

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

DISSERTATION

Kutane unerwünschte Wirkungen von injiziertem
Hydroxyethylmethacrylat und Ethylmethacrylat in Hyaluronsäure
(Dermalive®)

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Mathias Roßner

aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Rzany
2. Prof. Dr. med. U. Wollina
3. Prof. Dr. Dr. B. Hoffmeister

Datum der Promotion: 29.01.2010

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
IFS	Injectable Filler Safety
EU	Europäische Union
MPG	Medizinprodukte-Gesetz
CE	Communauté Européenne
HEMA	Hydroxyethylmethacrylat
EMA	Ethylmethacrylat
PMMA	Polymethylmethacrylat
5-FU	5-Fluoruracil
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
HNO	Hals-Nasen-Ohr
DEBM	Division of Evidence Based Medicine
ANA	Antinukleäre Antikörper
CRF	Case Report Form
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
Stdabw.	Standardabweichung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
Inhaltsverzeichnis	4
1 Einleitung.....	8
1.1 Injizierbare Füllmaterialien – Grundlagen.....	10
1.1.1 Medizinprodukte	10
1.1.2 Einteilung injizierbarer Füllmaterialien	12
1.2 Dermalive®	14
1.2.1 Herstellung von Dermalive®.....	15
1.2.2 Untersuchungen zur Sicherheit von Dermalive® im Tiermodell.....	15
1.2.3 Methacrylate und ihre Verträglichkeit	16
1.2.4 Hyaluronsäure und ihre Verträglichkeit.....	16
1.2.5 Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von Dermalive®.....	17
1.2.6 Klinik der unerwünschten Wirkungen	17
1.2.7 Histopathologie der unerwünschten Reaktion	18
1.2.8 Therapieansätze unerwünschter Reaktionen auf Dermalive®.....	20
1.3 Fragestellung	22
2 Material und Methodik	23
2.1 Studiendesign	23
2.1.1 Studienaufbau	23
2.1.2 Studiendauer / Studienphasen	23
2.1.3 Studienpopulation.....	24
2.1.4 Falldefinition	24
2.1.4.1 Einschlusskriterien	24
2.1.4.2 Ausschlusskriterien	25
2.1.4.3 Kriterien zur Definition des verursachenden Füllmaterials	26
2.2 Genehmigung durch die Ethik-Kommission	26
2.3 Datenerfassung.....	27
2.3.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen und Patienten.....	27
2.3.2 Fallerfassung.....	28
2.3.4 Erfassungsbögen.....	30
2.3.4.1 Antwortfax	30
2.3.4.2 Meldefax	30

INHALTSVERZEICHNIS

2.3.4.3 Fragebogen.....	31
2.3.5 Dokumentation und Datenschutz.....	34
2.4 Webportal.....	34
2.5 Rückmeldung	35
2.5.1 Rückmeldung an die Ärzte.....	35
2.5.2 Rückmeldung an das BfArM.....	35
2.5.3 Rückmeldung an Medizinproduktehersteller.....	36
2.6 Statistische Analyse	36
2.6.1 Verwendete Software	36
2.6.2 Deskriptive Auswertung.....	36
2.7 Qualitätssicherungsmaßnahmen.....	37
2.8 Zeitlicher Ablauf der IFS-Studie	37
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Ergebnisse der Facharztkontaktierung.....	39
3.1.1 Berliner Raum.....	39
3.1.2 Extern	40
3.2 Pressemitteilung.....	40
3.3 Meldungen an BfArM und Medizinproduktehersteller.....	41
2.5.2 Rückmeldung an das BfArM.....	41
2.5.3 Rückmeldung an Medizinproduktehersteller.....	42
3.3 Patienten.....	42
3.3.1 Anzahl eingeschlossener Patienten.....	42
3.3.2 Aufnahmemodus und Fotodokumentation	42
3.3.3 Melder und Behandler	43
3.3.4 Kombinationspatienten	44
3.4 Weitere Datenanalyse.....	46
3.4.1 Alter und Geschlecht	46
3.4.2 Anzahl der Behandlungen	46
3.4.3 Anzahl der behandelten Areale und reagierenden Areale	46
3.4.4 Unerwünschte Wirkungen und Schweregrad.....	47
3.4.5 Zeitlicher Abstand zwischen Behandlung und erstmaligen Auftreten von unerwünschten Wirkungen.....	51
3.4.5.1 Zeitlicher Abstand zwischen erster Behandlung und Nebenwirkung.....	52
3.4.5.2 Zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und Nebenwirkung.....	54

INHALTSVERZEICHNIS

3.4.5.3 Zeitlicher Abstand nach Nebenwirkungsart.....	56
3.4.5.4 Zeitlicher Abstand nach Schweregrad	57
3.4.6 Dauer der unerwünschten Wirkungen	58
3.4.7 Bisherige Therapie und Outcome	60
3.4.8 Risikofaktoren.....	61
3.4.8.1 Vorerkrankung	62
3.4.8.2 Medikamenteneinnahme.....	63
3.4.8.3 Zigarettenkonsum und Schwangerschaft.....	64
4 Diskussion	66
4.1 Methoden	66
4.1.1 Studiendesign.....	66
4.1.2 Facharztkontaktierung	66
4.1.3 Datenerfassung	67
4.2 Ergebnisse	67
4.2.1 Facharztkontaktierung und Behandler.....	67
4.2.2 Kooperation mit BfArM und Medizinproduktehersteller.....	68
4.2.3 Pressemitteilung und Patientenmeldungen	69
4.2.4 Häufigkeit der Reaktionen	69
4.2.5 Behandelte und reagierende Areale.....	69
4.2.6 Unerwünschte Wirkungen und Schweregrad.....	70
4.2.7 Zeitliche Abstände und Dauer unerwünschter Wirkungen.....	73
4.2.8 Therapie und Verlauf.....	74
4.2.9 Risikofaktoren.....	75
4.2.9.1 Allergien.....	76
4.2.9.2 Andere Vorerkrankungen.....	77
4.2.9.3 Infektionen als mögliche Auslöser.....	77
4.2.9.4 Zigarettenkonsum und Schwangerschaft.....	78
5 Zusammenfassung	79
6 Literaturverzeichnis.....	81
7 Anhang	84
7.1 Pressemitteilung.....	84
8 Tabellenverzeichnis.....	86
9 Abbildungsverzeichnis	88
10 Danksagung	89

INHALTSVERZEICHNIS

11 Erklärung an Eides Statt.....	90
12 Lebenslauf.....	91

1 Einleitung

In unserer heutigen alternden Gesellschaft werden immer häufiger ärztliche und nichtärztliche Interventionen zur Erhaltung eines jünger wirkenden äußeren Erscheinungsbildes wahrgenommen. Der Grund für die zunehmende Akzeptanz bei mobilen und gesunden Menschen im mittleren und höherem Alter liegt in einer Diskrepanz zwischen einem jünger erlebten Lebensgefühl und dem gleichzeitig unvermeidlich alternden Körper.

Eine wichtige Rolle spielt hier die ästhetisch-chirurgische und nicht-chirurgische, chemische oder physikalische Behandlung des Gesichts. Die Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland stellte im Jahr 2005 anhand einer Mitgliederbefragung fest, dass in Deutschland rund 150.000 Schönheitsoperationen und zusätzlich rund 50.000 Faltenbehandlungen durchgeführt wurden. Diese verteilten sich auf 24.237 Behandlungen mit Botulinumtoxin und 20.985 Behandlungen mit injizierbaren Füllmaterialien¹.

Injizierbare Füllmaterialien haben gegenüber anderen Methoden den Vorteil, dass sie Substanzdefekte, die durch die abnehmende Menge an Fettgewebe und stützendem wasserspeichernden Bindegewebe sichtbar werden, ersetzen können. Besonders erfolgreich werden injizierbare Füllmaterialien bei tieferen Falten angewendet, wie bspw. bei den Nasolabialfalten (vom Nasenwinkel bis zum Mundwinkel) oder den Mentolabialfalten (vom Mundwinkel bis zum Kinn). Ebenso gut eignen sich Füllmaterialien zum Aufbau von Lippen oder Wangen. Die Behandlung ist ein minimal invasiver Eingriff, der im Gegensatz zu einem Hals-Gesichts-Lifting ein deutlich geringeres Risikoprofil aufweist und in einer ambulanten Behandlung durchführbar ist. Injizierbare Füllmaterialien sind nicht für alle Indikationen geeignet: So können durch die Augmentation Falten, die bereits fibrosiert sind, nicht vollständig entfernt werden, auch kann die intramuskuläre Applikation von Botulinumtoxin oder eine oberflächliche Laserbehandlung oder Peeling zur Behandlung von kleineren Falten der Injektion von Füllmaterialien überlegen sein². Im Gegensatz zu einem Lifting, dessen Ergebnis für mehrere Jahre zu einer Verbesserung des Erscheinungsbildes führt, ist die Dauerhaftigkeit des Ergebnisses bei der Behandlung mit resorbierbaren Füllmaterialien

EINLEITUNG

individuell und je nach Füllmaterial auf Monate bis zu einem Jahr begrenzt. Die Wirkung von verzögert- oder nicht-resorbierbaren Füllmaterialien hält dagegen länger an.

Aufgrund des relativ unkomplizierten Eingriffs, des sofortigen Ergebnisses und nicht zuletzt auch durch geschicktes Marketing erfreuen sich die injizierbaren Füllmaterialien einer zunehmenden Beliebtheit auf dem Markt. Auf dem europäischen Markt ist inzwischen eine Vielzahl von Präparaten verfügbar (Tabelle 1). Da diese Präparate keine Arzneimittel, sondern Medizinprodukte sind, bedürfen sie im Rahmen des Zertifizierungsprozesses in den allermeisten Fällen keiner klinisch kontrollierten Studien, die Aussagen zur Wirksamkeit und Sicherheit des Produktes erlauben würden. Die Auswahl eines injizierbaren Füllmaterials erfolgt daher vielfach nicht auf Evidenz basierten und gesicherten Erkenntnissen über Wirksamkeit und Sicherheit eines Materials, sondern häufig aufgrund der durch das Marketing vermittelten tatsächlichen und vermeintlichen Vorzüge, durch die das Anwendungsverhalten manipuliert und gesteuert werden kann. Dabei wird häufig vergessen, dass es bis heute kein ideales Füllmaterial gibt. Ein ideales Füllmaterial sollte nicht infektiös, nicht entzündlich, nicht allergen und nicht schmerzhaft sein und einen lang anhaltenden Effekt erzielen³.

Die Erfahrung des Behandelnden spielt wie bei jedem ästhetischen Verfahren auch bei den injizierbaren Füllmaterialien eine große Rolle. Da injizierbare Füllmaterialien keiner Anwendungsbeschränkung bezüglich einer bestimmten Berufsgruppe unterliegen, können auch Ärzte ohne Bezug zu ästhetisch-chirurgischen Verfahren und andere Heilberufler (wie Heilpraktiker) eine solche Behandlung durchführen.

Die Injectable-Filler-Safety-Study (IFS-Studie) ist ein seit 2003 bestehendes Register zu unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien. Ziel des Registers ist es, diese unerwünschten Wirkungen genauer zu charakterisieren und Risikoprofile für die einzelnen Präparate zu entwickeln.

Schwerpunkt in der vorliegenden Arbeit stellt die Charakterisierung der unerwünschten Wirkungen auf zur ästhetischen Korrektur injiziertem Dermalive®® (Hydroxyethylmethacrylat und Ethylmethacrylat in Hyaluronsäure) dar. Dermalive®® steht als injizierbares Füllmaterial seit 1998 zur Verfügung⁴, wurde allerdings 2007 in

EINLEITUNG

dieser Form vom Markt genommen. 2006 wurde der Inhaltstoff kurzzeitig auch unter einem anderen Namen angeboten.

1.1 Injizierbare Füllmaterialien – Grundlagen

1.1.1 Medizinprodukte

Injizierbare Füllmaterialien zählen nicht zu den Arzneimitteln, sondern gesetzesgemäß zu den Medizinprodukten. Dies ist durch die EU-Richtlinie 93/42/EWG und nachfolgend in Deutschland im Gesetz über Medizinprodukte geregelt (MPG):

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

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

zu dienen bestimmt sind und deren bestimmungsgemäße Hauptwirkung im oder am menschlichen Körper weder durch pharmakologisch oder immunologisch wirkende Mittel noch durch Metabolismus erreicht wird, deren Wirkungsweise aber durch solche Mittel unterstützt werden kann.“ (MPG §3 Begriffsbestimmungen, Abs. 1).

Zu Medizinprodukten gehören demnach z.B. Herzschrittmacher, chirurgische Nahtmaterialien, Infusionsbestecke, Dentalprodukte, Verbandstoffe oder eben injizierbare Füllmaterialien.

EINLEITUNG

Dem Vertrieb von Medizinprodukten muss eine CE-Kennzeichnung vorangegangen sein. Dieses beinhaltet die Erfüllung von sogenannten grundlegenden Anforderungen (93/42/EWG, Anhang 2), die den „Schutz von Patienten, Anwendern und Dritten“ gewährleisten und ein Konformitätsbewertungsverfahren, das die Übereinstimmung des Produktes mit den grundlegenden Anforderungen überprüft. Die grundlegenden Anforderungen beziehen sich auf Aufbau, Material, Herstellung, Verpackung und Vertrieb des Produktes.

Medizinprodukte werden abhängig von ihrem Risikopotential nach Kriterien wie z.B. Anwendungsdauer, Ort und Eigenschaften in vier Risikoklassen eingeteilt. Je nach Risikoklasse müssen unterschiedliche Konformitätsbewertungsverfahren durchgeführt werden. Injizierbare Füllmaterialien gehören als implantierbare invasive Materialien mit langer Verweildauer in die Klasse IIb (hohes Risiko) oder III (sehr hohes Risiko), wenn sie in einem bedeutenden Umfang resorbiert werden können.

Das Konformitätsbewertungsverfahren für injizierbare Füllmaterialien bezieht sogenannte Prüf- und Zertifizierungsstellen ein, die befähigt sind den Hersteller und seine Produkte anhand der grundlegenden Anforderungen an Medizinprodukte zu überprüfen und zu zertifizieren. Der Hersteller muss hierzu eine ausführliche technische Dokumentation erstellen und ein Qualitätssicherungssystem einrichten. Beides wird von der Zertifizierungsstelle überprüft und bewertet.

Eine klinische Prüfung der injizierbaren Füllmaterialien wird zwar verlangt, der Hersteller kann aber alternativ eine umfassende Literaturanalyse zu diesem Thema durchführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit seines Produktes nachzuweisen und die Zertifizierung zu erreichen. Der Hersteller kann dennoch 60 Tage nach Ablauf des Konformitätsverfahrens eine klinische Prüfung durchführen lassen. Zweck der klinischen Prüfung ist es, den Nachweis zu erbringen, dass die Leistungen des Produktes bei normalen Einsatzbedingungen den Leistungsdaten des Herstellers entsprechen und etwaige Nebenwirkungen zu ermitteln. Die klinische Prüfung sollte so durchgeführt werden, dass sie dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik entspricht und eine angemessene Zahl von Beobachtungen umfasst. Die allgemeine Erfahrung zeigt aber, dass es sich in der Regel um relativ kleine Stichproben handelt.

EINLEITUNG

1.1.2 Einteilung injizierbarer Füllmaterialien

Es wird grundsätzlich zwischen nicht-permanenten (Tabelle 1), semi-permanenten (Tabelle 2) und permanenten Füllmaterialien (Tabelle 3) unterschieden. Die verwendeten Materialien können resorbierbar, langsam resorbierbar oder nicht-resorbierbar sein. Je nach Zusammensetzung der einzelnen Bestandteile in einem Füllmaterial ergeben sich o.g. Eigenschaften.

Nicht-permanente Füllmaterialien können nach der Art ihrer resorbierbaren Bestandteile unterteilt werden. Es sind resorbierbare, d.h. vom Körper abbaubare Substanzen. Es handelt sich meistens um körpereigene Stoffe, die im Bindegewebe häufig vorkommen, wie z.B. Hyaluronsäure und Kollagen. Durch ihren temporären Effekt erzielen sie auch nur einen zeitlich begrenzten Augmentationseffekt. Auch wenn es heißt, dass bspw. Hyaluronsäure die Bildung von Kollagen anregen soll, reichen solche Synergieeffekte nicht aus, um einen dauerhaften Fülleffekt zu erzielen. Daher sind regelmäßige Behandlungen – meist zwei- bis dreimal im Jahr - notwendig. Einige Hersteller kreuzvernetzen bspw. Hyaluronsäure oder fügen andere resorbierbare Substanzen hinzu, damit der Abbauvorgang verzögert und die Zeit zwischen zwei Behandlungen verlängert werden kann.

Eine weitere Unterteilung der resorbierbaren Substanzen kann nach ihrer Herkunft erfolgen. Es wird zwischen xenologen (von einer anderen Spezies), homologen (von derselben Spezies) und autologen (von derselben Person) Substanzen unterschieden².

Material	Klasse	Herkunft	Handelsname (Auswahl)
Kollagen	xenolog	Rind	Resoplast, Zyderm, Zyplast
	xenolog	Schwein	Evolence, Fibrel, Permacol
	homolog	Mensch (fremd)	Cymetra, Dermalogen
	homolog	Mensch (Fibroblastenkultur)	CosmoDerm, CosmoPlast
	autolog	Mensch (eigen)	Autologen, Isologen
Hyaluronsäure	xenolog	Huhn	Hylaform
	xenolog	bakteriell	Belotero, AchHyal, Hyal 2000, Hylan SeS, Juvéderm, Matridur, Perlane, Restylane, Rofilan, Hylan Gel, Teosyal
Hyaluronsäure + Dextran	xenolog	bakteriell	Reviderm, Hylan Dex, Matridex

Tabelle 1 nicht-permanente injizierbare Füllmaterialien

EINLEITUNG

Zu den semi-permanenten Füllmaterialien gehören Polymilchsäure (NewFill/Sculptra) und Kalziumhydroxyapatit (Radiesse/Radiance FN). NewFill ist eine Zusammensetzung aus Poly-L-Milchsäure-Partikeln (40-63 µm), Carboxy-methyl-cellulose, Mannitol und Wasser. Radiesse besteht aus Calcium-Hydroxylapatit-Partikeln (25-45 µm), Carboxy-methyl-cellulose und einem wasserhaltigen Gel aus Glycerin. Beiden Produkten gemeinsam ist die Wirkweise: Die festen Partikel bleiben zunächst im Gewebe und stimulieren die Proliferation der Fibroblasten und anderer Zellen. Während die Partikel langsam resorbiert werden, werden diese durch Bindegewebe ersetzt. Daraus resultiert der Fülleffekt.

Material	Klasse	Herkunft	Handelsnamen
Poly-Milchsäure	synthetisch	synthetisch	Sculptra / NewFill
Kalzium-hydroxyapatit	synthetisch	synthetisch	Radiesse / Radiance FN

Tabelle 2 semipermanente injizierbare Füllmaterialien

Permanente Füllmaterialien sind Polymere, die auch nicht über längere Zeit vom Körper abgebaut werden können. Ihre Wirkungsweise ist ähnlich wie die der semi-permanenten Materialien: Neben der direkten Füllwirkung des Materials stimulieren die injizierten Mikropartikel die Fibroblastenproliferation in ihrer Umgebung und erreichen dadurch eine langfristige Bindegewebsvermehrung in diesem Bereich.

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

Tabelle 3 permanente injizierbare Füllmaterialien

Eine weitere Gruppe der permanenten Füllmaterialien enthalten sowohl resorbierbare als auch nicht-resorbierbare Anteile. Die unmittelbare Füllwirkung wird durch den resorbierbaren Anteil erreicht, wohingegen der dauerhafte Augmentationseffekt durch die Fibroblastenstimulierung durch Mikropartikel erzielt wird.

EINLEITUNG

Resorbierbares Material	Nicht-resorbierbares Material	Handelsname
Kollagen (Rind)	Polymethylmethacrylat	Artecoll / Artefill
Hyaluronsäure (bakteriell)	Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) und Ethylmethacrylat (EMA)	Dermalive, DermaDeep

Tabelle 4 permanente injizierbare Füllmaterialien mit resorbierbaren und nicht resorbierbaren Anteilen

1.2 Dermalive®

Dermalive® gehört zur Gruppe der permanenten Füllmaterialien und zeichnet sich durch einen resorbierbaren wie auch nicht-resorbierbaren Anteil aus. Nach Angaben der Firma handelt es sich um ein hypoallergenes injizierbares Füllmaterial, das seit 1998 in Europa vermarktet wird^{4, 5}. Bis zum Jahre 2006 wurden nach Lemperle schätzungsweise mehr als 170 000 Patienten mit dem Material behandelt⁶. Bei dem Präparat handelt es sich um eine durch bakterielle Fermentation synthetisch hergestellte, leicht kreuzvernetzte Hyaluronsäure (60%), die mit Acrylhydrogelen der Strukturweite 45 bis 65 µm (40%, je zu gleichen Teilen Hydroxyethylmethacrylat und Ethylmethacrylat) angereichert ist.

Die Hyaluronsäure wirkt aufgrund ihrer viskoelastischen Eigenschaften als gut zu injizierende Trägersubstanz der HEMA und EMA Partikel, die eine unterschiedliche Größe und eine irreguläre Form aufweisen. Die Substanz dieser Partikel ist weich und durch den Körper sehr schwer abzubauen. Im Gegensatz zu der Hyaluronsäure, die in einem relativ kurzen Zeitraum resorbiert wird, gibt die nicht-resorbierbare Komponente dem Füllmaterial einen langanhaltenden Effekt, der länger als zwölf Monate andauert⁶. Dieser soll durch den Aufbau eines Kollagenfasernetzes zwischen den Akrylat-Partikeln nach der Behandlung noch verstärkt werden⁴.

Dermalive® wird zur Korrektur von natürlichen oder erworbenen Volumendefekten sowie zur Faltenbehandlung eingesetzt. Das Zielgebiet liegt in der tiefen Dermis; in der Grenzregion zwischen Dermis und Hypodermis. Eine Injektion in die oberflächliche Dermis ist kontraindiziert, da es so leichter zu einer sichtbaren Überkorrektur und zu unerwünschten Wirkungen kommen kann. Ebenfalls kontraindiziert sind nach Angaben der Firma (Stand 2001, Bergeret-Galley) Injektionen in das Lippenrot, periorbitale Areale, quere Stirnfalten, vertikale periorale Falten und in Areale, in denen ein anderes Füllmaterial bereits Anwendung fand. Patienten mit Neigung zur Bildung von

EINLEITUNG

hypertrophen Narben, einer zurückliegenden Anamnese einer Autoimmun- oder anderen entzündlichen Erkrankungen, mit multiplen Allergien oder Unverträglichkeiten gegenüber Hyaluronsäure sollten nach Vorgaben des Herstellers Dermalive® meiden. Um die besten Ergebnisse zu erzielen, wird empfohlen die Behandlung zwei oder drei Mal im Abstand von mindestens drei Monaten zu wiederholen.⁴

1.2.1 Herstellung von Dermalive®

Die Akrylate in Dermalive® werden aus nicht verwendeten intraokulären Linsen gewonnen. Als erstes werden diese fragmentiert, um kleine Partikel zu gewinnen. Anschließend werden diese ausgesiebt um ein einheitliches Granulat von Partikeln der Größe von 45-65 µm zu erhalten. Nach einer intensiven Reinigung bleiben 5% des ursprünglichen Materials übrig.

Die Hyaluronsäure in Dermalive® wird durch bakterielle Fermentation des Typs *Streptococcus equi* gewonnen, die vorerst auf speziellen Agars isoliert werden. Anschließend werden sie in einem nährstoffreichen Medium angesiedelt und zur Vermehrung und Sekretion von Hyaluronsäure angeregt. Diese wird mit Hitze behandelt um die Bakterien abzutöten. Übrig gebliebene bakterielle Bestandteile werden durch Filtration beseitigt. Die Fasern der Hyaluronsäure werden gebündelt und mit den Akrylpartikeln vernetzt. Anschließend folgt die Abfüllung in Spritzen und eine abschließende Sterilisation im Autoklav⁴.

1.2.2 Untersuchungen zur Sicherheit von Dermalive® im Tiermodell

Die Substanzen, die bei Dermalive® verwendet werden, Hyaluronsäure und Methacrylate, wurden vom Hersteller auf die Verträglichkeit in Mäusen untersucht. Dermalive® wurde in die Haut von Mäusen implantiert. Nach drei Monaten schien das Material gut toleriert zu werden, nach fünf Monaten zeigte sich eine sehr moderate Entzündung⁷.

EINLEITUNG

1.2.3 Methacrylate und ihre Verträglichkeit

Methacrylate werden seit langem in der Augenchirurgie beispielweise als intraokulärer Linsenersatz verwendet und gelten als gut verträglich⁸, wobei dies ein Einsatzort mit wenig Immunpräsenz ist⁹. Akrylhydrogele werden wegen ihrer Elastizität und weichen Materialeigenschaften ebenfalls als Kontaktlinsen, Materialüberzug oder in Arbeitskleidung und Behältnissen für Arzneimittel eingesetzt^{8,10}.

Im Gegensatz zu runden Partikeln, die mit fibrösen Kapseln eingeschlossen werden, sollen Partikel mit irregulärer Oberfläche – wie die bei Dermalive® verwendeten Partikel – eher eine Entzündungsreaktion auslösen können¹¹, wobei die unterschiedliche Größe der Partikel eine Fremdkörperreaktion zusätzlich triggert¹². Lemperle et al. vermuten, dass es durch die irreguläre Oberfläche der HEMA und EMA Partikel in Dermalive® häufiger zu granulomatösen Reaktionen kommt als bei Partikeln mit glatter Oberfläche wie bei Artecoll (PMMA-Partikel)¹³.

In einem in vitro Experiment stellte Morhenn et al. dagegen fest, dass Partikel, die im Durchmesser größer als 40,2 µm sind, von keiner Zelle phagozytiert werden und keine TNF- α Produktion auslösen, welches ein wichtiger Faktor in der Makrophagen-gesteuerten Fremdkörperreaktion ist¹⁴.

Postuliert wird neben den Fremdkörperreaktionen auch eine allergische Reaktion. In einem Einzelfall wurde von einem positiven Patch-Test auf HEMA berichtet. Dies wurde als allergische Kontaktdermatitis auf Methacrylat-Monomere interpretiert^{15, 16}, wobei es auch Berichte von Patienten gibt, die granulomatöse Reaktionen, aber keine positive Reaktion auf den Patch-Test zeigen⁵.

1.2.4 Hyaluronsäure und ihre Verträglichkeit

Humane Hyaluronsäure ist ein lineares Polysaccharid aus sich wiederholenden Einheiten von N-Acetylglucosamin und Glukuronsäure mit einem Molekulargewicht von 4-5 kDa^{13, 17}. Hyaluronsäure hat die Fähigkeit in bindegewebigen interzellulären Zwischenräumen Wasser zu binden und dadurch Volumen zu erzeugen. Es kommt universell in vielen organischen Lebensformen vor und wird in der Medizin sehr oft und vielfältig eingesetzt. Die Gründe hierfür liegen in den günstigen viskoelastischen und pseudoplastischen Eigenschaften des Materials. Es ist außerdem in hochreiner Form

EINLEITUNG

biokompatibel und nicht toxisch. Hyaluronsäure wird bspw. in Form von Implantaten in der Gefäßchirurgie zur Vermeidung postoperativer Adhäsionen, als Zusatzstoff für die Synovialflüssigkeit bei Osteoarthritis oder als Gel zur Faltenbehandlung eingesetzt^{17, 18}.

Hyaluronsäure ist im allgemeinen sehr gut verträglich, da es sich um einen körpereigenen Baustein handelt¹⁷. Als Füllmaterial wird es häufig – wie bei Dermalive® – in einer modifizierten quervernetzten Form eingesetzt, sodass der Abbau im Gewebe herabgesetzt und eine längere Haltbarkeit besteht¹⁹. Im Gegensatz zur humanen Hyaluronsäure ist die Kettenlänge der bakteriell hergestellten Variante kürzer und das Molekül leichter. Die rheologischen Eigenschaften sind damit schlechter als diese tierischen Ursprungs, aber besser als von Kollagen.

Auch für Hyaluronsäure wurden Unverträglichkeitsreaktionen wie Entzündungen, Rötungen, Indurationen und Abszesse in der Literatur beschrieben^{20, 21}. Die Ursachen dieser Reaktionen liegen womöglich in bakteriellen oder tierischen Residuen von Eiweißen oder den zur Quervernetzung eingesetzten Chemikalien.

1.2.5 Häufigkeit unerwünschter Wirkungen von Dermalive®

Die Häufigkeit unerwünschter Wirkungen ist nicht gründlich erforscht. Es liegen Einzelfallberichte und einige Fallserien vor. Klinisch kontrollierte Studien finden sich nicht. Bergeret-Galley et al. postulieren aufbauend auf den Herstellerdaten nach drei Jahren Anwendung von Dermalive® eine Häufigkeit von 1,2 unerwünschter nicht akuter Wirkungen pro 1000 Behandlungen⁴. Lemperle et al. geben an, dass Granulome nach Herstellerangaben mit einer Häufigkeit von 1:450 auftreten, laut verschiedener Anwender liegt die Häufigkeit sogar bei 1:80⁶. Hinweise wie Lemperle et al. diese Zahlen berechnet haben finden sich in der Arbeit nicht.

1.2.6 Klinik der unerwünschten Wirkungen

Die in der Literatur beschriebenen unerwünschten Wirkungen von Dermalive® (Tabelle 5) können nach zeitlichem Auftreten und Art unterschieden werden. Grundsätzlich können akute, subakute und verzögerte Reaktionen hervorgerufen werden. Akute Reaktionen wie bspw. lokale Rötung, Schwellung und Schmerzen sind relativ häufig,

EINLEITUNG

treten bei allen injizierbaren Füllmaterialien in den ersten 72 Stunden auf und halten in der Regel nicht länger als zwei Wochen an. Verzögerte Reaktionen sind seltener, manifestieren sich in der Regel erst nach sechs bis zwölf Monaten. Die subakuten Reaktionen sind zeitlich und typisch nicht eindeutig von akuten und verzögerten Reaktionen abzugrenzen²².

	Vargas-Machuca et al., 2006	Bergeret-Galley et al., 2001	Angus et al., 2006	Thyssen et al., 2005	Sidwell et al., 2004	Lemperle et al., 2006	Requena et al., 2001	Waris et al., 2003 (1)	Wariset al., 2003 (2)	Wolfram et al., 2006
Anzahl der Patienten	1	1*	1	1	1	1	1	1	1	1
Akute Reaktionen										
transiente Rötung	x	x				x				
transiente Schwellung	x	x								
transienter Schmerz	x	x								
transiente Induration										
transienter Juckreiz										
transiente Einblutung										
subakute Reaktionen										
lokale Infektion/Abszess										
Rötung/Entzündung	x	x	x		x					x
Schwellung		x							x	
Schmerz										
Knoten/Verhärtungen						x				
Induration	x	x	x				x			
Juckreiz										
Verfärbung/Hyperpigmentierung									x	x
lokale Nekrose										
verzögerte Reaktionen										
chronische Rötung/Entzündung						x	x			
Granulombildung/Knoten	x	x	x	x	x	x	x	x		x
Ulzeration										

Tabelle 5 Literaturübersicht zu den unerwünschten Wirkungen, die auf Dermalive® auftreten können.

1.2.7 Histopathologie der unerwünschten Reaktion

Mikroskopische Untersuchungen von betroffenen Arealen zur Aufklärung der pathologischen Vorgänge haben bisher nur bei wenigen Patienten stattgefunden:

* 1 von 455 Dermalive-Patienten

EINLEITUNG

Zimmermann et al. untersuchten 2004 menschliche histologische Präparate von Dermalive® zu mehreren Zeitpunkten. Anfangs zeigte das normale histologische Bild polygonale, durchsichtige, irreguläre Partikel einer Größe von 20 µm bis 120 µm, die sich clusterförmig zwischen wenigen Makrophagen und minimal vorhandenem fibrösem Bindegewebe anlagerten. Die Hyaluronsäure wurde von Makrophagen umrundet und nach drei Monaten komplett resorbiert. Nach neun Monaten waren nur noch wenige kleine HEMA-Partikelcluster mit runden Ecken zu sehen, allerdings viele Makrophagen und lymphoide Zellcluster. Einige Riesenzellen enthielten große Mengen an Asteroidenkörper. Einige HEMA-Partikel schienen das umliegende Bindegewebe zu reizen und eine geringgradige Entzündung aufrecht zu erhalten. Nach dem klinischen Auftreten von Indurationen oder Knoten zeigten sich im histologischen Präparat ein Infiltrat aus epitheloiden Histiocyten, mehrkernigen Riesenzellen mit Asteroidenkörpern im Zytoplasma und einige Lymphozyten. Zwischen den Entzündungszellen fanden sich nach wie vor HEMA-Partikel²³.

Vargas-Machuca et al. untersuchten entzündetes periorales Gewebe ein Jahr nach Injektion durch Dermalive®. Die extrahierten Knoten bestanden aus einem dichten und diffusen entzündlichem Infiltrat, das die tieferen Schichten der Dermis und Teile der Subdermis erreichte. In der oberflächlichen Dermis zeigten sich neben dem entzündlichen Infiltrat intermittierend freie Räume. Bei höherer Auflösung waren clusterweise Fremdkörpergranulome zu sehen, die durchsichtige, irreguläre, polygonale Partikel unterschiedlicher Größe umrundeten. Diese Partikel hatten den Anschein von Glassplittern, die teilweise von mehrkernigen Riesenzellen phagozytiert wurden. Einige Areale zeigten Fibrose²⁴.

Lombardi et al. beschrieben klassische Fremdkörpergranulome, die kleine rosafarbene unterschiedlich große polygonale Partikel einschlossen. Diese lagen sehr kompakt beieinander, eingebettet in feine Kollagenfibrillen mit vielfältigem lymphozytären Infiltrat. Riesenzellen, von denen einige Asteroidenkörper enthielten, lagerten sich dazwischen zu Inseln zusammen²⁵.

Angus et al. zeigten ebenfalls Biopsien mit lympho-histozytären Infiltraten in der Dermis und Subkutis, Fremdkörpergranulome mit mehrkernigen Riesenzellen und Kalzifizierung und Fibrose in der Umgebung. Allergietests auf HEMA waren negativ⁵.

Christensen et al. fanden in ihren Biopsien neben Riesenzellen und Granulozyteninfiltraten viele Areale mit Nekrosen und Bakterien, die im engen Kontakt

EINLEITUNG

mit den HEMA-Fragmenten standen. Einige Fragmente, die nach drei Jahren klinisch Knoten hervorriefen, waren bereits kalzifiziert²².

1.2.8 Therapieansätze unerwünschter Reaktionen auf Dermalive®

Insgesamt fanden sich neun Arbeiten mit den in Tabelle 6 dargestellten Therapieansätzen. Zusammen wurden zehn Patienten behandelt.

	V.-Machuca et al., 2006	B.-Galley et al., 2001	Angus et al., 2006	Thyssen et al., 2005	Sidwell et al., 2004	Lemperle et al., 2006	Requena et al., 2001	Waris et al., 2003 (1)	Waris et al., 2003 (2)	Wolfram et al., 2006
Anzahl der Patienten	1	1*	1	1	1	1	1	1	1	1
Monotherapie										
topische Kortikosteroide	x 4									
orale Kortikosteroide										
Prednisolone 40mg 2 Monate	x 4									
intraläsionale Kortikosteroide	x 4			x 3						
Triamcinoloneacetonid			x 3,5			x ?				
Methyl-Prednisolon						x ?				
Bethamethason		x 3			x 2	x ?				
chirurgische Exzision								x ?	x 2	x 2
Antibiotika										
Cephalexin									x 4	
Kombination										
intraläsionale Kortikosteroide + systemische Kortikosteroide								x 4		
intraläsionale Kortikosteroide + 5-FU										
Triamcinoloneacetonid + 5-FU						x ?				
Bethamethason + 5-FU						x ?				
intraläsionale Kortikosteroide + Antibiotika										x 4

Tabelle 6 Therapieansätze und Outcome (1=abgeheilt, 2=abgeheilt mit Restzustand, 3=gebessert, 4=gleich bleibend, 5=verschlimmert)

Je nach Art und Auftreten der Nebenwirkung gibt es unterschiedliche Therapieansätze um diese zu behandeln. Eine Arbeit von Lemperle gibt Therapieempfehlungen zur Behandlung von unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien²⁶:

* 1 von 455 Dermalive-Patienten

EINLEITUNG

- Akute Reaktionen nach der Injektion wie Rötung, Schwellung, Juckreiz oder leichte Schmerzen können normal sein und sollten nach Lemperle nicht mehr als maximal zwei Wochen toleriert werden. Eine weiterhin persistierende Rötung kann mit intraläsionalen Kortikosteroiden gut behandelt werden.
- Knoten, die innerhalb der ersten vier Wochen als subakute Reaktion auftreten, sind gewöhnlich keine echten Fremdkörpergranulome, obwohl es sich auch hierbei um eine Fremdkörperreaktion handelt. Diese frühen Verhärtungen sprechen nach Lemperle schlecht auf Steroide an, es bleibt das Abwarten auf mögliche Resorptionsvorgänge oder die Exzision.
- Echte Fremdkörpergranulome sollen auch ohne Behandlung in der Regel nach Resorption des Fremdmaterials verschwinden. Nach Angaben von Lemperle gilt dieses auch im Falle von Dermalive®. Einige effektive Therapieschemata zur Behandlung von Fremdkörpergranulomen sind in Tabelle 7 zusammengetragen. Es sollte gleich zu Beginn der Behandlung mit relativ hohen Dosen injizierbarer Kortikosteroide (bspw. 40mg VolonA oder 80mg Methyl-Prednisolon) begonnen werden, da kleine Dosen zu einer Resistenzentwicklung führen und die Granulome immer wieder aufblühen. Die Steroidkristalle sollten innerhalb der Granulome deponiert werden um die bestmögliche Wirkung zu erzielen. Bei gutem Ansprechen sollte die Dosis nach vier Wochen reduziert, bei Nichtansprechen verdoppelt werden.
- Andere Medikamente wie 5-Fluoruracil, Bleomycin, Minocyclin, Isoretinoin, Allopurinol, Imuran, Aldara oder Tracrolimus-Creme können in Kombination mit injizierbaren Steroiden gegeben werden; die Wirksamkeit ist allerdings nur in Einzelfällen belegt. Durch eine Kombinationstherapie sollen die Dosierung der Steroide und mögliche Nebenwirkungen reduziert bzw. womöglich bessere Ansprechraten erzielt werden.
- Intraläsionale Kortikosteroide können bei einem Teil der Patienten zu einer Hautatrophie führen. In der Regel erholt sich die Haut innerhalb von sechs bis zwölf Monaten wieder, verbleibende Indurationen können bspw. mit Hyaluronsäure- und Kollagen-Injektionen behandelt werden.

Sollten konservative Therapiemaßnahmen nicht anschlagen kann auch die chirurgische Exzision erwogen werden²⁷.

EINLEITUNG

Produkt	Dosierung	Applikation
1. Triamcinolone (Kenalog/Volon A)	20-40 mg/ml	intralesional
2. Bethamethasone (Diprosone)	5-7 mg	intralesional
3. Methyl-Prednisolon (Depo-Medrol),	20-40 mg, unverdünnt	intralesional
4. Disprosone + 5-Fluorouracil + Lidocaine	jeweils zu 1/3 3,5 mg + 1,6ml + 1ml	intralesional
5. Kenalog + 5-Fluorouracil	10 mg/ml bzw. 50 mg/ml	intralesional

Tabelle 7 Strategien zur Behandlungen von Granulomen²⁶

1.3 Fragestellung

Aufbauend auf den Daten der IFS-Studie sollen bezüglich des Füllmaterials Dermalive® vor allem folgende Fragen diskutiert werden:

- Wie viele Patienten, die innerhalb der IFS-Studie erfasst wurden, berichteten über unerwünschte Wirkungen auf Dermalive®?
- Welche Unverträglichkeitsreaktionen traten in welchem Zeitrahmen mit welcher Intensität nach der Behandlung mit Dermalive® auf ?
- Lassen sich Gemeinsamkeiten der Patienten mit ähnlichen und unterschiedlichen Unverträglichkeitsreaktionen auf Dermalive® feststellen bzw. lassen sich Risikofaktoren eruieren?
- Welche Therapieansätze zur Behandlung von unerwünschten Wirkungen auf Dermalive® wurden durchgeführt und mit welchem Ergebnis wurden diese durchgeführt?

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign

2.1.1 Studienaufbau

Bei der IFS-Studie handelt es sich um ein Fallregister zur Erfassung kutaner Nebenwirkungen von Füllmaterialien bei Patienten aus dem Berliner, dem deutschsprachigen und dem gesamten EU-Raum. Die Erfassung der Patienten kann prospektiv (Reaktion trat innerhalb des Erfassungszeitraums auf) und retrospektiv (Reaktion trat vor dem Erfassungszeitraum auf bzw. wurde verspätet gemeldet) erfolgen.

Grundsätzlich lässt sich die IFS-Studie in zwei Teile aufgliedern, einen populationsbezogenen Teil, der auf den Berliner Raum begrenzt ist, und einen nicht-populationsbezogenen Teil.

Im populationsbezogenen Teil wurden Patienten mit kutanen unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien im Berliner Raum erfasst. Dazu wurde versucht möglichst viele Ärzte, die direkt oder indirekt mit diesen Patienten beschäftigt waren, zu kontaktieren und erfasste Nebenwirkungsfälle möglichst vollständig zu dokumentieren.

Im nicht populationsbezogene Teil wurden außerdem Patienten mit unerwünschten Wirkungen auch außerhalb von Berlin in die Studie eingeschlossen, um die Fallzahlen zu erhöhen. Diese Patienten wurden unter anderem durch die Mitarbeit einer dermatologischen Praxis in München (Frau Dr. Luitgard Wiest) und eine verstärkte Öffentlichkeitsarbeit rekrutiert.

2.1.2 Studiendauer / Studienphasen

Die IFS-Studie besteht aus zwei Phasen. Beginn der Phase 1 war der 01.04.2003. Die Studienphase wurde von Herrn Hendrik Zielke und Frau Linn Woelber im Rahmen ihrer Dissertationen ausgewertet. Phase 2 reichte vom 01.07.2005 bis zum 30.09.2007. In

MATERIAL UND METHODIK

dieser Dissertation wurden für die Auswertung der patientenbezogenen Daten die Daten der Phase 1 und 2 zusammengefasst. Die Auswertung der Daten zur Fallrekrutierung beziehen sich primär auf Phase 2.

Unerwünschte Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien wurden zwischen dem 01.01.1999 und dem 30.09.2007 dokumentiert. Ein Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde somit retrospektiv erfasst. Der Gesamtzeitraum der Datenerfassung beträgt somit acht Jahre und zehn Monate.

2.1.3 Studienpopulation

Da aufgrund fehlender Herstellerangaben keine populationsbezogenen Aussagen gemacht werden können, werden die im Studiendesign festgelegten Populationen der Berliner Patienten und externen Patienten nicht getrennt aufgeführt.

2.1.4 Falldefinition

Ein Fall definiert sich als Patient mit einer oder mehreren Unverträglichkeitsreaktionen, die in einem zeitlichen Zusammenhang zu der Behandlung mit einem Füllmaterial stehen. Die Implantation muss der Hautreaktion vorangehen. Es gelten die folgenden Kriterien:

2.1.4.1 Einschlusskriterien

Für die Erfassung eines Patienten in der Studie ist eine unterschriebene Einwilligungserklärung zwingende Voraussetzung.

Erfasst werden Patienten, die eine Behandlung mit Füllmaterialien erhalten haben und bei denen es im Bereich des behandelten Areals zu einer oder mehrerer der folgenden unerwünschten Wirkungen gekommen ist:

MATERIAL UND METHODIK

- Farbänderungen, Hyperpigmentierung, andere Verfärbung, die länger als zwei Wochen anhält
- persistierende Erytheme
- nicht entzündliche länger als 4 Wochen persistierende Verhärtung
- entzündliche Verhärtungen
- Ulzerationen
- Abszessbildungen
- lokale Nekrosen
- oder andere schwere Unverträglichkeitsreaktionen

Die aufgelisteten einzelnen unerwünschten Wirkungen ergeben sich aus denen, die in Kapitel 1.2.5 beschrieben sind. Diese beziehen sich auf Charakteristika, die in der Literatur von einzelnen Seiten angegeben wurden. Die zeitlichen Einschränkungen wurden ebenfalls in diesem Kapitel beschrieben. Sofortreaktionen wie lokale Rötung, Schwellung und Schmerzen entwickeln sich bei fast jeder Injektion meistens innerhalb der ersten 72 Stunden und sollten nicht länger als zwei Wochen anhalten. Subakute Reaktionen können eine ähnliche Symptomatik zeigen, zeichnen sich aber durch längere Persistenz oder durch erstmaliges Auftreten nach Wochen oder Monaten nach Injektion aus. Sie sind deshalb von den akuten Reaktionen abzugrenzen. Da subakute und verzögerte Reaktionen für den Patienten deutlich beeinträchtigender als die vergänglichen akuten Reaktionen sind, werden in der IFS-Studie nur subakute und verzögerte Reaktionen dokumentiert.

2.1.4.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien ergeben sich aus den Einschlusskriterien, wonach keine Patienten mit akuten Reaktionen eingeschlossen werden: Nicht aufgenommen werden Patienten mit auf zwei Wochen zeitlich begrenzten Schwellungen, Rötungen, Juckreiz, Verfärbungen oder Schmerzen im Bereich des Injektionsareals.

Patienten mit nichtentzündlichen Depots nach Injektion ohne Begleitreaktion, z.B. strangförmiges Depot innerhalb von 14 Tagen nach zu oberflächlicher Injektion, werden ebenfalls nicht eingeschlossen, da hier eindeutig Behandlungsfehler vorliegen.

MATERIAL UND METHODIK

Ebenso werden Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf andere ästhetisch-dermatologische Eingriffe, wie Botulinumtoxin A, Laser, Peeling u.a., ausgeschlossen.

2.1.4.3 Kriterien zur Definition des verursachenden Füllmaterials

Bei Patienten, die in einem von unerwünschten Wirkungen betroffenen Areal mit verschiedenen Füllmaterialien behandelt wurden, wurde im Rahmen der IFS-Studie versucht, das verursachende Füllmaterial zu definieren. Dabei galten die folgenden Kriterien:

Betroffene Patienten, die mit verschiedenen Füllmaterialien im selben Areal behandelt wurden, gelten als Kombinationspatienten, auch wenn das verursachende Füllmaterial mit hoher Wahrscheinlichkeit zu bestimmen ist und sind von der gemeinsamen Auswertung mit Patienten, die dasselbe Füllmaterial einmal oder mehrfach in dasselbe Areal injiziert bekommen haben, ausgeschlossen.

Wurde ein Patient im betroffenen Areal mit einem resorbierbaren Füllmaterial und einem weiteren Füllmaterial behandelt und lag die Behandlung mehr als zwei Jahre vor der Injektion des zweiten Materials, so wurde davon ausgegangen, dass das zweite als wahrscheinlicher Auslöser angesehen werden kann, da das resorbierbare Material nach heutigem Wissensstand bereits abgebaut sein sollte.

Patienten, die mit unterschiedlichen Füllmaterialien in voneinander unabhängigen Arealen behandelt wurden, gelten nicht als Kombinationspatienten. Solche Patienten werden dem Material zugeordnet, auf welches sich Nebenwirkungen zeigen. Zeigen Patienten mit unterschiedlichen Füllmaterialien in unabhängigen Arealen auf beide Materialien Reaktionen, so werden diese getrennt gewertet.

2.2 Genehmigung durch die Ethik-Kommission

Die IFS-Studie Phase 2 wurde am 15.11.2005 formlos durch die Ethik-Kommission der Charité genehmigt. Am 15.02.2006 wurde das Amendment Nr. 1 zur Ausweitung der untersuchten IFS-Studienpopulation vom Berliner Großraum auf den deutschsprachigen Raum (inklusive Österreich und der Schweiz) genehmigt. Das Amendment Nr. 2 zur Ausweitung des Erfassungsraumes vom zunächst deutschsprachigen Raum (inkl.

MATERIAL UND METHODIK

Österreich und Schweiz) auf die EU wurde am 16.04.2007 von der Ethik-Kommission genehmigt.

Eine Pressemitteilung, die Informationen über die IFS-Studie und eine Aufforderung an betroffene Patienten zur Anzeige der Nebenwirkungen enthielt, wurde von der Ethik-Kommission am 08.02.2006 genehmigt.

2.3 Datenerfassung

2.3.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen und Patienten

Mit einer von der Berliner Ärztekammer stammenden Adressenliste wurden die in Frage kommenden Kollegen (Dermatologen, plastische Chirurgen, MKG-Chirurgen, HNO-Ärzte) identifiziert. Im Juli 2005 wurden sie zum ersten Mal angeschrieben und über die Ziele und den Ablauf der Studie informiert. Nach den Überlegungen des Studienteams behandelten diese Facharztgruppen am ehesten selber mit Füllmaterialien oder therapierten deren unerwünschte Wirkungen.

Die Kollegen wurden gebeten, mittels eines beigelegten Antwortfaxes Auskunft über die Verwendung von Füllmaterialien, Auftreten von unerwünschten Wirkungen bei selbst-behandelten oder fremd-behandelten Patienten und Bereitschaft zur Studienmitarbeit bzw. Meldung bekannter oder zukünftiger Fälle zu geben.

Alle eingehenden Faxe wurden archiviert und doppelt in jeweiligen Excel-Listen dokumentiert.

Eine erneute schriftliche Kontaktierung der Kollegen, die nicht geantwortet haben, erfolgte nach Ablauf von zwei Monaten im September 05, dann im September 06, im Dezember 06 und September 07.

Interessierten Kollegen wurden die folgenden Unterlagen per Post zugeschickt und darauf hingewiesen, dass diese auch auf der Studien-eigenen Internetseite verfügbar sind: Patienteninformation, Einwilligungserklärung (in doppelter Ausführung) und Meldefax. Die Kollegen wurden gebeten neuauftretende Unverträglichkeitsreaktionen dem IFS-Studienzentrum mittels des Meldefaxes zu melden, wenn der Patient damit

MATERIAL UND METHODIK

einverstanden war. Natürlich war dies auch auf andere Weise möglich, z.B. per Telefon, E-Mail oder durch entsprechende Formulare der Internetpräsenz der Studie.

Weiterhin wurden sie regelmäßig mit einem Brief kontaktiert, um sicher zu gehen, dass so viele Patienten wie möglich erfasst werden: Anschreiben an die an der IFS-Studie teilnehmenden Ärzte erfolgten im September 05, November 05, März 06, September 06, Dezember 06 und September 07.

Im März 2007 wurden zusätzlich öffentliche Kliniken in Berlin mit den Fachrichtungen Dermatologie, plastische Chirurgie, HNO und MKG-Chirurgie und private Kliniken, die sich noch nicht in der Auflistung durch die Ärztekammer befanden, nach eigener Recherche ausfindig gemacht, über die IFS-Studie informiert und um Mitarbeit gebeten.

Neben der Kontaktierung von Ärzten wurde aufgrund der Tatsache, dass sich zunehmend mehr Patienten direkt bei uns meldeten, im Februar 06 eine auf den Berliner Raum beschränkte Pressemitteilung herausgegeben, die sich direkt an betroffene Patienten wandte.

2.3.2 Fallerfassung

Wurde eine unerwünschte Wirkung auf ein Füllmaterial per Meldefax oder auf andere Weise von einem meldenden Arzt oder Patienten bekannt, wurde der jeweilige Arzt oder Patient von uns telefonisch kontaktiert, um zu klären, ob der gemeldete Fall den Einschlusskriterien nach Kapitel 2.1.4.1 bzw. 2.1.4.2 genügt und nach welchem Modus die Erfassung erfolgen sollte.

Wenn immer möglich, wurde die Fallerfassung durch das persönliche Gespräch mit dem Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens durchgeführt. Voraussetzung für dieses Gespräch war das Vorliegen einer schriftlichen Einwilligungserklärung. Folgende Erfassungsmodalitäten zur Fallerfassung waren möglich:

- Fallerfassung mittels telefonischen Interviews des Patienten durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienzentrums

MATERIAL UND METHODIK

- Fallerfassung mittels direkten Interviews während eines Patientenbesuches im IFS-Studienzentrum
- Fallerfassung durch den meldenden Arzt während eines Patientenbesuches in der jeweiligen Praxis/Klinik

In den Fällen, in denen es nicht möglich war mit dem Patienten ein persönliches Interview zu führen oder die Patienten einem Interview nicht zustimmten, erfolgte – wenn möglich - eine anonymisierte Erfassung der aufgetretenen unerwünschten Wirkungen aus der Aktenlage des behandelten Arztes.

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

Die Erfassung der Münchener Patienten erfolgte nach dem gleichen Schema während eines Wochenendbesuches im August 2007 in München aus dem Patientenbestand einer großen Münchner dermatologischen Praxis. Es wurden alle Patienten mit bekannten Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien, die nicht durch die Phase 1 der IFS-Studie erfasst wurden, ermittelt. Einige der Patienten wurden zu diesem Termin eingeladen und innerhalb eines persönlichen Interviews aufgenommen, andere wurden per Aktenlage dokumentiert.

Für jeden vollständig erfassten Fall in der IFS-Datenbank erhielt der meldende Arzt eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 25 €

2.3.3 Definition zur Lokalisation von Arealen

Als Areal wird ein bestimmter Bereich des Gesichts bezeichnet, das mit einem injizierbaren Füllmaterial behandelt wurde. Innerhalb der IFS-Studie wurde das Gesicht in 13 Areale unterteilt. Dabei werden Stirn, Glabella, Oberlippe, Unterlippe und Kinn als ein Areal gezählt. Krähenfüße, Wangen, Nasolabialfalten und Mundwinkel werden nach rechts und links unterschieden.

MATERIAL UND METHODIK

2.3.4 Erfassungsbögen

Zur Fallerfassung standen folgende Formulare zur Verfügung.

2.3.4.1 Antwortfax

Das Antwortfax wurde mit den ersten Anschreiben und mit den Anschreiben an nicht-antwortende Ärzte versandt und setzte sich aus folgenden Formularfeldern zum Ankreuzen zusammen:

- Name, Adresse, Telefonnummer des Arztes
- Teilnahme an der IFS-Studie
 - Behandlung von Patienten in den letzten zwei Jahren mit Nebenwirkungen auf Füllmaterialien und Bereitschaft diese im Rahmen der IFS-Studie zu melden (ja/nein)
 - Bereitschaft zukünftig Patienten mit Nebenwirkungen auf Füllmaterialien im Rahmen der IFS-Studie zu melden (ja/nein)
- Keine Teilnahme an der IFS-Studie
 - da keine Behandlung mit Füllmaterialien durchgeführt wird.
 - da keine Patienten mit Nebenwirkungen auf Füllmaterialien in den letzten zwei Jahren behandelt wurden.
 - da keine Meldebereitschaft besteht.
- E-Mail Adresse der Kollegen zu Informationszwecken/Mailinglist

2.3.4.2 Meldefax

Das Meldefax diente neben der Meldung über das Online-Formular auf der Internetpräsenz der Studie als eine weitere formale Meldemöglichkeit von Patienten. Das Meldefax wurde mit den Anschreiben an die Ärzte verschickt, die sich laut Antwortfax bereit erklärt haben, Patienten mit Nebenwirkungen auf Füllmaterialien zu melden. Es enthielt folgende Formularfelder:

MATERIAL UND METHODIK

- Initialen des Patienten und Geburtsjahr
- Name, Titel, Anschrift, Telefonnummer und E-Mail-Adresse des Arztes
- Art der gewünschten Patientenaufnahme
 - persönlich
 - telefonisch
 - nach Aktenlage
 - durch Mitarbeiter des IFS-Teams
 - durch den Melder selbst
- die Patienteninformation wurde dem Patienten übergeben und erläutert (ja/nein)
- die Einwilligungserklärung wurde vom Patienten unterschrieben (ja/nein)
- Kontoverbindung des meldenden Arztes (25 Euro Aufwandsentschädigung)

2.3.4.3 Fragebogen

Der Fragebogen enthielt folgende Felder:

- Fallnummer und Patienteninitialen
- Interview-Datum und Interviewerinitialen
- Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe
- Art der Fallaufnahme
 - telefonisches Patienten-Interview
 - persönliches Patienten-Interview
 - anhand der Aktenlage
 - durch Melder selbst
- Melder
 - Dermatologe
 - HNO
 - MKG Chirurg
 - Plastischer Chirurg
 - Sonstige:
- Fotos
 - Fremdphoto (vorhanden/nicht vorhanden): Datum 1, Datum 2

MATERIAL UND METHODIK

- Durch dEBM (vorhanden/nicht vorhanden): Datum 1, Datum 2
- Erkrankungen
 - Allergische Erkrankungen (ja/nein), (z.B. Allergische Rhinitis, Allergisches Asthma bronchiale, Allergie auf Medikamente, Kontaktekzem, Atopische Dermatitis, sonstige): Diagnose bzw. Allergen, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Autoimmunerkrankungen (ja/nein), (z.B. undifferenzierte Kollagenose, systemischer Lupus erythematodes, Sklerodermie, positiver ANA-Titer, Vaskulitis, Thyreoiditis, sonstige): Diagnose, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Chronische Hauterkrankungen (ja/nein), (z.B. Akne, Rosazea, Psoriasis, Seborrhoisches Ekzem, übermäßige Narbenbildung, sonstige): Diagnose, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Schilddrüsenerkrankungen (ja/nein): Diagnose, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Krebserkrankungen (ja/nein): Diagnose, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Sonstige Erkrankungen (ja/nein): Diagnose, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
- Therapien
 - Immunsuppressive Therapie (ja/nein), (z.B. Steroide): Wirkstoff, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Blutverdünnende Therapie (ja/nein), (z.B. ASS): Wirkstoff, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Antiallergische Therapie (ja/nein), (z.B. Steroide, Antihistaminika): Wirkstoff, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Sonstige medikamentöse Therapie (ja/nein): Wirkstoff, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Vitamine/Mineralstoffe (ja/nein): Wirkstoff/Präparat, Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - Impfungen (ja/nein): Impfungsart, Datum
- Schwangerschaft
 - Schwangerschaft (ja/nein)
 - Anzahl

MATERIAL UND METHODIK

- Schwangerschaft zum Zeitpunkt der ursächlichen Injektion (ja/nein)
- Schwangerschaft beim Auftreten der unerwünschten Wirkung (ja/nein)
- Raucherstatus
 - Nichtraucher
 - Ehemaliger Raucher, Datum des Anfangs der Nichtraucherzeit, Zigaretten pro Tag
 - Raucher, Datum des Beginns, Zigaretten pro Tag
 - Unbekannt
- Andere ästhetische Verfahren (ja/nein), (z.B. Laser, Peeling, chirurgische Verfahren, Botulinumtoxin): Verfahren, Datum, Grund
- Behandlungen mit Füllmaterialien
 - Anzahl der Behandlungen mit Füllmaterialien insgesamt
 - 1.-4. Behandlung:
 - Ort (Klinik, Institut, Praxis)
 - Fachrichtung
 - Lokalisation (Stirn, Glabella, Krähenfüße (links,rechts), Wange (links, rechts), Nasolabialfalte (links/rechts), Oberlippe, Unterlippe, Mundwinkel (links, rechts), Kinn, andere Lokalisationen (links, rechts, mitte))
 - Präparat (z.B. Dermalive®)
- Nebenwirkungen
 - Lokalisation
 - Nebenwirkung (Schmerz, Rötung/Entzündung, Schwellung, Knoten/Verhärtung, Juckreiz, Verfärbung, Abszess, andere Nebenwirkungen)
 - Intensität (leicht, mittel, schwer)
 - Beginn, Ende, andauernd (ja/nein)
 - klinischer Verlauf (abgeheilt, abgeheilt mit Restzustand, gebessert, gleich bleibend, verschlimmert)
 - Therapie der Nebenwirkung(en) (z.B. injizierbare Steroide, 5-FU, Allopurinol)
- Sonstiges
 - Notizen

MATERIAL UND METHODIK

- Frage nach zeitlichen/ursächlichen Zusammenhang zu einer bestimmten Behandlung (aus Sicht des Patienten)
- Frage nach einer Ursache oder Auslöser für die aufgetretene unerwünschte Wirkung (aus Sicht des Patienten)
- Chargennummer des Produktes (falls vorhanden)
- Name, Datum und Unterschrift des Interviewers

2.3.5 Dokumentation und Datenschutz

Alle eingegangenen Antwortfaxe wurden in Kurzform in einer Excel-Tabelle und parallel ausführlicher in einer Access-Datenbank dokumentiert. Fallmeldungen wurden in einer weiteren Excel-Liste mit Fallnummer und Kurzinformationen zu Kontaktdaten, Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Quelle der Meldung und Status festgehalten. Das Deckblatt mit Informationen zur Identifizierung und die ausgefüllten anonymisierten Case Report Forms (CRF) wurden getrennt verschlossen aufbewahrt und können nur über die Fallnummer verknüpft werden. Die ursprünglichen Source Data wurden von einem unabhängigen Mitarbeiter in ein weiteres identisches CRF sauber übertragen; die Korrektheit des Übertrags wurde von dritter Seite überprüft.

Alle Daten aus dem CRF wurden in eine gesicherte, zugangsbeschränkte Datenbank im Access-Format eingepflegt. Diese können ebenfalls nur über die Fallnummer mit der externen Excel-Tabelle und dem Deckblatt verknüpft werden. Es handelt sich damit um ein pseudoanonymisiertes Verfahren. Es wurde eine Doppeleingabe der Daten aus dem CRF durchgeführt.

Die Speicherung der digitalen Bilder erfolgt anonymisiert.

2.4 Webportal

Das IFS-Studienportal dient als Informationszentrale für alle meldenden Ärzte, Patienten und Dritten. Folgende Aufgaben konnte das Webportal übernehmen:

- Informationen zur IFS-Studie und zu injizierbaren Füllmaterialien im Allgemeinen
- Informationen zum Verlauf der IFS-Studie

MATERIAL UND METHODIK

- Einfache Kontaktaufnahme oder Fallmeldung durch betroffene Patienten oder des behandelnden Arztes per Formular zum Ausdrucken oder per Online-Formular.

Folgende Formulare zum Ausdrucken befanden sich auf der Internetseite:

- Antwortfax
- Meldefax
- Patienteninformation und Einwilligung

Folgende Online-Formulare fanden sich auf der Internetseite:

- Fallmeldung
- Bilderupload
- Kontaktformular

2.5 Rückmeldung

2.5.1 Rückmeldung an die Ärzte

Informationen zu den gemeldeten, erfassten und beurteilten Fällen wurden in den regelmäßigen Anschreiben sowie auf dem Internetportal erläutert. Vorläufige Ergebnisse, Veröffentlichungen und Veranstaltungen wurden nur auf dem Internetportal (www.derma-filler.de) dargestellt und regelmäßig erneuert.

2.5.2 Rückmeldung an das BfArM

Über das bestehende Formblatt für die Meldung von Vorkommnissen durch sonstige Inverkehrbringer sowie Betreiber und Anwender nach §3 Abs. 2 und 4 der Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung wurden Fälle mit Reaktionen auf Dermalive® anonymisiert an das BfArM weitergemeldet.

MATERIAL UND METHODIK

2.5.3 Rückmeldung an Medizinproduktehersteller

Ein Teil der Fälle wurde anhand eines Incident declaration form direkt der Herstellerfirma von Dermalive®, Dermatech, gemeldet.

2.6 Statistische Analyse

2.6.1 Verwendete Software

Für die Auswertung der Daten wurde die SPSS® verwendet.

2.6.2 Deskriptive Auswertung

Für die statistische Auswertung wurden die Patienten, die unterschiedliche Füllmaterialien in das gleiche Areal injiziert bekommen haben, getrennt von jenen ausgewertet, die eine oder mehrere Behandlungen von Dermalive® im selben Areal hatten. (siehe 2.1.4.3) Bei einigen Auswertungen erfolgte ein Vergleich zum Gesamtkollektiv.

Die Auswertung berücksichtigt die Daten zur Antwortrate, Fallerfassung und –meldung, allgemeine Patientengrößen, Behandlung, Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme, Nebenwirkungen, Chronologie, klinischer Verlauf und Therapie. Die unerwünschten Wirkungen werden nach Patient bzw. behandelten Arealen ausgewertet.

Die Auswertung der Daten erfolgt deskriptiv. Zur Beschreibung der Ergebnisse dienen absolute wie relative Häufigkeiten und Lokalisations- und Dispersionsmaße (z.B. Mittelwert, Median und Standardabweichung).

2.7 Qualitätssicherungsmaßnahmen

Der Patientenfragebogen der Phase 1 der IFS-Studie wurde an bekannten Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen durch zwei Interviewer überprüft und für die Phase 2 der IFS-Studie überarbeitet.

Das ausgefüllte Source Data CRF wurde von einem unabhängigen Mitarbeiter in ein weiteres identisches CRF übertragen; die Korrektheit des Übertrags wurde von dritter Seite überprüft.

Die Daten aus dem CRF wurden doppelt eingegeben. Die erste Eingabe erfolgte durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienteams, der nicht mit dem Patienten im Kontakt stand, die zweite Eingabe wurde durch eine dritte unabhängige Person durchgeführt.

Soweit möglich wurde von jedem Patienten eine fotografische Dokumentation der unerwünschten Wirkungen angelegt. Falls vorhanden, wurden Ultraschallbilder und Histologiebefunde eingescannt und in digitaler Form gespeichert.

2.8 Zeitlicher Ablauf der IFS-Studie

Juni bis August 05

- Sammeln von Hintergrundinformationen zu den unterschiedlichen injizierbaren Füllmaterialien bzw. den einzelnen Präparaten.
- Erstellen eines informativen Anschreibens an die in Frage kommenden Ärzteguppen; darin Aufforderung zur Beteiligung an der Erhebung sowie Antwortfax zur Auskunft über die Anwendung von Füllmaterialien und das Auftreten von unerwünschten Wirkungen im Untersuchungszeitraum.
- Erfassung der Kontaktadressen über die Ärztekammer (Excel-Tabelle)
- Überarbeiten und Erweitern des vorhandenen Fragebogens.
- Absenden des Anschreibens an die in Frage kommenden Dermatologen und anderen Facharztgruppen.

MATERIAL UND METHODIK

- Telefonische Kontaktaufnahme mit den meldenden Kollegen oder Patienten zwecks Festlegung der Erfassungsmodalitäten.

August bis Oktober 05

- Erstellen der neuen Falldatenbank und Validierung der Access-Datenbank.

Juli 05 bis Dezember 07

- Erfassung der Rückmeldungen der angeschriebenen Ärztegruppen
- Erfassung der gemeldeten Patienten/Fälle
- Dateneingabe der vorhandenen Fälle und kontinuierliche Auswertung
- wiederholte neuerliche Anschreiben mit aktuellem Stand der Studie an die Ärzte mit Meldebereitschaft

Januar 06

- Informative Pressemitteilung über die IFS-Studie in verschiedenen regionalen Zeitungen mit betroffenen Patienten als Zielgruppe, Erfassung der Rückmeldungen

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der Facharztkontaktierung

3.1.1 Berliner Raum

Zwischen Juli 2005 und September 2007 wurden ein erstes Anschreiben an alle Ärzte, 4 Anschreiben an die nicht antwortenden Ärzte, 7 Anschreiben an die meldenden Ärzte und ein Anschreiben an private und öffentliche Kliniken geschickt, die nicht durch die Abfrage bei der Berliner Ärztekammer erfasst wurden.

Insgesamt wurden 209 Dermatologen, 30 Plastische Chirurgen, 23 Chirurgen, 265 HNO-Ärzte und 56 MKG-Chirurgen angeschrieben (siehe Tabelle 8).

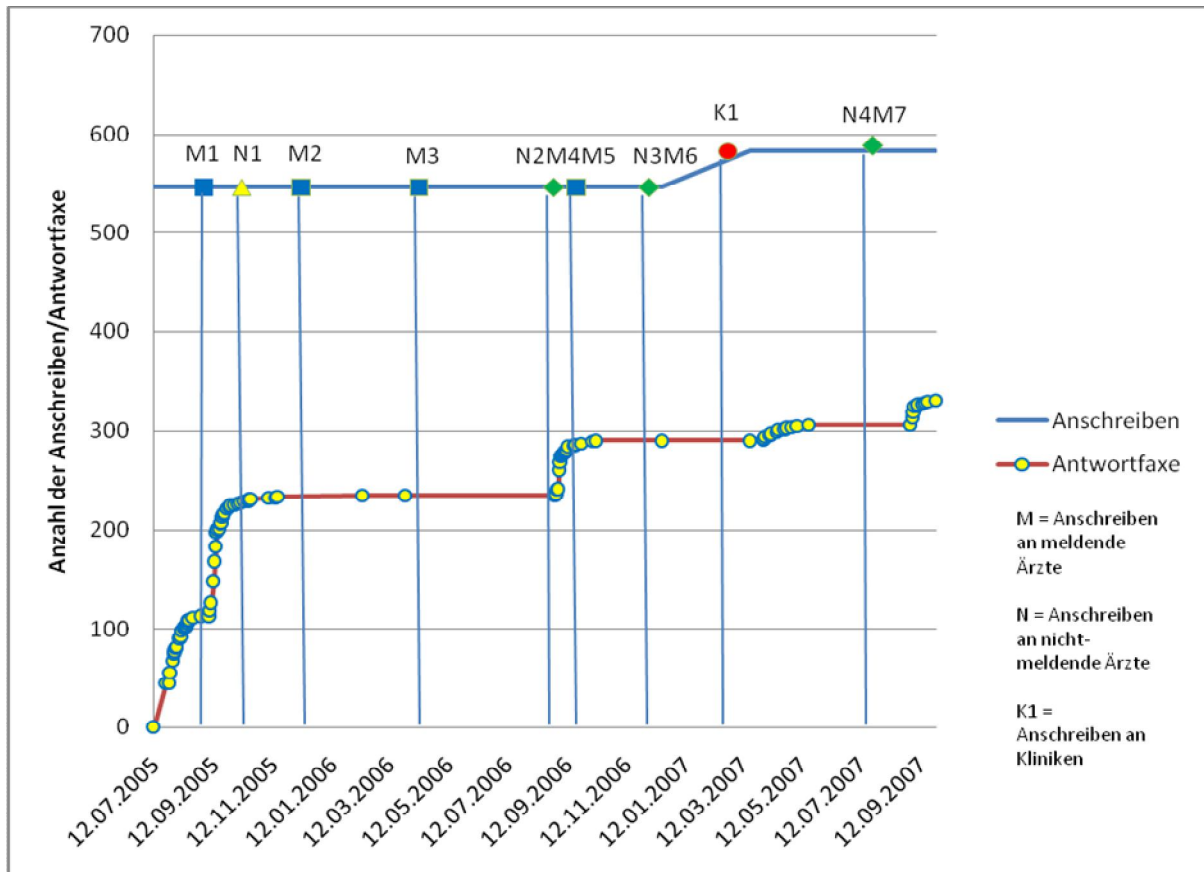
Von den insgesamt 583 angeschriebenen Ärzten antworteten bis Ende September 2007 334 (57,3%). Die höchste Rückmelderate erreichten die Dermatologen (64,5%), gefolgt von den plastischen Chirurgen (60,0%), HNO-Ärzten (55,1%), MKG-Chirurgen (46,4%) und Chirurgen (39,1%).

Insgesamt wurden im Zeitraum von Juli 2005 bis September 2007 (Phase 2) 72 Fälle registriert, von denen 59 eingeschlossen wurden. Von diesen Patienten kommen 35 aus Berlin, von denen 27 von 14 unterschiedlichen Ärzten gemeldet wurden.

	Dermatologie	Plastische Chirurgie	Chirurgie	Hals-Nasen-Ohren	Mund-Kiefer-Gesicht	Gesamt
kontaktierte Kollegen	209	30	23	265	56	583
Rückantworten	135	18	9	146	26	334
Rückmelderate	64,6%	60,0%	39,1%	55,1%	46,4%	57,3%

Tabelle 8 Ergebnisse der Facharztkontaktierung

ERGEBNISSE



Grafik 1 Anschreiben und Antwortfaxe

3.1.2 Extern

24 eingeschlossene Patienten stammen nicht aus Berlin. 18 Patienten sind durch Eigeninitiative und Presseinformation aufmerksam geworden. Sechs Patienten konnten aus der Praxis einer Münchner Dermatologin (Frau Dr. Luitgard Wiest) rekrutiert werden.

3.2 Pressemitteilung

Aufgrund einer Pressemitteilung, die in der Region Berlin/Brandenburg veröffentlicht wurde (siehe Anlage), wurden insgesamt 19 Anrufer registriert. Hiervon wurden 13 Anrufer aus verschiedenen Gründen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:

ERGEBNISSE

- Aufgrund fehlerhafter Medienberichte über die Pressemitteilung wurde angenommen, das IFS-Studienzentrum würde kostenlose Injektionsbehandlungen mit Füllmaterialien durchführen.
- Patienten, die mit anderen ästhetisch-dermatologischen Verfahren behandelt worden waren und hierauf Unverträglichkeitsreaktionen entwickelt haben (z.B. kosmetische Cremes).
- Patienten, die von der Annahme ausgingen, dass der Abbau von resorbierbaren Füllmaterialien durch den Körper eine unerwünschte Nebenwirkung sei.

Sechs Patienten wurden aufgrund der Pressemitteilung in die Studie eingeschlossen, hiervon konnten drei Patienten erfolgreich rekrutiert werden, eine Patientin konnte auch nach mehrmaligen Terminangeboten nicht erreicht werden, zwei Patienten wurden aufgrund bekannt gewordener Ausschlusskriterien von der Studie ausgeschlossen.

3.3 Meldungen an BfArM und Medizinproduktehersteller

2.5.2 Rückmeldung an das BfArM

Zehn Fälle mit Reaktionen auf Dermalive® wurden am 15.11.2005 und am 01.02.2008 anonymisiert an das BfArM weitergemeldet. 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 bestätigte am 29.11.2005 den Eingang der Meldung dieser Fälle und die Erstmeldung von Vorkommnissen im Zusammenhang mit dem Medizinprodukt Dermalive®. Die Bestätigung aus dem Jahr 2008 vom 10. März liegt vor.

ERGEBNISSE

2.5.3 Rückmeldung an Medizinproduktehersteller

Der Herstellerfirma von Dermalive®, Dermatech, wurde parallel zum BfArM 2005 fünf Fälle anhand eines Incident declaration form von Dermatech gemeldet. Am 26.04.2006 bestätigte Dermatech den Eingang von fünf Fällen mit unerwünschten Reaktionen auf Dermalive® mit Verweisen auf bekannte Unverträglichkeitsreaktionen, Kontraindikationen und korrekte Anwendung.

3.3 Patienten

3.3.1 Anzahl eingeschlossener Patienten

Innerhalb des Erfassungszeitraums der Phase 1 und Phase 2 der IFS-Studie, der sich vom Januar 1999 bis September 2007 erstreckt, konnten 118 Patienten eingeschlossen werden. Von diesen Patienten wurden 34 Patienten einmal oder mehrmals mit Dermalive® behandelt.

3.3.2 Aufnahmemodus und Fotodokumentation

Die meisten der Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf Dermalive® wurden durch ein persönliches Gespräch (55,9%) oder telefonisch (32,4%) durch einen IFS-Mitarbeiter befragt und erfasst. Von 23 Patienten konnte eine Fotodokumentation angelegt werden bzw. wurde eine Fotodokumentation zur Verfügung gestellt (67,6%) (Tabelle 9).

	Dermalive® Patienten Anzahl	Prozent	Übrige Patienten Anzahl	Prozent
per Aktenlage durch einen IFS-Mitarbeiter	1	2,9	15	17,9
persönlich durch den Melder	3	8,8	7	8,3
persönlich durch einen IFS-Mitarbeiter	19	55,9	31	36,9
telefonisch durch einen IFS-Mitarbeiter	11	32,4	31	36,9
Gesamt	34	100,0	84	100,0

Tabelle 9 Aufnahmemodus der Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf Dermalive®

ERGEBNISSE

3.3.3 Melder und Behandler

Unter den Meldern der 34 Dermalive®-Patienten sind die Dermatologen am stärksten vertreten (67,6%), gefolgt von den plastischen Chirurgen mit 17,6%. 3 Patienten kontaktierten uns direkt. Der Vergleich zu den übrigen Patienten, die mit anderen Füllmaterialien behandelt wurden, ergibt ähnliche Verhältnisse (Tabelle 10).

	Dermalive® Patienten Anzahl	Prozent	Übrige Patienten Anzahl	Prozent
Allgemeinmedizin	0	0,0	1	1,2
HNO	1	2,9	1	1,2
MKG Chirurgie	1	2,9	0	0,0
durch Patient selbst	3	8,8	10	11,9
Plastische Chirurgie	6	17,6	9	10,7
Dermatologie	23	67,6	62	73,8
Gesamt	34	100,0	84	100,0

Tabelle 10 Fachrichtungen der Melder

Mit durchschnittlich 1,65 ($\pm 0,88$ Stabw.) Behandlungen pro Patient wurden 56 Behandlungen mit Dermalive® bei insgesamt 34 Patienten durchgeführt. Bei knapp einem Drittel der Patienten war weder der Ort der Behandlung noch die Fachrichtung des behandelnden Kollegen zu eruieren. Ansonsten überwogen die Behandlungen durch niedergelassene Kollegen (Tab.11). Die Dermatologen, plastischen Chirurgen und MKG-Chirurgen sind bezogen auf die Anzahl der Behandlungen nahezu gleichstark mit Zahlen zwischen 16,1 und 21,4% vertreten (Tab. 12).

	Dermalive® Patienten Anzahl	Prozent	Übrige Patienten Anzahl	Prozent
Institut	1	1,8	4	2,4
Klinik	3	5,4	24	14,5
Unbekannt	16	28,6	32	19,3
Praxis	36	64,3	106	63,9
Gesamt	56	100,0	166	100,0

Tabelle 11 Institutionen der Behandler bezogen auf die Anzahl der Behandlungen

ERGEBNISSE

	Dermalive® Patienten Anzahl	Prozent	Übrige Patienten Anzahl	Prozent
Homöopathie	0	0,0	1	0,6
Gynäkologie	0	0,0	1	0,6
Heilpraktiker	0	0,0	2	1,2
Allgemeinmedizin	2	3,6	3	1,8
HNO	1	1,8	4	2,4
MKG Chirurgie	9	16,1	4	2,4
Chirurgie	2	3,6	9	5,4
Plastischer Chirurg	11	19,6	42	25,3
Dermatologie	12	21,4	71	42,8
Unbekannt	19	33,9	29	17,5
Gesamt	56	100,0	166	100,0

Tabelle 12 Fachrichtungen der Behandler bezogen auf die Anzahl der Behandlungen

3.3.4 Kombinationspatienten

Von 34 Dermalive®-Patienten wurden aufgrund der Kriterien zur Festlegung des verursachenden Füllmaterials (Kapitel 2.1.4.3) vier Patienten als Kombinationspatienten eingestuft, die nicht in die weitere Datenanalyse (Kapitel 3.4) einfließen. Dies betrifft die Patienten mit der IFS-Fallnummer 34, 103, 146 und 153. Diese Patienten werden im Folgenden kurz aufgelistet.

Fall 34

Die 51-jährige Patientin hatte im Dezember 2000 eine Dermalive®-Behandlung an beiden Nasolabialfalten und eine weitere im September 2001 mit Aquamid®. Im November 2001 ließ sie sich mit Restylane® an Nasolabialfalten, Wangen und Kinn behandeln, eine weitere Behandlung mit Restylane® erfolgte Ende November 2002 an Ober- und Unterlippe. Noch in der gleichen Woche waren leicht zunehmende Verhärtungen an der Oberlippe spürbar, die im weiteren Verlauf nicht abklagen. Im Juli 2003 traten schwere Verhärtungen und Verfärbungen an beiden Nasolabialfalten auf, die mit injizierbaren Glukokortikosteroiden behandelt wurden.

In diesem Fall ist aufgrund der zeitlichen Nähe zu den Injektionen mit Restylane® und der Vorgeschichte mit zwei verschiedenen nicht-resorbierbaren Substanzen, die mehrere Jahre persistieren können, nicht eindeutig festzulegen, welche Substanz ursächlich für die Reaktionen ist.

ERGEBNISSE

Fall 103

Die 62-jährige Patientin wurde im Januar 2002 an Glabella, Lach- und Nasolabialfalten beidseits, sowie der Oberlippe und der Unterlippe mit Dermalive® behandelt. Im Juli 2002 folgten in die gleichen Areale Injektionen mit Hyaluronsäure. Im Februar 2004 traten an allen Lokalisationen Knoten und Verhärtungen mittleren bis schweren Grades auf, das Areal lateral des rechten Auges zeigte eine leichte bakterielle Infektion. Im November 2004 traten periorbital beidseits Schwellungen mit anschließender Verhärtung des Bindegewebes auf.

In diesem Fall ist wahrscheinlich Dermalive® der Auslöser der Nebenwirkungen. Trotz der Tatsache, dass Hyaluronsäure bereits abgebaut sein sollte und klassischer Weise kaum verzögerte Reaktionen verursacht, lässt sich dies aufgrund des Zeitraums von weniger als zwei Jahren zwischen Hyaluronsäure-Behandlung und Auftreten der Nebenwirkungen mit Sicherheit nicht sagen.

Fall 136

Die 54-jährige Patientin wurde im Januar 1994 an beiden Nasolabialfalten mit Artecoll® behandelt. Im gleichen Jahr erfolgte eine weitere Anschlussbehandlung in beiden Arealen. Im Jahr 2000 erhielt die Patientin an denselben Stellen Dermalive®-Injektionen. Im September 2006 traten erstmals eine eitrige Entzündung und Schwellung der Nasolabialfalten und Wangen auf, die bis Frühjahr 2007 anhielten. Im Januar 2007 trat zusätzlich ein wiederkehrender Juckreiz und Verfärbung an der rechten Wange auf.

Da zwei nicht-resorbierbare Substanzen in die gleichen Areale injiziert wurden, ist hier eine kausale Zuordnung nicht möglich.

Fall 153

Dieser 57-jährigen Patientin wurden an zwei Behandlungsterminen, im Juli 2002 und 2003, in beide Nasolabialfalten, Mundwinkel und Oberlippe Dermalive® injiziert. Im Januar 2004 wurde die Patientin in den gleichen Arealen mit Restylane® behandelt. Einige Tage darauf traten an allen behandelten Arealen Erytheme und Schwellungen auf, die behandelten Stellen an den Nasolabialfalten und Mundwinkeln verfärbten sich bläulich-dunkel. Mitte Februar 2004 traten erstmalig Knoten und Verhärtungen in den entzündeten Arealen auf.

ERGEBNISSE

Wegen der zeitlichen Nähe der Restylane®-Behandlung zu den unerwünschten Reaktionen gilt auch diese Patientin als Kombinationspatientin und wird aus der Gruppenauswertung der Dermalive®-Patienten ausgeschlossen.

3.4 Weitere Datenanalyse

3.4.1 Alter und Geschlecht

Unter den 30 eingeschlossenen Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf Dermalive® sind 29 Frauen und ein Mann. Das durchschnittliche Alter beträgt 48,7 ($\pm 9,9$ Stdw.) Jahre. Der jüngste Patient ist 31 Jahre alt, der älteste 72.

3.4.2 Anzahl der Behandlungen

Bei den 30 Dermalive®-Patienten wurden insgesamt 44 Behandlungen und pro Patient 1,47 ($\pm 0,73$ Stdw.) Behandlungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. Dabei bekamen 19 (43,2%) Patienten eine Behandlung, neun Patienten (20,5%) zwei Behandlungen und nur jeweils ein Patient (2,3%) drei und vier Behandlungen mit Dermalive®.

3.4.3 Anzahl der behandelten Areale und reagierenden Areale

In diese Auswertung der behandelten Areale fließen alle jene ein, die mit Dermalive® behandelt wurden, unabhängig davon, ob es in dem Areal zu einer Reaktion kam. Insgesamt wurde in 95 Areale Dermalive® appliziert; das sind 3,2 Areale pro Patient. Von diesen zeigten insgesamt 87 oder 2,9 pro Patient eine Reaktion (91,6%).

Am häufigsten wurden die Nasolabialfalten behandelt (46,3%), gefolgt von Mundwinkel und Glabella (17,9%) und Oberlippe (12,6%). Dieselben Areale zeigten bezüglich der Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen in gleicher Reihenfolge unerwünschte Reaktionen, wobei keine wesentlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Arealen auszumachen sind (siehe Tabelle 13).

ERGEBNISSE

	behandelte Areale		reagierende Areale		Anteil in Prozent
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	
Kinn	1	1,1	1	1,1	100
Stirn	1	1,1	1	1,1	100
Unterlippe	1	1,1	1	1,1	100
Wangen	2	2,1	2	2,3	100
Oberlippe	12	12,6	10	11,5	83,3
Glabella	17	17,9	16	18,4	94,1
Mundwinkel	17	17,9	16	18,4	94,1
Nasolabialfalten	44	46,3	40	46	90,9
Gesamt	95	100	87	100	91,5

Tabelle 13 behandelte Areale und reagierende Areale

3.4.4 Unerwünschte Wirkungen und Schweregrad

Als unerwünschte Reaktionen wurden entzündliche Abszesse, Juckreiz, Knoten, Entzündung bzw. Erythem, Schmerz, Schwellung und Verfärbung dokumentiert. Tabelle 16 zeigt die Anzahl der Vorkommnisse und Mittelwerte der Schweregrade per Areal und per Qualität.

Insgesamt wurden 213 Reaktionen oder durchschnittlich 2,4 Symptome pro betroffenes Areal gezählt. Der mittlere Schweregrad aller Reaktionen liegt bei 2,07 (mittel) auf einer Skala von 1 bis 3.

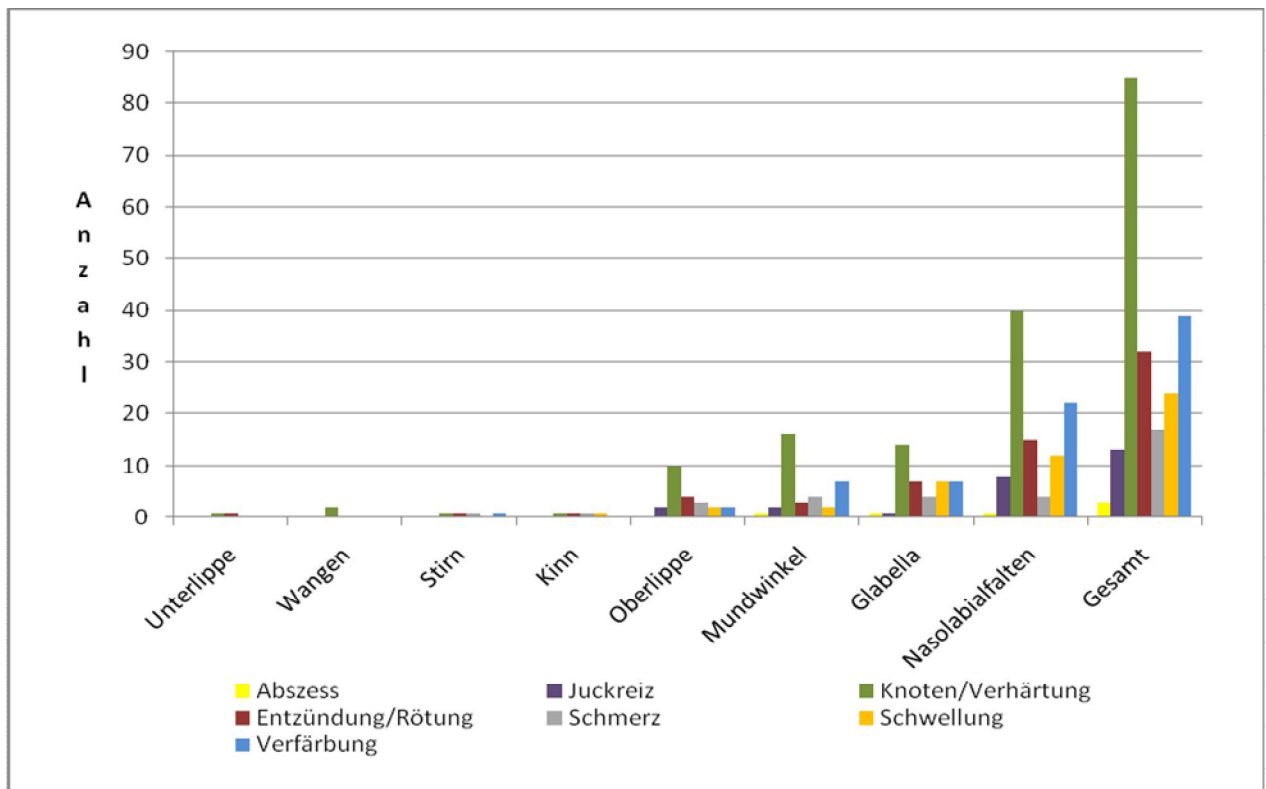
Knoten/Verhärtungen stellten mit 85 von 87 betroffenen Arealen die häufigste Nebenwirkung dar (97,7%), gefolgt von Verfärbung (44,8%), Rötung/Entzündung (36,8%), Schwellung (27,6%), Schmerz (19,5%), Juckreiz (14,9%) und Abszess (3,4%). Am schwersten wurde die abzedierende Entzündung (2,33) gewertet, aufgrund der niedrigen Fallzahl ist diese Angabe aber nicht repräsentativ. Am zweitstärksten waren Knoten/Verhärtungen mit einem Schweregrad von 2,31 ausgeprägt, gefolgt von Verfärbung (2,15), Schwellung (1,92), Entzündung (1,88), Schmerz (1,71) und Juckreiz (1,46).

Wie in Tabelle 14 und Grafik 2 dargestellt sind die Unterschiede der Schweregrade einzelner Nebenwirkungen zwischen den einzelnen Arealen größtenteils nicht signifikant. Oberlippe und Glabella reagierten stärker mit Knoten/Verhärtungen (2,7 bzw. 2,71), die Glabella zeigte zusätzlich besonders starke Schwellungen (2,43).

ERGEBNISSE

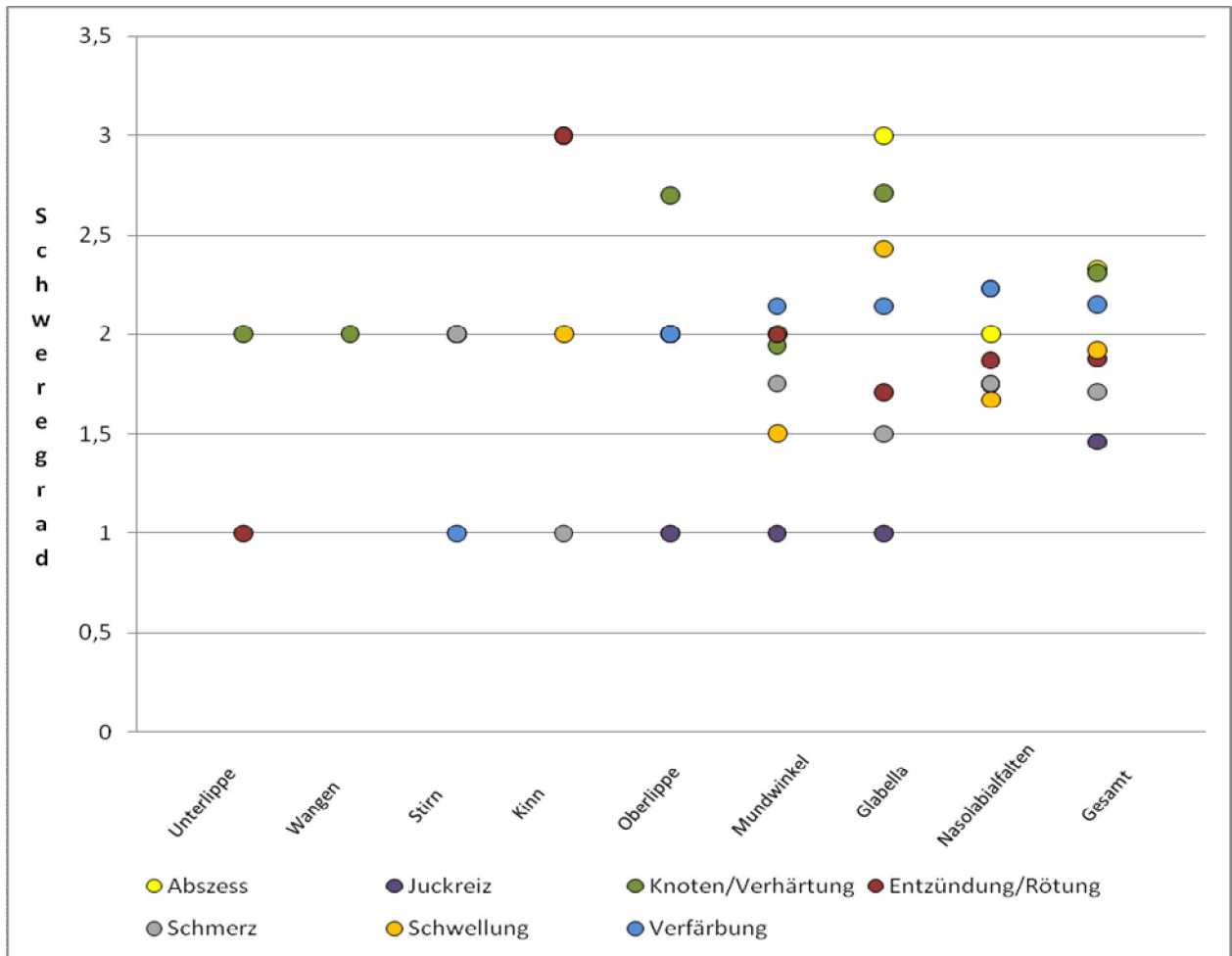
	unerwünschte Wirkung															
	Abszess		Juckreiz		Knoten		Entzündung		Schmerz		Schwellung		Verfärbung		Total	
	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N	S
Unterlippe	0	0	0	0	1	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1,5
Wangen	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Stirn	0	0	0	0	1	2	1	2	1	2	0	0	1	1	4	1,75
Kinn	0	0	0	0	1	3	1	3	1	1	1	2	0	0	4	2,25
Oberlippe	0	0	2	1	10	2,7	4	2	3	2	2	2	2	2	23	2,22
Mundwinkel	1	2	2	1	16	1,94	3	2	4	1,75	2	1,5	7	2,14	35	1,89
Glabella	1	3	1	1	14	2,71	7	1,71	4	1,5	7	2,43	7	2,14	41	2,24
Nasolabialfalten	1	2	8	1,75	40	2,23	15	1,87	4	1,75	12	1,67	22	2,23	102	2,05
Gesamt	3	2,33	13	1,46	85	2,31	32	1,88	17	1,71	24	1,92	39	2,15	213	2,07

Tabelle 14 unerwünschte Wirkungen und Schweregrade (N=Anzahl, S=Mittelwert des Schweregrades; 1=leicht, 2=mittel, 3=schwer)



Grafik 2 absolute Anzahl unerwünschter Wirkungen nach Areal und insgesamt

ERGEBNISSE



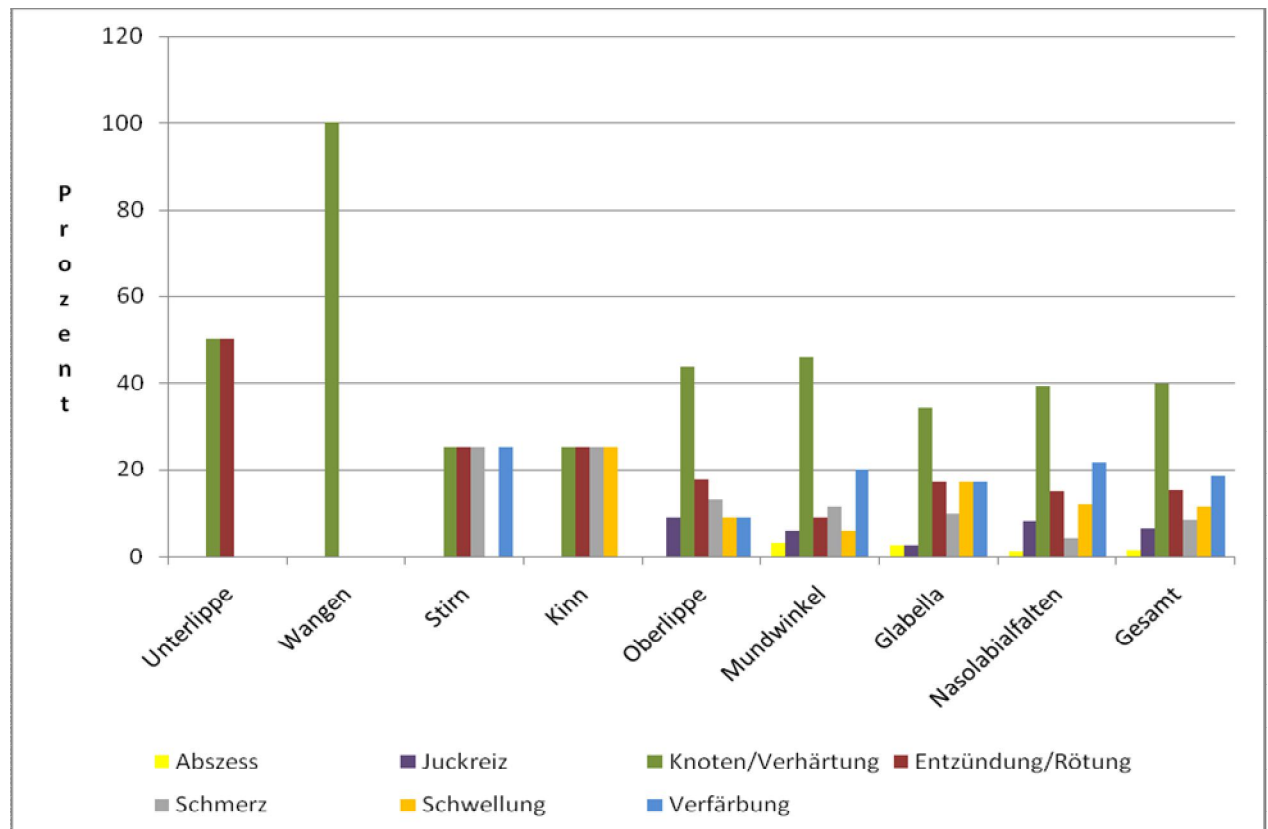
Grafik 3 Schweregrade einzelner Nebenwirkungen nach Areal und insgesamt

Tabelle 15 stellt zur besseren Vergleichbarkeit einzelner Nebenwirkungen in einzelnen Arealen das Verhältnis zwischen aufgetretenen unerwünschten Wirkungen zur Gesamtzahl unerwünschter Wirkungen pro Areal dar. Wie in der Grafik 4 dargestellt, sind auch hier die Unterschiede zwischen den einzelnen Arealen größtenteils marginal.

ERGEBNISSE

	unerwünschte Wirkung														Total	
	Abszess		Juckreiz		Knoten		Entzündung		Schmerz		Schwellung		Verfärbung		N	V
	N	V	N	V	N	V	N	V	N	V	N	V	N	V		
Unterlippe	0	0	0	0	1	50	1	50	0	0	0	0	0	0	2	
Wangen	0	0	0	0	2	100	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
Stirn	0	0	0	0	1	25	1	25	1	25	0	0	1	25	4	
Kinn	0	0	0	0	1	25	1	25	1	25	1	25	0	0	4	
Oberlippe	0	0	2	8,69	10	43,5	4	17,39	3	13,04	2	8,69	2	8,69	23	
Mundwinkel	1	2,85	2	5,71	16	45,7	3	8,57	4	11,43	2	5,71	7	20	35	
Glabella	1	2,44	1	2,44	14	34,1	7	17,07	4	9,76	7	17,07	7	17,07	41	
Nasolabialfalten	1	0,98	8	7,84	40	39,2	15	14,7	4	3,92	12	11,76	22	21,57	102	
Gesamt	3	1,4	13	6,1	85	39,9	32	15	17	7,98	24	11,27	39	18,31	213	

Tabelle 15 unerwünschte Wirkungen einzelner Areale im Verhältnis zur Gesamtzahl unerwünschter Wirkungen einzelner Areale (N=Anzahl, V=Prozent an Gesamtzahl)



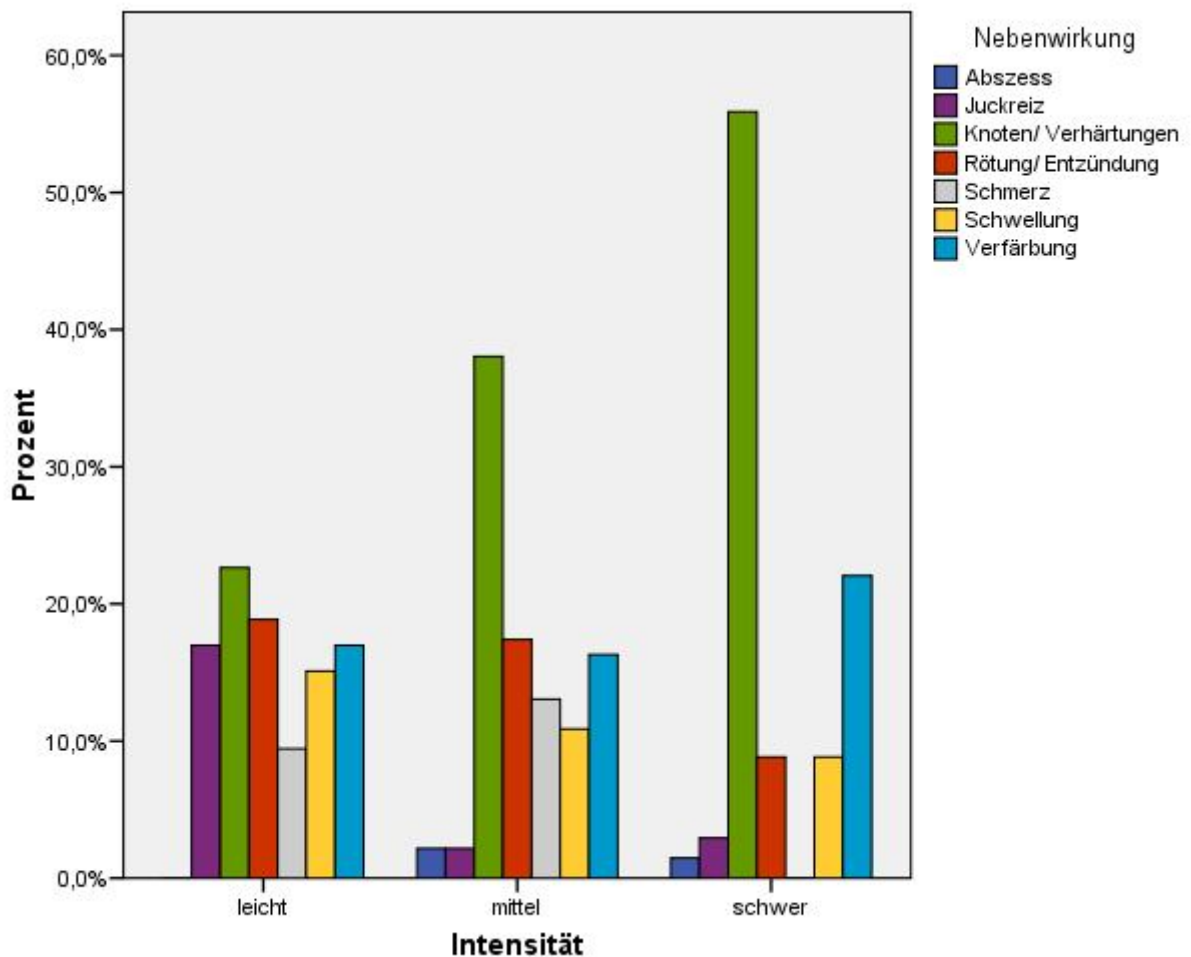
Grafik 4 unerwünschte Wirkungen einzelner Areal im Verhältnis zur Gesamtzahl unerwünschter Wirkungen einzelner Areale

In Tabelle 16 und Grafik 5 sind die registrierten Nebenwirkungen nach den Schweregraden leicht, mittel und schwer eingeteilt. Knoten/Verhärtungen wurden am häufigsten als schwer beurteilt, Entzündungen, Schwellungen und Schmerzen vorwiegend als leicht bis mittel.

ERGEBNISSE

	Nebenwirkung						
	Abszess	Juckreiz	Knoten/ Verhärtungen	Rötung/ Entzündung	Schmerz	Schwellung	Verfärbung
leicht	0,00	16,98	22,64	18,86	9,43	15,09	16,98
mittel	2,17	2,17	38,04	17,39	13,04	10,87	16,30
schwer	1,47	2,94	55,88	8,82	0,00	8,82	22,05

Tabelle 16 prozentualer Anteil unerwünschter Wirkungen aller Areale nach Schweregraden



Grafik 5 prozentualer Anteil unerwünschter Wirkungen aller Areale nach Schweregraden

3.4.5 Zeitlicher Abstand zwischen Behandlung und erstmaligen Auftreten von unerwünschten Wirkungen

Unter den 30 Dermalive® Patienten sind zwei Patienten, die dreimal mit Dermalive® behandelt wurden, fünf Patienten, die zweimal Injektionen in das gleiche Areal bekommen haben und 23 mit nur einer Injektion. Die folgenden zeitlichen Abstände zwischen erster Behandlung und Nebenwirkung sowie letzter Behandlung und

ERGEBNISSE

Nebenwirkung sind für die letztere Gruppe gleich, da hier nur eine Behandlung als Bezugspunkt gilt. Die Auswertung erfolgt patientenbezogen.

3.4.5.1 Zeitlicher Abstand zwischen erster Behandlung und Nebenwirkung

Der zeitliche Abstand zwischen der ersten Behandlung mit Dermalive® und dem ersten Auftreten einer Nebenwirkung liegt insgesamt bei durchschnittlich 24,3 Monaten ($\pm 22,8$ Stdabw.) (siehe Tabelle 17 und Grafik 6).

		Monate
N	gültig	30
	fehlend	0
Mittelwert		24,28
Median		14,88
Std. Abweichung		22,80
Perzentile	25	6,20
	50	14,88
	75	40,60

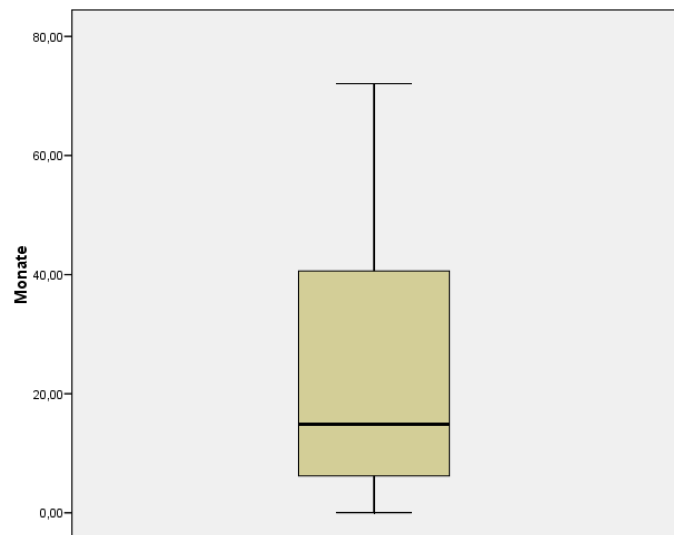


Tabelle 17 Grafik 6 Abstand zwischen erster Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen

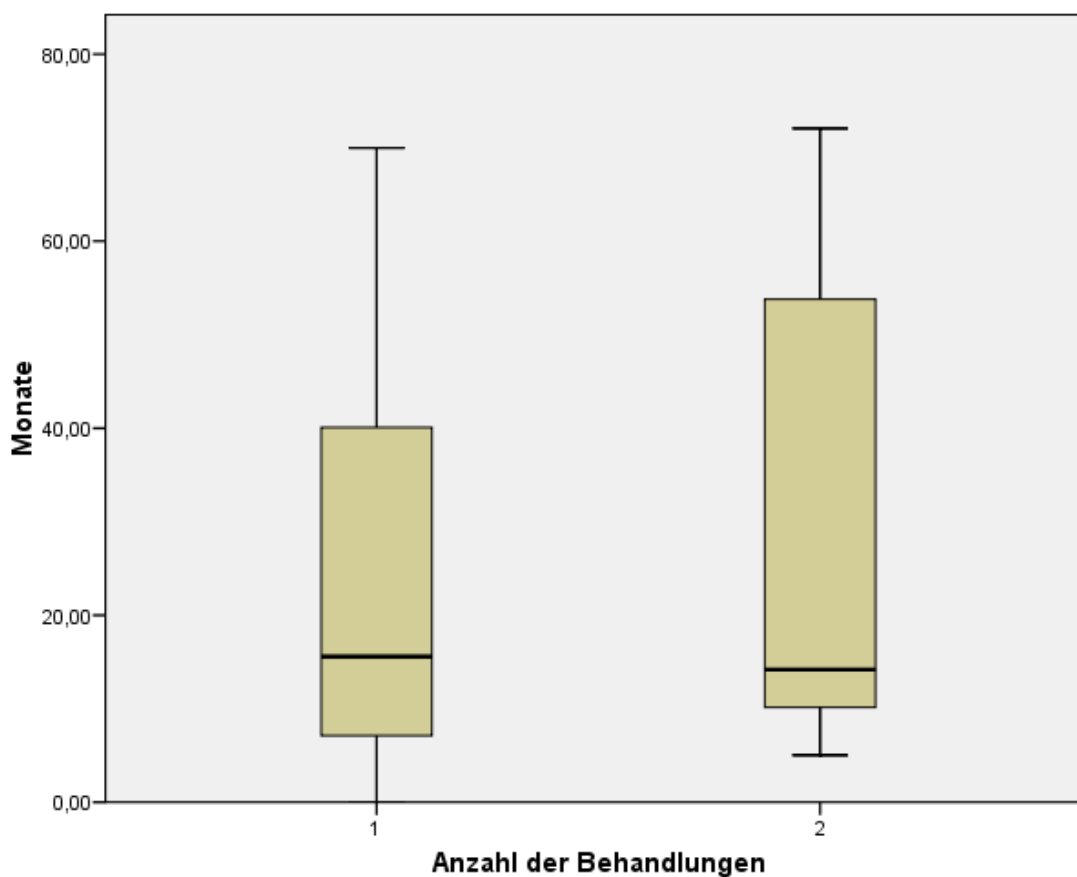
Gruppen

Unterteilt man alle Patienten in Gruppen von Patienten mit einer Behandlung (Gruppe 1) und Patienten mit zwei Behandlungen (Gruppe 2) ergeben sich die in Tabelle 18 und Grafik 7 dargestellten zeitlichen Abstände zwischen erster Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen. Da es nur zwei Patienten mit drei oder mehr Behandlungen in der untersuchten Population gibt, werden diese hier nicht dargestellt.

ERGEBNISSE

Anzahl der Behandlungen	1	2	
Anzahl der Patienten	23	5	
Mittelwert	23,99	31,05	
Median	15,57	14,20	
Std. Abweichung	22,05	29,99	
Minimum	0,03	5,03	
Maximum	69,97	72,07	
interquartile Reichweite	34,40	55,35	
Perzentile	25	7,13	10,13
	50	15,57	14,20
	75	40,08	53,80

Tabelle 18 Abstand zwischen erster Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen nach Anzahl der Behandlungen



Grafik 7 Abstand zwischen erster Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen nach Anzahl der Behandlungen

ERGEBNISSE

3.4.5.2 Zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und Nebenwirkung

Der zeitliche Abstand zwischen der letzten Behandlung mit Dermalive® und dem ersten Auftreten einer Nebenwirkung liegt insgesamt bei durchschnittlich 23,1 Monaten ($\pm 22,8$ Stdabw.). Bei 25% der Patienten kam es erst nach über 40 Monaten nach der letzten Behandlung zum Auftreten der unerwünschten Wirkungen.

		Monate
N	gültig	30
	fehlend	0
Mittelwert		23,07
Median		13,18
Std. Abweichung		22,77
Perzentile	25	5,73
	50	13,18
	75	40,60

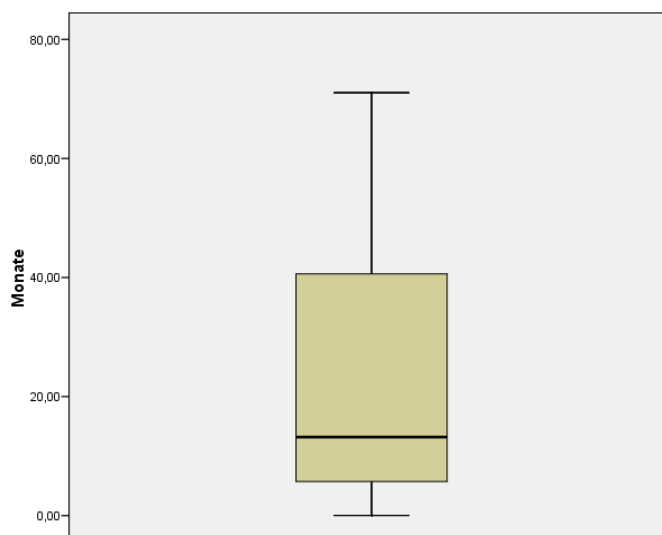


Tabelle 19 Grafik 8 Abstand zwischen letzter Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen

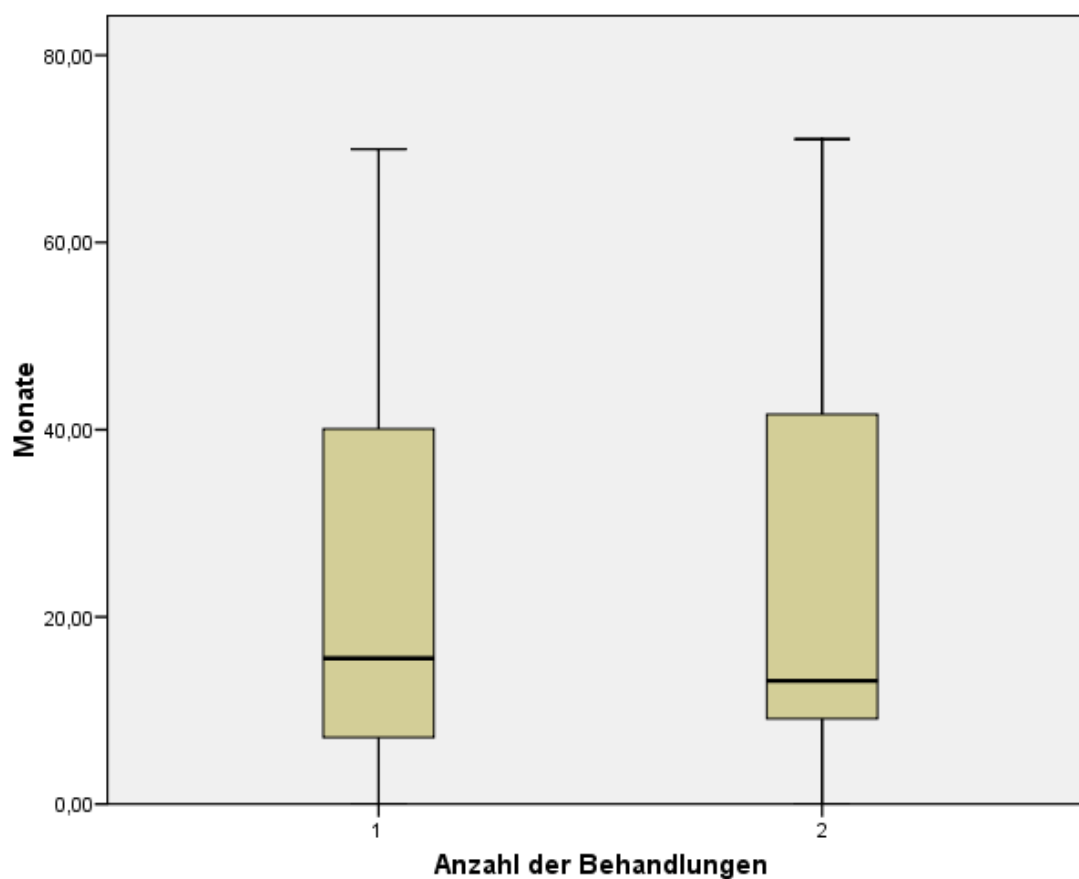
Gruppen

Unterteilt man alle Patienten in Gruppen von Patienten mit einer Behandlung (Gruppe 1) und Patienten mit zwei Behandlungen (Gruppe 2) ergeben sich die in Tabelle 20 und Grafik 9 dargestellten zeitlichen Abstände zwischen letzter Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen. Da es nur zwei Patienten mit drei oder mehr Behandlungen in der untersuchten Population gibt, werden diese hier nicht dargestellt.

ERGEBNISSE

Anzahl der Behandlungen		1	2
Anzahl der Patienten		23	5
Mittelwert		23,99	27,00
Median		15,57	13,17
Std. Abweichung		22,05	29,17
Minimum		0,03	0,03
Maximum		69,97	71,03
interquartile Reichweite		34,40	51,75
Perzentile	25	7,13	9,13
	50	15,57	13,17
	75	40,08	41,63

Tabelle 20 Abstand zwischen letzter Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen nach Anzahl der Behandlungen



Grafik 9 Abstand zwischen letzter Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen nach Anzahl der Behandlungen

ERGEBNISSE

3.4.5.3 Zeitlicher Abstand nach Nebenwirkungsart

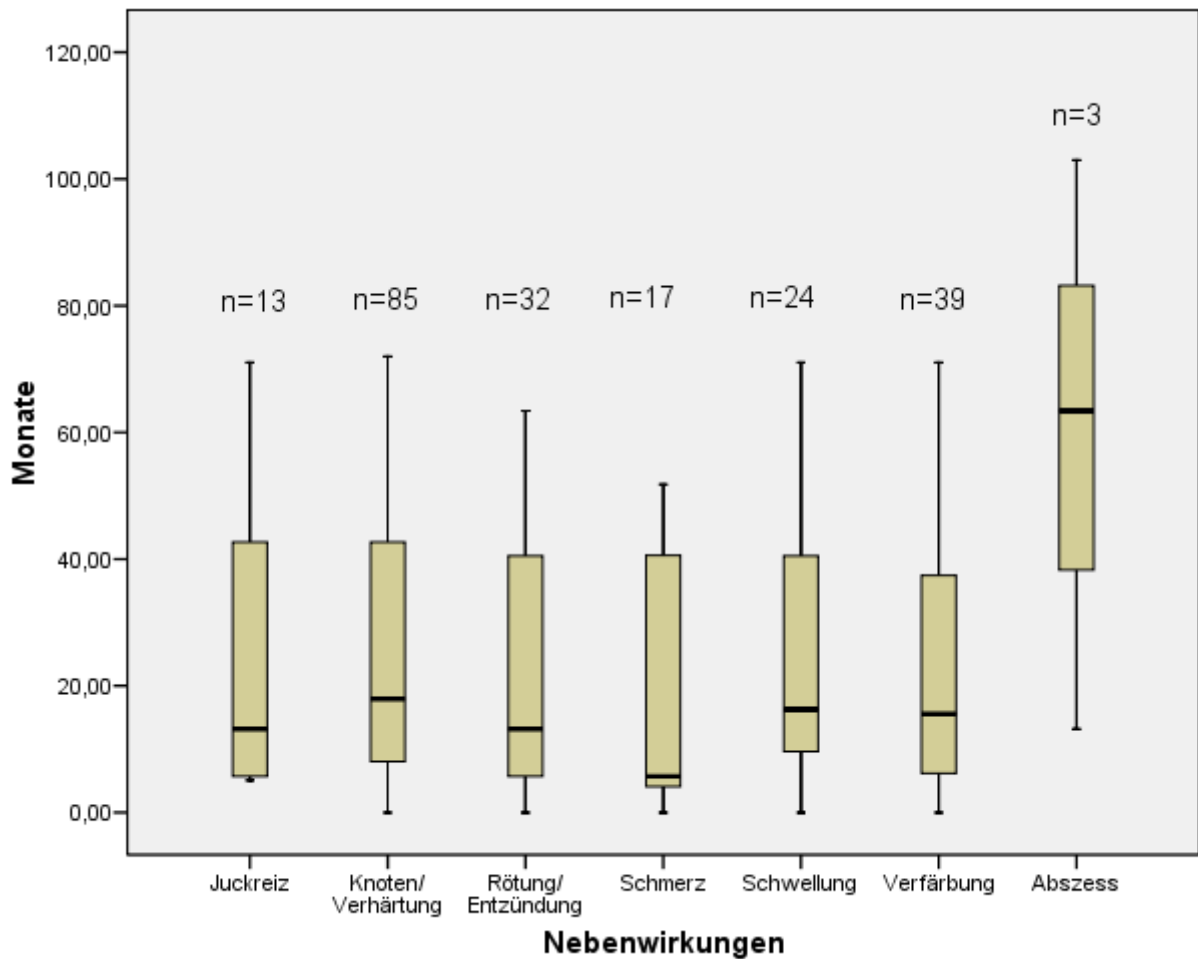
In der Tabelle 21 sind die Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen und der zeitliche Abstand zwischen der letzten Behandlung bis zum Auftreten einzelner Nebenwirkungen aufgelistet. Aufgrund der Festigkeit gegenüber Ausreißern ist hier der Median ein besserer Maßstab als der Mittelwert. Schmerzen haben mit einem Median von 5,7 Monaten die geringste Latenz, danach folgen Juckreiz und Rötung/Entzündung (13,2), Verfärbung (15,6), Schwellung (16,3) und als letztes Knoten/Verhärtung (17,9). Zu beachten ist, dass bei Schmerz, Juckreiz und insbesondere Abszess die Datenmenge gering ist (weniger als 20 Areale).

Nebenwirkung	Fälle	
	gültig	fehlend
	N	N
Abszess	3	0
Juckreiz	13	0
Knoten/Verhärtung	85	0
Rötung/Entzündung	32	0
Schmerz	17	0
Schwellung	24	0
Verfärbung	39	0
Gesamt	213	0

unerwünschte Wirkung	Abszess	Juckreiz	Knoten/ Verhärtung	Rötung/ Entzündung	Schmerz	Schwellung	Verfärbung
Mittelwert	59,9	29,6	27,2	21,3	17,9	27,4	23,4
Median	63,4	13,2	17,9	13,2	5,7	16,3	15,6
Std. Abweichung	45,0	26,5	22,4	17,5	19,9	22,2	21,3
Minimum	13,2	5,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Maximum	103,0	71,0	72,0	63,4	51,8	71,0	71,0
Interquartile Reichweite	.	50,6	34,6	34,8	39,0	31,2	34,2
Perzentile	25	38,3	5,7	8,1	5,7	4,1	9,6
	50	63,4	13,2	17,9	13,2	16,3	15,6
	75	83,2	42,7	42,7	40,5	40,5	37,4

Tabelle 21 zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und erster Nebenwirkung nach Nebenwirkungsart

ERGEBNISSE



Grafik 10 zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und erster Nebenwirkung nach Nebenwirkungsart

3.4.5.4 Zeitlicher Abstand nach Schweregrad

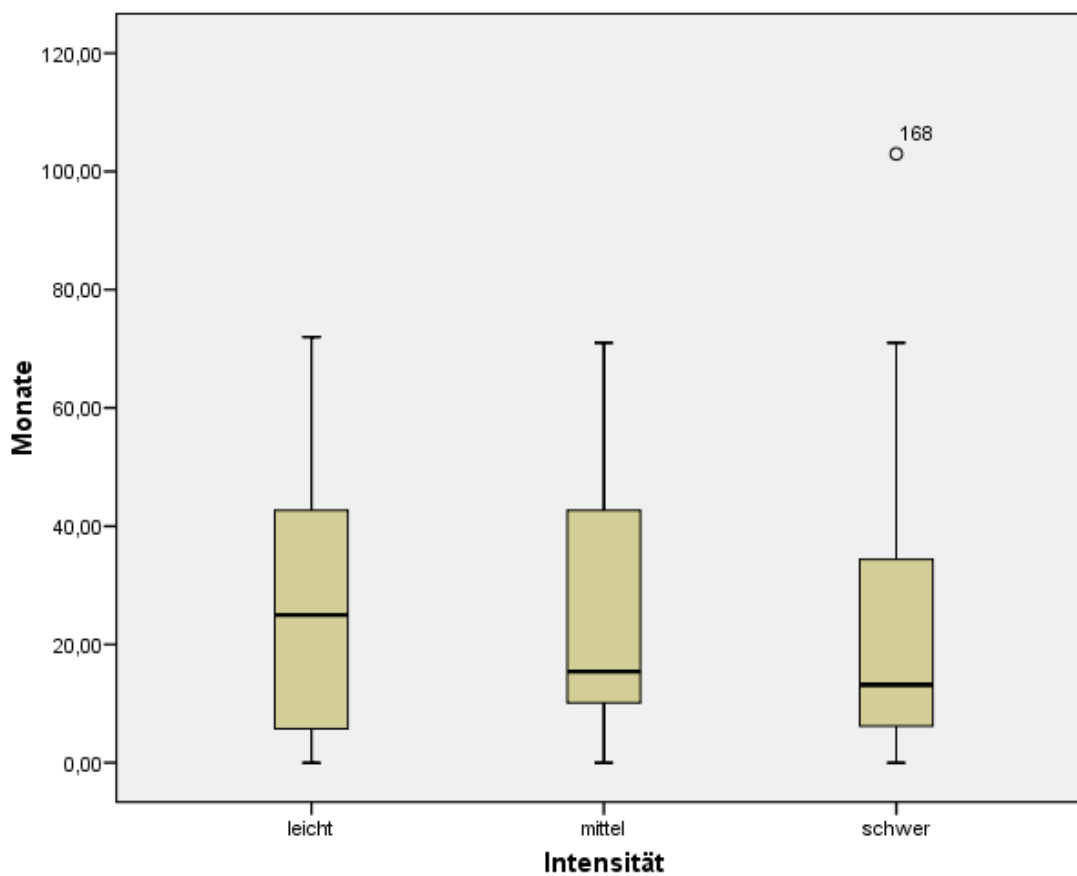
In Tabelle 22 und Grafik 11 ist der zeitliche Abstand zwischen letzter Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen nach Schweregrad aufgegliedert. Mit einem Median von 25,0 Monaten treten leichte Reaktionen später auf als mittelschwere (Median 15,4) und schwere Reaktionen (Median 13,2).

Intensität	Anzahl der Nebenwirkungen	
	gütig	fehlend
	N	N
leicht	53	0
mittel	92	0
schwer	68	0
Gesamt	213	0

ERGEBNISSE

Intensität		leicht	Mittel	schwer	
	Mittelwert	28,5	26,7	21,5	
	Median	25,0	15,4	13,2	
	Std. Abweichung	22,9	22,4	21,2	
	Minimum	0,0	0,0	0,0	
	Maximum	72,0	71,0	103,0	
	interquartile Reichweite	38,4	32,5	28,2	
	Perzentile	25	5,7	10,1	6,2
		50	25,0	15,4	13,2
	75	42,7	42,7	34,4	

Tabelle 22 zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und erster Nebenwirkung nach Schweregrad



Grafik 11 zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und erster Nebenwirkung nach Schweregrad

3.4.6 Dauer der unerwünschten Wirkungen

Von insgesamt 213 Nebenwirkungen sind 39 (18,3%) mit oder ohne Behandlung bis zum Befragungszeitpunkt abgeheilt, 174 (81,7%) bestanden bis über diesen Zeitpunkt

ERGEBNISSE

hinaus. Da die Patienten nicht weiter prospektiv beobachtet wurden, kann keine Aussage darüber getroffen werden, wie lange länger anhaltende Nebenwirkungen tatsächlich bestanden. Bei Nebenwirkungen, die länger bestanden als der Beobachtungszeitraum, wurde das Datum der Datenerfassung als Enddatum gesetzt.

Wie der Tabelle 23 zu entnehmen ist, dauerten unerwünschte Wirkungen, die vor dem Zeitpunkt der Datenerfassung abgeheilt sind durchschnittlich 11,8 Monate ($\pm 6,6$ Stdabw.). Jene unerwünschten Wirkungen, die über den Erfassungszeitraum hinaus bestanden, hielten 24,5 Monate ($\pm 19,2$ Stdabw.) an.

		Dauer abgeheilter Nebenwirkungen	Dauer nicht abgeheilter Nebenwirkungen	Dauer von Nebenwirkungen insgesamt
Anzahl	gültig	39	174	213
	fehlend	174	39	0
Mittelwert		11,78	24,50	22,17
Median		13,97	19,23	19,00
Std. Abweichung		6,59	15,91	15,45
Minimum		0,40	1,23	0,40
Maximum		20,27	75,93	75,93
Perzentile	25	4,10	15,30	10,00
	50	13,97	19,23	19,00
	75	18,20	34,83	31,57

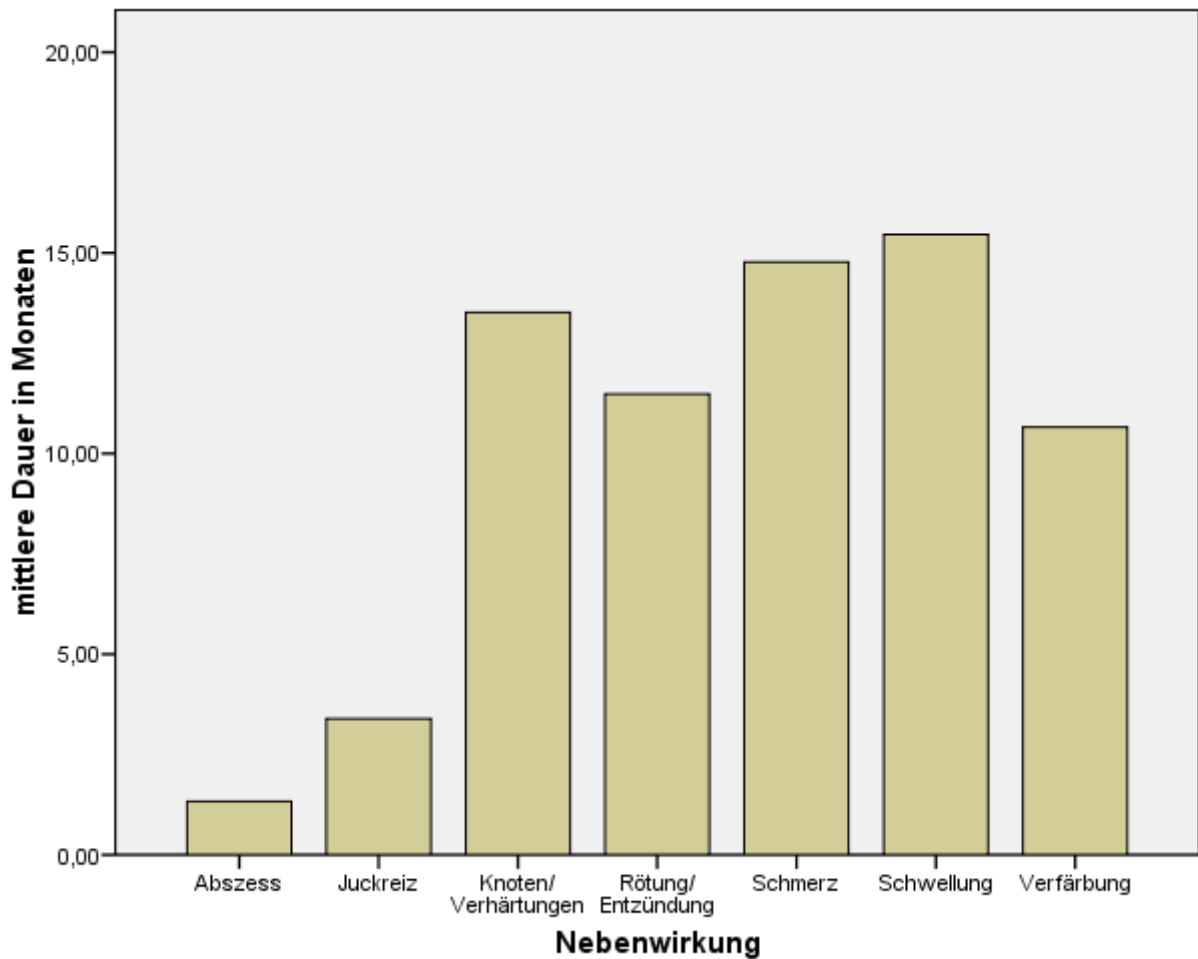
Tabelle 23 Dauer von Nebenwirkungen

Wie in Tabelle 24 und Grafik 12 zu sehen ist, bestehen bei unerwünschten Wirkungen, die zum Erfassungszeitpunkt abgeheilt waren, bis auf Abszess und Juckreiz, keine größeren Unterschiede zwischen der Dauer der unterschiedlichen Qualitäten.

	Abszess	Juckreiz	Knoten/ Verhärtung	Rötung/ Entzündung	Schmerz	Schwellung	Verfärbung
Mittelwert	1,33	3,39	13,52	11,48	14,78	15,46	10,66
Median	1,33	1,00	13,97	13,07	13,97	13,97	10,17
Std. Abweichung	1,32	4,14	7,07	6,15	2,94	2,97	6,01

Tabelle 24 Dauer unterschiedlicher Nebenwirkungen, die zum Erfassungszeitpunkt abgeheilt sind

ERGEBNISSE



Grafik 12 Dauer unterschiedlicher Nebenwirkungen, die zum Erfassungszeitpunkt abgeheilt sind

3.4.7 Bisherige Therapie und Outcome

Insgesamt wurden von 87 Arealen mit unerwünschten Wirkungen 76 (87,3%) mit insgesamt 11 verschiedenen Therapien behandelt (siehe Tabelle 25). Die häufigste Anwendung fand die Injektion mit einem injizierbaren Glukokortikosteroid und die Kombination mit 5-Fluoruracil.

Der klinische Verlauf, d.h. die Veränderung von Beginn der Nebenwirkung bis zum Zeitpunkt der Datenerfassung, wurde über die verschiedenen Nebenwirkungsqualitäten gemittelt, falls es im gleichen Areal unterschiedlich ausgefallen ist. Der klinische Verlauf wurde in 5 Stufen (1= abgeheilt, 2=abgeheilt mit Restzustand, 3=gebessert, 4= gleich bleibend, 5= verschlimmert) unterteilt: Demnach besserten sich in 34 (39,1%) Arealen die Nebenwirkungen unter Therapie, bei 27 (31,0%) Arealen war keine Veränderung

ERGEBNISSE

festzustellen, 15 (17,2%) Areale heilten mit Restzustand ab, in 9 (10,4%) Arealen verschlimmerte sich der Zustand und 2 (2,3%) Areale heilten vollständig ab.

Unter den verschiedenen Therapien haben die Injektion mit injizierbaren Steroiden und 5-Fluoruracil mit einem Outcome von 2,5 und die chirurgische Exzision mit 2,8 am besten abgeschnitten. Injizierbare Steroide alleine führten zu einer Besserung der Symptomatik (3,3). Patienten, bei denen einige Areale (n=9) unbehandelt blieben, berichten im Durchschnitt über eine leichte Verschlechterung der Symptome (4,4). Aufgrund der geringeren Fallzahl und der nicht standardisierten Ausgangsbedingungen können aus den Daten keine endgültigen Aussagen zur Wirksamkeit der Therapie gemacht werden.

	Gesamt Areale	Prozent	Outcome					Mittelwert Outcome
			1	2	3	4	5	
injizierbare Steroide	38	43,68	0	6	14	17	1	3,3
injizierbare Steroide + 5-FU	12	13,79	2	3	6	1	0	2,5
keine Therapie	9	10,34	0	0	1	3	5	4,4
chirurgische Exzision	6	6,90	0	3	1	2	0	2,8
Inj. Steroide, 5-FU, Allopurinol	5	5,75	0	0	5	0	0	3
5-FU topisch	4	4,60	0	0	4	0	0	4
inj. Steroide + system. Steroide + 5-FU	3	3,45	0	0	3	0	0	3
injizierbare Steroide + chirurgische Exzision	3	3,45	0	3	0	0	0	2
injizierbare Steroide, Allopurinol	2	2,30	0	0	0	0	2	5
subkutane Saugkürrettage	2	2,30	0	0	0	2	0	4
inj. Steroide + system. Steroide	2	2,30	0	0	0	2	0	4
Antibiotika	1	1,15	0	0	0	0	1	5
				1				
	87	100,00	2	5	34	27	9	3,3

Tabelle 25 Therapie und Outcome

3.4.8 Risikofaktoren

Aufgrund der begrenzten Fallzahl von 30 Patienten können nur eingeschränkte Aussagen über Risikofaktoren gemacht werden.

ERGEBNISSE

3.4.8.1 Vorerkrankung

14 von 30 Dermalive® Patienten (46,7%) gaben eine Allergie an (siehe Tabelle 26). Insgesamt wurden 25 allergische Reaktionen erfasst.

Art der Allergie	Häufigkeit Patienten
Allergie auf Medikamente	4
Antibiotika	3
Menthol + Antibiotika + NSAR	1
Allergische Rhinitis	3
Pollen	2
Hausstaub + Pollen	1
Allergisches Asthma bronchiale	1
Unbekannt	1
Kontaktekzem	9
Metalle	2
Nickel	1
Nickel+Chrom	2
Nickel+Duftstoffe	1
Pflaster	1
Pflaster+Kaliumdichromat	1
Unbekannt	1
Urtikaria	1
Unbekannt	1
Unbekannt	1
Hundehaare	1

Tabelle 26 Allergien

In Tabelle 27 sind andere Vorerkrankungen nach Gruppen sortiert dargestellt. 16 von 30 (53,3%) Patienten hatten im Zeitraum der unerwünschten Reaktionen eine oder mehrere der folgenden Erkrankungen.

Art der Erkrankung	Häufigkeit Patienten
chronische Hauterkrankungen	4
übermäßige Narbenbildung	1
Atopisches Ekzem+ übermäßige Narbenbildung	1
Psoriasis+übermäßige Narbenbildung	1
Akne	1
Schilddrüsenerkrankungen	2
Hashimoto Thyreoiditis	1
Hypothyreose	1
Krebserkrankungen	1

ERGEBNISSE

Zervix-Ca	1
Autoimmunerkrankungen	1
Colitis ulcerosa	1
andere Erkrankungen	15
bakt. Entzündung Dermis/Adnexe	2
Hypertonie	2
Granulome	1
Grippe+Granulome	1
cerebrale Perfusionsstörung+Hypertonie+Grippe	1
rez. Herpes simplex	1
Migräne	1
ch. Nasennebenhöhlenentzündung	1
HMSN I + ch. Nasennebenhöhlenentzündung	1
chronische Gastritis	1
Thrombozytose	1
Hypokaliämie+Gitelman-Syndrom	1
Fibromyalgie + Hypertonie	1

Tabelle 27 Erkrankungen im Zeitraum der unerwünschten Wirkung

3.4.8.2 Medikamenteneinnahme

Tabelle 28 und 29 zeigen die Medikamenten- und Mineralstoffaufnahme der eingeschlossenen Patienten. Insgesamt nahmen 18 Patienten (60%) eine oder mehrere folgender Medikamente/-gruppen und 13 Patienten (43,3%) Vitamine und Mineralstoffe im Zeitraum der unerwünschten Wirkungen.

Medikamente	Häufigkeit Patienten
Antibiotika	1
Metoprolol	1
b-Blocker + Endobulin	1
Bisoprolol + Piracetam	1
Metoprolol + Ramipril+Moxonidin	1
b-Blocker + Venlafaxin+Omeprazol	1
ASS	1
Ibuprofen+Clindamycin	1
Diclofenac+Clindamycin+Penicillin	1
Thyronajod	1
Thyronajod+DHEA	1
Gestagen	1
Östrogen	1
Östrogen + Jod	1

ERGEBNISSE

Östrogen+Progesteron+Mesalazin+DHEA+Carotin	1
Östrogen+Gestagen+L-Thyroxin	1
Östrogen+Doxycyclin	1
Unbekanntes Hormonpräparat	1

Tabelle 28 Medikamenteneinnahme

Vitamine Mineralstoffe	Häufigkeit Patienten
Multivitamintabletten/Nahrungserg.	3
Vitamin C	2
Vitamin C + Algenpräp.+ Schüssler-Salz	1
Magnesium + Calcium	1
Multivitamintabletten+Iodid	1
Eisen + Folsäure + Vitamin C + Magnesium	1
Vitamin E + Vitamin C	1
Zink + Selen	1
Vitamin A + Ginseng + Traubenkern	1
Kalium + Magnesium	1
Vitamin B7	1

Tabelle 29 Vitamine und Mineralstoffe

Impfungen vor Beginn der unerwünschten Reaktion wurden bei keinem der Patienten angegeben. Sechs Patienten erhielten jedoch Impfungen nach dem erstmaligen Auftreten der unerwünschten Reaktion.

3.4.8.3 Zigarettenkonsum und Schwangerschaft

Unter den eingeschlossenen Patienten sind elf Raucher (36,7%), zehn ehemalige Raucher (33,3%) und acht Nichtraucher (26,7%). Die Zahl der gerauchten Jahre war bei den aktuellen mit 27,8 Jahren ($\pm 5,8$ Stdabw.) größer als die ehemaligen Raucher mit 10,6 Jahren ($\pm 7,3$ Stdabw.). Die durchschnittliche Anzahl der Zigaretten pro Tag liegt bei 14,7 ($\pm 10,5$ Stdabw.).

ERGEBNISSE

Typ	Häufigkeit	Prozent
ehemaliger Raucher	10	33,3
Nichtraucher	8	26,7
Raucher	11	36,7
Unbekannt	1	3,3
Total	30	100,0
	Mittelwert	Std. Abweichung
Zeit Raucher	27,8	5,8
Zeit ehemaliger Raucher	10,6	7,3
Zeit insgesamt	20,1	10,8
Zigaretten am Tag	14,7	10,5

Tabelle 30 Zigarettenkonsum

19 Patientinnen (63,3%) waren in ihrem Leben schon ein- oder mehrmals schwanger, allerdings nicht zum Behandlungszeitpunkt oder zum Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens von Nebenwirkungen.

Schwangerschaft insgesamt	Häufigkeit	Prozent
Ja	11	38,0
Nein	18	62,0
Total	29	100,0
Anzahl der Schwangerschaften	Häufigkeit	Prozent
1	3	10,4
2	4	13,8
3	3	10,4
4	1	3,4
Gesamt	11	38,0
System	18	62,0
	29	100,0

Tabelle 31 Schwangerschaft

4 Diskussion

Im Rahmen der Exploration der Daten zu Dermalive® sollten Informationen zur Art, Häufigkeit und zeitlichem Auftreten der verschiedenen Unverträglichkeitsreaktionen dargestellt, eventuelle Risikofaktoren eruiert und verschiedene bisherige Therapieansätze solcher Nebenwirkungen auf Wirksamkeit untersucht werden.

4.1 Methoden

4.1.1 Studiendesign

Innerhalb der IFS-Studie wurden Patienten vorwiegend aus dem Berliner Raum aber auch aus ganz Deutschland nach Art einer Querschnittsstudie einmalig befragt. Um aussagekräftige Ergebnisse über ein einzelnes Füllmaterial, wie Dermalive®, zu erhalten, ist aufgrund der Seltenheit der Reaktionen ein langer Erfassungszeitraum notwendig. Bedingt durch die Seltenheit der unerwünschten Wirkungen und aufgrund der langen Latenzzeit von etwa zwei Jahren entfällt auch ein rein prospektives Studiendesign mit einer durch eine Dermalive®-Behandlung definierten Patientenpopulation.

Obwohl wir mit der Berliner Population eine definierte Population haben, war es leider nicht möglich die Inzidenz dieser Reaktion zu bestimmen, da uns nicht die Verkaufszahlen für das Produkt im Berliner Raum zu Verfügung stehen.

Der Schwerpunkt dieser Studie liegt daher auf der Beschreibung von aufgetretenen unerwünschten Wirkungen von Füllmaterialien.

4.1.2 Facharztkontaktierung

Bei der Einbeziehung von praktizierenden Ärzten in das Meldesystem der IFS-Studie wurde überlegt, welche Facharztgruppen am meisten Kontakt zu Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien haben. Dies waren zunächst die Dermatologen, plastischen Chirurgen, Allgemeinchirurgen, HNO-Chirurgen und MKG-Chirurgen. Wie sich in den Ergebnissen herausstellte, wurden die meisten Patienten tatsächlich von Dermatologen, plastischen Chirurgen und MKG-Chirurgen

DISKUSSION

behandelt und von ersteren beiden am häufigsten gemeldet. HNO-Ärzte spielten bei der Meldung von unerwünschten Reaktionen fast keine Rolle. Der Grund hierfür mag sein, dass ein Großteil der HNO-Ärzte nach eigenen Angaben keine Behandlung mit injizierbaren Füllmaterialien durchführt und sicherlich auch nicht primärer Ansprechpartner für den Patienten mit unerwünschten Wirkungen ist.

4.1.3 Datenerfassung

Die patientenbezogene Datenerfassung wurde über den Zeitraum der Phase 2 unter Einbeziehung der meldenden Ärzte und der Patienten durchgeführt, wobei die meisten Patienten nicht von ihren Behandlern gemeldet wurden. Wie bereits aus der Phase 1 der IFS-Studie hervorging, wurden Behandlungsprozeduren in den seltensten Fällen von den behandelnden Ärzten genau dokumentiert²⁸. Daher wurden spezifische Daten zu der jeweiligen Behandlung wie Injektionsmenge, Injektionstechnik und – tiefe nicht erfragt. Zweifelsohne könnten diese Faktoren Risikofaktoren für unerwünschte Reaktionen darstellen. Andere Daten konnten von den Patienten sehr genau erhoben werden, da die meisten Patienten aufgrund ihres hohen Leidensdrucks ihre persönliche Krankheitsgeschichte sehr gut dokumentiert haben.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Facharztkontaktierung und Behandler

Die Rückmeldungsrate der angeschriebenen Ärzte lag bei 57,3%. Damit liegt diese Zahl etwas unter der Erfassungsrate der ersten Phase²⁸. Ein Grund hierfür mag fehlendes Interesse an Themen der Ästhetischen Medizin gewesen sein. Es wurden im Vergleich zur ersten Phase der IFS-Studie mehr als doppelt so viele Ärzte aus den bekannten Fachgruppen angeschrieben, von denen viele vermutlich kein Interesse oder beruflich kein Kontakt mit der Thematik haben. Die Antwortrate ist hingegen bei den für die Anwendung von Füllmaterialien prädestinierten Fachgruppen der Dermatologen und plastischen Chirurgen besonders hoch (64,6% und 60,0%); hier liegt auch die größte Bereitschaft an der IFS-Studie teilzunehmen (53,3% und 83,3%).

DISKUSSION

Nur 6,6% der Dermatologen haben Patienten gemeldet, die nach eigener Behandlung Nebenwirkungen auf Füllmaterialien zeigten, bei den plastischen Chirurgen sind es 33,3%. Ein Drittel der Dermatologen verwendeten nach eigenen Angaben keine Füllmaterialien, bei den plastischen Chirurgen sind es nur 5,5%.

Die HNO-Ärzte, die als neue Fachgruppe seit Beginn der Phase 2 angeschrieben wurden, haben offensichtlich weniger mit injizierbaren Füllmaterialien zu tun, da 72,6% der Ärzte angaben, keine Behandlungen durchzuführen und nur 18,5% Interesse an einer Teilnahme erklärten.

In der Phase 2 der IFS-Studie wurden die Behandler nur noch nach Fachgruppen erfasst, da betroffene Patienten häufig nicht damit einverstanden waren den Namen des behandelnden Arztes zu nennen. Oft konnte auch die Fachrichtung des Behandlers nicht erfragt werden. Die meisten Behandlungen mit Dermalive® wurden bei dieser Patientenpopulation wie vorausgesehen von Dermatologen (19,7%), plastischen Chirurgen (18,0%) und MKG-Chirurgen (14,8%) durchgeführt. Dabei fanden die meisten Behandlungen in Einrichtungen niedergelassener Ärzte (59%) statt. Daraus lässt sich ableiten, dass die Zusammenarbeit von niedergelassenen Fachärzten dieser Fachgruppen ein wichtiger Pfeiler zur Erfassung von unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien wie Dermalive® ist.

4.2.2 Kooperation mit BfArM und Medizinproduktehersteller

Durch das Berliner Register erfolgten die Meldungen an das BfArM und die Medizinproduktehersteller. Die gemeldeten Fälle waren dem BfArM nicht bekannt.

Unerwünschte Wirkungen sollten als Vorkommnisse dem BfArM gemeldet werden. Dies geschieht jedoch nur in den wenigsten Fällen. Eine Fallzahl von über 30 Patienten sollte bekannt sein, um in die Risikobeurteilung des Materials einzugehen. Hier kann ein Register, wie das Berliner Register, als aktiver Mittler zwischen Patient, behandelndem Arzt und Behörde eine wichtige Funktion übernehmen.

DISKUSSION

4.2.3 Pressemitteilung und Patientenmeldungen

Mit der Pressemitteilung wurde versucht Patienten im Berliner Raum direkt anzusprechen, um auch jene zu erreichen, die nicht mit ihren Beschwerden zu einen der mit der dEBM innerhalb der Studie kooperierender Ärzte gehen. Die Resonanz auf diese regional und zeitlich beschränkte Mitteilung zeigt wie wichtig Öffentlichkeitsarbeit hinsichtlich dieser Thematik ist. Es wurde deutlich, dass eine Notwendigkeit einer zentralen kompetenten Stelle bezüglich Unverträglichkeitsreaktionen auf Füllmaterialien besteht, da viele Patienten und Ärzte nicht wissen wie damit umzugehen ist.

Drei der Dermalive®-Patienten sind auf die IFS-Studie über die studieneigene Webpräsenz bzw. durch Empfehlungen und Verweise von anderen Internetseiten (bspw. Brigitte Online) dorthin aufmerksam geworden. Die Verbreitung von Informationen über die IFS-Studie über das Internet spielt eine Rolle, da viele Patienten aufgrund der Barrierefreiheit des Internets dort Lösungen für ihre Probleme suchen, besonders wenn Ihnen von ärztlicher Seite nicht geholfen wird.

4.2.4 Häufigkeit der Reaktionen

Da uns die Anzahl der mit Dermalive® behandelten Patienten nicht zur Verfügung steht, kann keine Aussage zur Inzidenz getroffen werden. Jedoch erlauben unsere Zahlen indirekt Aussagen zur Häufigkeit. 34 (28,8 %) aller Patienten wurden mit Dermalive® behandelt. Dermalive® gehört jedoch als permanentes Material nicht zu den häufig genutzten Materialien. Dies lässt eine erhöhte Inzidenz im Vergleich z.B. zu den Hyaluronsäurepräparaten vermuten.

4.2.5 Behandelte und reagierende Areale

30 Dermalive®-Patienten wurden in insgesamt 95 Arealen behandelt. Die Häufigkeit der behandelten Areale entspricht der in der Fallserie (n=455) von Bergeret-Galley et al. aufgelisteten Patienten. Hier waren die Nasolabialfalten (65%), Glabella (27%) und Lippen (perioral und Kontur) (28%) die häufigsten behandelten Areale⁴.

DISKUSSION

Von den 95 behandelten Arealen zeigten 87 (91,6%) eine unerwünschte Wirkung, wobei es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der aufgetretenen Reaktionen in unterschiedlichen Arealen gibt. Dies zeigt, dass bei den Dermalive®-Patienten - sollte es zum Auftreten einer Unverträglichkeitsreaktion kommen - in den allermeisten Arealen eine Reaktion hervorgerufen wird. Diese Feststellung steht im Einklang zu der Aussage von Lemperle et al., dass bei Spätkomplikationen, wie sie bei nicht-resorbierbaren Füllmaterialien auftreten, in den meisten Fällen alle behandelten Areale betroffen sind ²⁶.

Anhand unserer Daten wird deutlich, dass die unerwünschten Wirkungen auch an den Arealen – wie den Nasolabialfalten - auftreten, die nach Angaben des Herstellers indiziert sind. Welche Rolle die Injektionstiefe bei der Entstehung von unerwünschten Wirkungen spielt, kann nicht abschließend beurteilt werden⁴, da sich diese Daten retrospektiv nur schwer erfassen lassen. Zu oberflächliche Injektionen können theoretisch das Risiko unerwünschte Reaktionen erhöhen. Dies würde z.B. ein Fallbericht von Turnbull unterstützen²⁹, der eine einseitige Reaktion auf einen nicht resorbierbaren Füller zeigt. Jedoch ist es unwahrscheinlich, dass alle beobachteten Reaktionen auf falsche Injektionstechniken zurückzuführen sind.

4.2.6 Unerwünschte Wirkungen und Schweregrad

Die Auswertung der unerwünschten Wirkungen auf Dermalive® ergaben als häufigste Reaktionen Knoten/Verhärtungen, Verfärbung, Rötung/Entzündung und Schwellung. Dabei standen in der Reaktionsstärke die Knoten/Verhärtungen im Vordergrund, gefolgt von Verfärbungen und entzündlichen Reaktionen.

Aufgrund der geringen Fallzahl können Nebenwirkungen, die im Bereich der Unterlippe, Wangen, Stirn und Kinn aufgetreten sind, keine Aussagen gemacht werden. Unterschiede in der Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen und ihrem Schweregrad zwischen den übrigen Arealen bestanden kaum. Als einzige Auffälligkeit konnte eine durchschnittlich stärkere Reaktion der Glabella und Oberlippe, besonders in Form von Knotenbildung, ausgemacht werden.

DISKUSSION

Knoten/Verhärtungen kamen vor allem in schwer ausgeprägter Form zum Ausdruck. Umgekehrt verhielt es sich mit den entzündlichen Reaktionen wie Erythem und Schwellung: Diese waren häufiger in leichter Ausprägung vorhanden.

In der bisherigen Literatur sind alle aufgezählten Reaktionen bereits in Einzelfällen beschrieben worden (siehe Kapitel 1.2.5, Tabelle 5). Es werden aber an keiner Stelle Angaben über die Häufigkeit, die Schwere der Reaktionen oder über die Dauer der unerwünschten Wirkungen gemacht.

Verfärbungen wurden in der Literatur kaum beschrieben, wobei unser Kollektiv in 44,8% der Areale Verfärbungen zeigte. In 19,5% der reagierenden Areale wurden Schmerzen und in 14,9% Juckreiz beschrieben. Schmerzen und Juckreiz lassen sich auf die Indurationen und Knoten zurückführen, die bei einem Teil der Patienten sehr schmerzhaft sein können²⁷.

Die bei den 30 Patienten in 97,7% der Areale beobachtete Knotenbildung spiegelt die Angaben in der Literatur wieder: Carruthers stellte ohne hier genaue Zahlen anzugeben fest, dass Dermalive® unter den nicht-resorbierbaren Füllmaterialien die höchste Rate an Granulomen aufweist³⁰. In fast allen weiteren Einzelfallberichten (Tabelle 5) steht die Granulombildung und die Ausbildung von nicht-entzündlichen Knoten im Vordergrund. Beides kann durch Dermalive® ausgelöst werden. In der IFS-Studie wurde nicht zwischen Knoten und Fremdkörpergranulom, der histologischen Diagnose, differenziert. Es kann postuliert werden, dass der überwiegende Teil der beobachteten Knoten histopathologisch Fremdkörpergranulomen entsprechen. Ob die von Lemperle postulierte Differenzierung zwischen einfachen Verhärtungen, die wesentlich früher (Wochen nach der Injektion) entstehen und echten Fremdkörpergranulomen, die sich meistens erst nach 6-24 Monaten mit Schwellung und Rötung entwickeln²⁶, hilfreich ist, kann nicht abschließend beurteilt werden. In unserem Patientengut kam es üblicherweise erst nach Monaten zur Knotenbildung. Die von Lemperle postulierte einfache Verhärtung konnte nicht beobachtet werden.

Relativ häufig wurden in der Literatur wie bei unseren Patienten begleitende erythematöse Entzündungsreaktionen (36,8%) beobachtet, die bei unseren Patienten mit umschriebenen Schwellungen (27,6%) und sehr selten mit einem Abszess (3,4%) einhergingen.

DISKUSSION

Dermalive® enthält mehrere Bestandteile – die Acrylpartikel und die Hyaluronsäure. Theoretisch können beide Bestandteile als mögliche Auslöser der unerwünschten Reaktionen diskutiert werden.

Sidwell et al. postulierten 2004 aufbauend auf einem Fallbericht einer Patientin mit entzündlicher Knotenbildung nach vier Monaten, dass die unerwünschten Reaktionen auf Dermalive® denen von Hyaluronsäure-Präparaten ähneln⁹: Lupton beschrieb verzögerte Entzündungsreaktionen in Form von zystischen erythematösen Knoten nach Hyaluronsäureinjektionen³¹, ein anderer Fall von Honig zeigte granulomatöse, erythematöse Knoten mit nachfolgender Abszessbildung²¹. In einer größeren Untersuchung von Lowe zeigten drei von 709 Patienten (0,42%) verzögerte Reaktionen auf Hyaluronsäure in Form von erythematösen entzündlichen Knoten mit Schwellung und Abszessbildung. Da die meisten in der Literatur beschriebenen unerwünschten Wirkungen auf Hyaluronsäure innerhalb weniger Wochen auftraten und Hyaluronsäure bei den meisten Patienten nach spätestens einem Jahr abgebaut ist, ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Hyaluronsäure bei von uns beobachteten Reaktionen auf Dermalive®, die Jahre später auftreten, als verursachendes Agens in Frage kommt. Bei acht Patienten in unserem Register, die innerhalb eines halben Jahres auf Dermalive® reagiert haben, lässt sich nicht mit absoluter Sicherheit feststellen, welcher Inhaltsstoff als ursächlich gilt. Die Art der Reaktionen (Knotenbildung) spricht jedoch für einen Zusammenhang mit Dermalive®.

Wahrscheinlicher sind Reaktionen auf die Methacrylatpartikel in Dermalive®, die mehrfach als Fremdkörperreaktion in histologischen Untersuchungen beschrieben wurden^{5, 23-25}. Die entzündlichen Fremdkörperreaktionen nehmen erst mit der Zeit in ihrer Ausprägung zu²³ und können erst spät oder im besten Fall gar nicht klinisch sichtbar werden³². Bei diesen verzögerten Reaktionen spielt wahrscheinlich nicht nur das Material selbst^{33, 34}, sondern auch die Größe¹⁴ und irreguläre Form¹³ der Partikel eine Rolle.

DISKUSSION

4.2.7 Zeitliche Abstände und Dauer unerwünschter Wirkungen

Bei allen 30 Dermalive®-Patienten wurde der zeitliche Abstand zwischen der ersten Behandlung mit Dermalive®, der letzten Behandlung und dem erstmaligen Auftreten von unerwünschten Wirkungen ausgewertet. In der Literatur sind außer einzelnen Fallbeschreibungen keine Statistiken zur Länge der Wirksamkeit von Dermalive® bekannt.

Der zeitliche Abstand zwischen der ersten Behandlung mit Dermalive® und dem ersten Auftreten von Nebenwirkungen beträgt durchschnittlich 24,3 Monate ($\pm 22,8$ Stdabw.), der Abstand zwischen letzter Behandlung und Nebenwirkung 23,1 Monate ($\pm 22,8$ Stdabw.). Der geringe Unterschied von rund einem Monat ist darauf zurückzuführen, dass 23 der 30 Patienten (76,7%) nur einmal behandelt wurden und nur fünf Patienten zweimal. Eine Aussage darüber, ob mehrfach behandelte Areale schneller reagieren, kann wegen der geringen Datenmenge nicht getroffen werden.

Die aufgetretenen Nebenwirkungen bestanden bei den 30 Patienten durchschnittlich seit 22,1 Monate ($\pm 15,4$ Stdabw.), wobei 77,6% aller Reaktionen zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch andauerten und damit eine genaue Angabe über die tatsächliche Dauer nicht möglich ist.

Die Übersicht in Tabelle 32 zeigt alle Einzelfallberichte von Dermalive®-Patienten bis zum Zeitpunkt dieser Recherche, bei denen die Dauer bis zum Auftreten der Nebenwirkung dokumentiert war.

Autor	Anzahl der Patienten	Monate bis Nebenwirkung	Art der Nebenwirkung
Vargas Machuca ²⁴	1	4	Erythematöse Knoten
Angus ⁵	1	24	Harte subkutane Knoten
Bergeret-Galley ⁴	1 von 455	6	Knoten, Schwellung, Rötung/Entzündung
Requena ³⁵	1	12	Erythematöse Knoten und Indurationen
Sidwell ³⁶	1	8	Granulome, Entzündung
Waris ³⁷	1	9	Knoten
Waris ³⁷	1	14	Granulome, Schwellung, Verfärbung
Wolfram ²⁷	1	24	Fremdkörpergranulome, Rötung, Verfärbung
Thyssen ¹⁵	1	24	Knoten, Entzündung, Schwellung

Tabelle 32 Dauer bis zum Auftreten von unerwünschten Wirkungen in Einzelfallberichten

DISKUSSION

Mit einem durchschnittlichen Abstand zwischen letzter Behandlung und Beginn von unerwünschten Wirkungen von 13,9 Monaten ($\pm 8,1$ Stdabw.) liegt die Latenzzeit deutlich unter den Ergebnissen des Patientenkollektivs der IFS-Studie, zeigt aber eine vergleichbar hohe Varianz.

Dermalive® ist ein Produkt, das sowohl in relativ kurzer Zeit (wenige Wochen) als auch nach zwei bis drei Jahren unerwünschte Wirkungen auslösen kann, in wenigen Fällen sogar erst nach drei Jahren. Der Aussage von Lemperle, die besagt, dass Methacrylatpartikel als lang anhaltender Bestandteil von Dermalive® innerhalb von ein bis zwei Jahren von Makrophagen abgebaut werden¹³, stehen histopathologische Untersuchungen der Knotenbildung entgegen, die auch nach Jahren noch Methacrylatbestandteile nachweisen konnten^{22, 24}.

Unterschiede in der Reihenfolge einzelner Nebenwirkungsarten konnten in unserem Patientenkollektiv nicht eindeutig festgestellt werden. Anhand der Grafik 9 ist ersichtlich, dass ein Großteil der Reaktionen im selben Zeitraum stattfand. Abgesehen von den wenigen Fällen mit Schmerzen (Median 5,7 Monate), Juckreiz (Median 13,2 Monate) und dem einen Fall von Abszess traten tendenziell zuerst Rötung und Entzündung (Median 13,2 Monate), dann Schwellung (Median 16,3 Monate) und als letztes Knoten (Median 17,9 Monate) auf.

Schwerere unerwünschte Wirkungen traten früher auf (Median 13,2 Monate) als mittlere (Median 15,4 Monate) und leichte (Median 25,0 Monate). Möglicherweise liegt den früheren Reaktionen ein stärkerer Eruptionsdruck zugrunde, der sich in einer schweren Wertung äußert.

4.2.8 Therapie und Verlauf

Die Therapie von Nebenwirkungen auf Dermalive® soll aufgrund der geringen Zelldichte im Implantat schwierig sein^{5, 26}. Unter Therapie verbesserte sich in 58,6% der Areale der Befund. Neben der Basistherapie mit injizierbaren Steroiden wurde die Kombination von injizierbaren Steroiden mit 5-Fluoruracil verwandt. Bei einem der Patienten erfolgte die chirurgische Intervention als alleinige Therapiemaßnahme.

DISKUSSION

Definitive Aussagen über die Güte bestimmter Therapieverfahren können aufgrund der geringen Datenmenge und der fehlenden Berücksichtigung des weiteren Verlaufs nach der Datenerhebung nicht mit Sicherheit gemacht werden.

Die Informationen in der Literatur zur Therapie von Nebenwirkungen, die durch Dermalive® ausgelöst wurden, sind spärlich und basieren auf Einzelfällen (Tabelle 6, Kapitel 1.2.7). In mehreren Fällen wurden keine Angaben zu der Wirkung der jeweiligen Therapie gemacht. Injizierbare Steroide als alleinige Therapie und ihre Wirkung sind in fünf Quellen beschrieben. Zusammen ergibt sich eine Verbesserung der Symptomatik (3,1). Insbesondere Bethamethason schneidet besser ab, als das neuere Triamcinolonacetonid (2,5). Die chirurgische Intervention wurde in zwei Fällen mit einem guten Ergebnis gelobt (2).

In einem Fall²⁴ brachte eine orale Prednisolongabe von 40mg über zwei Monate und in einem anderen Fall³⁷ die Kombination von einem injizierbaren Steroid und oralem Steroid keine Verbesserung.

Obwohl es sich um seltene Reaktionen handelt, sollte dennoch versucht werden die Evidenzlage zur Therapie dieser Reaktionen zu verbessern. Wünschenswert wäre sicherlich hier eine klinische Studie, die verschiedene Therapieoptionen vergleicht. Da die Knotenbildung über lange Jahre persistiert, wäre z.B. auch eine klinische Studie im cross-over Design möglich.

4.2.9 Risikofaktoren

Die Ursachen unerwünschter Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien, wie Dermalive®, sind nach wie vor ungeklärt. Gemäß der Verwendung können diese beim Material selbst, beim Patienten und beim Behandler liegen. Zu dieser Fragestellung gibt es einen Mangel an wissenschaftlichen Arbeiten. Einige labortechnische Untersuchungen und Fallberichte lassen vermuten, dass frühere Erkrankungen oder chronisch inapparente, nicht messbare Infektionen²², Verletzungen³⁸ oder andere lokale Irritationen²⁶ ursächlich eine Rolle spielen könnten. Spekulationen über falsche Injektionstechnik und -menge, Erfahrungsmangel im Umgang mit dem Material, Materialverunreinigungen und immunologische Ursprünge haben mehrere Autoren geäußert^{4, 26, 27, 39}. Da Biopsien wiederholt negativ auf Bakterien getestet und

DISKUSSION

histologisch immer wieder Fremdkörpergranulome gefunden wurden, wird oft eine allergische oder Autoimmunreaktion angenommen²².

Ein Ziel der IFS-Studie war die Untersuchung möglicher Gemeinsamkeiten von Patienten mit Reaktionen auf Dermalive®. Für aussagekräftige Ergebnisse zu weniger häufigen Risikofaktoren sind die Fallzahlen jedoch noch nach wie vor zu gering. Manche Faktoren, konnten aufgrund des retrospektiven Studiendesigns, nicht untersucht werden. Dies gilt beispielhaft für den Behandlerfaktor. Dennoch sollen hier einige mögliche Risikofaktoren diskutiert werden.

4.2.9.1 Allergien

Die relative Häufigkeit der Dermalive®-Patienten, die eine Allergie angegeben haben, liegt nicht über dem Durchschnitt der Bevölkerung. Es waren keine Allergien auf 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), andere Methacrylate, Zahn- oder Knochenersatzstoffe oder andere Implantate bekannt. Jedoch wurden auch keine gezielten Testungen durchgeführt.

Das Thema des potentiellen Kontaktsensibilisierers HEMA und seinen chemischen verwandten Stoffen der Acrylate und Methacrylate, zu denen Kreuzreaktivität besteht⁴⁰, wird in der Literatur von unterschiedlicher Seite angesprochen:

Lasse Kanerva konnte bei 124 Patienten mit früheren Kontakt zu Acrylaten feststellen, dass 23 auf Acrylate und deren Derivate (Ethylacrylate, Methacrylate), darunter 13 auf HEMA, reagierten⁴¹.

Die Finnische Kontakt Dermatitis Gruppe testete 4000 Patienten auf Kontaktallergien. Darunter waren erwartungsgemäß Reaktionen auf Nickel (14,6%) am häufigsten. Auf HEMA reagierten 2,8% der Patienten. Damit war es unter den Acrylaten am stärksten vertreten⁴².

Sood untersuchte 56 Patienten mit Kontaktdermatitis und beruflichen und privaten Kontakten zu Acrylaten, 50% zeigten Kontaktdermatitis auf HEMA. Die Quellen waren am häufigsten Nagellack (44,6%), Zahnersatzstoffe (35,7%), Klebstoffe (12,5%) und Hörgeräte (1,8%)⁴³.

Thyssen untersuchte eine Patientin, die Monate nach Injektion von Dermalive® Knoten entwickelt hatte, per Patch-Test auf Kontaktallergien, unter anderem auch auf HEMA

DISKUSSION

(2% in petrolatum) und Ethylmethacrylat (EMA) (2% in petrolatum). Der Test zeigte eine positive Reaktion auf HEMA, war aber negativ auf EMA. Ob die Patientin früher beruflich oder privat Kontakt zu HEMA hatte, war nicht bekannt¹⁵.

In einem gegenläufigen Beispiel zeigte eine Dermalive®-Patientin, die zwei Jahre nach der Injektion Knoten entwickelte, keinen positiven Patch-Test auf HEMA (2% in petrolatum)⁵.

Inwiefern eine vorhandene, bekannte oder unbekannt Allergie einen Einfluss auf die Entwicklung von unerwünschten Wirkungen nach Dermalive®-Behandlungen hat, ist nicht bekannt. Vielleicht spielt diese Kontaktsensibilisierung bei stärker entzündlichen Hautreaktionen auf Dermalive® eine Rolle.

4.2.9.2 Andere Vorerkrankungen

Etwas mehr als die Hälfte aller Patienten gaben eine oder mehrere Vorerkrankungen an. Es war keine Häufung von bestimmten Faktoren zu erkennen, die Einfluss auf das Auftreten oder die Stärke von Reaktionen auf das Füllmaterial hätten.

Auffällig ist nur, dass bei vier der mit Dermalive® behandelten Patienten mögliche relative Kontraindikationen vorlagen⁴: Drei Patienten hatten übermäßige Narbenbildung, jeweils ein Patient ein atopisches Ekzem und Psoriasis. Bei drei Patienten konnte eine Autoimmunerkrankung festgestellt werden.

Auch ein Vergleich mit der Literatur gibt wenige Hinweise auf mögliche Ursachen. Waris beschrieb eine Patientin, die nach neun Monaten unerwünschte Wirkungen auf Dermalive® entwickelt hatte, konnte bei der Patientin aber keine Autoimmunerkrankungen feststellen. Eine weitere Patientin mit Hypothyreose und L-Thyroxin als Begleitmedikation stellte sich mit Schwellung, Verfärbung und Granulomen 14 Monate nach Injektion vor.

4.2.9.3 Infektionen als mögliche Auslöser

Als weitere mögliche Ursachen gelten vorangegangene oder bestehende systemische oder lokale abakterielle⁴⁴ teils inapparente Infektionen^{22, 38}. Apparente Infektionen fanden sich nicht. Da uns in den wenigsten Fällen eine Histopathologie zur Verfügung stand, kann keine Aussage zu möglichen inapparenten Infektionen gemacht werden.

DISKUSSION

4.2.9.4 Zigarettenkonsum und Schwangerschaft

Keine der Patientinnen war zum Zeitpunkt der Injektion oder des Auftretens von unerwünschten Wirkungen schwanger. Der Raucheranteil der Dermalive®-Patienten liegt etwas höher (36,7%) als bei der Gesamtbevölkerung (27%) (Mikrozensus 2005, Statistisches Bundesamt). Ob das Rauchen ein Risikofaktor für die Entwicklung von Reaktionen auf das Füllmaterial ist, lässt sich wegen der geringen Patientenzahl nicht sagen. Bisher fällt der Unterschied zur Gesamtbevölkerung gering aus. Andererseits entwickeln Raucher mehr Falten als Nicht-Raucher und lassen sich möglicherweise deshalb häufiger mit Füllmaterialien behandeln.

5 Zusammenfassung

Dermalive® ist ein permanentes injizierbares Füllmaterial mit einem resorbierbaren Anteil aus Hyaluronsäure und einem nicht-resorbierbaren Anteil aus Methacrylat-Partikeln. Es wird zur Korrektur von Volumendefekten und Falten in der ästhetischen Medizin eingesetzt. Trotz der allgemein guten Verträglichkeit der Inhaltsstoffe kann es zu teils schweren Unverträglichkeitsreaktionen wie Knotenbildung, Entzündung und Schwellung kommen. Über die Art und Häufigkeit dieser Nebenwirkungen, mögliche Risikofaktoren und die Effektivität von Therapieoptionen liegen nur wenige Informationen vor.

Mit Hilfe der Berliner Ärztekammer wurden in Frage kommende Kollegen ausgewählt und per Anschreiben gebeten, bekannte und zukünftig auftretende Fälle mit unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien zu melden. Zusätzlich wurden mehrere Patienten aus einer dermatologischen Praxis in München erfasst. Weitere Patienten wurden durch die Internetseiten des Projektes und eine Pressemitteilung rekrutiert. Relevante Informationen wurden mit Hilfe eines Fragebogens erhoben. Die Daten wurden durch eine Fotodokumentation und gegebenenfalls vorhandene andere Untersuchungsbefunde ergänzt. Die Auswertung der Daten erfolgte deskriptiv bezogen auf die einzelnen Patienten, nach den behandelten und reagierenden Arealen und den aufgetretenen unerwünschten Wirkungen.

Insgesamt konnten im Zeitraum von Januar 1999 bis September 2007 34 Patienten erfasst werden, die unerwünschte Wirkungen auf Dermalive® zeigten. Vier von 34 Patienten wurden in denselben Arealen mit einem anderen Füllmaterial behandelt und von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Insgesamt wurden 95 Areale mit Dermalive® behandelt von denen 87 (91,6%) eine Reaktion zeigten. 213 Reaktionen wurden insgesamt gezählt (2,4 Reaktionen pro betroffenes Areal). In fast allen Arealen traten Knoten/Verhärtungen auf (97,7%), weniger häufig waren Verfärbung (44,8%), Rötung/Entzündung (36,8%), Schwellung (27,6%), Schmerz (19,5%), Juckreiz (14,9%) und Abszess (3,4%). Es konnte keine signifikant unterschiedliche Ausprägung in Häufigkeit und Schweregrad einzelner Reaktionen in verschiedenen Arealen festgestellt werden. Knoten/Verhärtungen traten häufiger in schwerer Form (55,8% aller Areale), Rötung/Entzündung und Schwellung häufiger in leichter Ausprägung (18,9 % bzw. 15,1% aller Areale) auf. Der zeitliche Abstand zwischen letzter Behandlung und

ZUSAMMENFASSUNG

erstmaligen Auftreten von Nebenwirkungen lag bei 25,8 Monaten ($\pm 22,1$ Stdabw.). Schmerzen und Juckreiz (5,7 bzw. 13,2 Monate) traten früher auf als Rötung/Entzündung (13,2 Monate), Schwellung (16,3 Monate) und Knoten/Verhärtungen (17,9 Monate). Schwere Ausprägungen von Nebenwirkungen hatten die geringste Latenz (13,2 Monate), gefolgt von mittelschweren (15,4 Monate) und leichten Reaktionen (25,0 Monate). Insgesamt wurden 76 von 87 Arealen mit elf verschiedenen Therapieansätzen behandelt, wie injizierbaren Steroiden alleine bzw. in Kombination mit 5-Fluoruracil. Nicht behandelte Areale verschlechterten sich von Beginn der Nebenwirkungen bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung leicht.

Ursächlich lassen sich die meisten unerwünschten Nebenwirkungen auf Dermalive® als verzögerte Fremdkörperreaktion auf die Methacrylatpartikel verstehen. Bei früheren Reaktionen muss ggf. auch eine Mitbeteiligung der Hyaluronsäure diskutiert werden.

Aufgrund der geringen Patientenzahl können keine sicheren Aussagen zu möglichen Risikofaktoren gemacht werden. Allergien auf Methacrylate waren in unserem Patientengut nicht bekannt.

Unsere Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit gerade permanente Produkte sorgfältig auf das Auftreten von unerwünschten Wirkungen zu beobachten. Da nur wenige der Patienten spontan gemeldet werden, sollte gerade bei neuen Produkten gezielt – z.B. innerhalb von Nebenwirkungsregistern – nach diesen Reaktionen gesucht werden. Diese aktive Erfassung dient nicht nur der Sicherheit der Patienten sondern auch der behandelnden Ärzte.

6 Literaturverzeichnis

1. GÄCD. Neue Statistik der Schönheitsoperationen - Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland e.V. präsentiert Zahlen von 2005 - Männer holen stark auf. Pressemitteilung der GÄCD 2006.
2. Homicz MR, Watson D. Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Facial Plast Surg* 2004;20:21-9.
3. Niamtu J, 3rd. The use of restylane in cosmetic facial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:317-25.
4. Bergeret-Galley C, Latouche X, Illouz YG. The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery: Dermalive® and DermaDeep. *Aesthetic Plast Surg* 2001;25:249-55.
5. Angus JE, Affleck AG, Leach IH, Millard LG. Two cases of delayed granulomatous reactions to the cosmetic filler Dermalive®, a hyaluronic acid and acrylic hydrogel. *The British journal of dermatology* 2006;155:1077-8.
6. Lemperle G, Rullan PP, Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:92S-107S.
7. Dermalive® D. Naturellement jeune. Dermatech, Paris, France.
8. Wheeler JC, Woods JA, Cox MJ, Cantrell RW, Watkins FH, Edlich RF. Evolution of hydrogel polymers as contact lenses, surface coatings, dressings, and drug delivery systems. *Journal of long-term effects of medical implants* 1996;6:207-17.
9. Sidwell RU, Dhillon AP, Butler PE, Rustin MH. Localized granulomatous reaction to a semi-permanent hyaluronic acid and acrylic hydrogel cosmetic filler. *Clinical and experimental dermatology* 2004;29:630-2.
10. Waegemaekers TH, Bensink MP. Non-mutagenicity of 27 aliphatic acrylate esters in the Salmonella-microsome test. *Mutation research* 1984;137:95-102.
11. Allen O. Response to subdermal implantation of textured microimplants in humans. *Aesthetic Plast Surg* 1992;16:227-30.
12. Tomazic-Jezic VJ, Merritt K, Umbreit TH. Significance of the type and the size of biomaterial particles on phagocytosis and tissue distribution. *Journal of biomedical materials research* 2001;55:523-9.
13. Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic plastic surgery* 2003;27:354-66; discussion 67.
14. Morhenn VB, Lemperle G, Gallo RL. Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells. *Dermatol Surg* 2002;28:484-90.
15. Thyssen JP, Menne T. Allergic reaction to hydroxyethylmethacrylate following intradermal filler injection. *Contact dermatitis* 2005;52:341-2.
16. Kanerva L. Active sensitization caused by 2-hydroxyethyl methacrylate, 2-hydroxypropyl methacrylate, ethylenglycol dimethacrylate and N,N-dimethylamino methacrylate. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology* 1992;1:165-9.
17. Balazs EA, Denlinger JL. Clinical uses of hyaluronan. *Ciba Foundation symposium* 1989;143:265-75; discussion 75-80, 81-5.
18. Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol Surg* 1998;24:1317-25.

LITERATURVERZEICHNIS

19. Larsen NE, Pollak CT, Reiner K, Leshchiner E, Balazs EA. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. *Journal of biomedical materials research* 1993;27:1129-34.
20. Lowe NJ, Maxwell CA, Lowe P, Duick MG, Shah K. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:930-3.
21. Honig JF, Brink U, Korabiowska M. Severe granulomatous allergic tissue reaction after hyaluronic acid injection in the treatment of facial lines and its surgical correction. *J Craniofac Surg* 2003;14:197-200.
22. Christensen L, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005;29:34-48.
23. Zimmermann US, Clerici TJ. The histological aspects of fillers complications. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2004;23:241-50.
24. Vargas-Machuca I, Gonzalez-Guerra E, Angulo J, del Carmen Farina M, Martin L, Requena L. Facial granulomas secondary to Dermalive® microimplants: Report of a case with histopathologic differential diagnosis among the granulomas secondary to different injectable permanent filler materials. *Am J Dermatopathol* 2006;28:173-7.
25. Lombardi T, Samson J, Plantier F, Husson C, Kuffer R. Orofacial granulomas after injection of cosmetic fillers. Histopathologic and clinical study of 11 cases. *J Oral Pathol Med* 2004;33:115-20.
26. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M. [Complications after dermal fillers and their treatment]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2006;38:354-69.
27. Wolfram D, Tzankov A, Piza-Katzer H. Surgery for foreign body reactions due to injectable fillers. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2006;213:300-4.
28. Hendrik Zielke M, Linn Wölber, MD, Luitgard Wiest, MD, Berthold Rzany, MD, ScM. Risk Profiles of Different Injectable Fillers: Results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study). *Dermatologic Surgery* 2007;34:1-10.
29. Turnbull K. Granulomatöse Dermatitis nach Injektion von Outline original zur Faltenaugmentation. *Kosmetische Medizin* 2007;5:247-8.
30. Carruthers. Review of Long-Lasting Dermal Fillers. *Medical Insight, Inc* 2006:6-23.
31. Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg* 2000;26:135-7.
32. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg* 2005;31:1616-25.
33. Jackson EM. The sensitization potential of methyl methacrylate and ethyl methacrylate. *Am J Contact Dermat* 1999;10:49-50.
34. Kanerva L, Alanko K. Allergic contact dermatitis from 2-hydroxyethyl methacrylate in an adhesive on an electrosurgical earthing plate. *Eur J Dermatol* 1998;8:521-4.
35. Requena C, Izquierdo MJ, Navarro M, et al. Adverse reactions to injectable aesthetic microimplants. *Am J Dermatopathol* 2001;23:197-202.
36. Sidwell. Localized granulomatous reaction to a semi-permanent hyaluronic acid and acrylic cosmetic filler. *Clinical and experimental dermatology* 2004;29:630-2.
37. Waris E. Alloplastic injectable biomaterials for soft tissue augmentation: a report on two cases with complications associated with a new material (Dermalive®) and a review of the literature. *Eur J Plast Surg* 2003;26:350-5.
38. Maas CS, Papel ID, Greene D, Stoker DA. Complications of injectable synthetic polymers in facial augmentation. *Dermatol Surg* 1997;23:871-7.
39. Thyssen JP, Christensen LH, Zachariae CO. [Cosmetic soft-tissue augmentation treatment]. *Ugeskrift for laeger* 2007;169:2198-201.

LITERATURVERZEICHNIS

40. Kanerva L. Cross-reactions of multifunctional methacrylates and acrylates. *Acta odontologica Scandinavica* 2001;59:320-9.
41. Kanerva L, Alanko K, Estlander T, Jolanki R, Lahtinen A, Savela A. Statistics on occupational contact dermatitis from (meth)acrylates in dental personnel. *Contact dermatitis* 2000;42:175-6.
42. Kanerva L, Rantanen T, Aalto-Korte K, et al. A multicenter study of patch test reactions with dental screening series. *Am J Contact Dermat* 2001;12:83-7.
43. Sood A, Taylor JS. Acrylic reactions: a review of 56 cases. *Contact dermatitis* 2003;48:346-7.
44. Lemperle G G-HN, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann US, Duffy DM. Foreign body granuloma after all injectable dermal fillers: Possible causes and treatment options. *Plast Reconstr Surg* 2007 2007.

7 Anhang

7.1 Pressemitteilung

Studie zur Sicherheit von injizierbaren Füllmaterialien: Charité sucht Patienten mit unerwünschten Wirkungen

Injizierbare Füllmaterialien wie Kollagen, Hyaluronsäure und Polyacrylamide werden in der ästhetischen Medizin zur Korrektur von Falten sowie zum Ausgleich von alters- oder krankheitsbedingten Substanzdefekten eingesetzt.

Unterschieden werden abbaubare und nicht abbaubare Füllmaterialien, wobei auch Kombinationen aus beiden Materialien zur Verfügung stehen. Die meisten Füllmaterialien werden gut vertragen. Jedoch kann die menschliche Haut in vielfältiger Weise, z.B. mit Knotenbildung, auf injizierbare Füllmaterialien reagieren. Bisher liegen für die in Deutschland vielfach angewandten Präparate wenig Informationen zur Sicherheit vor.

In den letzten Jahren haben wir in Zusammenarbeit mit den Berliner Ärzten etwa 40 Patienten mit unerwünschten Reaktionen befragen können. Um Aussagen zum Risikoprofil der einzelnen Präparate zu erhalten, brauchen wir jedoch die Informationen von allen betroffenen Berliner Patienten.

Wir möchten deshalb Patienten aus Berlin, bei denen es in den letzten 6 Jahren (d.h. seit dem 01.01.2000) zu unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien wie Kollagen, Hyaluronsäure, Polymilchsäure und Polyacrylamide gekommen ist, rekrutieren. Wir würden diese Patienten gerne nachuntersuchen und befragen, um so ein vollständiges Bild zu den teils schweren Reaktionen zu bekommen.

Wir suchen Patienten, die eine oder mehrere Behandlungen mit diesen Materialien erhalten haben und bei denen es im Bereich des behandelten Areals zu einer oder mehrerer der folgenden unerwünschten Wirkungen gekommen ist:

ANHANG

Länger als vier Wochen anhaltende Verfärbung der Haut

Abszessbildung

Offene Wunden (Ulzerationen)

Knotenbildung

Betroffene Patienten können sich direkt an die Mitarbeiter der Division of Evidence Based Medicine wenden. Sie erreichen uns telefonisch unter 030-450 518 373 bzw. per E-Mail über unsere Website www.derma-filler.de.

Prof. Dr. med. B. Rzany

Campus Charité Mitte

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Division of Evidence Based Medicine in Dermatology

10117 Berlin

Berlin, im Januar 2006

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 nicht-permanente injizierbare Füllmaterialien.....	12
Tabelle 2 semipermanente injizierbare Füllmaterialien.....	13
Tabelle 3 permanente injizierbare Füllmaterialien	13
Tabelle 4 permanente injizierbare Füllmaterialien mit resorbierbaren und nicht resorbierbaren Anteilen	14
verzögerte Reaktionen.....	18
Tabelle 5 Literaturübersicht zu den unerwünschten Wirkungen, die auf Dermalive® auftreten können.....	18
Tabelle 6 Therapieansätze und Outcome.....	20
Tabelle 7 Effektive Behandlungen von Granulomen.....	22
Tabelle 8 Ergebnisse der Facharztkontaktierung	39
Tabelle 9 Aufnahmemodus der Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf Dermalive®.....	42
Tabelle 10 Fachrichtungen der Melder	43
Tabelle 11 Institutionen der Behandler	43
Tabelle 12 Fachrichtungen der Behandler.....	44
Tabelle 13 behandelte Areale und reagierende Areale.....	47
Tabelle 14 unerwünschte Wirkungen und Schweregrade.....	48
Tabelle 15 unerwünschte Wirkungen einzelner Areale im Verhältnis zur Gesamtzahl unerwünschter Wirkungen einzelner Areale	50
Tabelle 16 prozentualer Anteil unerwünschter Wirkungen aller Areale nach Schweregraden	51
Tabelle 17 Abstand zwischen erster Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen.....	52
Tabelle 18 Abstand zwischen erster Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen nach Anzahl der Behandlungen.....	53
Tabelle 19 Abstand zwischen letzter Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen.....	54
Tabelle 20 Abstand zwischen letzter Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen nach Anzahl der Behandlungen.....	55
Tabelle 21 zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und erster Nebenwirkung nach Nebenwirkungsart.....	56

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 22 zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und erster Nebenwirkung nach Schweregrad.....	58
Tabelle 23 Dauer von Nebenwirkungen.....	59
Tabelle 24 Dauer unterschiedlicher Nebenwirkungen, die zum Erfassungszeitpunkt abgeheilt sind	59
Tabelle 25 Therapie und Outcome	61
Tabelle 26 Allergien.....	62
Tabelle 27 Erkrankungen im Zeitraum der unerwünschten Wirkung	63
Tabelle 28 Medikamenteneinnahme.....	64
Tabelle 29 Vitamine und Mineralstoffe.....	64
Tabelle 30 Zigarettenkonsum	65
Tabelle 31 Schwangerschaft	65
Tabelle 32 Dauer bis zum Auftreten von unerwünschten Wirkungen in Einzelfallberichten	73

9 Abbildungsverzeichnis

Grafik 1 Anschreiben und Antwortfaxe	40
Grafik 2 absolute Anzahl unerwünschter Wirkungen nach Areal und insgesamt	48
Grafik 3 Schweregrade einzelner Nebenwirkungen nach Areal und insgesamt	49
Grafik 4 unerwünschte Wirkungen einzelner Areal im Verhältnis zur Gesamtzahl unerwünschter Wirkungen einzelner Areale	50
Grafik 5 prozentualer Anteil unerwünschter Wirkungen aller Areale nach Schweregraden	51
Grafik 6 Abstand zwischen erster Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen.....	52
Grafik 7 Abstand zwischen erster Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen nach Anzahl der Behandlungen.....	53
Grafik 8 Abstand zwischen letzter Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen.....	54
Grafik 9 Abstand zwischen letzter Behandlung und ersten Auftreten von Nebenwirkungen nach Anzahl der Behandlungen.....	55
Grafik 10 zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und erster Nebenwirkung nach Nebenwirkungsart.....	57
Grafik 11 zeitlicher Abstand zwischen letzter Behandlung und erster Nebenwirkung nach Schweregrad.....	58
Grafik 12 Dauer unterschiedlicher Nebenwirkungen, die zum Erfassungszeitpunkt abgeheilt sind	60

10 Danksagung

Die vorliegende Dissertation wäre ohne die fachliche Unterstützung und dem engagierten Einsatz der Mitarbeiter aus der Division of Evidence Based Medicine der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie an der Charité, sowie vielen kooperierenden Fachärzten nicht zustande gekommen.

An erster Stelle bedanke ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. B. Rzany Sc.M. für die exzellente Betreuung, sowie bei meinem Mitdoktoranden Florian Roßner.

Ferner sei an dieser Stelle den zahlreichen Fachärzten gedankt, die uns in ihrer Zusammenarbeit Patienten vermittelt haben. Hier geht besonderer Dank an Frau Dr. Luitgart G. Wiest aus München; sie unterstützte unsere Studie mit hohem persönlichen Einsatz und einer Vielzahl von Patienten.

Ein großes Dankeschön richte ich auch an Herrn Tobias Gottermeier, der uns über zwei Jahre als Fotograf zur Verfügung stand, an Frau Vanessa Hartmann, unsere Projektmanagerin, an Frau Annette Brünger für die kommunikationstechnische Unterstützung und an Herrn Ricardo Erdmann für die Wartung der Datenbank und die Hilfestellung bei der Auswertung mit SPSS.

11 Erklärung an Eides Statt

Ich, Mathias Roßner, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Kutane unerwünschte Wirkungen von injiziertem Hydroxyethylmethacrylat und Ethylmethacrylat in Hyaluronsäure (Dermalive®)“ 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.

12 Lebenslauf

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