oder Subkutis erfolgen. Der Hersteller empfiehlt eine retrograde Injektionstechnik (so genannte Tunneltechnik: Vorschieben der Kanüle unter der Haut und Injektion des Füllers unter Zurückziehen der Kanüle), in das Lippenrot sollte nicht injiziert werden.

2 FRAGESTELLUNG

Die IFS-Studie war eine Pilotstudie um vergleichende Daten zur Sicherheit von Füllmaterialien unabhängig von Herstellern zu sammeln. Ziel der IFS-Studie war die deskriptive Dokumentation von unerwünschten Wirkungen und möglichen Risikofaktoren auf injizierbare Füllmaterialien. Zusätzlich sollte ein Abgleich der im Rahmen dieser Studie erfassten mit den dem BfArM gemeldeten Fällen durchgeführt werden, um einen Überblick über die Funktion des derzeit bestehenden offiziellen Meldesystems zu gewinnen.

2.1 Sicherheit nichtresorbierbarer injizierbarer Füllmaterialien

Bei der Untersuchung der Sicherheit nichtresorbierbarer injizierbarer Füllmaterialien sollten im Rahmen der Dissertation die folgenden Fragen geklärt werden:

- Welche Unverträglichkeitsreaktionen gibt es infolge der Anwendung nichtresorbierbarer injizierbare Füllmaterialien?

- Gibt es Unterschiede in der Art, Häufigkeit und im Wesen der verschiedenen Unverträglichkeitsreaktionen zwischen den einzelnen nichtresorbierbaren Präparaten?

- Weisen die Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen auf nichtresorbierbare Präparate Gemeinsamkeiten in Hinblick auf bestimmte Eigenschaften auf, d.h. gibt es Hinweise für Risikofaktoren der Patienten?

2.2 Untersuchung des Meldesystems

Bei der Untersuchung des bestehenden Meldesystems im Rahmen der IFS-Studie sollte die Effektivität des bestehenden Systems zur Sicherheitskontrolle im Bereich injizierbarer Füllmaterialien überprüft werden. Dazu sollte die folgend Frage untersucht werden:

- Wieviele der innerhalb der IFS-Studie registrierten Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf nichtresorbierbare injizierbare Füllmaterialien wurden bereits dem BfArM gemeldet und von wem?

3 METHODEN

3.1 Studiendesign

3.1.1 Grundsätzlicher Studienaufbau

Die IFS-Studie umfasste zwei Komplexe, einen populationsbezogenen und einen nicht populationsbezogenen.

Im populationsbezogenen Teil wurden im Sinne einer epidemiologischen Querschnittstudie die kutanen Nebenwirkungen injizierbarer Füllmaterialien im Berliner Raum erfasst. Dazu wurde versucht, möglichst vollständig die mit injizierbaren Füllmaterialien behandelnden Ärzte im Berliner Raum zu kontaktieren um beobachtete Nebenwirkungsfälle zu dokumentieren.

Im nicht populationsbezogenen Teil der Studie wurden auch nicht-Berliner Patienten mit unerwünschten Reaktionen nach Füllmaterialien-Injektion in die Studie eingeschlossen, rekrutiert aus zwei dermatologischen Praxen in München und Rheinfelden. Ziel dieser Maßnahme war es, die Anzahl der innerhalb dieses Studienteils auswertbaren Patienten zu erhöhen.

3.1.2 Studiendauer

Studienbeginn bzw. Beginn der Patientendokumentation war der 01.04.2003. Die gesamte Datenerfassung erfolgte über einen Zeitraum von zwölf Monaten bis zum 01.03.2004.

Der Gesamtzeitraum der erfassten unerwünschten Füllerwirkungen betrug fünf Jahre vom 01.01.1999 bis 31.12.2003. Es wurden nur Reaktionen eingeschlossen, die innerhalb dieses Zeitraumes aufgetreten waren, so dass der größte Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten retrospektiv erfasst wurde. Der kleinere Anteil Patienten, der nach Studienbeginn im April 2003 unerwünschte Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien entwickelte, wurde prospektiv erfasst.

Die Begrenzung auf einen Gesamtzeitraum von fünf Jahren für die erfassten unerwünschten Wirkungen wurde aus den folgenden Gründen festgelegt:

- Um eine Sicherstellung der Datenqualität bei begrenztem Erinnerungsvermögen der betroffenen Patienten und der Behandler zu ermöglichen.

- Um ausreichende Fallzahlen zu erlangen, die eine erste Aussage zu Sicherheit und Charakteristika der unerwünschter Wirkungen der einzelnen Materialien zu ermöglichen würden

3.1.3 Studienpopulation

Gemäß des Studiendesigns entstehen zwei Studienpopulationen: Berliner Patienten und so genannte externe, die aus dermatologischen Praxen außerhalb Berlins (München und Rheinfelden) rekrutiert wurden.

3.1.4 Falldefinition

Ein Fall wurde definiert als eine Unverträglichkeitsreaktion, die in einem zeitlichen Zusammenhang zu der Behandlung mit einem injizierbaren Füllmaterial steht. Die Implantation musste der Hautreaktion vorangehen. Es galten die folgenden Kriterien:

3.1.4.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die eine Behandlung mit injizierbaren Füllmaterialien erhalten hatten und bei denen sich im Bereich des behandelten Areals zwischen 01.01.1999 und 31.12.2003 eine oder mehrere der folgenden unerwünschten Wirkungen entwickelte:

- Länger als zwei Wochen persistierende Farbänderungen, Hyperpigmentierungen oder andere Verfärbung
- Länger als zwei Wochen persistierende Erytheme oder Schwellungen
- Nicht entzündliche, länger als drei Wochen persistierende Verhärtungen
- länger als zwei Wochen persistierende Schmerzen oder Juckreiz im Injektionsgebiet
- entzündliche Verhärtungen, bzw. Knötchenbildung
- Ulzerationen
- Abszessbildungen
- lokale Nekrosen

Die einzelnen Entitäten, die im Rahmen der IFS-Studie als Reaktionen definiert wurden, ergeben sich aus den in Kapitel 1.1.3 dargelegten, in der Literatur bereits beschriebenen Reaktionen nach Injektion von Füllmaterialien. Die zeitlichen Einschränkungen werden ebenfalls aus dem benannten Kapitel deutlich.

Wie dort beschrieben treten Sofortreaktionen in Form von Rötung, Schwellung und Schmerzen im Bereich des Injektionsareals nach Injektion von Füllmaterialien relativ häufig auf. Sie entwickeln sich meist innerhalb der ersten 72 Stunden nach der Injektion eines Füllmaterials und bilden sich innerhalb von ein bis zwei Wochen spontan zurück. Davon abzugrenzen sind die seltenen, so genannten subakuten und verzögerten Reaktionen, die sich durch besonders lange Persistenz oder durch ein Auftreten erst Wochen bis Monaten nach der Injektion auszeichnen. Naturgemäß sind subakute und verzögerte Reaktionen für die betroffenen Patienten wesentlich beeinträchtigender als die schnell wieder abklingenden Sofortreaktionen. Im Rahmen der IFS-Studie wurden deshalb ausschließlich subakute und verzögerte Reaktionen untersucht.

3.1.4.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit auf maximal zwei Wochen zeitlich begrenzten Schwellungen, Rötungen, Juckreiz oder Schmerzen im Bereich des Injektionsareals sowie Patienten mit auf maximal drei Wochen zeitlich begrenzten nichtentzündlichen Depots nach Injektion ohne Begleitreaktion (z.B. strangförmiges Depot nach zu oberflächiger Injektion). Diese Ausschlusskriterien ergeben sich zwingend aus den in 3.1.4.1 dargelegten Einschlusskriterien mit der Beschränkung der IFS-Studie auf die Erfassung von subakuten und verzögerten Reaktionen.
Ebenso nicht aufgenommen wurden Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf andere ästhetisch-dermatologische Eingriffe, wie z. B. Botulinumtoxin, Laser, Peeling u. ä.

3.1.4.3 Kriterien zur Definition des verursachenden Füllmaterials

Bei Patienten, die in ein und demselben von unerwünschten Wirkungen betroffenen Areal mit verschiedenen Füllmaterialien behandelt wurden, wurde versucht, den verursachenden Füller zu identifizieren/definieren, dabei galten die folgenden Kriterien:
Wurde ein Patient im betroffenen Areal nacheinander mit einem resorbieren und einem nichtresorbierbaren Füllmaterial behandelt und lag die Behandlung mit dem resorbierbaren Materi-

al mehr als ein Jahr vor der Injektion des nichtresorbierbaren Materials, so wurde davon ausgegangen, dass das nichtresorbierbare Material als wahrscheinlicher Auslöser angesehen werden kann, da das resorbierbare Material nach heutigem Wissensstand bereits abgebaut sein sollte (siehe 1.2.1). Eine Ausnahme stellt die Polymilchsäure als verzögert resorbierbares Produkt dar. Hier wird von der herstellenden Firma eine längere Verweildauer angegeben. Die Injektion von New-Fill sollte deshalb mindestens 3 Jahre zurückliegen, um eine vollständige Resorption des Materials annehmen zu können (siehe 1.2.3.3).

Trafen diese Kriterien für einen Patienten nicht zu, wurde dieser als Kombinationspatient klassifiziert und von der deskriptiven Auswertung ausgeschlossen.

3.2 Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Die IFS-Studie wurde am 25.06.2003 formlos durch die Ethik-Kommission der Charité genehmigt (siehe Anlagen).

3.3 Kooperationspartner

3.3.1 Kooperation mit dem BfArM

Ebenfalls Mitte 2003 konnte eine Kooperation mit dem BfArM etabliert werden, die einen gegenseitigen Austausch der erfassten Fälle von Vorkommnissen nach Injektion eines Füllmaterials beinhaltete. Über eine solche gegenseitige Weitermeldung sollte ein Datenabgleich erzielt werden, der die Beurteilung des bestehenden Meldesystems ermöglichen würde.

3.3.2 Kooperation mit Medizinprodukteherstellern

Im Rahmen der IFS-Sudie wurde im November 2003 ein Workshop mit Vertretern der wichtigsten Füllmaterialien-Hersteller abgehalten, bei dem eine Zusammenarbeit, die ähnlich der mit dem BfArM den gegenseitigen Austausch über erfasste Vorkommnissen beinhaltete, mit einigen Herstellern vereinbart wurde.

3.4 Datenerfassung

3.4.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen

Mit Hilfe einer von der Berliner Ärztekammer erstellten Adressenliste wurden die als in erster Linie in Frage kommend eingeschätzten niedergelassenen Facharztgruppen, namentlich Dermatologen, plastische Chirurgen und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen sowie Fachkliniken identifiziert, angeschrieben und über Ziele und Ablauf der Studie informiert.

Die kontaktierten Kollegen wurden gebeten, mittels eines beigelegten Antwortfaxes Auskunft über die Verwendung von Füllmaterialien, das Auftreten von unerwünschten Wirkungen und die Bereitschaft zur Studienmitarbeit zu geben (siehe Anlagen).

Die eingehenden Faxe wurden in einer Datenbank erfasst. Eine erneute schriftliche Kontaktierung der Kollegen erfolgte nach Ablauf von zwei Monaten und nochmals nach weiteren zwei Monaten. Nach weiteren 3 Monaten wurden die dann noch verbleibenden Nonresponder telefonisch kontaktiert, um eine Kurzauskunft über die Verwendung von injizierbaren Füllmaterialien zu erhalten.

Parallel zur schriftlichen Kontaktierung wurde ein Internetportal eingerichtet (www.filler-safety.de), über das ebenfalls eine Kontaktaufnahme und gegebenenfalls auch eine Fallmeldung möglich waren (siehe 3.6).

3.4.2 Fallmeldung und Fallaufnahme

Im Falle einer auf dem Antwortfax angegebenen beobachteten unerwünschten Reaktion nach Injektion eines Füllmaterials und erklärter Bereitschaft zur Mitarbeit in der Studie wurde der meldende Arzt telefonisch kontaktiert um zu klären, ob ein die Einschlusskriterien erfüllender Fall vorlag und um die Erfassungsmodalitäten zu vereinbaren.

Die Fallerfassung erfolgte wann immer möglich im persönlichen Interview mit dem Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens. Vor Erfassung der Daten musste eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten vorliegen (siehe Anlagen). Bei der Fallerfassung im Patientenkontakt standen verschiedene Möglichkeiten zur Auswahl:

- Fallerfassung im telefonischen Interview durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienzentrums
- Fallerfassung durch persönliches Interview während eines Patientenbesuches im IFS-Studienzentrum
- Fallerfassung elektronisch durch den Patienten über das IFS-Studien Webportal.

In den wenigen Fällen, in denen die Patienten nicht erreichbar waren oder einem Interview nicht zustimmten, erfolgte eine anonymisierte Erfassung der aufgetretenen unerwünschten Wirkung anhand der Aktenlage des behandelten Arztes. Bei der anonymisierten Fallerfassung im Arztkontakt waren wiederum verschiedene Modalitäten möglich:

- Fallerfassung mittels telefonischen Interviews des behandelnden Arztes durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienzentrums.
- Fallerfassung anhand der Aktenlage durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienzentrums in der Praxis des behandelnden Arztes.
- Fallerfassung elektronisch durch den behandelnden Arzt über das IFS-Studien Webportal.

Zusätzlich wurde zur Qualitätssicherung angestrebt, von jedem Patienten bei vorliegendem Einverständnis eine fotografische Dokumentation der unerwünschten Wirkungen zu erhalten. Falls vorhanden, wurden Ultraschallbilder und Histologiebefunde eingescannt und in digitaler Form gespeichert.

Die Erfassung der externen Münchner Patienten erfolgte nach obigem Schema während eines zweitägigen Studienbesuches in München aus dem Patientenbestand einer großen Münchner Praxis für Dermatologie. Es wurden alle Patienten mit bekannten unerwünschten Wirkungen nach Injektion von Füllmaterialien zwischen 1999 und 2003 aus dem Aktenbestand ermittelt, in die Praxis zur Fallerfassung eingeladen und im Rahmen eines persönlichen Interviews aufgenommen. Ein zusätzlicher Patient wurde aus einer dermatologischen Praxis in Rheinfelden gemeldet und mittels telefonischen Interviews erfasst.

Für jeden durch das IFS-Studienzentrum vollständig erfassten Fall (außer München) erhielt der meldende Arzt eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 25 € für die damit verbundenen zusätzlichen Aufwendungen.

3.4.3 Erfassungsbögen

3.4.3.1 Antwortfax

Zur ersten Kontaktierung der niedergelassenen Fachärzte wurde ein Anschreiben mit beigelegtem Antwortfax (siehe Anlagen) erstellt, das die folgenden Informationen beinhaltete:

- Datum, Ort und Identifikation der Studie
- Identifikation des meldenden Arztes
- Behandlungen mit injizierbaren Füllmaterialien? ja/nein; seit wann?
- Nebenwirkungen auf Füllmaterialien bei eigenen/überwiesenen Patienten beobachtet? ja/nein
- Bereitschaft zur Meldung der bereits beobachteten Fälle im Rahmen der IFS-Studie? ja/nein
- Bereitschaft zur Meldung zukünftiger Fälle im Rahmen der IFS-Studie? ja/nein
- E-Mail Adresse des Kollegen bei Wunsch nach weiteren Informationen über die Studie.

3.4.3.2 Fragebogen

Alle Patientendaten wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (Case Report Form CRF, siehe Anlagen) erfasst. Der Fragebogen wurde nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur zum Thema Füllmaterialien (siehe 1.1.3 und 1.2) zur Beantwortung der in 2.1 dargelegten Fragestellung entworfen und beinhaltete:

- Datum, Ort und Identifikation der Studie
- Identifikation des in die Studie eingeschlossenen Patienten (codiert)
- Identifikation des behandelnden Arztes (codiert)
- Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht des Patienten
- Abfrage möglicher Risikofaktoren zu Entwicklung unerwünschter Reaktionen:
    - Vorerkrankungen, insbesondere entzündliche und nichtentzündliche Hauterkrankungen
    - Allergien
    - Rauchverhalten
    - eingenommene Medikamente für über eine Woche in drei Monaten vor Beginn der unerwünschten Wirkung

- Dokumentation der durchgeführten Behandlung/en mit Füllmaterialien mit
    - Lokalisation
    - Zeitpunkt
    - verwendetem Produkt
    - Technik (Punkte-, Tunnel-, andere oder unbekannte Technik)
    - Anästhesie (keine, Creme, Spray, Leitungsanästhesie, unbekannt oder andere)
- Dokumentation der/des unerwünschten Ereignisse/s mit
    - Lokalisation
    - Art

      folgende Entitäten wurden abgefragt:

      Schmerz, Schwellung, Rötung, Knotenbildung/Verhärtung, Juckreiz, Verfärbung und Abszessbildung
    - Intensität

      Die Intensität der einzelnen Reaktionsentitäten wurde mit Hilfe einer numerischen Schweregrad-Skala mit 0=keine, 1=leichte, 2=mittlere und 3=schwere Reaktion dokumentiert
    - Zeitpunkt des Auftretens
    - Dauer
    - Verlauf

      Der Verlauf der Reaktion wurde wie folgt dokumentiert: 1=abgeheilt, 2= abgeheilt mit Restzustand, 3=gebessert, 4=andauernd, 5=verschlimmert
- Zusätzliche Freitextfelder zu den Fragen:
    - Wann und wo traten die unerwünschten Ereignisse auf?
    - Welche Therapie wurde eingeleitet und wie ist ihr Ergebnis?
    - Mit welcher Behandlung sehen Sie einen zeitlichen/ursächlichen Zusammenhang (Zeitpunkt, Produkte, Chargennummer)?
    - Gibt es aus Ihrer Sicht eine Ursache für das aufgetretene Vorkommnis?
- Name des Interviewers, Adresse, Unterschrift

Der tabellarische Grundaufbau und eine weitgehend geschlossene Fragetechnik entsprang dabei der Intention, einen Datensatz zu erhalten, der neben einer beschreibenden Auswertung auch einer statistischen Analyse zugänglich sein sollte.

3.4.4 Elektronische Datenerfassung und Datenschutz

Die elektronische Verarbeitung der Daten aller aufgenommenen Fälle erfolgte mit Hilfe einer im Studienzentrum entwickelten Datenbank im MS Access-Format. Die Datenbank bildete dabei formal die Struktur der verwendeten Fragebögen ab. Die Datei wurde anonymisiert geführt. Eine Verknüpfung zu dem jeweiligen Patienten war nur über eine externe Tabelle möglich.

3.5 Rückmeldung an die Kooperationspartner

Die Rückmeldung an alle beteiligten Parteien erfolgte in anonymisierter Form. Diese Form wurde gewählt, um die meldenden Ärzte zu schützen und ihr Meldeverhalten nicht dadurch zu ändern, dass eine namentliche Weitermeldung insbesondere an eine Bundesbehörde, das BfArM, erfolgte.

3.5.1 Rückmeldung an die teilnehmenden Ärzte

Informationen zur Gesamtzahl der kontaktierten Kollegen sowie zur Anzahl der gemeldeten, erfassten und beurteilten Fälle wurden auf dem Internetportal (www.filler-safety.de) dargestellt und regelmäßig aktualisiert.

3.5.2 Rückmeldung an das BfArM

Nach vollständiger Erfassung eines Falles erfolgte die anonymisierte Weitermeldung an das BfArM. Dazu wurde das bestehende „Formblatt für die Meldung von Vorkommnissen durch sonstige Inverkehrbringer sowie Betreiber und Anwender“ nach §3 Abs. 2 und 4 der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung verwendet.
Das BfArM wiederum meldete dann zurück an die IFS-Studienzentrale, ob das jeweilige Vorkommnis bereits zuvor von einer anderen, ja eigentlich zur Meldung verpflichteten Partei (z.B. behandelnder Arzt oder Hersteller) gemeldet worden war.

3.5.3 Rückmeldung an Medizinproduktehersteller

Kooperierenden Medizinprodukteherstellern wurde parallel zur Meldung an das BfArM eine anonymisierte Fallmeldung zugeschickt.

3.6 Webportal

Mit Blick auf die geplante Fortführung der Fallerfassung über die Pilotphase hinaus wurde eine Internetpräsenz aufgebaut, die bidirektionale Kommunikation zwischen dem Studienzentrum und den meldenden Ärzten, den betroffenen Patienten sowie den Kooperationspartnern ermöglichen sollte. Folgende Funktionen wurden mit dem Webportal realisiert:

- Informationen zur Studie, zu Füllmaterialien im Allgemeinen und zur Therapie von unerwünschten Wirkungen auf Füllmaterialien
    - Hintergrund, geplanter Verlauf, Ablaufhinweise für Teilnehmer, Beschreibung verschiedener Materialklassen, Beispiele für Materialien, Übersicht ausgewählter Hersteller, Vorstellung des Studienteams
- Informationen zum Verlauf der Studie
    - aktuelle Eckdaten zu kontaktierten Kollegen, Rückmeldungen, gemeldeten Fällen, aufgenommenen Fällen (jeweils als Summe)
- Fallmeldung durch betroffene Patienten oder den behandelnden Arzt
  Zur Meldung über das IFS-Studien Webportal existierten folgende Online-Formulare auf der Internetseite:
    - Teilnahmeerklärung
    - Patientenerfassungsbogen
    - Bilderupload
    - Kontaktformular
- Moderiertes Kommunikationsforum für behandelnde Ärzte und Patienten

Die gesamte fallbezogene Datenübermittlung in Richtung Studienzentrum erfolgte verschlüsselt. Eingegebene Formulardaten wurden während der Übermittlung vom Sender zum Internetserver mittels 128bit SSL Verschlüsselung gesichert. Die Übertragung der Formulardaten vom Internetserver zum Studienzentrum erfolgte per e-Mail unter Nutzung des Verschlüsselungssystems Open-PGP (128bit Private-Public Key System).
Die Existenz des Systems wurde im Rahmen der Anschreiben, mit Flyern und Präsentationen auf Fachtagungen kommuniziert.

3.7 Statistik

3.7.1 Verwendete Software

Für die Auswertung der Daten wurde die Software SPSS für Windows in den Versionen 12 und 14 verwendet.

3.7.2 Deskriptive Auswertung

In die statistische Analyse gingen nur Patienten ein, bei denen die aufgetretenen Reaktionen eindeutig einem bestimmten Füllmaterial zugewiesen werden konnten (Kriterien siehe 3.1.4.3).
Unerwünschte Reaktionen wurden sowohl nach Patienten als auch nach Arealen ausgewertet. Die Datenauswertung erfolgte kontinuierlich nach verwendetem Präparat, Art des Vorkommnisses, Zeit bis zum Auftreten des Vorkommnisses, Anzahl der Injektionen, Injektionstechnik, Anästhesie und Verlauf.

Angestrebt wurde primär eine rein deskriptive Auswertung. Alle in den Patientenfragebogen erfassten Daten wurden gelistet und tabellarisch zusammengefasst. Zur Beschreibung der Ergebnisse dienten absolute und relative Häufigkeiten (Kontingenztabellen), Lokations– und Dispersionsmaße (Mittelwert, Median, Standardabweichung) sowie 95%-Konfidenzbereiche der Punktschätzer. Um die allgemeine Schwere von Reaktionen auf einen bestimmten Füller zu beschreiben, wurde ein Summenscore auf der Basis des Medians verwendet: Wenn ein Areal mit einem Füller behandelt wurde, aber nicht alle sieben im Fragebogen angegebenen Reaktionsentitäten von unerwünschten Reaktionen zeigte (siehe 3.4.3.2), ging für die fehlende Entität jeweils eine Null in die Analyse ein. Der Median ist dabei also nicht nur ein Maß für die Schwere der Reaktion sondern indirekt auch für ihre Häufigkeit.

3.7.3 Vergleich der Füllerklassen und einzelnen Füllmaterialien

Um Unterschiede in der Ausprägung einzelner Parameter zwischen verschiedenen Füllmaterialenklassen und einzelnen Füllmaterialien festzustellen, wurde der Mann-Whitney-Test verwendet.

3.7.4 Berechung der Inzidenz und Prävalenz

Für die Berechnung von Inzidenzen und Prävalenzen von unerwünschten Vorkommnissen nach Injektion von Füllmaterialien sollten nur die Fälle, die in der definierten Berliner Population im Beobachtungszeitraum aufgetreten waren, berücksichtigt werden.
Um den Nenner (behandelte Population) definieren zu können, wurde versucht von den Herstellern der Medizinprodukte Informationen zu Anzahl der verkauften Präparate im Bundesland Berlin zu erhalten. Daraus hätte dann auf die ungefähre Anzahl der behandelten Patienten rückgeschlossen werden können. Leider stimmten auch die kooperierenden Hersteller diesem Vorschlag durchweg nicht zu, da sie einen nicht-vertraulichen Umgang mit den resultierenden vergleichenden Daten fürchteten. Eine ungefähre Schätzung der Inzidenz unerwünschter Füllmaterialien-Wirkungen konnte deshalb nur anhand von Berliner Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes vorgenommen werden.

3.8 Qualitätssicherungsmaßnahmen

Um die Qualität der Datenerfassung sicherzustellen erfolgte eine Testung des Patientenfragebogens an fünf bekannten Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen durch zwei unterschiedliche Befragende und eine anschließende Überarbeitung des Fragebogens.

Es wurde außerdem angestrebt, von jedem Patienten bei vorliegendem Einverständnis eine fotografische Dokumentation der unerwünschten Wirkungen zu erhalten. Falls vorhanden, wurden Ultraschallbilder und Histologiebefunde eingescannt und anonymisiert in digitaler Form gespeichert.

3.9 Zeitlicher Ablauf der IFS-Studie

Februar bis Mai 03

1. Sammeln von Hintergrundinformationen zu den unterschiedlichen injizierbaren Füllmaterialien, bzw. den einzelnen Präparaten.
2. Erstellen eines informativen Anschreibens an die in Frage kommenden Ärztegruppen; darin Aufforderung zur Beteiligung an der Erhebung sowie Antwortfax zur Auskunft über die Anwendung von Füllmaterialien und das Auftreten von unerwünschten Wir-

kungen im Untersuchungszeitraum.

3. Entwerfen eines Fragebogens zur sinnvollen Erfassung der Patienten mit Komplikationen im festgelegten Zeitraum.
4. Absenden des Anschreibens an die in Frage kommenden Dermatologen/ Facharztgruppen zur Auswahl der beteiligten niedergelassenen Ärzte und Fachkliniken.
5. Telefonische Kontaktaufnahme mit den meldenden Kollegen zwecks Festlegung der Erfassungsmodalitäten.
6. Etablierung einer Kooperation mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte.

Mai bis September 03

1. Erstellung und Validierung der Melderdatenbank.
2. Erstellung und Validierung der Falldatenbank.

Mai 03 bis Juli 04

1. Erfassung der Rückmeldungen der angeschriebenen Ärztegruppen.

September 03 bis Juli 04

1. Erfassung der gemeldeten Patienten/Fälle.
2. Dateneingabe und kontinuierliche Auswertung.
3. Weiterleitung der anonymisierten Fallmeldungen an das BfArM.

Im Anschluss

1. Datenauswertung
2. Planung und Durchführung der Nachfolgestudie

4 ERGEBNISSE

4.1 Ergebnisse der Facharzt-Kontaktierung

4.1.1 Berliner Raum

4.1.1.1 Kontaktierung und Rückmeldungsrate

4.1.1.1.1 Schriftliche Kontaktierung

Mit Beginn im April 2003 erfolgten insgesamt drei Anschreiben jeweils im Abstand von etwa zwei Monaten an 264 in Berlin niedergelassene Dermatologen (214), Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgen (MKG-Chirurgen) (41) und Plastische Chirurgen (9) (siehe Tabelle 7).

Die Kontaktierung der niedergelassenen Fachärzte verlief nach folgendem Zeitplan:

- Dermatologen:
  - Anschreiben 1 im April 2003 an 214 Dermatologen.
  - Anschreiben 2 im Juni 2003 an 123 nicht rückantwortende Dermatologen.
  - Anschreiben 3 im August 2003 an 72 nicht rückantwortende Dermatologen.

  Im März 2004 verblieben 45 nicht rückantwortende Dermatologen.

- MKG-Chirurgen und Plastische Chirurgen:
  - Anschreiben 1 im August 2003 an 50 MKG- und Plastische Chirurgen.
  - Anschreiben 2 im November 2003 an 30 nicht rückantwortende MKG- und Plastische Chirurgen.
  - Anschreiben 3 im Januar 2004 an 20 nicht rückantwortende MKG- und Plastische Chirurgen.

  Im März 2004 verblieben 14 nicht rückantwortende MKG- und Plastische Chirurgen.

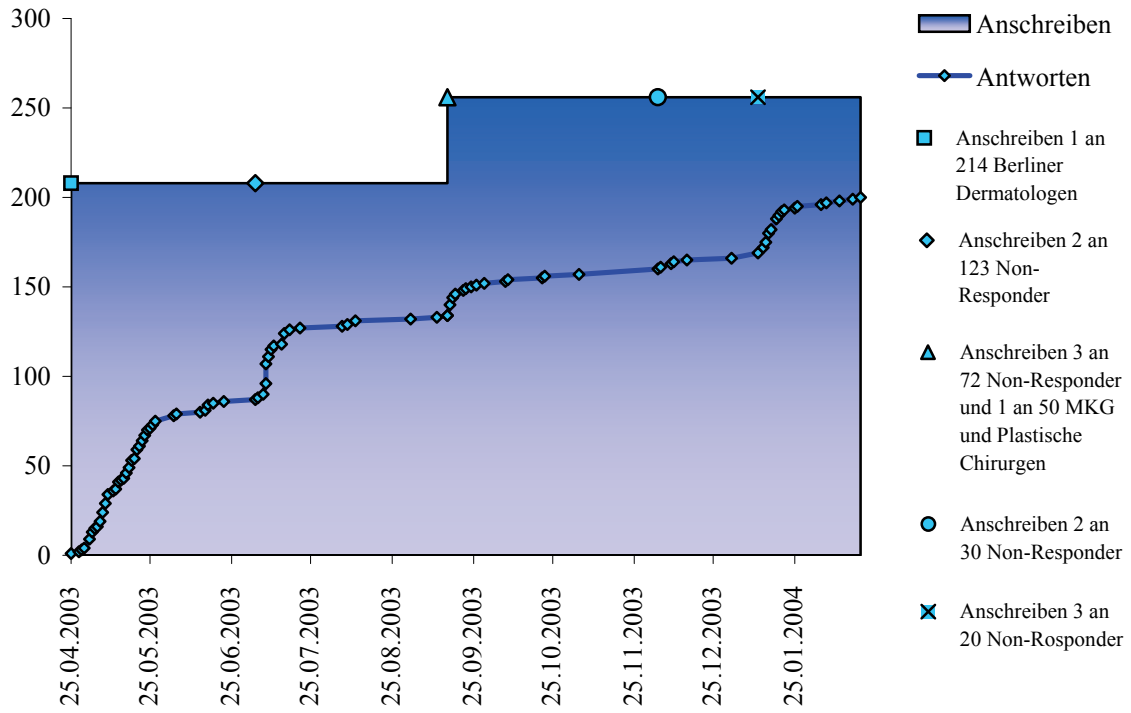
Nach dem dritten Anschreiben hatten insgesamt 205 von 264 angeschriebenen Ärzten das IFS-Studienfax beantwortet, das entspricht einer Fax-Rückmeldungsrate von 77,7%. (siehe Tabelle 7 und Abbildung 9).

	1. Kontaktierung			2. Kontaktierung			3. Kontaktierung			Gesamt		
	Anschreiben 1	**Antwortfax 1**	**Rückmeldungsrate**	**Anschreiben 2**	**Antwortfax 2**	**Rückmeldungsrate**	**Anschreiben 3**	**Antwortfax 3**	**Rückmeldungsrate**	**Kollegen**	**Antwortfaxe**	**Rückmeldungsrate**
Dermatologie	214	90	42,1	123	50	40,1	72	27	37,5	214	167	78,0
Plast. Chirurgie	9	5	55,6	4	2	50	2	0	0	9	7	77,8
MKG	41	16	39,0	26	7	30,4	18	8	44,4	41	31	75,6
Gesamt	264	111	42,0	153	59	38,6	92	35	38,0	264	205	77,8

Tabelle 7 Anschreiben und Rückmeldungen

Die Rückmeldungsrate lag bei allen Fachgruppen auf ähnlichem Niveau: 78,0% bei den Dermatologen, 77,8% bei den Plastischen Chirurgen und 75,6% bei den MKG-Chirurgen.

Abbildung 9 Eingegangene Rückmeldungen



4.1.1.1.2 Telefonische Kontaktierung

Im März 2004 wurde versucht, die noch insgesamt verbliebenen 59 nicht rückantwortenden Ärzte telefonisch zu kontaktieren. Dabei konnten weitere 30 Kollegen telefonisch über die Verwendung von injizierbaren Füllmaterialien befragt werden, von diesen gaben 14 an, Patienten mit Füllern zu behandeln.

4.1.1.1.3 Hausinterne Kontaktierung

Über Weiterbildungskurse der Charité kamen insgesamt sechs weitere meldende Berliner Ärzte (drei Dermatologen, zwei plastische Chirurgen und eine Allgemeinchirurgin) hinzu, die zuvor nicht von uns angeschrieben worden waren, da sie nicht auf der Liste der Ärztekammer Berlin aufgeführt waren.

Es ergab sich also eine Zahl von insgesamt 270 kontaktierten Berliner Kollegen (264 per Fax und Telefon plus 6 zusätzliche hausintern) mit einer Gesamtrückmelderate von 89,3% (siehe Tabelle 7).

4.1.1.2 Facharztbefragung

4.1.1.2.1 Verwendung injizierbarer Füllmaterialien

Unter den insgesamt 241 Berliner Rückmeldern lag der Anteil niedergelassener Fachärzte, die injizierbare Füllmaterialien verwendeten bei 41,5% (n=100). Er zeigte sich abhängig von der jeweiligen Spezialisierung (siehe Tabelle 8). So behandelten von den insgesamt 193 antwortenden Dermatologen 80 (41,5%) Patienten mit Füllmaterialien, während von 39 MKG-Chirurgen nur 11 (28,2%) und von 9 Plastischen Chirurgen 8 (88,9%) Behandlungen vornahmen.

	Dermatologen	**Plastische Chirurgen**	**MKG-Chirurgen**	**Allgemeinchirurgie**	**Gesamt Berlin**
kontaktierte Kollegen	217	11	41	1	270
Rückantworter	192	9	39	1	241
Rückmeldungsrate (%)	88,5	81,8	95,1	100,0	89,3
Führen Behandlungen durch	80	8	11	1	100

Tabelle 8 Anteile der Fachgruppen

Unter den behandelnden Rückmeldern (n=100) lag die Erfassungsrate der Erfahrung mit injizierbaren Füllmaterialien bei 78% (n=78). Sie nutzten injizierbare Füller im Durchschnitt seit: 4,8 (MW), 4 (Median), ± 3,5 (StAb) Jahren.

4.1.1.2.2 Meldebereitschaft und erfolgte Meldungen

Tabelle 9 zeigt die Meldebereitschaft und erfolgte Fallmeldungen unter den 241 rückmeldenden Berliner Fachärzten aufgeschlüsselt nach Fachgruppen. Wie oben aufgeführt behandelten 100 der 241 teilnehmenden Ärzte ihre Patienten mit injizierbaren Füllern, eine grundsätzliche Meldebereitschaft bezogen auch auf zukünftige Fälle bekundeten 103 Kollegen. 11 Ärzte waren nicht bereit schon bestehende Fälle zu melden.

Insgesamt wurden 48 Berliner Fälle von unerwünschten Wirkungen injizierbarer Füllmaterialien an das IFS-Studienzentrum gemeldet. Diese primär gemeldeten 48 Fälle stammen von 28 Meldern mit 1,7 (MW) (1 (Median) ± (1,4 StAb)) Fällen pro Melder. 37 der gemeldeten Fälle erfüllten die Einschlusskriterien der IFS-Studie und wurden in die Studie aufgenommen. Sie stammten von 22 verschiedenen Meldern mit 1,7 (MW), 1 (Median) ± 1,5 (StAb) Fällen pro Melder.

	Dermatologen	**Plastische Chirurgen**	**MKG-Chirurgen**	**Allgemeinchirurgie**	**gesamt**
Bereitschaft zur Meldung bestehender Fälle	45	8	6	1	60
Bereitschaft zur Meldung zukünftiger Fälle	84	9	9	1	103
Gemeldete Fälle	35	12	0	1	48
Erfasste Fälle	27	9	0	1	37

Tabelle 9 Meldebereitschaft der Fachgruppen

4.1.2 Extern

Es konnten weitere 19 Patienten von zwei meldenden Dermatologen außerhalb Berlins zur Erweiterung der Fallzahlen in die Studie aufgenommen werden.

Aus dem Patientenbestand einer Münchner Praxis für Dermatologie wurden alle Patienten mit bekannten unerwünschten Wirkungen nach Injektion von Füllmaterialien zwischen 1999 und 2003, die die Einschlusskriterien der IFS-Studie erfüllten, nach Aktenlage ermittelt und in die

Praxis zur Fallerfassung eingeladen. 18 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien und wurden in die Studie aufgenommen.
Ein zusätzlicher Fall wurde aus einer dermatologischen Praxis in Rheinfelden gemeldet und erfasst.

4.2 Eingeschlossene Patienten

Insgesamt wurden 56 Patienten mit unerwünschten Wirkungen nach Füllmaterialien-Injektion (n=37 Patienten aus Berliner Praxen, n=19 aus externen Praxen (n=18 München; n=1 Rheinfelden) in die IFS-Studie eingeschlossen: 54 Patientinnen und 2 Patienten. Das Alter betrug 48,5 (MW) (47,0 (Median), ± 11,2 (StAbw), Spannweite 27-80) Jahre.

4.2.1 Aufnahmemodus

Tabelle 10 zeigt die Erfassungsmodalität aufgeschlüsselt nach Berliner und externen Patienten. Am häufigsten erfolgte der Einschluss in die Studie im persönlichen Interview mit dem Patienten am Telefon (35,7%) oder während eines Besuchs im IFS-Studienzentrum (33,9%).

Eine fotografische Dokumentation konnte bei insgesamt 27 Patienten erzielt werden.

	Berlin		**Extern**		**gesamt**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Aktenlage	4	10,8	5	26,3	9	16,1
Melder	7	18,9			7	12,5
Persönlich	9	24,3	10	52,6	19	33,9
Telefon Arzt	1	2,7			1	1,8
Telefon Patient	16	43,2	4	21,1	20	35,7
Gesamt	37	100,0	19	100,0	56	100,0

Tabelle 10 Datenerfassung

4.2.2 Melder und Behandler der eingeschlossenen Patienten

Unter den Meldern der 56 insgesamt eingeschlossenen Fälle fanden sich hauptsächlich Dermatologen (82,1%), wobei im Verhältnis zur Größe der kontaktierten Fachgruppe die plastischen Chirurgen proportional besonders stark vertreten waren (siehe Tabelle 11).

	Berlin		Extern		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Dermatologie	27	73,0	19	100,0	46	82,1
Plast. Chirurgie	9	24,3			9	16,1
Chirurgie	1	2,7			1	1,8
Gesamt	37	100,0	19	100,0	56	100,0

Tabelle 11 Fachgruppen der Melder

Unter den Behandlern der 56 eingeschlossenen Patienten, fanden sich neben der großen Zahl mit unbekanntem bzw. nicht angegebenem Behandler ebenfalls überwiegend Dermatologen (39,3%) (siehe Tabelle 12).

	Berlin		Extern		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
anonym	15	40,5	12	63,2	27	48,2
Dermatologie	15	40,5	7	36,8	22	39,3
Plast. Chirurgie	6	16,2			6	10,7
Chirurgie	1	2,7			1	1,8
Gesamt	37	100,0	19	100,0	56	100,0

Tabelle 12 Fachgruppen der Behandler

Wie aus Tabelle 13 ersichtlich, entsprach etwa in der Hälfte der Fälle der Melder dem behandelnden Arzt (51,8%).

Melder = Behandler		Berlin	extern	gesamt
ja	n	22	7	29
	%	59,5	36,8	51,8
nein	n	15	12	27
	%	40,5	63,2	48,2
Gesamt	n	37	19	56
	%	100,0	100,0	100,0

Tabelle 13 Übereinstimmung von Melder und Behandler

4.2.3 Verwendete Füllmaterialien

Die 56 eingeschlossenen Patienten mit unerwünschten Wirkungen nach Injektion eines Füllmaterials wurden mit neun verschiedenen Materialien behandelt. 27 wurden mit einem nichtresorbierbaren Füller behandelt, 24 mit einem resorbierbaren Füller und 5 Patienten hatten eine Kombination mehrerer Füllmaterialien erhalten. Unter den nichtresorbierbaren Materia-

lien fanden sich fünf verschiedene Materialgruppen: 15 Patienten mit Anwendung von Hydroxyethymethacrylat (Dermalive), sechs mit Polymethylmethacrylat (Artecoll), vier mit Polyacrylamidgel (Aquamid) und je einer mit Polyethylen (Profill) bzw. Silikon.

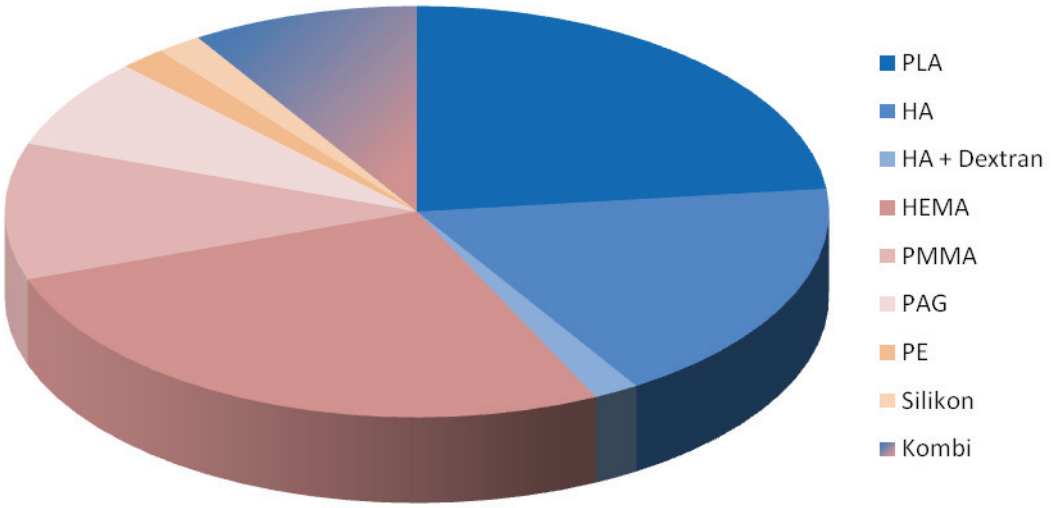
Dem gegenüber standen 24 Patienten mit unerwünschten Wirkungen, denen ein resorbierbares Material injiziert wurde: Polymilchsäure (New-Fill) n=13, Hyaluronsäure (Restylane n=7, Perlane n=2, Hylaform n=1) n=10 und Hyaluronsäure mit Dextran (Matridur) n=1 (siehe Tabelle 14 und Abbildung 10).

		Berlin		**extern**		**gesamt**	
		N	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
nichtresorbierbar	**HEMA**	**9**	**24,3**	**6**	**31,6**	**15**	**26,8**
	PMMA	**3**	**8,1**	**3**	**15,8**	**6**	**10,7**
	PAG	**4**	**10,8**			**4**	**7,1**
	PE			1	5,3	1	1,8
	Silikon			1	5,3	1	1,8
		16	43,2	11	57,9	27	48,2
Resorbierbar	**PLA**	**9**	**24,3**	**4**	**21,1**	**13**	**23,2**
	HA	**10**	**27,0**			**10**	**17,9**
	HA & Dextran			1	5,3	1	1,8
		19	51,4	5	26,3	24	42,9
Kombinationsbehandlung		2	5,4	3	15,8	5	8,9
Gesamt		37	100,0	19	100,0	56	100,0

Tabelle 14 Verwendete Füllmaterialien

Abbildung 10 stellt den Anteil verwendeter Materialien graphisch dar. Auf der rechten Seite sind die Anteile resorbierbarer Materialien in Blautönen dargestellt, im Uhrzeigersinn folgen die Anteile der nichtresorbierbaren Füller. Der mehrfarbige Anteil stellt Patienten dar, die mit mehreren unterschiedlichen Füllmaterialien behandelt wurden.

Abbildung 10 Anteil verwendeter Füllmaterialien



4.2.4 Kombinationspatienten

Von insgesamt 56 erfassten Patienten wurden aufgrund der im Methodenteil (siehe 3.1.4.3) definierten Kriterien fünf Patienten als Kombinationspatienten von einer weiterführenden Auswertung ausgeschlossen (04, 33, m10, m13, m18):

- Fall 04: Polyacrylamid / New-Fill

Die Patientin wurde zwischen 1990 und 2001 ca. achtmal mit Zyplast, außerdem mit Polyacrylamidgel und im Herbst 2001 mit New-Fill im Bereich der Nasolabialfalten behandelt. Zwei Tage nach der Behandlung mit New-Fill entwickelt die Patientin einen Abszess im Bereich der linken Nasolabialfalte. Trotz der zeitlichen Korrelation zur Injektion von New-Fill war eine Festlegung auf diesen Füller als alleinige Ursache der Reaktion angesichts einer Vorinjektion von Polyacrylamidgel, einem nichtresorbierbaren Material, nicht eindeutig möglich.

- Fall 33: Dermalive / Aquamid

Die Patientin erhielt zwischen 1996 und 1998 mehrfache Zyderm-Injektionen in die Nasolabialfalten. Weiterhin wurde sie in diesem Areal zweimal mit Dermalive (am 14.09. und 08.12.2000) sowie am 07.09.2001 mit Aquamid behandelt. Im Juli 2003 entwickelte die Patientin Knötchen und Verfärbungen entlang der NLF. Da Dermalive und Aquamid beide zu den nichtresorbierbaren Materialien gerechnet werden, konnte in diesem Fall keine eindeutige Zuordnung zwischen Füller und unerwünschter Wirkung vorgenommen werden.

- Fall m10: Silikon / Artecoll

Die Patientin hatte etwa 1983 eine Silikoninjektion im Bereich des linken Mundwinkels erhalten, am 23.03.1999 wurde im selben Areal Injektionen mit Artecoll vorgenommen. Im September 2000 entwickelte die Patientin daraufhin entzündliche Knoten am linken Mundwinkel. Eine durchgeführte Biopsie ermöglichte keine genaue Zuordnung der Reaktion zu einem der verwendeten Füller.

- Fall m13: Artecoll / Hylaform

Die Patientin erhielt 1994 Injektionen mit Artecoll in Stirn, Nasolabialfalten, Mundwinkel und Kinn sowie zusätzlich am 01.08.2001 im Bereich des linken Mundwinkels Injektionen mit Hylaform. Im Oktober 2001 entwickelte die Patientin daraufhin entzündliche Knoten im Bereich des linken Mundwinkels. Trotz der zeitlichen und arealbezogenen Korrelation der Nebenwirkung zur Injektion von Hylaform, ermöglichte eine Vorinjektion mit Artecoll als nichtresorbierbarem Material keine eindeutige Zuordnung der Reaktion zu Hylaform.

- Fall m18: Hylaform / Restylane / Rofilan

Zwischen 1998 und 2002 erhielt die Patientin mehrfache Injektionen mit den Hyaluronsäurepräparaten Restylane, Hylaform und Rofilan im Bereich von Mundwinkel und Kinn. Sie entwickelte daraufhin entzündliche Veränderungen in den behandelten Arealen. Aufgrund der Vielfalt von zum Teil zeitgleich verwendeten resorbierbaren Materialien war die Festlegung auf einen verursachenden Füller unmöglich.

4.2.5 Definitionspatienten

Bei weiteren 6 Patienten wurden bei Behandlung mit unterschiedlichen Füllmaterialien im betroffenen Areal nach den im Methodenteil (siehe Material und Methoden 3.1.4.3) genannten Kriterien der verantwortliche Füller definiert. 3 dieser Patienten wurden mit nichtresorbierbaren Füllmaterialien behandelt (20, m06, m15):

- Fall 20: Dermalive

Die Patientin wurde von 1993 bis 2000 wiederholt mit Kollagenpräparaten im Bereich der Nasolabialfalten und Mundwinkel behandelt. Im März 2001 erhielt die Patientin in denselben Arealen Injektionen mit Dermalive. Einen Monat später entwickelte sie in den behandelten Arealen bläuliche Verfärbungen und Knötchen. Kollagen wurde zu diesem Zeitpunkt (über

ein Jahr nach der Behandlung) als bereits resorbiert angesehen, so dass Dermalive als verursachender Füller angenommen werden konnte.

- Fall m06: Dermalive

Die Patientin wurde 1997 mit Kollagen im Bereich von Nasolabialfalten und Lippen behandelt. Ende 1999 sowie im Februar und März 2001 erhielt die Patientin in denselben Arealen Injektionen mit Dermalive. Ein halbes Jahr später entwickelte die Patientin in den behandelten Arealen bläuliche Verfärbungen und Knötchen. Kollagen wurde zu diesem Zeitpunkt (über ein Jahr nach der Behandlung) als bereits resorbiert angesehen, so dass Dermalive als verursachender Füller angenommen werden konnte.

- Fall m15: Artecoll

Die Patientin wurde zwischen 1989 und 1993 wiederholt mit Kollagen im Bereich von Oberlippe und Mundwinkel behandelt. 1994 erhielt sie in denselben Arealen mehrfache Injektionen mit Artecoll. Im Juni 2001 entwickelte die Patientin daraufhin in den behandelten Arealen bläuliche Verfärbungen und entzündliche Knötchen. Kollagen wurde zu diesem Zeitpunkt (über ein Jahr nach der Behandlung) als bereits resorbiert angesehen, so dass Artecoll als verursachender Füller angenommen werden konnte.

4.3 Allgemeine Fallbezogene Auswertung

Um Verfälschungen zu vermeiden wurden die Kombinationspatienten (n=5) und drei weitere Patienten, die mit einem Füller behandelt worden waren, der jeweils nur einmal im Rahmen der IFS-Studie gemeldet worden war (m11, m12, m16) von der weiteren Datenanalyse ausgeschlossen. Es gingen also in die weitere deskriptive Auswertung insgesamt 48 Patienten ein (56 Patienten minus 5 Kombinationspatienten minus drei Patienten, die mit einem Füllmaterial behandelt wurden, von dem jeweils nur ein gemeldeter Fall einer unerwünschten Reaktionen im Rahmen der IFS-Studie vorlag).

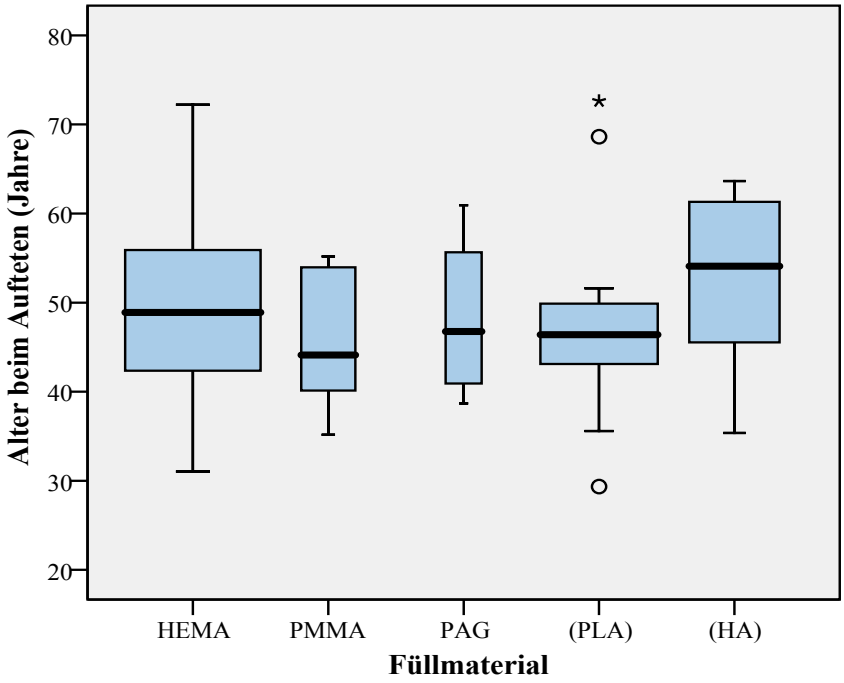
4.3.1 Anzahl der Patienten, Alter und Geschlecht

Unter den 48 Fällen in der weiteren deskriptiven Analyse fanden sich 47 Patientinnen und ein Patient. Das Alter beim Auftreten der unerwünschten Wirkung betrug 48,8 (MW) (47,0 (Median)) ± 10,4 (StAbw.) Jahre.
24 Patientinnen und ein Patient waren mit einem nichtresorbierbaren Material behandelt worden (Hydroxyethymethacrylat (Dermalive) n=15, Polymethylmethacrylat (Artecoll) n=6, Polyacrylamidgel (Aquamid) n=4), 23 Patientinnen mit einem verzögert resorbierbaren bzw. einem resorbierbaren Material: Polymilchsäure (New-Fill) n=13, Hyaluronsäure (Restylane n=7, Perlane n=2, Hylaform n=1) n=10.
Bei den 48 Patienten wurden insgesamt 167 einzelne Areale (z.B. Glabella, Mundwinkel oder Nasolabialfalten etc.) behandelt, davon 75 mit einem resorbierbaren und 92 mit einem nichtresorbierbaren Material.

		MW	Median	StAbw
Alter beim Auftreten	PMMA	45,4	44,1	8,0
	HEMA	48,6	48,9	11,2
	PAG	48,3	46,8	9,7
	nichtresorbierbar	47,8	47,0	10,0
	resorbierbar	49,8	46,8	11,0
	gesamt	48,8	47,0	10,4

Tabelle 15 Alter beim Auftreten der Reaktion

Abbildung 11 Alter beim Auftreten der Reaktion



4.3.2 Anzahl Behandlungen

Tabelle 16 zeigt, wie oft ein Areal mit einem Füller behandelt wurde bevor es bei den betroffenen Patienten zu einer Reaktion kam. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurde mit resorbierbaren und nichtresorbierbaren Materialien jeweils nur eine Behandlung pro Areal vorgenommen.

Injektionen pro Areal	nichtresorbierbar		resorbierbar		Gesamt	
N	n	%	n	%	n	%
1	66	71,7	41	54,7	107	64,1
2	21	22,8	24	32,0	45	26,9
3	5	5,4	10	13,3	15	9,0
Gesamt	92	100	75	100	167	100

Tabelle 16 Anzahl Behandlungen pro Areal

4.3.3 Anaesthesie

Tabelle 17 stellt die Anwendung von lokalanästhetischen Verfahren vor der Injektion der Füllmaterialien dar. In der Mehrzahl (53,3%) der 167 Areale erhielten die eingeschlossenen 48 Patienten vor der Injektion eine lokalanästhetische Behandlung, dabei wurde am häufigsten eine Oberflächenanästhesie per Creme/Gel oder Spray durchgeführt. Zwischen resorbier-

baren und nichtresorbierbaren Materialien finden sich in der Anwendungshäufigkeit von anästhetischen Verfahren vor der Injektion keine wesentlichen Unterschiede. Im Falle nichtresorbierbarer Materialien wurde etwas häufiger eine Leitungsanästhesie benutzt (siehe Tabelle 17).

Anästhesie	nichtresorbierbar		resorbierbar		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Topisch	42	45,7	35	46,7	77	46,1
Leitung	10	10,9	2	2,7	12	7,2
Keine	23	25,0	22	29,3	45	26,9
Unbekannt	17	18,5	16	21,3	33	19,8
Gesamt	92	100	75	100	167	100

Tabelle 17 Anästhesie

4.3.4 Injektionstechnik

Als Injektionstechnik wurde in beiden Füllergruppen am häufigsten die Tunneltechnik verwendet (siehe Tabelle 18 und Tabelle 19).

Technik	nichtresorbierbar		resorbierbar		gesamt	
	n	%	n	%	n	%
Punkte	27	29,3	15	20,0	42	25,1
Tunnel	46	50,0	46	61,3	92	55,1
Unbekannt	19	20,7	14	18,7	33	19,8
Gesamt	92	100	75	100	167	100

Tabelle 18 Injektionstechnik aller Materialien

Technik	PMMA		HEMA		PAG	
	n	%	n	%	n	%
Punkte	5	23,8	20	37,7	2	11,1
Tunnel	2	9,5	28	52,8	16	88,9
Unbekannt	14	66,7	5	9,4		
Gesamt	21	100	53	100	18	100

Tabelle 19 Injektionstechnik der einzelnen nichtresorbierbaren Materialien

4.3.5 Behandelte Areale und reagierende Areale

Bei den 48 Patienten wurden insgesamt 167 einzelne Areale behandelt, unerwünschte Reak-

tionen traten aber nur in 129 (77,2%) der behandelten Areale auf.
Im Vergleich zu den mit nichtresorbierbaren Materialien behandelten Arealen (n=92) kam es in den mit einem resorbierbaren Material behandelten Arealen (n=75) etwas seltener zu einer Reaktion (80,4% der injizierten Areale für nichtresorbierbare, 73,3% der injizierten Areale für resorbierbare Materialien reagierten).

Das insgesamt am häufigsten behandelte Areal waren die Nasolabialfalten (n=67), gefolgt von den Lippen (n=27), Mundwinkel (n=27) und der Glabella (n=16).

Die Areale, in denen in Relation zur Anzahl Behandlungen am häufigsten eine Reaktion auftrat, waren Lippen (92,6%) und Glabella (93,8%) (siehe Tabelle 20).

Areale	**Nichtresorbierbar**					**Resorbierbar**					**Gesamt**				
	behandelt		**aufgetretene Reaktion**			**behandelt**		**aufgetretene Reaktion**			**Behandelt**		**aufgetretene Reaktion**		
	n	**% res.**	**n**	**% Ar.**	**% rea.**	**n**	**% nre.**	**N**	**% Ar.**	**% rea.**	**n**	**% Ges.**	**n**	**% Ar.**	**% Ges.**
Dekollteé						1	1,3	1	100,0	1,8	1	0,6	1	100,0	0,6
Glabella	**11**	**12**	**11**	**100,0**	**14,9**	**5**	**6,7**	**4**	**80,0**	**7,3**	**16**	**9,6**	**15**	**93,8**	**9,0**
Kinn	3	3,3	2	66,7	2,7	5	6,7	3	60,0	5,5	8	4,8	5	62,5	3,0
Kraehenfüsse						4	5,3	2	50	3,6	4	2,4	2	50,0	1,2
Lippen	**18**	**19,6**	**16**	**88,9**	**21,6**	**9**	**12,0**	**9**	**100**	**16,4**	**27**	**16,2**	**25**	**92,6**	**15,0**
Lippenrot	5	5,4	4	80,0	5,4	3	4,0	0	0	0	8	4,8	4	50,0	2,4
Mundwinkel	**15**	**16,3**	**9**	**60,0**	**12,2**	**12**	**16,0**	**11**	**91,7**	**20**	**27**	**16,2**	**20**	**74,1**	**12,0**
Nasenrücken	1	1,1	0	0	0						1	0,6	0	0,0	0,0
NLF	**34**	**37,0**	**28**	**82,4**	**37,8**	**33**	**44,0**	**23**	**69,7**	**41,8**	**67**	**40,1**	**51**	**76,1**	**30,5**
Stirn	1	1,1	0	0	0	1	1,3	0	0	0	2	1,2	0	0,0	0,0
suborbitale Falten						2	2,7	2	100	3,6	2	1,2	2	100,0	1,2
Wangen	4	5,4	4	100	5,4						4	2,4	4	100,0	2,4
gesamt	**92**	**100**	**74**	**80,4**	**100**	**75**	**100**	**55**	**73,3**	**100**	**167**	**100,0**	**129**	**77,2**	**77,2**

Tabelle 20 Reaktionen und behandelte Areale resorbierbar vs. nichtresorbierbar

Betrachtet man nur die nichtresorbierbaren Materialien, wurden diese ebenfalls am häufigsten im Bereich der Nasolabialfalten (n=34), Lippen (n=18), Mundwinkel (n=15) und Glabella (n=11) eingesetzt, eine Reaktion trat im Verhältnis zur Anzahl der Behandlungen am häufigsten im Bereich der Glabella (100%), Wangen (100%), Lippen (88,9%) und Nasolabialfalten (82,4%) auf. Allerdings sind die Wangen mit nur 4 behandelten Arealen relativ unterrepräsentiert.

Eine Aufschlüsselung der behandelten Areale und aufgetretenen Reaktionen nach PMMA, HEMA und PAG findet sich in Tabelle 21.

In 86,8% (n=46) der Areale, die mit HEMA behandelt wurden (n=53) trat eine unerwünschte Reaktion auf, nach einer Behandlung mit PAG in 77,8% (n=14) der Areale (n=18) und nach Anwendung von PMMA in 66,7% (n=14) der behandelten Areale (n=21).

Wenn also eine Reaktion auf HEMA bestand, trat sie im Gegensatz zu Reaktionen auf PAG und PMMA meist in allen behandelten Arealen auf (siehe Tabelle 21).

Areale	**PMMA**					**HEMA**					**PAG**				
	behandelt		**aufgetretene Reaktion**			**behandelt**		**aufgetretene Reaktion**			**Behandelt**		**aufgetretene Reaktion**		
	n	**% PMMA**	**n**	**% Ar.**	**% rea.**	**n**	**% HEMA**	**N**	**% Ar.**	**% rea.**	**n**	**% PAG**	**n**	**% Ar.**	**% rea.**
Dekollteé															
Glabella	**1**	**4,8**	**1**	**100,0**	**7,1**	**10**	**18,9**	**10**	**100,0**	**21,7**					
Kinn						1	1,9	1	100,0	2,2	2	11,1	1	50,0	7,1
Kraehenfüsse															
Lippen	**8**	**38,1**	**7**	**87,5**	**50,0**	**10**	**18,9**	**9**	**90,0**	**19,6**					
Lippenrot						1	1,9	1	100,0	2,2	4	22,2	3	75,0	21,4
Mundwinkel	**4**	**19,0**	**2**	**50,0**	**14,3**	**9**	**17,0**	**7**	**77,8**	**15,2**	**2**	**11,1**	**0**	**0**	**0**
Nasenrücken	1	4,8	0	0	0										
NLF	**6**	**28,6**	**4**	**66,7**	**28,6**	**22**	**41,5**	**18**	**81,8**	**39,1**	**6**	**33,3**	**6**	**100,0**	**42,9**
Stirn	1	4,8	0	0	0										
suborbitale Falten															
Wangen											4	22,2	4	100,0	28,6
gesamt	**21**	**100,0**	**14**	**66,7**	**100,0**	**53**	**100,0**	**46**	**86,8**	**100,0**	**18**	**100,0**	**14**	**77,8**	**100,0**

Tabelle 21 Reaktionen und behandelte Areale PMMA vs. HEMA vs. PAG

4.3.6 Dauer bis zum Auftreten der unerwünschten Wirkung

Die Zeit nach der Injektion eines Füllmaterials bis zum Auftreten der unerwünschten Wirkung betrug im Durchschnitt 12,2±15,6 (StAbw.) Monate, unterschied sich aber charakteristisch abhängig von den verwendeten Materialien. So zeigte sich die Zeit bis zum Auftreten der Reaktion signifikant unterschiedlich zwischen nichtresorbierbaren und resorbierbaren Füllmaterialien: Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten bei resorbierbaren Füllern betrug 4,9 ± 5,8 (StAbw.) Monate, während sie bei nichtresorbierbaren 18,3 ± 19,0 (StAbw.) Monate nach der Injektion betrug (p=0,005).

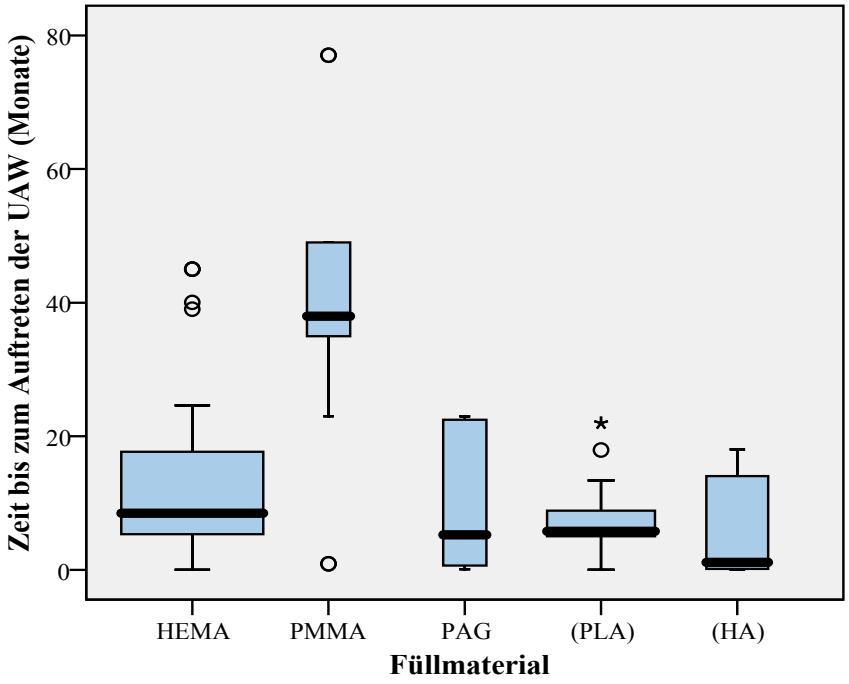
Der Boxplot in

Abbildung 12 zeigt anhand von Median, Interquartilbereich, Randstreuung, Ausreißern und Extremfällen die Zeiträume bis zum Auftreten der unerwünschten Wirkungen für die einzelnen verwendeten Materialien. Der horizontale schwarze Strich gibt entspricht dem Median,

die Box den mittleren 50% und die Fähnchen den oberen bzw. unteren 25%. Die Breite der Boxen spiegelt die jeweilige Anzahl der Areale für die einzelnen Materialien wieder.

Bei Polyacrylamid lag die mittlere Zeit bis zum Auftreten bei 7,0 ± 10,6 (StAbw.) Monaten, für HEMA bei 13,7 ± 12,3 (StAbw.) Monaten, für PMMA.bei 37,1 ± 25,5 (StAbw.) Monaten, im Vergleich für Hyaluronsäure bei 3,2 ± 6,0 (StAbw.) Monaten und für Polymilchsäure bei 6,3 ± 5,5 (StAbw.) Monaten.

Abbildung 12 Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Wirkung



Hyaluronsäure und Polymilchsäure unterschieden sich nicht signifikant in der Zeit bis zum Auftreten der Reaktion nach Injektion des Füllmaterials (p=0,114). Im Gegensatz dazu trat die Reaktion nach Injektion von PMMA signifikant später auf als Reaktionen auf alle übrigen Füllmaterialien (p<0,05).

4.4 Nebenwirkungen aller Füllmaterialien

4.4.1 Aufgetretene Reaktionen

Als unerwünschte Vorkommnisse nach Injektion der fünf Füllmaterialien wurden im Rahmen der IFS-Studie alle sieben abgefragten Qualitäten (Schmerz, Schwellung, Rötung, Knotenbildung, Juckreiz, Verfärbung, und Abszessbildung) gefunden.

Die Reaktionen wurden zunächst unabhängig von ihrer Lokalisation nur bezogen auf das injizierte Material betrachtet. Tabelle 22 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Reaktionsqualitäten und ihren Schweregrad (Mittelwert) aufgeschlüsselt nach verwendetem Füllmaterial und Anzahl behandelter Areale.

Die insgesamt am häufigsten dokumentierte Reaktion war eine Knotenbildung, gefolgt von persistierenden Erythemen. Von 129 Arealen mit unerwünschten Reaktionen zeigten 116 eine Knotenbildung. Knoten wurden von allen im Folgenden näher beschriebenen Materialien verursacht.

Reaktion	**PMMA (6 Pat. 21 Areale)**		**HEMA (15 Pat. 53 Areale)**		**PAG (4 Pat. 18 Areale)**	
	%	**M**	**%**	**M**	**%**	**M**
Schmerzen	9,5	0,2	30,2	0,5	38,9	0,8
Erythem	33,3	0,6	52,8	1	11,1	0,3
Schwellung	19,0	0,6	28,3	0,6	16,7	0,4
Knoten	66,7	1,6	86,8	2,4	38,9	0,8
Juckreiz	0,0	0	13,2	0,1	27,8	0,3
Verfärbung	9,5	0,1	37,7	0,8	38,9	0,8
Abszess	0,0	0	3,8	0,1	0,0	0

Tabelle 22 Häufigkeit (%) und Schwere (Mittelwert=M) der Reaktionen

Signifikante Unterschiede in der Ausprägung und Häufigkeit einzelner Reaktionsqualitäten zwischen den Gruppen nichtresorbierbare und resorbierbare Materialien konnten nicht bewiesen werden. Zwischen den einzelnen Materialien variierten Häufigkeit und Schwere der verschiedenen Reaktionsqualitäten allerdings zum Teil signifikant. Im Anschluss wird auf die drei nichtresorbierbaren Materialien, PMMA, HEMA und PLA, und die von ihnen provozierten Reaktionen im Detail eingegangen:

4.4.2 Art der NW, Lokalisation bezogen auf das Material

4.4.2.1 PMMA: Artecoll

Es wurden 6 Patientinnen mit Reaktionen nach PMMA-Injektionen (Artecoll) im Durchschnittsalter von 45,4 (MW), 44,1 (Median) ± 8,0 StAbw. Jahren eingeschlossen. Insgesamt wurden 21 Areale behandelt (Ø 3,5 (MW & Median) ± 1 StAbw. pro Patient), davon traten in

14 (Ø 2,33 (MW), 2 (Median) ± 1 StAbw. pro Patient), 66,7% Arealen unerwünschte Wirkungen auf. Die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen mit Artecoll war 1,3 (MW), 1 (Median) ± 0,5 StAbw. pro Areal.

Die behandelten Areale waren Oberlippe (n=8), Nasolabialfalten (n=6), Mundwinkel (n=4), Glabella (n=1), Stirn (n=1) und Nasenrücken (n=1).
Reaktionen traten auf an Oberlippen (n=7), Nasolabialfalten (n=4), Mundwinkel (n=2) und Glabella (n=1).

Die Durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der Reaktionen betrug 37,1 (MW), 36,4 (Median) ± 25,4 StAbw. Monate (28 Tage, 23, 35, 38, 49 und 77 Monate).

Als unerwünschte Reaktionen traten auf: 14-mal (100%) Knotenbildung (Median 2 - MW 1,6), 7-mal (50%) Rötung (Median 0 - MW 0,6), 4-mal (29%) Schwellung (Median 0 - MW 0,6), gefolgt von je 2-mal (14%) Verfärbung (Median 0 – MW 0,1) und Schmerz (Median 0 - MW 0.2). Es wurden kein Juckreiz und keine Abszessbildung beobachtet.

4.4.2.2 HEMA: Dermalive

Es wurden 15 Patientinnen mit Reaktionen nach HEMA (Dermalive) im Durchschnittsalter von 48,6 (MW), 48,9 (Median) ± 11,2 StAbw. Jahren eingeschlossen. Insgesamt wurden 53 Areale behandelt (Ø 3,5 (MW), 4 (Median) ± 1,9 StAbw. pro Patient), davon traten in 46 (Ø 3,07 (MW), 3 (Median) ± 1,6 StAbw. pro Patient), 86,8% Arealen unerwünschte Wirkungen auf. Die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen mit Dermalive war 1,3 (MW) 1 (Median) ± 0,6 StAbw. pro Areal.

Die behandelten Areale waren Nasolabialfalten (n=22), Glabella (n=10), Oberlippe (n=10), Mundwinkel (n=9), Kinn (n=1) und Oberlippenrot (n=1).
Reaktionen traten auf an Nasolabialfalten (n=18), Glabella (n=10), Oberlippe (n=9), Mundwinkel (n=7), Kinn (n=1) und Oberlippenrot (n=1).

Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der Reaktionen betrug 13,7 (MW), 12 (Median) ± 12,3 StAbw. Monate (2 sofort, nach 4; 5,4; 5,7; 8; 9; 12; 13; 13; 15,3; 17,7; 24; 39 und 40,2 Monaten)

Als unerwünschte Reaktionen traten auf: 46-mal (100%) Knotenbildung (Median 3 - MW 2,4), 28-mal 61%) Rötung (Median 1 - MW 1), 20-mal (43%) Verfärbung (Median 0 - MW 0,1), 16-mal (35%) Schmerz (Median 0 - MW 0,5), 15-mal (33%) Schwellung (Median 0 - MW 0,6), 7-mal (15%) Juckreiz (Median 0 - MW 0,1), 2-mal (4%) Abszessbildung (Median 0 - MW 0,1).

4.4.2.3 PAG: Aquamid

Es wurden 3 Patientinnen und 1 Patient mit Reaktionen nach PAG-Injektionen im Durchschnittsalter von 48,3 (MW), 46,8 (Median) ± 9,7 StAbw. Jahren eingeschlossen. Insgesamt wurden 18 Areale behandelt (Ø 4,5 (MW & Median) ± 0,6 StAbw. pro Patient), davon traten in 14 (Ø 3,5 (MW & Median) ± 0,6 StAbw. pro Patient), 77,8% Arealen unerwünschte Wirkungen auf. Die durchschnittliche Anzahl der Behandlungen mit Aquamid war 2 (MW & Median) ± 0,8 StAbw. pro Areal.

Die behandelten Areale waren Nasolabialfalten (n=6), Wangen (n=4), Mundwinkel (n=2), Kinn (n=2), Unterlippenrot (n=2) und Oberlippenrot (n=2).
Reaktionen traten auf an Nasolabialfalten (n=6), Wangen (n=4), Unterlippenrot (n=2), Oberlippenrot (n=1) und Kinn (n=1).

Die Durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der Reaktionen betrug 6,5 (MW), 2,6 (Median) ± 11,1 StAbw. Monate (3; 7 Tage; 5,3, 22,5 Monate).

Als unerwünschte Reaktionen traten auf: 3-mal (21%) Schwellung (Median 0 - MW 0,4), 7-mal (50%) Schmerz (Median 0 - MW 0,8), 2-mal (14%) Rötung (Median 0 - MW 0,3), 7-mal (50%) Verfärbung (Median 0 - MW 0,8), 7-mal (14%) Knotenbildung (Median 0 - MW 0,8).

4.4.3 Verlauf

Der Verlauf einer Reaktion wurde singulär zum Zeitpunkt der Patientenbefragung erfasst. Tabelle 23 und Tabelle 24 stellen die verschiedenen Verläufe aufgeschlüsselt nach nichtresorbierbaren und resorbierbaren Materialien dar.

Bei den nichtresorbierbaren wie bei den resorbierbaren war der größte Teil der Reaktionen zum Zeitpunkt der Befragung andauernd.

Als Verlauf für PMMA dokumentierten wir patientenbezogen 3-mal andauernd, 1-mal gebessert, 2-mal Restzustand nach 7 und 60 Monaten, für HEMA 6-mal andauernd, 2-mal gebessert, 2-mal verschlimmert, 4-mal Restzustand nach 8; 18; 18,9 und 20 Monaten und 1-mal abgeheilt nach 4 Monaten. Für PAG dokumentierten wir 2-mal andauernd, 1-mal gebessert, 1-mal verschlimmert.

Verlauf	**resorbierbar**		**Nichtresor-bierbar**		**gesamt**	
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
abgeheilt	9	12,0	2	2,2	11	6,6
gebessert	13	17,3	19	20,7	32	19,2
Restzustand	6	8,0	11	12,0	17	10,2
andauernd	25	33,3	36	39,1	61	36,5
verschlimmert	0	0,0	6	6,5	6	3,6
unbekannt	2	2,7	0	0,0	2	1,2
keine UAW	18	24,0	38	41,3	20	12,0
Gesamt	75	100	92	100	167	100

Tabelle 23 Verlauf bezogen auf alle Materialien

Verlauf	**PMMA**		**HEMA**		**PAG**	
	N	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Abgeheilt			2	3,8		
Gebessert	2	9,5	14	26,4	3	16,7
Restzustand	3	17,3	8	15,1		
Andauernd	9	42,9	18	34,0	9	50,0
verschlimmert			4	7,5	2	11,1
Unbekannt						
keine UAW	7	33,3	7	13,2	4	22,2
Gesamt	21	100	53	100	18	100

Tabelle 24 Verlauf bezogen auf die einzelnen nichtresorbierbaren Materialien

4.5 Analyse der möglichen Risikofaktoren

Angesichts der begrenzten Fallzahl war eine Analyse der Risikofaktoren nur mit eingeschränkter Aussagekraft möglich.

4.5.1 Lokalisation

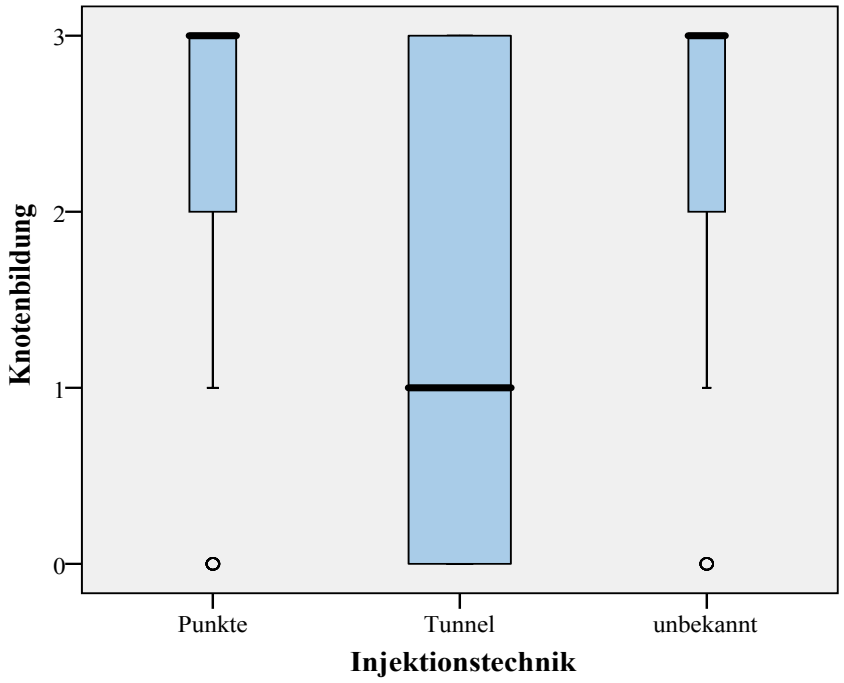
Weder für die beiden Füllerklassen nichtresorbierbar und resorbierbar konnte eine signifikant häufigere Betroffenheit eines bestimmten Areals nachgewiesen werden.

Ebenso konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Reaktionsqualität und Lokalisation nachgewiesen werden.

4.5.2 Injektionstechnik

Wie auch bei der Lokalisation konnten weder zwischen Reaktionsqualität und Injektionstechnik noch zwischen Arealbetroffenheit und Injektionstechnik signifikante Zusammenhänge identifiziert werden. Es zeigt sich zumindest, dass nach einer Injektion in Punktetechnik eine tendenziell schwerere Knotenbildung (Median=3) zu erwarten ist als nach Injektion mit Tunneltechnik (Median=1, siehe Abbildung 13)

Abbildung 13 Schweregrad der Knotenbildung nach Injektionstechnik



4.5.3 Allergien

Insgesamt gaben 52,1% der 48 ausgewerteten Patienten bei der Befragung eine Allergie an (siehe Tabelle 25). Am häufigsten berichtet wurde über Antibiotikaallergien (20,8%) Hausstauballergie (12,5%) und Heuschnupfen (10,4%).

Allergien	PMMA	HEMA	PAG	nicht-resorbierbar	resorbierbar	Patienten	% von 48
Antibiotika	2	4		6	4	10	20,8
Antimykotika			1	1		1	2,1
Cortison	1			1		1	2,1
Hausstaub	1	1	1	3	3	6	12,5
Heuschnupfen	1	1		2	3	5	10,4
Insektengift					1	1	2,1
Kunststoff		2		2	1	3	6,3
Lebensmittel		1		1	3	4	8,3
Metalle		3		3	1	4	8,3
NSAR		1		1	1	2	4,2
Sonnenallergie					3	3	6,3
Unbekannt	2	1		3	1	4	8,3
Keine	2	6	2	10	9	19	39,6
Gesamt	6	15	4	25	23	48	100

Tabelle 25 Beobachtete Allergien

4.5.4 Vorerkrankungen

Andere Vorerkrankungen der 48 ausgewerteten Patienten sind in Tabelle 26 dargestellt. Zu den am häufigsten angegebenen Vorerkrankungen gehörten Schilddrüsen– (20,8%) und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (16,7%).

Vorerkrankung	PMMA	HEMA	PAG	nicht-resorbierbar	resorbierbar	Patienten	% von 48
Akne	1			1		1	2,1
Atopischer Formenkreis		2		2	1	3	6,3
Colitis ulcerosa		1		1		1	2,1
Eisenmangelanämie	1			1		1	2,1
Gesichts-OP	1			1		1	2,1
Herpes simplex		1		1	3	4	8,3
Herz-Kreislauf-Erkrankungen		3		3	5	8	16,7
Infektneigung	1			1		1	2,1
Krankheiten des Muskel- und Skelettsystems					2	2	4,2
Psoriasis	1	1		2		2	4,2
Schilddrüsenerkrankungen	2	3	2	7	3	10	20,8
Störungen des Fettstoffwechsels					3	3	6,3
Sonstige	1	1		2	6	8	4,2
Unbekannt	2	1		3		3	20,8
Keine		7	2	9	10	19	6,3
Gesamt	6	15	4	25	23	48	100

Tabelle 26 Beobachtete Vorerkrankungen

4.5.5 Medikamente

58,3% der ausgewerteten Patienten berichteten über regelmäßige, länger als 1 Woche andauernde Medikamenteneinnahme in den letzten 3 Monaten vor Beginn der Nebenwirkung (siehe Tabelle 27).

Am häufigsten beobachteten wir die Anwendung von Vitamin– und Spurenelementkomplexpräparaten (35,4%) sowie von Sexualhormonen und ihren Hemmstoffen (25%) und Schilddrüsenhormonen (18,8%).

Medikamente	PMMA	HEMA	PAG	nicht-resorbierbar	resorbierbar	Patienten	% von 48
Acetylsalicylsäure		1		1	1	2	4,2
Schmerzmittel		2		2	1	3	6,3
Antihypertensiva		4		4	4	8	16,7
Benzodiazepine		1		1		1	2,1
HMG-CoA Reduktase Inhibitoren					1	1	2,1
Sexualhormone und ihre Hemmstoffe	2	6	1	9	3	12	25,0
Iod	1	1		2	1	3	6,3
Magnesium		1	1	2	3	5	10,4
Schilddrüsenhormone	1	3	2	6	3	9	18,8
Vitamin A		1	1	2		2	4,2
Vitamin C		1		1	1	2	4,2
Vitamin E			1	1	2	3	6,3
Vitaminkomplex & Spurenelemente	4	7	2	13	4	17	35,4
Sonstige	1	2		3		3	6,3
Unbekannt	2			2		2	4,2
Keine	1	5	1	8	10	18	37,5
Gesamt	6	15	4	25	23	48	100

Tabelle 27 Eingenommene Medikamente

4.5.6 Zigarettenkonsum

Rauchverhalten	PMMA	HEMA	PAG	nicht-resorbierbar	resorbierbar	Patienten	% von 48
Raucher	1	4	1	6	9	15	31,3
Ehemaliger Raucher		6		6	4	10	20,8
Nichtraucher	4	4	3	11	8	19	39,6
unbekannt	1	1		2	2	4	8,3
Gesamt	6	15	4	25	23	48	100

Tabelle 28 Nikotinkonsum

In der PMMA Gruppe registrierten wir 1 Raucherin mit 7,5 Pack-Years und 4 Nichtraucherinnen (+1 unbekannt), in der HEMA Gruppe 4 Raucherinnen mit 7, 10, 18,75 und 30 Pack-Years, 6 ehemalige Raucherinnen und 4 Nichtraucherinnen (+1 unbekannt), in der PAG Gruppe 1 Raucherin und 3 Nichtraucherinnen.

4.5.7 Kombinations- und Mehrfachinjektion

Weder für die beiden Füllerklassen nichtresorbierbar und resorbierbar noch innerhalb der Gruppe der nichtresorbierbaren Füller konnten signifikant schwerere Reaktionsbildungen in Arealen, die mehrfach oder mit einer Kombination verschiedener Füller behandelten worden waren, im Vergleich zu einfach injizierten Arealen nachgewiesen werden.

4.6 Abschätzung von Inzidenzen

Da die behandelte Population für die Berechnung der Inzidenzen im Rahmen der IFS-Studie nicht ermittelt werden konnte, wurde lediglich eine ungefähre Schätzung der Inzidenz von Reaktionen auf Füllmaterialien in Berlin anhand von Bevölkerungsdaten des Statistischen Bundesamts vorgenommen. Wie Tabelle 29 zeigt, gelangt man mittels der innerhalb Berlins aufgetretenen, im Rahmen der IFS-Studie dokumentierten Reaktionen so zu einer ungefähren Reaktions-Inzidenz von 4,1 pro 1.000.000 weiblichen Einwohnern pro Jahr.

Fälle pro	**Einwohner Berlin**		**Frauen Berlin**	
	3,39 Mio	**1 Mio**	**1,74 Mio**	**1 Mio**
1999	4	1,180	4	2,299
2000	5	1,476	5	2,873
2001	9	2,656	8	4,597
2002	11	3,246	11	6,321
2003	8	2,361	8	4,597
MW	7,4	2,184	7,2	4,137

Tabelle 29 Berechnung der Inzidenz unerwünschter Wirkungen von Füllmaterialien bezogen auf Bevölkerungsdaten

In Hochrechnung auf das Bundesgebiet ergäben sich Zahlen von ca. 160 Fällen pro Jahr.

4.7 Untersuchung des bestehenden Meldesystems

Zur Beurteilung des bestehenden Meldesystems fand ein gegenseitiger Austausch der erfassten Fälle von Vorkommnissen nach Injektion eines Füllmaterials mit dem BfArM statt:

Keiner der im Rahmen der IFS-Studie gemeldeten Fälle von Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien war zuvor dem BfArM gemeldet worden.

Das BfArM selbst hat im Zeitraum vom Januar 1996 bis Oktober 2003 (acht Jahre) insgesamt 63 Meldungen über unerwünschte Wirkungen von resorbierbaren Füllmaterialien sowie 12 Meldungen über unerwünschte Wirkungen von nichtresorbierbaren Materialien aus ganz Deutschland erhalten. Im Einzelnen waren dies: 3 Meldungen zu PMMA, u.a. hochgradige

Verhärtungen, eingeschränkte Gesichtsmimik mit chirurgischer Intervention in 1 Fall. 5 Meldungen zu HEMA, u.a. mit Granulombildung, Ulzeration und chirurgischer Intervention in 2 Fällen. 4 Meldungen zu PAG u.a. mit massiver Fremdkörperreaktion, Rötung, Schmerzen, chirurgische Intervention in 2 Fällen.

4.8 Nutzung des Webportals

Zwischen 1. September 2003 und 31. März 2004 registrierte das Webportal insgesamt 2240 Besucher. In den Folgejahren steigerte sich diese Zahl beträchtlich.

	Januar	**Februar**	**März**	**April**	**Mai**	**Juni**	**Juli**	**August**	**September**	**Oktober**	**November**	**Dezember**	**Gesamt**
2003									24	270	241	307	842
2004	460	366	572	410	587	505	679	1033	880	707	359	742	7300
2005	685	918	629	804	853	793	941	889	618	631	823	667	9251
2006	663	608	593	601	601	695	553	614	693	594	670	793	7680
													25173

Tabelle 30 Zugriffszahlen des Webportals

Der überwiegende Teil der Besucher erreichte die Seiten über eine Suchmaschine.

Im Erfassungszeitraum nutzten 3 Kollegen das Kontaktierungssystem des Webportals zur Fallmeldung. 2 weitere Kollegen übermittelten auf diesem Wege Bilder zur Dokumentation der aufgetretenen Reaktionen.

Im Forum wurden erst nach dem Erfassungszeitraum Beiträge von ratsuchenden Patienten eingestellt.

5 DISKUSSION

Schwere, die Lebensqualität beeinträchtigende, unerwünschte Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien sind selten. Dies ist einer der Gründe warum bisher nur wenige Daten über derartige Reaktionen verfügbar sind. In der vorliegenden Studie konnten erstmals über 50 Patienten mit unerwünschten Wirkungen, darunter 27 mit unerwünschten Wirkungen auf nichtresorbierbare injizierbare Füllmaterialien anhand eines standardisierten Fragebogens erfasst und ausgewertet werden.

Der Schwerpunkt der Auswertung war deskriptiv, wobei insbesondere die Charakteristika der einzelnen Präparate untereinander verglichen wurden. Weiterhin sollte die Effektivität des deutschen Meldesystems für unerwünschte Wirkungen auf die als Medizinprodukte klassifizierten injizierbaren Füllmaterialien untersucht werden.

5.1 Methodendiskussion

5.1.1 Studiendesign

Um Häufigkeit und mögliche Risikofaktoren hinreichend beurteilen zu können, wäre ein rein prospektiv randomisiertes Studiendesign, also eine Kohorte behandelter Patienten, wünschenswert gewesen. Da jedoch Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien seltene Ereignisse sind und diese zudem auch erst nach Jahren auftreten können, hätte es eines sehr langen Untersuchungszeitraumes und sehr vieler behandelter Patienten bedürft, um tatsächlich aussagekräftige Daten zu erhalten. Die wissenschaftliche Literatur zum Thema Sicherheit injizierbarer Füllmaterialien spiegelt dieses Dilemma wider. Wie in der Einleitung ausführlich beschrieben, beruht unser Wissen über Unverträglichkeitsreaktionen deshalb hauptsächlich auf Fallserien und Einzelfallberichten.
Im Rahmen der IFS-Studie wurden für den Berliner Raum teils populationsbezogen Daten erhoben. Eine Berechnung von Inzidenzen war jedoch nicht möglich, da die Behandlungszahlen nicht bekannt sind und die Verkaufszahlen der Hersteller uns nicht zur Verfügung gestellt wurden. Damit ist eine Aussage zur Häufigkeit der Unverträglichkeitsreaktionen bezogen auf die Anzahl der behandelten Patienten oder die Anzahl der verwendeten Präparate nicht möglich.

5.1.1.1 Studienpopulation

Der Fokus der IFS-Studie lag deshalb viel mehr auf der Beschreibung von Typ und Profil der dokumentierten Unverträglichkeitsreaktionen. Um hier die Anzahl der auswertbaren Patienten zu erhöhen wurden auch nicht-Berliner Patienten in die Erfassung mit eingeschlossen. Durch Ausweitung der Erfassung auf zwei zusätzliche Praxen aus dem übrigen Bundesgebiet konnte die Fallzahl um über 30% gesteigert werden.

Trotzdem zeigte sich in der Auswertung, dass die erreichte Fallzahl bei einem großen Teil der untersuchten Fragestellungen immer noch zu klein war um statistisch signifikante Ergebnisse herausarbeiten zu können. Trotz dieses Problems konnte eine Reihe von Trends dargestellt werden, auf deren Grundlage die zurzeit laufende Nachfolgestudie geplant werden konnte.

5.1.1.2 Falldefinition

Mit der Begrenzung auf „reaktive“ Erscheinungsformen (siehe Kapitel 3.1.4) konnten unerwünschte Reaktionen durch Überkorrektur nicht erfasst werden. Überkorrekturen zu erfassen stellte aber auch nicht das Ziel dieser Studie da.

5.1.1.3 Kooperationspartner

Durch die erfolgreiche Zusammenarbeit mit dem BfArM konnten alle im Rahmen der IFS-Studie erfassten Fälle mit den Meldungen an die Bundesbehörde abgeglichen werden. Es zeigte sich dabei, dass keiner der im Rahmen der Studie erfassten Fälle an das BfArM gemeldet worden war. Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit der Fallerfassung durch ein Register.

Die Kooperation mit den Herstellern beschränkte sich auf die Meldung der von uns erfassten Fälle. Fälle, die den Herstellern primär gemeldet wurden, wurden uns nicht mitgeteilt. Hier ist, da keine Verpflichtung zu Meldung an das Berliner Studienzentrum vorliegt, nicht völlig auszuschließen dass Berliner Patienten, die dem Hersteller bekannt waren, uns nicht gemeldet wurden. Dies natürlich nur unter der Voraussetzung, dass solche Fälle dem Hersteller bekannt waren und auch nicht der Behörde weitergemeldet wurden.

5.1.2 Datenerfassung

Während der gesamten Datenerhebung für die IFS-Studie wurde deutlich, dass die Dokumentationspraxis von ästhetischen Eingriffen der behandelnden Ärzte oft unzureichend war. In den seltensten Fällen wurden Chargennummer, Injektionstechnik und Injektionstiefe oder injizierte Menge in der Patientenakte dokumentiert, so dass nur eine sehr begrenzte Auswertung von Anwenderfaktoren im Rahmen der IFS-Studie möglich war. Eine Verbesserung der Dokumentationspraxis wird deshalb in Zukunft dringend nötig sein, um eventuelle Anwenderfaktoren als Ursachen der Reaktionsentwicklung identifizieren oder ausschließen zu können. Um Anwenderfaktoren in Zukunft näher zu untersuchen, wäre daher eine strukturierte, standardisierte Dokumentation im Rahmen z.B. einer Anwenderleitlinie hilfraich.

Die befragten Patienten hingegen hatten zumeist die erhaltenen Behandlungen und darauf folgenden unerwünschten Ereignisse genau mit Datum und Reaktion dokumentiert. Die direkte Patientenbefragung in einem retrospektiven 5-Jahres-Rahmen hat sich also innerhalb der IFS-Studie bewährt.

5.1.2.1 Facharztkontaktierung

Die Auswahl der kontaktierten Facharztgruppen (Dermatologen, Plastische Chirurgen und MKG-Chirurgen) in Berlin ergab sich aus der Überlegung, dass beim Auftreten einer Unverträglichkeitsreaktion angesichts der oft schwierigen Therapie vor allem Dermatologen als Ansprechpartner von Patienten mit einer solchen Reaktion aufgesucht würden. Plastische Chirurgen und Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen kamen hinzu, da sie in hoher Zahl ästhetische Eingriffe vornehmen und wichtige Zielgruppen der Füllmaterialvertreiber darstellen.

Im Laufe der Datenerhebung wurde diese Annahme weitestgehend bestätigt. Allerdings ist angesichts des ständig wachsenden Absatzmarktes injizierbarer Füllmaterialien und immerhin noch guter wirtschaftlichen Vorteile für die behandelnden Ärzte eine Beschränkung der Erhebung auf diese Facharztgruppen in Zukunft (IFS-Nachfolgestudie) sicher nicht sinnvoll. Besonders Gynäkologen, aber auch Ophtalmologen und HNO-Ärzte erschließen sich immer mehr den Füllermarkt. Hier müssen Wege gesucht werden auch diese Ärztegruppen zu erreichen. Jedoch werden mit den angeschriebenen Fachgruppen die **Behandler der unerwünschten Wirkungen** erreicht, so dass wir zwar von einer Unterschätzung ausgehen müssen, diese jedoch wahrscheinlich nicht zu groß ist, da sich ein Patient mit Nebenwirkungen eher von

einem Arzt aus dem dermatologischen Fachkreis behandeln lassen wird und damit in unserem Netz erfasst wird.

5.1.2.2 Fallaufnahme

Das Ziel der Fallaufnahme im persönlichen Gespräch konnte mit Unterstützung der meldenden Kollegen weitgehend erreicht werden. Zwei Drittel der Patienten wurden so im Studienzentrum bzw. im persönlichen Telefongespräch befragt. Bei 48% der erfassten Fälle konnte darüber hinaus eine Fotodokumentation gesichert werden. Die Kooperation mit den meldenden Kollegen gestaltete sich dabei durchweg problemlos. Dies lässt sich sicherlich auf die Rolle des Studienzentrums als neutrale Anlaufstelle für die teilweise heikle Nebenwirkungsproblematik zurückführen. Ein weiterer Faktor stellt das immer wieder deutlich gemachte grundlegende Interesse an Füllmaterialnebenwirkungen bei den teilnehmenden Kollegen dar.

5.1.2.3 Erfassungsbögen

Der tabellarische Grundaufbau und die überwiegend geschlossene Fragetechnik des Erfassungsbogens erleichterte die elektronische Datenerfassung deutlich. Jedoch zeigte sich bei der Fallaufnahme wiederholt, dass aufgrund teilweise komplexer zeitlicher Zusammenhänge mehrfacher Behandlungen die sofortige differenzierte Übertragung in den Fragebogen den Zeitrahmen des Interviews strapazierte. Die in derartigen Fällen erfolgte freie Dokumentation auf Blatt 6 (siehe Anlage) des CRF erwies sich als gute Basis für eine Kontrolle und Ergänzung des tabellarischen Fragebogens im Anschluss an das Patientengespräch.

5.1.3 Rückmeldung an die Kooperationspartner

Durch die erfolgreiche Zusammenarbeit mit dem BfArM konnten alle Rahmen der IFS-Studie erfassten Fälle mit den Meldungen an die Bundesbehörde abgeglichen werden.
Interessierte Kollegen wurden über die Homepage der Studie über Hintergründe und Verlauf der Studie informiert. Die Studie selbst und erste Zwischenergebnisse wurden im Rahmen von verschiedenen Fachtagungen durch Poster, Flyer und Vorträge vorgestellt. Eine Darstellung der Ergebnisse für die Hersteller der untersuchten Produkte fand im Rahmen von Fachtagungen und im persönlichen Kontakt statt.

5.1.4 Webportal

Die anfangs vergleichsweise geringen Nutzerzahlen des Webportals lassen sich dadurch erklären, dass aufgrund des Pilotcharakters der Online-Erfassung nur zurückhaltend auf diese Möglichkeit hingewiesen wurde. Hinzukommt, dass möglicherweise ein Großteil der Patienten und nach wie vor ein Teil der Ärzte mit diesem Medium nicht vertraut war. Nichtsdestotrotz konnte im Studienzeitraum gezeigt werden, dass das technische Konzept funktionsfähig war und zuverlässig arbeitete. Einem breiten Einsatz im Rahmen der Nachfolgestudie stand damit nichts entgegen.

5.2 Ergebnisse der Kontaktierung

Die für ein derartiges Studiendesign im Rahmen der IFS-Studie erzielte hohe Rückmeldungsrate von 77,8% auf die Anschreiben und von insgesamt 89,3% nach telefonischer Kontaktierung machte deutlich, dass bei den angeschriebenen Fachärzten ein hoher Bedarf für unabhängige Informationen zur Verwendung und Sicherheit injizierbarer Füllmaterialien besteht.

41,5% der angeschriebenen Berliner Fachärzte nutzten bereits injizierbare Füllmaterialien. Im Durchschnitt hatten sie etwa 4,8 Jahre Erfahrung in der Anwendung derartiger Substanzen. Eine hohe Behandlerrate war unter den Plastischen Chirurgen zu erwarten. Die Zahl von 36,9% Anwendern injizierbarer Füllmaterialien unter den Dermatologen war jedoch überraschend hoch. Leider liegen in der Literatur keine Daten zur Verwendungshäufigkeit dieser Materialien unter Ärzten verschiedener Fachgruppen vor. Ein stetiger Zuwachs ästhetischer Eingriffe in den letzten Jahren legt allerdings nahe, dass sich diese Zahlen sogar noch weiter erhöhen werden. Umso wichtiger wird es, weitere Informationen über Unverträglichkeitsreaktionen und ihre Therapie zu erhalten.

Die Meldebereitschaft unter den behandelnden Ärzten war ebenfalls sehr hoch, nur 11 der kontaktierten Berliner Ärzte waren nicht zu einer Meldung schon bestehender Fälle bereit. Diese hohe Bereitschaft zur Meldung einer Unverträglichkeitsreaktion und auch die tatsächlich hohe Zahl der erfolgten Meldungen im Rahmen der IFS-Studie stehen im Gegensatz zur Nicht-Meldung der aufgetretenen Reaktionen an das BfArM und müssen zur Hinterfragung des bestehenden Meldesystems führen (siehe 5.5.1).

In etwa der Hälfte der Fälle entsprach der Fallmelder dem Arzt, der die Behandlung mit Füllmaterialien zuvor vorgenommen hatte. Die große Zahl anonymer Behandler von 48,2% ergab sich in den meisten Fällen, wenn die befragten Patienten Angaben zu dem ursprünglichen Behandler verweigerten, bzw. wenn nach Auswertung nach Aktenlage derartige Informationen aus der Dokumentation nicht hervorgingen. Diese selbstgewählte Anonymisierung durch die Patienten und die Erfahrungen aus den Patientenbefragungen lässt verschiedene Vermutungen zu. Zum einen mag Grund sein, dass das Thema Faltenbehandlung für die Patienten trotz wachsender öffentlicher Akzeptanz - zu mindestens im Berliner Raum - immer noch sehr schambesetzt und oft selbst vor Ehepartnern und Freunden geheim gehalten wird. Aus Bedenken vor Rückfragen oder Veröffentlichung wollen einige Patienten deshalb die Eckdaten der Behandlung wie Preis und Behandler nicht preisgegeben. Hinzu kommt, dass bei hohen Preisen einer Behandlung und interessanten Gewinnspannen der behandelnden Ärzte möglicherweise teilweise ohne Rechnung injiziert wird, so dass die Patienten hier den behandelnden Arzt schützen wollen. Auch denkbar ist, dass möglicherweise gar kein Arzt, sondern z.B. eine Kosmetikerin den Eingriff vorgenommen hat. Für Abhilfe könnte eine verbesserte Aufklärung von Ärzten und Patienten und die Schaffung eines Schutzraumes sorgen, in dem beide Seiten Reaktionen nach der Injektion melden können, ohne Konsequenzen für sich selbst oder die andere Seite fürchten zu müssen

5.3 Reaktionsprofile

5.3.1 Sicherheit nichtresorbierbarer und resorbierbarer Materialien

Bei Beginn der Datenerhebung für die IFS-Studie hatten wir angenommen, es würden deutlich mehr Reaktionen nach Behandlung mit einem nichtresorbierbaren Material gemeldet. Ein Grund dafür war die Tatsache, dass nach bestehender Datenlage nichtresorbierbare Materialien zumeist mit gravierenderen und langwierigeren Unverträglichkeitsreaktionen assoziiert sind [4, 18]. Insgesamt wurden jedoch etwa gleich viele Fälle von Unverträglichkeitsreaktionen auf resorbierbare (n=24) wie auf nichtresorbierbare (n=27) Füllmaterialien im Rahmen der IFS-Studie gemeldet.

Da uns die Gesamtzahl der behandelten Patienten nicht zur Verfügung steht, lassen diese Zahlen keine Aussagen zur tatsächlichen Inzidenz dieser Reaktionen zu. Der vergleichbaren Anzahl können deutlich unterschiedliche Inzidenzen zugrunde liegen. Spekulativ darf eine höhe-

re Verkaufszahl der resorbierbaren Präparate im Vergleich zu den nichtresorbierbaren Präparaten angenommen werden.

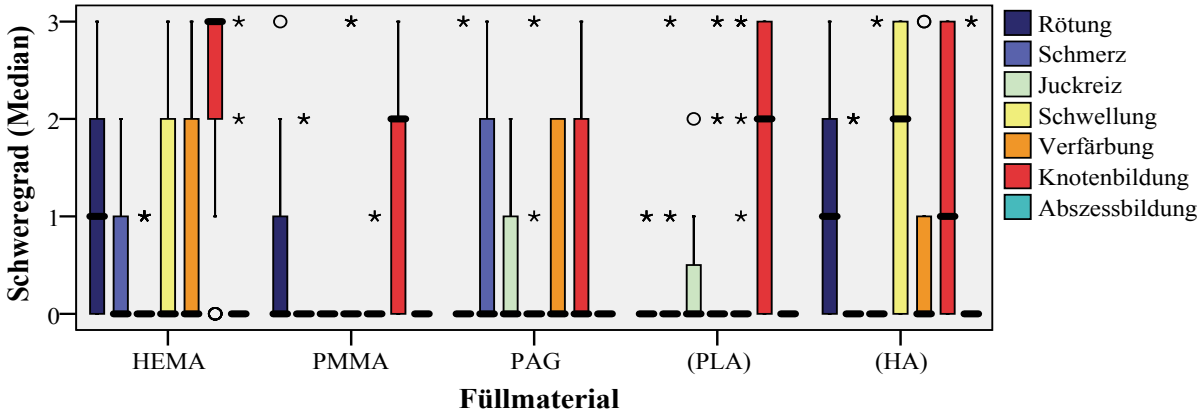
Bei Berechnungen der Inzidenz muss auch die bei den nichtresorbierbaren Materialien im Allgemeinen größere Latenzzeit mit betrachtet werden. Für PMMA betrug die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Wirkung 37,1 ± 25,5 (StAbw.) Monate. Der Zeitpunkt wann ein Präparat auf dem Markt zur Verfügung steht hat damit sicherlich einen Einfluss auf die absoluten Zahlen. So können nichtresorbierbare Materialien, die gerade erst dem Markt zur Verfügung gestellt wurden, aufgrund der geringen Behandlerzahlen und der möglicherweise langen Latenzzeit nur einschränkend beurteilt werden.

Die untersuchten Parameter wie Art und Schweregrad der verschiedenen Reaktionsqualitäten, Reaktionslokalisation, Reaktionsdauer und Verlauf (soweit aussagekräftig) zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Füllerklassen, wenn zwischen nichtresorbierbaren und resorbierbaren Materialien unterschieden wurde. Dies lässt sich u.a. auf die Eingruppierung der verzögert resorbierbaren Materialien zu den resorbierbaren Materialien erklären, da die verzögert resorbierbaren Materialien, wie Polymilchsäure, in ihrer Gesamtheit teilweise ähnliche Nebenwirkungsprofile wie die nicht resorbierbaren Materialien (siehe Granulombildung) aufweisen. Ein weiterer, sicherlich nicht unbedeutender, Faktor stellt jedoch auch hier die begrenzte Fallzahl dar, die den statistischen Nachweis von geringer ausgeprägten Unterschieden zusätzlich erschwert.

5.3.2 Unterschiede zwischen den Präparaten

Abbildung 14 fasst die bisher in 4.4 dargelegten Ergebnisse in einer farblichen Darstellung der Reaktionsqualitäten mit ihren Ausprägungen (Median) bezogen auf das verursachende Füllmaterial zusammen. Die farbliche Absetzung zeigt deutlicher als die rein tabellarischen Übersicht, dass sich keine Gruppenmerkmale nichtresorbierbar versus resorbierbar finden ließen, sondern stattdessen unterschiedliche Reaktionstypen für die einzelnen Füllmaterialien. Bei PMMA steht im Wesentlichen die mäßige Knotenbildung im Vordergrund der Reaktion, während HEMA eine stärkere Knotenbildung mit deutlicher entzündlicher Begleitreaktion aufweist. Bei PAG stellte sich das Profil vor allem als Entzündungsreaktion mit nur geringer Knotenbildung dar (siehe 4.4.2.1 4.4.2.2 und 4.4.2.3).

Abbildung 14 Reaktionsprofile der untersuchten Füllmaterialien



Wie bereits erwähnt war das im Fall von Polymethylmethacrylat besonders stark verzögerte und insgesamt in der Entität gestreute Auftreten der Reaktionen bei den nichtresorbierbaren Füllmaterialien besonders auffallend. Dabei konnten Reaktionen teilweise erst im Verlauf von mehreren Jahren beobachtet werden.

5.3.3 Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen

Zum Therapieverlauf und –ergebnis der durch die injizierbaren Füllmaterialen hervorgerufenen Unverträglichkeitsreaktionen kann im Rahmen der IFS-Studie keine Aussage gemacht werden. Durch die Abfrage zu einem zufälligen Zeitpunkt nach Auftreten der Reaktionen stammen die Angaben über das aktuellen Zustand nicht vom gleichen Zeitpunkt nach der Injektion bzw. nach Beginn der Reaktion. Bei persisitierenden Reaktionen konnte zudem keine Aussage über die insgesamte Dauer der einzelnen Reaktion gemacht werden.

In der Tendenz zeichnet sich allerdings ab, dass Reaktionen nach Injektion von PMMA sowohl einen geringeren Abheilungstrend als auch eine längere Reaktionsdauer zeigen als die Reaktionen nach Injektion von HEMA (siehe Kapitel 4.4.3).

5.4 Risikofaktoren der Patienten

Die ursächlichen Zusammenhänge, die zur Ausbildung der verschiedenen Unverträglichkeitsreaktionen führen, sind noch weitgehend ungeklärt.
In wieweit vorwiegend Materialfaktoren, Patientenfaktoren oder Anwenderfaktoren die entscheidende Rolle bei der Ausbildung unerwünschter Wirkungen spielen, wurde bisher nicht im Rahmen wissenschaftlicher Arbeiten untersucht. Einige Autoren haben aber die Vermu-

tung geäußert, dass neben dem Material selbst auch andere Faktoren, wie injiziertes Volumen, injizierte Schicht oder die angewendete Technik Einfluss auf die Entwicklung von Unverträglichkeitsreaktionen haben können [19, 40].

Es ist wahrscheinlich, dass die Suche nach dem „Hauptverantwortlichen“ nicht zu einem allgemein anwendbaren Ursachenmechanismus, sondern bei jedem Material zu einem unterschiedlichen Ergebnis führen wird.

Die IFS-Studie sollte einen ersten Beitrag zur Reduktion des bestehenden Informationsdefizits leisten. Aufgrund der räumlichen Begrenzung der IFS-Studie reichen die Fallzahlen für statistisch valide Aussagen zu möglichen Risikofaktoren - z.B. im Vergleich zu externen Daten, die populationsbezogen erhaben wurden - noch nicht aus. Zudem wurde wie oben bereits erwähnt während der Datenerhebung deutlich, dass die Dokumentationspraxis der behandelnden Ärzte oft unzureichend ist und in den meisten Fällen nicht zur Untersuchung der Anwenderfaktoren geeignet ist.

Es wird deshalb in Zukunft weiterer Untersuchung der Risikofaktoren einer Reaktionsentwicklung bedürfen und dies ganz besonders im Hinblick auf die weitere Unterscheidung von prozedurabhängigen Reaktionen und spezifisch materialabhängigen Reaktionen.

5.4.1 Lokalisation

Bei den ausgewerteten 48 Patienten wurden insgesamt 167 einzelne Areale behandelt, sichtbare unerwünschte Reaktionen traten aber nur in 129 (77,3%) der behandelten Areale auf. Ein Patient kann also auf einen Füller reagieren, eine klinische sichtbare Reaktion tritt aber nicht notwendigerweise in allen behandelten Arealen auf. Dies kann von der Materialmenge abhängen, jedoch aber auch lokalisationsspezifisch sein, d.h. bestimmte Areale sind möglicherweise unabhängig oder abhängig vom injizierten Füllmaterial gefährdeter als andere, Reaktionen auszuprägen.

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es nur sehr wenige Autoren, die sich dieser Problematik bisher gewidmet haben. Nekrosen nach Injektion von bovinem Kollagen wurden basierend auf freiwilligen Meldungen von Vorkommnissen in den USA zwischen 1981 und 1989 von Hanke et al. beschrieben. Die Autoren äußern die Vermutung, dass die Glabella als Region auf Grund ihrer Blutversorgung besonders gefährdet für die Entwicklung lokaler Nekrosen

nach Injektion eines Füllmaterials in tiefe Hautschichten sei [16]. Das hieße also, dass nicht das Füllmaterial selbst, sondern lokale Faktoren für die Entwicklung einer Reaktion verantwortlich sein können.

Die im Rahmen der IFS-Studie gesammelten Daten zeigen für den Bereich der Glabella den mengenmäßig höchsten Anteil von reagierenden Arealen (11 von 11 behandelten) nach Injektion von nichtresorbierbaren Füllmaterialien. Leider sind auch hier die Gesamtzahlen noch nicht ausreichend, um eine statistisch valide Aussage über eine eventuelle Abhängigkeit von Reaktion und injiziertem Areal machen zu können. Hinweise für eine Abhängigkeit der Reaktionsqualität vom injizierten Areal finden sich jedoch nicht.

Grundsätzlich stützen die im Rahmen der IFS-Studie erhobenen Daten eher die Annahme, dass eine Reaktion in erster Linie vom injizierten Material und nicht vom Ort der Injektion abhängt. So konnten, wie in Kapitel 4.4.2 ausführlich beschrieben, für die verschiedenen Füllmaterialien unterschiedliche Reaktionsprofile beschrieben werden, ohne dass signifikant andere Areale injiziert worden waren.

5.4.2 Injektionstechnik und -menge

Wie oben bereits erwähnt, gibt es Autoren, die in der Injektionstechnik, der injizierten Füllmaterialmenge und der Injektionstiefe Risikofaktoren für die Entwicklung einer Unverträglichkeitsreaktion sehen, dennoch liegen in der Literatur keine Studien zu diesen so genannten Anwenderfaktoren vor.

Im Rahmen der IFS-Studie konnten die Anwenderfaktoren aufgrund (retrospektiv erwartungsgemäß) unzureichender Dokumentation nur sehr begrenzt untersucht werden. So wurde lediglich die Injektionstechnik genauer dokumentiert. Bei der Tunneltechnik wird die Injektionskanüle unter der Haut entlang der Falte vorgeschoben und während des Zurückziehens das Füllmaterial injiziert, während bei der Punktetechnik einzelne Füllmaterialpunkte unter die Haut gesetzt werden. Webster et al. gehen davon aus, dass bei der Injektion von Silikon durch Anwendung der Punktetechnik unerwünschte Vorkommnisse vermieden werden können [40]. Im Rahmen der IFS-Studie zeigte sich eine andere Tendenz: Nach einer Injektion in Punktetechnik traten insgesamt schwerere Knotenbildung (Median=3) auf als nach einer Injektion mit Tunneltechnik (Median=1). Diese Aussage ist natürlich nur mit großer Vorsicht zu betrachten, da möglicherweise eine Verzerrung durch die vielleicht in bestimmter Technik inji-

zierten einzelnen Füllmaterialien stattfindet, so dass eine Unterscheidung zwischen Technik und Material als Ursache schwer fällt. Um diese Frage allerdings bezogen auf die verschiedenen Füllmaterialien zu untersuchen, müssten in Zukunft Studien mit größeren Fallzahlen folgen.

5.4.3 Anästhesie

Im Falle nichtresorbierbarer Materialien wurde etwas häufiger eine Leitungsanästhesie benutzt, erklärbar durch die viskositätsbedingt meist schmerzhaftere Injektion dieser Materialien und einer vergleichsweise häufigeren Injektion im Bereich der Lippen (siehe Tabelle 20).

5.4.4 Alter

Das Alter beim Auftreten der Reaktion unterschied sich zwischen den Patientengruppen nicht signifikant (siehe Tabelle 15).

5.4.5 Allergien und Vorerkrankungen

Weder in der Allergiehäufigkeit noch in Häufigkeit und Art anderer Vorerkrankungen unterschieden sich die in die Studie eingeschlossenen Patienten signifikant von der Normalbevölkerung. Die Fallzahlen der IFS-Studie sind für eine Untersuchung solcher Patientenfaktoren allerdings auch zu gering. Das Auftreten von Granulomen nach Triggerereignissen wie generalisierte bakterielle oder virale Infektionen, Impfungen oder lokale Traumata (siehe 1.1.3.2) konnte bei den untersuchten Fällen nicht explizit nachgewiesen werden.

5.4.6 Zigarettenkonsum

Im Rahmen eines Mikrozensus zum Rauchverhalten der Berliner Bevölkerung im April 1999 wird in der Gruppe der 40 bis 65-jährigen Frauen ein Anteil von 30,5% Raucherinnen angegeben. In unserem Patientenkollektiv liegt dieser Wert bei 31.3%. Nach dem Chi-Quadrat-Vierfeldertest ergibt sich damit kein signifikant höherer Anteil von Raucherinnen in der Studienpopulation. Da im Mikrozensus keine Angaben zu ehemaligem Rauchverhalten verfügbar sind, ist eine endgültige Risikobewertung nicht möglich.

Die grundsätzliche Frage bliebe jedoch, ob Raucher mehr Falten entwickeln und sich deshalb häufiger injizieren lassen oder ob das Rauchen ein Risikofaktor für die Entwicklung eine

Reaktion darstellt. Zahlen zum gegenwärtigen und zum ehemaligen Zigarettenkonsum in einer Vergleichspopulation von Behandelten ohne Reaktionen könnten dies beantworten.

5.4.7 Kombinationsbehandlungen

Ein denkbarer Risikofaktor für die Ausbildung einer Unverträglichkeitsreaktion wäre auch die Mehrfachinjektion eines Füllers oder verschiedener Füllmaterialien in einem bestimmten Areal.

Diese Tatsache wurde bisher in keiner wissenschaftlichen Veröffentlichung kritisch beleuchtet, sie ist aber von erheblicher Relevanz, wenn man sich vor Augen führt, dass die meisten Patienten mit einem bestimmten Areal besonders unzufrieden sind und es deshalb öfter hintereinander injizieren lassen.

Mehrfachinjektionen mit ein und demselben Füllmaterial wurden in 60 von 167 injizierten Arealen der 48 Patienten durchgeführt. Die Ausprägung der Reaktionen in den mehrfach injizierten Arealen war nicht signifikant schwerer als die in den nur einmal injizierten Arealen. Ebenso verhielt es sich bei den 5 Kombinationspatienten, die eine Kombination verschiedener Füller in ein bestimmtes Areal erhalten hatten und bei denen der für die Reaktion verantwortliche Füller nicht identifizierbar war und den 6 Definitionspatienten, denen ebenfalls eine Kombination von Füllmaterialien in ein bestimmtes Areal injiziert worden war, bei denen aber der für die Reaktion verantwortliche Füller aufgrund der im Methodenteil festgelegten Kriterien definiert werden konnte.
Dass eine Reaktionsentwicklung nach Mehrfach- oder Kombinationsinjektion insgesamt häufiger ist, ist angesichts der Verteilung in der IFS-Studie unwahrscheinlich, kann aber bei fehlenden Vergleichspopulationen von insgesamt einfach bzw. mehrfach injizierten Patienten nicht vollständig ausgeschlossen werden.

5.5 Meldesystem

5.5.1 Evaluation des bisherigen Meldesystems

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, wurden dem BfArM im Zeitraum vom Januar 1996 bis Oktober 2003 deutschlandweit insgesamt 63 Meldungen über unerwünschte Wirkungen von resorbierbaren Füllmaterialien sowie 12 Meldungen über unerwünschte Wirkungen von nicht-resorbierbaren Materialien übermittelt. Verglichen mit den 37 im Verlauf der IFS-Studie (5 Jahre) allein in Berlin erfassten Fällen deutet dies große Defizite im offiziellen Meldesystem an. Über wissenschaftliche Journale wird ein weiterer Teil der aufgetretenen Fälle publik gemacht. Dies beinhaltet aber meist nur spektakuläre Fälle von unerwünschten Wirkungen injizierbarer Füllmaterialien und ermöglicht keinen Einblick in die tatsächlichen Inzidenzen solcher Reaktionen. Um eine effektive Sicherheitskontrolle garantieren zu können, wäre die vollständige Erfassung von unerwünschten Wirkungen durch das BfArM innerhalb Deutschlands wünschenswert. Nichtsdestotrotz ist das offizielle Meldesystem heute nur in der Lage einen Bruchteil der Fälle zu identifizieren.

Während das Spektrum der dem BfArM berichteten Reaktionen mit den im Rahmen der Studie erfassten Nebenwirkungen vergleichbar ist, weist die hohe Rate von chirurgischer Interventionsbedürftigkeit (41,7%) auf einen vergleichsweise hohen Schweregrad der Komplikationen hin. Anscheinend liegt die Schwelle eines ‚meldenswerten' Ereignisses bei der Interaktion mit Bundesbehörden höher als in der Zusammenarbeit mit einem unabhängigen Studienzentrum. Die Ursache für diese Schwellendifferenz wird direkt in der MPSV Definition eines „meldenswerten" Vorkommnisses liegen. Wie in der Einleitung beschrieben, sind Vorkommnisse dort als „Funktionsstörungen, Ausfälle oder Änderungen der Merkmale oder der Leistung oder Unsachgemäßheiten der Kennzeichnung oder der Gebrauchsanweisung eines Medizinproduktes, die unmittelbar oder mittelbar zum Tod oder einer schwerwiegenden Verschlechterung des Gesundheitszustands eines Patienten, eines Anwenders oder einer anderen Person geführt haben, geführt haben könnten oder führen könnten" definiert (MPSV Abschnitt 1, §2). Diese Definition ist natürlich im Bereich der Füllmaterialien vollkommen unzweckmäßig und führt dazu, dass viele Reaktionen von potentiellen Meldern möglicherweise als nicht schwerwiegend genug für eine Meldung empfunden werden.

Im Rahmen der Fallerfassung wurde ebenfalls ein generelles Informationsdefizit über die Meldeformalitäten deutlich. Vielen Kollegen war einfach nicht bekannt, dass sie auch beim

Medizinprodukt injizierbares Füllmaterial im Falle von unerwünschten Reaktionen zur Meldung an das BfArM verpflichtet sind.
Ein weiterer Grund für das zögerliche Meldeverhalten könnte die Scheu der behandelnden Kollegen sein, sich im Falle einer Nebenwirkung direkt an eine Bundesbehörde zu wenden. Dabei mag sowohl die (unbegründete) Befürchtung möglicherweise selbst für die aufgetretene Reaktion belangt zu werden, als auch die Scheu vor dem Arbeitsaufwand einer schriftlichen Meldung eine Rolle spielen. Verstärkt werden könnte diese Meldescheu durch den möglicherweise vorhandenen Anteil von an dem Finanzamt vorbei durchgeführten Behandlungen.
Der Zwischenschritt eines Kompetenzzentrums kann, wie in der IFS-Studie nachgewiesen, die Anzahl gemeldeter Fälle signifikant erhöhen und den Kollegen gleichzeitig Beratung und Unterstützung im Hinblick auf die oft sehr schwierige Therapie solcher Ereignisse bieten.

5.6 Verbesserung der Sicherheit injizierbarer Füllmaterialien

5.6.1 Änderung des Zertifizierungsverfahrens

Um die Sicherheit injizierbarer Füllmaterialien zu erhöhen kann man an mehreren Stellen zwischen ihrer Herstellung und einer entstandenen Reaktion in die Kette eingreifen. Primär sollte dabei das bestehende Zertifizierungsverfahrens solcher Materialien hinterfragt werden.
Es ist nicht einzusehen, warum diese in großer Zahl eingesetzten und zum Teil mit erheblichem Nebenwirkungspotential behafteten Materialien in ihrer Klassifikation als Medizinprodukte nur eingeschränkter oder sogar keiner klinischen Prüfung bedürfen (siehe Einleitung 1.1.2).

Wünschenswert wären Zulassungsstudien und Folgekontrolle wie bei Arzneimitteln. Solche Zulassungsstudien sind natürlich sehr kostenintensiv und werden sich u.U. nur schwer gegen die Interessen der europäischen Hersteller durchsetzten lassen. Sie sind jedoch möglich, wie das Beispiel der USA zeigt, wo die FDA vor der Zulassung derartige Studien fordert.

Ein erster und durchführbarer Schritt wäre es deshalb, die Aufsicht des Zertifizierungsverfahrens injizierbarer Füllmaterialien aus den Händen der benannten Stellen zu nehmen und in einer zentralen deutschen/europäischen Einrichtung zu bündeln, die speziell mit Füllmaterialzertifizierung befasst ist, um endlich feste Leitlinien zur Zertifizierung dieser Materialien zu etablieren.

Derzeit befasst sich der deutsche Bundestag in Folge einer von einer betroffenen Patientin eingereichten Petition mit der Bewertung des bestehenden Zertifizierungsverfahrens, in diesem Zusammenhang bekommen die Ergebnisse der IFS- und der IFS-Nachfolgestudie eine zusätzliche praktische Relevanz. Die zuständige Abteilung des BfArM ist ebenfalls der Auffassung, dass das bestehende Zertifizierungsverfahren den Risiken injizierbarer Füllmaterialien nicht angemessen ist (Quelle: Persönliche Kommunikation mit dem BfArM).

5.6.2 Beschränkung der Anwendung

Folgt man der Kette weiter, kommt man zu den Anwendern injizierbarer Füllmaterialien. Für die Sicherheit der mit diesen Materialien behandelten Patienten sollte zukünftig nachgedacht werden, wer diese Materialien anwenden soll. Zu überlegen wäre, ob nicht nur solche Ärzte injizierbare Füllmaterialien verwenden dürfen, die sich hierfür innerhalb von Workshops und anderen Fortbildungsmodulen weitergebildet haben. Schließlich handelt es sich bei der Injektion um einen invasiven Eingriff und die Bedeutung der Anwenderfaktoren ist bis heute nicht vollständig geklärt.

6 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Nichtresorbierbare injizierbare Füllmaterialien unterscheiden sich, wie am Beispiel von Polymethylmethacrylat (PMMA), Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) und Polyacrylamidhydrogel (PAG) gezeigt werden konnte, zum Teil erheblich im Auftreten der von ihnen verursachten Unverträglichkeitsreaktionen. Die vereinfachende Einteilung in resorbierbare und nichtresorbierbare Materialien kann deshalb nur mit erheblichen Einschränkungen aufrechterhalten werden.

Mit einem teilweise populationsbezogenen Register konnte im Rahmen der IFS-Studie die bisher größte Zahl von Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien in Deutschland dokumentiert werden.

Die im Rahmen der IFS-Studie erhobenen Fallzahlen sind jedoch nicht ausreichend, um eine statistisch valide Aussage zu eventuell unterschiedlichen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion der verschiedenen Materialien zu ermöglichen.

Über das offizielle Meldesystem an das BfArM kann nur ein Bruchteil der auftretenden unerwünschten Wirkungen erfasst werden.

Die Registrierung von Unverträglichkeitsreaktionen in Kooperation mit niedergelassenen Fachärzten, klinischen Instituten und dem BfArM hat sich so im Rahmen der IFS-Studie bewährt und sollte fortgesetzt werden, um weitere Erkenntnisse über die Häufigkeit und Risikofaktoren dieser zum Teil die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigenden Reaktionen zu erlangen.

ZUSAMMENFASSUNG

Injizierbare Füllmaterialien werden als fester Bestandteil der ästhetischen Medizin eingesetzt, um mimische Falten zu mindern und alters– oder erkrankungsbedingte Substanzdefekte der Haut auszugleichen. Im Allgemeinen gelten die in Deutschland verwendeten CE-zertifizierten Materialien als sicher. Jedoch können bei allen derartigen Materialien unerwünschte Reaktionen wie persistierende Erytheme oder Granulome bis hin zu Ulzerationen auftreten. Über die Häufigkeit sowie mögliche Risikofaktoren für die Ausbildung derartiger Reaktionen liegen bisher nur wenige Informationen vor. Ziel dieser Arbeit war es, durch eine systematische Erfassung aller Reaktionen im Raum Berlin innerhalb eines definierten Zeitraums Daten zu Häufigkeit, Risikofaktoren und zu produktspezifischen Reaktionsqualitäten zu sammeln und die Effektivität des bestehenden Meldesystems für unerwünschte Ereignisse über das BfArM zu untersuchen.

Mit Unterstützung der Berliner Ärztekammer wurden die in Frage kommenden niedergelassenen Fachärzte (Dermatologen, plastische Chirurgen, MKG-Chirurgen) und Fachkliniken in Berlin identifiziert, angeschrieben und gebeten, mögliche unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien zwischen 1999 und 2003 zu melden. Zusätzliche Patienten wurden aus zwei dermatologischen Praxen außerhalb Berlins rekrutiert. Alle gemeldeten Patienten wurden, wenn möglich persönlich, mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens interviewt. Ergänzt wurden diese Daten bei Verfügbarkeit durch Biopsiebefunde und/oder fotografische Dokumentation. Die unerwünschten Wirkungen wurden sowohl nach Patienten als auch nach Arealen deskriptiv ausgewertet.

Unter den 264 schriftlich kontaktierten Berliner Kollegen wurde eine Gesamterfassungsrate von 77,8% erreicht. Insgesamt konnten 56 Patienten (54 weiblich, 2 männlich, 37 Berliner Fälle, 19 externe Fälle, Alter 47,8 ± 10,5 (Stabw.) Jahre), die mit insgesamt 8 verschiedenen Füllmaterialien behandelt wurden, erfasst werden. Keiner dieser Fälle war zuvor dem BfArM gemeldet worden. Nur 5 Patienten wurden im selben Areal mit mehreren Materialien behandelt. Diese Patienten sowie Patienten, die ein Präparat erhielten, dass nur einmal in dieser Fallserie verwand wurde (Silikon n=1, Hyaluronsäure und Dextran n=1, Polyethylen n=1) wurden aus der deskriptiven Auswertung ausgeschlossen. Insgesamt verblieben 48 von 56 Patienten. Von diesen Patienten erhielten 25 nichtresorbierbare und 23 resorbierbare Materialien. 15 wurden mit Hydroxyethylmethacrylat in bakterieller Hyaluronsäure (HEMA, Derma-

live), 6 mit Polymethylmethacrylat in bovinem Kollagen (PMMA, Artecoll) und 4 mit Polyacrylamidhydrogel (PAG, Aquamid) behandelt.
Insgesamt wurden bei diesen 48 Patienten 167 Areale behandelt. In 129 (77,3%) dieser Areale traten unerwünschte Wirkungen auf, pro Patient durchschnittlich in 3,5 Arealen. Die durchschnittliche Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Wirkung war 12,2 ± 15,6 (Stabw.) Monate nach der Injektion, für resorbierbare Materialien 4.9 ± 5.8 (Stabw.) Monate nach Injektion, 18.3 ± 19.0 (Stabw.) Monate für nichtresorbierbare Füller (p=0.005). Im Einzelnen für PAG 7.0 ± 10.6 Monate, für HEMA 13.7 ± 12.3 Monate und 37.1 ± 25.5 Monate für PMMA.

Als unerwünschte Wirkungen wurden andauernde Schmerzen, Schwellung, Knotenbildung, Pigmentierung, Verfärbungen, Juckreiz und Erytheme beobachtet.

Für fünf verschiedene Substanzklassen (Hydroxyethylmethacrylat in Hyaluronsäure, Polymethylmethacrylat in Kollagen, Polyacrylamidhydrogel, Polymilchsäure, Hyaluronsäure) konnten charakteristische Nebenwirkungsprofile beschrieben werden. Bei den nichtresorbierbaren Füllmaterialien zeigte sich, dass HEMA eine signifikant schwerere Granulombildung verursachte (86,8% Median=3) als PMMA (66,7% Median=2) (p=0.03). Die Knotenbildung bei HEMA ging mit einer stärker ausgeprägten entzündlichen Begleitreaktion einher (Erythem 52,9 %, Pigmentation 37,7 %, Schmerz 30,2 %, Schwellung 28,3% der Areale) als bei PMMA (Erythem 33.3 % und Schwellung 19 %). Das Profil für PAG wies bei einem weniger häufigen Auftreten von Granulomen (38,9%) vor allem Schmerzen (38,9%), Verfärbung (38,9%) und Juckreiz (27,8%) als Begleitreaktion auf.

Die verschiedenen resorbierbaren Füllmaterialien unterschieden sich ebenfalls in ihren Nebenwirkungsprofilen. Eine einfache Unterteilung in resorbierbare und nichtresorbierbare Materialien erscheint deshalb nur mit Vorsicht möglich.

Bei der Untersuchung möglicher Risikofaktoren zeigte sich, dass die im Rahmen der IFS-Pilotstudie gesammelte Datenbasis noch nicht ausreichte, um statistisch valide Aussagen zu individuellen Risikofaktoren treffen zu können.

Durch das bestehende Meldesystem kann nur ein Teil der auftretenden Nebenwirkungsfälle erfasst werden. Durch die aktive Erfassung innerhalb der IFS-Studie konnte die bisher größte

Anzahl von Patienten mit unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien in Deutschland ermittelt werden. Auch diese Tatsache unterstützt die Fortsetzung des Berliner Registers, da nur so genügend weitere Patienten rekrutiert werden können, um weitere Einsicht in Risikofaktoren, Klinik und auch Therapie der teilweise dramatischen verlaufenden unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien zu erhalten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Harper, B., *Beauty, Stature and the Labour Market: A British Cohort Study.* Oxford Bulletin of Economics and Statistics, 2000. **62**(s1).
2. *16. Jahrestagung der DÄCD in Düsseldorf*, in *Rheinisches Ärzteblatt*. 10/2003.
3. Rzany, B. and M. de Maio, *Injectable Fillers in Aesthetic Medicine*. 2006, Heidelberg: Springer Wissenschaftsverlag
4. Homicz, M.R. and D. Watson, *Review of injectable materials for soft tissue augmentation.* Facial Plast Surg, 2004. **20**(1): p. 21-9.
5. Lombardi, T., et al., *Orofacial granulomas after injection of cosmetic fillers. Histopathologic and clinical study of 11 cases.* J Oral Pathol Med, 2004. **33**(2): p. 115-20.
6. DeLustro, F., et al., *Reaction to injectable collagen: results in animal models and clinical use.* Plast Reconstr Surg, 1987. **79**(4): p. 581-94.
7. Friedman, P.M., et al., *Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation.* Dermatol Surg, 2002. **28**(6): p. 491-4.
8. Romo, T., 3rd, J.Z. Baskin, and A.P. Sclafani, *Augmentation of the cheeks, chin and pre-jowl sulcus, and nasolabial folds*, in *Facial Plast Surg*. 2001. p. 67-78.
9. Lemperle, G., N. Gauthier-Hazan, and M. Lemperle, *PMMA-Microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results.* Aesthetic Plast Surg, 1998. **22**(5): p. 356-65.
10. Bergeret-Galley, C., X. Latouche, and Y.G. Illouz, *The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery: DermaLive and DermaDeep.* Aesthetic Plast Surg, 2001. **25**(4): p. 249-55.
11. Andre, P., *Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA -- Q-Medical, Sweden) in European countries: a retrospective study from 1997 to 2001.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004. **18**(4): p. 422-5.
12. Rudolph, C.M., et al., *Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants.* Am J Surg Pathol, 1999. **23**(1): p. 113-7.
13. Lemperle, G., J.J. Romano, and M. Busso, *Soft tissue augmentation with artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications.* Dermatol Surg, 2003. **29**(6): p. 573-87; discussion 587.
14. Mastruserio, D.N., M.J. Pesqueira, and M.W. Cobb, *Severe granulomatous reaction and facial ulceration occurring after subcutaneous silicone injection.* J Am Acad Dermatol, 1996. **34**(5 Pt 1): p. 849-52.
15. Rapaport, M.J., C. Vinnik, and H. Zarem, *Injectable silicone: cause of facial nodules, cellulitis, ulceration, and migration.* Aesthetic Plast Surg, 1996. **20**(3): p. 267-76.
16. Hanke, C.W., et al., *Abscess formation and local necrosis after treatment with Zyderm or Zyplast collagen implant.* J Am Acad Dermatol, 1991. **25**(2 Pt 1): p. 319-26.
17. Ersek, R.A., S.R. Gregory, and A.V. Salisbury, *Bioplastique at 6 years: clinical outcome studies.* Plast Reconstr Surg, 1997. **100**(6): p. 1570-4.
18. Christensen, L., et al., *Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers.* Aesthetic Plast Surg, 2005. **29**(1): p. 34-48.
19. Requena, C., et al., *Adverse reactions to injectable aesthetic microimplants.* Am J Dermatopathol, 2001. **23**(3): p. 197-202.
20. Allen, O., *Response to subdermal implantation of textured microimplants in humans.* Aesthetic Plast Surg, 1992. **16**(3): p. 227-30.
21. Lemperle, M.D.P.D.G., M.D.V.V. Morhenn, and M.D.U. Charrier, *Human Histology and Persistence of Various Injectable Filler Substances for Soft Tissue Augmentation.* Aesthetic Plast Surg, 2004.
22. Reisberger, E.M., et al., *Foreign body granulomas caused by polymethylmethacrylate*

microspheres: successful treatment with allopurinol. Arch Dermatol, 2003. **139**(1): p. 17-20.

23. Lemperle, G. and P. Kind, *Biocompatibility of Artecoll.* Plast Reconstr Surg, 1999. **103**(1): p. 338-40.
24. Fitzpatrick, R.E., *Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU.* Dermatol Surg, 1999. **25**(3): p. 224-32.
25. Wang, Y.B., et al., *[Clinically analyzing the possible side-effects after injecting hydrophilic polyacrylamide gel as a soft-tissue filler].* Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi, 2003. **19**(5): p. 328-30.
26. De Cassia Novaes, W. and A. Berg, *Experiences with a New Nonbiodegradable Hydrogel (Aquamid): A Pilot Study.* Aesthetic Plast Surg, 2003.
27. Breiting, V., et al., *A Study on Patients Treated with Polyacrylamide Hydrogel Injection for Facial Corrections.* Aesthetic Plast Surg, 2004.
28. von Buelow, S. and N. Pallua, *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**(3 Suppl): p. 85S-91S.
29. Kawamura, J.Y., et al., *Foreign body reaction due to skin filler: a case report.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. **101**(4): p. 469-71.
30. Amin, S.P., E.S. Marmur, and D.J. Goldberg, *Complications from injectable polyacrylamide gel, a new nonbiodegradable soft tissue filler.* Dermatol Surg, 2004. **30**(12 Pt 2): p. 1507-9.
31. Millikan, L., et al., *A 5-year safety and efficacy evaluation with fibrel in the correction of cutaneous scars following one or two treatments.* J Dermatol Surg Oncol, 1991. **17**(3): p. 223-9.
32. Cohen, S.R. and R.E. Holmes, *Artecoll: a long-lasting injectable wrinkle filler material: Report of a controlled, randomized, multicenter clinical trial of 251 subjects*, in *Plast Reconstr Surg*. 2004. p. 964-76; discussion 977-9.
33. Hoffmann, C., et al., *Adverse reactions after cosmetic lip augmentation with permanent biologically inert implant materials.* J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(1): p. 100-2.
34. Alcalay, J., et al., *Late-onset granulomatous reaction to Artecoll.* Dermatol Surg, 2003. **29**(8): p. 859-62.
35. Saray, A., *Porcine dermal collagen (Permacol) for facial contour augmentation: preliminary report*, in *Aesthetic Plast Surg*. 2003. p. 368-75.
36. Fagien, S., *Facial soft-tissue augmentation with injectable autologous and allogeneic human tissue collagen matrix (autologen and dermalogen).* Plast Reconstr Surg, 2000. **105**(1): p. 362-73; discussion 374-5.
37. Sclafani, A.P., et al., *Homologous collagen dispersion (dermalogen) as a dermal filler: persistence and histology compared with bovine collagen.* Ann Plast Surg, 2002. **49**(2): p. 181-8.
38. Byrne, P.J. and P.A. Hilger, *Lip augmentation*, in *Facial Plast Surg*. 2004. p. 31-8.
39. Manna, F., et al., *Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hylaform from rooster combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 1999. **13**(3): p. 183-92.
40. Webster, R.C., et al., *Injectable silicone for facial soft-tissue augmentation.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1986. **112**(3): p. 290-6.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Granulome nach Injektion eines nichtresorbierbaren Füllmaterials (HEMA) 21
Abbildung 2 Ulzerationen nach Injektion eines nichtresorbierbaren Füllmaterials (HEMA) . 22
Abbildung 3 Granulom nach Injektion eines resorbierbaren Füllmaterials 24
Abbildung 4 Struktur von Polyacrylamid 28
Abbildung 5 Struktur von PMMA 30
Abbildung 6 Struktur von HEMA 33
Abbildung 7 Struktur von Hyaluronsäure 38
Abbildung 8 Struktur von Polymilchsäure 40
Abbildung 9 Eingegangene Rückmeldungen 60
Abbildung 10 Anteil verwendeter Füllmaterialien 66
Abbildung 11 Alter beim Auftreten der Reaktion 70
Abbildung 12 Zeit bis zum Auftreten der unerwünschten Wirkung 74
Abbildung 13 Schweregrad der Knotenbildung nach Injektionstechnik 79
Abbildung 14 Reaktionsprofile der untersuchten Füllmaterialien 94

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 Nichtresorbierbare injizierbare Füllmaterialien 14
Tabelle 2 Resorbierbare injizierbare Füllmaterialien 15
Tabelle 3 Verzögert resorbierbare injizierbare Füllmaterialien 15
Tabelle 4 Kombinationen aus resorbierbaren und nichtresorbierbaren Füllmaterialien 15
Tabelle 5 Bekannte unerwünschte Wirkungen nach Injektion eines Füllmaterials 22
Tabelle 6 Kollagentypen 35
Tabelle 7 Anschreiben und Rückmeldungen 60
Tabelle 8 Anteile der Fachgruppen 61
Tabelle 9 Meldebereitschaft der Fachgruppen 62
Tabelle 10 Datenerfassung 63
Tabelle 11 Fachgruppen der Melder 64
Tabelle 12 Fachgruppen der Behandler 64
Tabelle 13 Übereinstimmung von Melder und Behandler 64
Tabelle 14 Verwendete Füllmaterialien 65
Tabelle 15 Alter beim Auftreten der Reaktion 69
Tabelle 16 Anzahl Behandlungen pro Areal 70
Tabelle 17 Anästhesie 71
Tabelle 18 Injektionstechnik aller Materialien 71
Tabelle 19 Injektionstechnik der einzelnen nichtresorbierbaren Materialien 71
Tabelle 20 Reaktionen und behandelte Areale resorbierbar vs. nichtresorbierbar 72
Tabelle 21 Reaktionen und behandelte Areale PMMA vs. HEMA vs. PAG 73
Tabelle 22 Häufigkeit (%) und Schwere (Mittelwert=M) der Reaktionen 75
Tabelle 23 Verlauf bezogen auf alle Materialien 78
Tabelle 24 Verlauf bezogen auf die einzelnen nichtresorbierbaren Materialien 78
Tabelle 25 Beobachtete Allergien 80
Tabelle 26 Beobachtete Vorerkrankungen 81
Tabelle 27 Eingenommene Medikamente 82
Tabelle 28 Nikotinkonsum 83
Tabelle 29 Berechnung der Inzidenz unerwünschter Wirkungen von Füllmaterialien bezogen auf Bevölkerungsdaten 84
Tabelle 30 Zugriffszahlen des Webportals 85

DANKSAGUNG

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Berthold Rzany für seine geduldige und engagierte Betreuung und die Chance dieses Projekt zu realisieren.

Mein besonderer Dank gilt meiner Kollegin, Frau Linn Wölber, ohne die diese Arbeit in der vorliegenden Form nicht möglich gewesen wäre.

Nicht zuletzt möchte ich allen PatientInnen und ärztlichen KollegInnen, hier insbesondere Frau Dr. Luitgard Wiest aus München, danken die bereit waren, an dieser Studie mitzuwirken.

LEBENSLAUF

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

Ich, Hendrik Zielke, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Unerwünschte Wirkungen auf nichtresorbierbare injizierbare Füllmaterialien in der ästhetischen Dermatologie - Ergebnisse der Injectable-Filler-Safety-Study“ 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.

Berlin, 24. April 2008

Hendrik Zielke

ANLAGEN

Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Anschreiben und Antwortfax

Fragebogen (Case Report Form)

Votum der Ethikkommission

CHARITÉ CAMPUS MITTE

UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN • CAMPUS CHARITÉ-MITTE

CHARITÉ-DERMATOLOGIE • D-10098 BERLIN

KLINIK FÜR DERMATOLOGIE, VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE
Direktor: Prof. Dr. W. Sterry

Klinik mit zertifiziertem Qualitätsmanagementsystem nach DIN EN ISO 9001:2000

DIVISION OF EVIDENCE BASED MEDICINE
Leitung: OA PROF. DR. B. RZANY SC.M.

Tel.: +49 - 30 - 450 518 283
Fax: +49 - 30 - 450 518 927

Berlin, den

Patienteninformation

Studie zur Sicherheit von injizierbaren Füllmaterialien in der ästhetischen Dermatologie (IFS – S).

Injizierbare Füllmaterialien spielen heutzutage in der ästhetischen Medizin eine wichtige Rolle bei der Behandlung des alternden Gesichtes. Insbesondere Faltenkorrektur und Ersatz von Lippenvolumen, aber auch der Ausgleich von Gewebsdefekten sind Einsatzgebiete der zahlreichen verschiedenen Substanzen.

Die meisten in Deutschland erhältlichen Füllmaterialien sind keine Arzneimittel, sondern Medizinprodukte.
Unter dem Begriff Medizinprodukt versteht man einen großen Bereich von Produkten mit einer vom Hersteller oder Anwender zugewiesenen medizinischen Zweckbestimmung, die nicht durch eine pharmakologische, immunologische Wirkung oder durch Metabolismus erreicht wird. Dazu gehören z.B. medizin-technische Geräte wie Herzschrittmacher, Röntgengeräte, Geräte zur Strahlentherapie und chirurgische Instrumente ebenso wie Prothesen, künstliche Zähne, Bedarfsgegenstände wie Rollstühle oder Brillen und eben auch Füllmaterialien.

In Deutschland stehen resorbierbare und nicht-resorbierbare Füllmaterialien zur Verfügung. Resorbierbare Füllsubstanzen werden vom Körper nach und nach aufgenommen, so dass ihre Wirkung nur für einige Monate sichtbar bleibt, während nicht-resorbierbare Materialien einen dauerhaften Effekt erzielen.

Die menschliche Haut kann auf viele unterschiedliche Arten auf Füllmaterialien reagieren, bekannte Reaktionen sind z.B. Hyperpigmentierung, andauernde Rötung, entzündliche Verhärtungen, Abszessbildungen.

Leider liegen bisher gerade für die in Europa, bzw. Deutschland vielfach angewandten Präparate wenig vergleichende Daten über deren Sicherheit und Wirksamkeit vor.

Diese Studie soll deshalb zunächst anhand von Berliner Patienten die folgenden Fragestellungen untersuchen:

- Wie häufig sind Unverträglichkeitsreaktionen in Bezug auf die unterschiedlichen Füllmaterialien?
- Gibt es Unterschiede in der Häufigkeit zwischen den einzelnen Präparate?
- Weisen die Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen Gemeinsamkeiten auf?

Dazu werden rückschauend bis Jan 2000 und fortlaufend bis Ende 2003 Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien erfasst.

Wenn Sie der Teilnahme an dieser Studie zustimmen, werden Sie über solche Nebenwirkungen befragt und ggf. auch von uns in Absprache mit Ihrem behandelnden Arzt untersucht.
Ihre Daten für den standardisierten Studien-Fragebogen können je nach Art Ihres Falles über verschiedene Wege aufgenommen werden:

- Über die Aktenlage in der Praxis
- Über die Aktenlage und im persönlichen Gespräch mit Ihnen in der Praxis
- Über die Aktenlage und im Telefongespräch mit Ihnen
- Bzw. direkt in einem persönlichen Gespräch in der dEBM der Charite.

Eventuell werden wir Sie zusätzlich um die Möglichkeit bitten, bereits vorhandene Fotos ihrer Nebenwirkungen auf Füllmaterialien zu verwerten oder Sie selbst zu fotografieren (Charite/Praxis/Zuhause).

Welchen möglichen Nutzen hat Ihre Teilnahme an dieser Studie?
Wenn Sie an dieser Studie teilnehmen, helfen Sie uns, verwendete Füllmaterialien sicherer zu machen und damit die Zahl unerwünschter Nebenwirkungen wie der Ihren in Zukunft zu verringern.

Alle Sie betreffenden Informationen werden streng vertraulich behandelt. Alle Sie betreffenden Studienunterlagen werden anonymisiert. Gemäß den gesetzlichen Bestimmungen und internationalen Vorschriften können Ihre Studienunterlagen durch einen benannten Monitor und eventuell auch durch die Gesundheitsbehörden überprüft werden. Der Zugang zu diesen Unterlagen unterliegt der beruflichen Schweigepflicht. Namentliche Informationen werden nicht weitergegeben.

Ihre Teilnahme an dieser Studie ist völlig freiwillig. Es ist Ihnen freigestellt, sich zu entscheiden, nicht teilzunehmen. Sie haben zu jeder Zeit während Ihrer Teilnahme an der Studie das Recht, Ihre Teilnahme zu beenden.
Wenn Sie sich zu einer Teilnahme an dieser Studie entschließen, sollten Sie heute die beiliegende Einverständniserklärung unterschreiben. Eine Kopie dieses Informationstextes und dieser Einverständniserklärung verbleibt bei Ihnen.

Wenn sie Fragen oder Bedenken haben, setzen Sie sich bitte mit Ihrem Arzt oder einem Mitarbeiter der dEBM in Verbindung (siehe Seite 1 dieses Informationsblattes).

Prof. Dr. W. Sterry Klinikdirektor	Prof. Dr. B. Rzany, Sc. M Oberarzt	Frau L. Wölber	Herr H. Zielke

Einwilligungserklärung

Studie zur Sicherheit von injizierbaren Füllmaterialien in der ästhetischen Dermatologie (IFS –S).

Patient : _____ (Name, Vorname)

Geb. Datum : _____ Pat. Nr.

Ich bin durch den behandelnden Arzt oder durch einen Mitarbeiter der dEBM,

Herrn/Frau: _____ Tel: _____ über

- Ziel, Wesen und Bedeutung
- Ablauf
- Datenschutz
- Rücktrittsrecht
- Fotodokumentation und
- klinische Untersuchungen

der oben genannten Prüfung ausführlich und verständlich aufgeklärt worden. Mir wurde versichert, dass die während dieser Studie gewonnenen Daten nur in anonymisierter Form in der Division Of Evidence Based Medicine (dEBM) zur Auswertung gespeichert und ggf. nur anonymisiert an die Gesundheitsbehörden weitergegeben werden. Im Umgang mit den innerhalb der Studie gewonnenen Daten werden die geltenden Datenschutzbestimmungen beachtet.

Ich habe die Patienteninformation aufmerksam durchgelesen und verstanden. Ich hatte Gelegenheit, so lange Fragen zu stellen, bis ich alle Punkte verstanden hatte und ausreichend Zeit, meine Entscheidung über die Teilnahme an der Studie zu treffen.
Weitere Fragen habe ich nicht. Eine Kopie der schriftlichen Patienteninformation und dieser Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Durch meine Unterschrift erkläre ich mein Einverständnis zur Teilnahme an dieser Studie.

_____ _____
Datum/Unterschrift des Patienten Datum/Unterschrift des Vormundes

_____
Datum/Unterschrift des behandelnden Arztes

Charité

UNIVERSITÄTSKLINIKUM • MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT - UNIVERSITÄT ZU BERLIN

CHARITÉ-DERMATOLOGIE • D-10098 BERLIN

KLINIK FÜR DERMATOLOGIE, VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE
Direktor: Prof. Dr. W. Sterry

Klinik mit zertifiziertem Qualitätsmanagementsystem nach DIN EN ISO 9001:2000

DIVISION OF EVIDENCE BASED MEDICINE
LEITUNG: OA PROF. DR. B. RZANY SCM

TEL.: +49 - 30 - 450 518 283
FAX: +49 - 30 - 450 518 927
WEB : www.debm.de - www.derma-filler.de

Berlin, den

Sehr geehrter Herr «titel» «name»,

Mit wachsender Bedeutung der ästhetischen Dermatologie hat die Verwendung von injizierbaren Füllmaterialien in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Da diese nicht als Arzneimittel zugelassen werden müssen, sondern als Medizinprodukte definiert sind, existieren bisher nur wenige gute Studien zum Thema Sicherheit von Füllmaterialien. Aus Einzelfallberichten sind jedoch unerwünschte Wirkungen wie z.B. Granulome, Abszesse, andauernde Schmerzen oder Rötungen bekannt. Viele Anwender und potentielle Interessenten sind nicht zuletzt auch aufgrund der großen Zahl verfügbarer Präparate verunsichert, ob die Anwendungssicherheit bei allen Produkten gewährleistet sei.

Im Rahmen von zwei Doktorarbeiten führt nun unsere Arbeitsgruppe eine Studie zum Thema Sicherheit von injizierbaren Füllmaterialien (IFS-S) durch.

Ziel der Studie ist die Erfassung aller unerwünschten Wirkungen von injizierbaren Füllmaterialien in Berlin. Dabei wollen wir retrospektiv ab Januar 2000 und prospektiv bis voraussichtlich Ende 2003 Daten über Patienten, bei denen unerwünschte Ereignisse nach Behandlungen mit Füllern aufgetreten sind, erheben.

Erwartet werden Informationen zum Sicherheitsprofil der einzelnen resorbierbaren und nichtresorbierbaren Füllmaterialien.

Für unser Vorhaben, das in Kooperation mit der Ärztekammer Berlin erfolgt, benötigen wir Ihre Mitarbeit.
Dazu möchten wir Sie bitten, das beiliegende Antwortfax auszufüllen und an uns zurückzuschicken. Nach dem Rücksenden des Faxes werden Sie im Fall Ihrer Teilnahme von uns kontaktiert und erhalten detailliertere Informationen über den weiteren Ablauf der Studie. Für jeden Ihrer von uns erfassten Patienten erhalten Sie eine Aufwandsentschädigung von 25 Euro.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit,

Prof. Dr. B. Rzany, Sc. M Frau L. Wölber Herr H. Zielke

Anlage:

Antwortfax

HAUSANSCHRIFT: UNIVERSITÄTSKLINIKUM CHARITÉ - MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT - UNIVERSITÄT ZU BERLIN
Campus Charité-Mitte: Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin, Tel. +49 30 450 50
www.charite.de

I F S – Study Antwortfax

Absender:
Herr
«titel» «name»
«straße»
«plz» «ort»

An
Herrn Prof. Dr. B. Rzany Sc. M
Division of Evidence Based Medicine (dEBM)
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Campus Charite Mitte
Schumannstr. 20/21

D - 10117 Berlin

Fax-Nr.: (030) – 450 518 927

Behandlungen mit injizierbaren Füllmaterialen

☐ Ich führe *keine* Behandlungen mit injizierbaren Füllmaterialen durch.

☐ Ich führe seit _____ (Jahr) Behandlungen mit injizierbaren Füllmaterialen durch.

Nebenwirkungen auf injizierbare Füllmaterialien

Ich habe in dieser Zeit bei *meinen eigenen* Patienten:
☐ keine Nebenwirkungen, ☐ Nebenwirkungen auf Füllmaterialien beobachtet.

Ich habe bei *mir überwiesenen* Patienten:
☐ keine Nebenwirkungen, ☐ Nebenwirkungen auf Füllmaterialien beobachtet.

Zusammenarbeit

☐ Ich bin bereit, ☐ Ich bin *nicht* bereit, diese Fälle im Rahmen der IFS-Studie zur Verfügung zu stellen.

☐ Ich bin bereit, ☐ Ich bin *nicht* bereit, zukünftige Fälle von Nebenwirkungen auf Füllmaterialien zu melden.

☐ Bitte informieren Sie mich über die Projekt-Mailingliste

Meine E-Mail Adresse:

Zusammenfassung

Patienten IDs

IFS-S Fallnummer:

BfArM ID: **«Bfarm_Nummer»**

Erfassungsdatum:

Meldedatum BfArM:

Patienten Name

Melder

Behandler

Verwendete Füller

Fotos

Einverständniserklärung

☐ Ja / ☐ Nein

vom:

Honorar Melder

übergeben an Verwaltung am:

Fall Nr.:		Patienten Initialen:		Datum:	
		ID Meldender Arzt:		Interviewer:	

Patientendaten

Geschlecht	☐ m / ☐ w	Geb. Datum		Gewicht:		Größe:	

Sind sie ansonsten gesund oder liegen bei Ihnen andere Erkrankungen vor ?
Bitte beschränken Sie sich auf die letzten fünf Jahre vor dem Interview.

Erkrankung	Diagnosejahr

Leiden Sie unter

Asthma ?	☐ ja / ☐ nein	Diagnosejahr		Chron. Bronchitis ?	☐ ja / ☐ nein	Diagnosejahr	

Leiden Sie unter Allergien z. B. auf

Gräser	☐ ja / ☐ nein	Welche Beschwerden ? ☐ Rhinitis, ☐ Asthma, ☐ Ekzem, ☐ keine
Hausstaub	☐ ja / ☐ nein	Welche Beschwerden ? ☐ Rhinitis, ☐ Asthma, ☐ Ekzem, ☐ keine
Nickel	☐ ja / ☐ nein	Welche Beschwerden ? ☐ Rhinitis, ☐ Asthma, ☐ Ekzem, ☐ keine
andere Stoffe	☐ ja / ☐ nein	Welche Stoffe ? Welche Beschwerden ? ☐ Rhinitis, ☐ Asthma, ☐ Ekzem, ☐ keine

Neigen Sie zu übermäßiger Narbenbildung (Keloide) ?	☐ ja / ☐ nein
Hatten Sie in den letzten 6 Monaten vor dem Interview grippale Infekte ?	☐ ja / ☐ nein
Hatten Sie in den letzten 6 Monaten vor dem Interview entzündliche Hauterkrankungen (z.B. Abszesse) ?	☐ ja / ☐ nein
Wenn ja, welche ?	
Lagen bei Ihnen als Sie behandelt wurden im Gesichtsbereich andere entzündliche Hautkrankheiten vor ?	☐ keine, ☐ Rosazea, ☐ seborrhoisches Ekzem, ☐ andere :

Patientendaten

Rauchen Sie ?							
☐ Nichtraucher							
☐ ehemaliger Raucher	Nichtraucher seit						
	Wie lange geraucht						
	Anzahl pro Tag						
	Zigaretten		Zigarren		Pfeifen		Pack Years
☐ Raucher	Wie lange geraucht						
	Anzahl pro Tag						
	Zigaretten		Zigarren		Pfeifen		Pack Years
☐ unbekannt							

Fall Nr.:		Patienten Initialen:		Datum:	
		ID Meldender Arzt:		Interviewer:	

Patientendaten

Welche Medikamente haben Sie in den letzten 3 Monaten vor Beginn der Nebenwirkung länger als 1 Woche eingenommen ?

Medikament [1]	Einnahmeart [2]	Tägl. Dosis [3]	Häufigkeit [4]	Indikation [5]	Beginn	Ende

1 Bitte dokumentieren Sie den Handels- oder den/die Wirkstoffnamen.
2 Bitte verwenden sie folgende Codes für die Einnahmeart:

1 = oral	4 = i.m.	7 = inhalativ
2 = i.v.	5 = topisch	8 = transdermal
3 = s.c.	6 = rektal	9 = unbekannt

3 Bitte dokumentieren Sie die tägliche Dosis und die dazugehörige Einheit (z.B. 500 mg oder 60 IE). Für Bedarfsmedikamente oder bei nicht täglicher, aber regelmäßiger Einnahme/Anwendung dokumentieren Sie bitte die maximale Dosis, die am Einnahmetag verabreicht wird.
4 Bitte verwenden Sie folgende Codes für die Häufigkeit:

t = täglich	z = jeden 2. Tag	w = wöchentlich
m = monatlich	b.B. = bei Bedarf	a = andere Einnahmehäufigkeit (dann bitte spezifizieren)

5 Bitte dokumentieren mit einem Stichwort den Grund für die Einnahme des Medikamentes, (z.B. Bluthochdruck oder Kopfschmerzen). Im Falle von Kontrazeptiva dokumentieren Sie bitte „K“, bei Medikamenten, die rein prophylaktisch verabreicht werden (z.B. Vitamine oder Jod) dokumentieren Sie bitte „P“, bei Medikamenten, die zur Behandlung eines unerwünschten Ereignisses verordnet wurden, dokumentieren Sie bitte „UE“.

Hausanschrift: CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
KLINIK FÜR DERMATOLOGIE, VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE • DIVISION OF EVIDENCE BASED MEDICINE
Campus Charité-Mitte: Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin, Tel. +49 30 450 50 www.charite.de

Fall Nr.:		Patienten Initialen:		Datum:	
		ID Meldender Arzt:		Interviewer:	

Behandlungen

Lokalisation	li	re	Datum	Produkt	Technik				Anästhesie				
					Punkte	Tunnel	Unbek.	andere	keine	Gel	Spray	Leitung	andere
Stirn													
Glabella													
Krähenfüsse													
Wangen													
Nasolabialfalten													
Oberlippe													
Oberlippenrot													
Unterlippenrot													
Mundwinkel													
Kinn													

Adverse Events

Welche unerwünschten Wirkungen traten auf ?
Wann und wo traten die Nebenwirkungen auf ?
Welche Therapie wurde eingeleitet und wie ist das Ergebnis ?
Mit welcher Behandlung sehen Sie einen zeitlichen/ursächlichen Zusammenhang (Zeitpunkt, Produkte, Chargennummer) ?
Gibt es aus Ihrer Sicht eine Ursache für die aufgetretene Nebenwirkung ?

Fragebogen	**I**njectable **F**iller **S**afety – **S**tudy	**Version 22.04.2003**

Fall Nr.:		Patienten Initialen:		Datum:	
		ID Meldender Arzt:		Interviewer:	

Adverse Events

Lokalisation		Nebenwirkung, Intensität							Beginn	Dauer	Outcome
		Schmerz	Rötung/Entzündung	Schwellung	Knoten/Verhärtung	Juckreiz	Verfärbung	Abszess			
Stirn	links										
	rechts										
Glabella											
Krähenfüsse	links										
	rechts										
Wangen	links										
	rechts										
Nasolabialfalten	links										
	rechts										
Oberlippe	links										
	rechts										
Oberlippenrot	links										
	rechts										
Unterlippenrot	links										
	rechts										
Mundwinkel	links										
	rechts										
Kinn	links										
	rechts										
	links										
	rechts										
	links										
	rechts										

Outcome (am Tag des Interviews) 1=abgeheilt 2= abgeheilt mit Restzustand 3=gebessert 4=andauernd 5=verschlimmert
Intensität 1=leicht 2=mittel 3=schwer

Hausanschrift: CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
KLINIK FÜR DERMATOLOGIE, VENEROLOGIE UND ALLERGOLOGIE • **DIVISION OF EVIDENCE BASED MEDICINE**
Campus Charité-Mitte: Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin, Tel. +49 30 450 50 www.charite.de

Ek Versch.

27. JUNI 2003

Charité

UNIVERSITÄTSKLINIKUM · MEDIZINISCHE FAKULTÄT DER HUMBOLDT-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

CHARITÉ D-10098 BERLIN

CAMPUS CHARITÉ MITTE
Klinik für Dermatologie,
Venerologie und Allergologie
Direktor: Prof. Dr. med. W. Sterry

Klinik mit zertifiziertem Qualitätsmanagementsystem nach DIN EN ISO 9001:2000

DIVISION OF EVIDENCE BASED MEDICINE IN DERMATOLOGY (DEBM)
PROF. DR. B. RZANY SC.M.
Tel. +4930 450 518283/263
Fax +4930 450 518927
Email: berthold.rzany@charite.de
www.debm.de

Herrn
Prof. Dr. med. Ralf Uebelhack
Vorsitzender der Ethikkommission

Campus Charité Mitte

Berlin, 13.06.2003

Sehr geehrter, lieber Herr Uebelhack,

wie in meiner E-Mail angekündigt, wollte ich Sie noch einmal zum Vorgehen zu Injectable Filler Safety (IFS-Studie) um Ihren Rat bitten.

Diese Studie wird zur Zeit innerhalb zweier Doktorarbeiten durchgeführt. Sie ist eine epidemiologische Studie, die sich mit der Erfassung von unerwünschten Nebenwirkungen auf injizierbare Füllmaterialien befasst. Hierzu werden infrage kommende Patienten retrospektiv und prospektiv innerhalb einer Vierjahresfrist erfasst werden.

Als Anlage haben wir Ihnen das kurze Studienprotokoll, den Fragebogen sowie die Patienteninformation und die Einwilligungserklärung beigefügt. Obwohl es meines Wissens nach unüblich ist, würde ich gern für diese deskriptive epidemiologische Studie ein Votum von der Ethikkommission einholen. Dies auch als Schutz meinen Doktoranden gegenüber. Das Thema hat eine gewisse Brisanz, da mit den Füllmaterialien nicht un- erhebliche kommerzielle Interessen verknüpft sind und die Ergebnisse im negativen Fall auch juristisch geprüft werden könnten.

Bei Rückfragen stehe ich Ihnen gern auch telefonisch oder per E-Mail zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. med. B. Rzany Sc. M.

Kenntnisnahme und Einverstanden: 25.6.03

Vorsitzender der Ethikkommission der Charité

Anlagen