

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

DISSERTATION

**Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von
Füllmaterialien: Status quo**

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

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Berit Sperling
aus Luckenwalde

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

Datum der Promotion: 04.02.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Injizierbare Füllmaterialien – Allgemeine Grundlagen	8
1.2	Entstehung von Unverträglichkeitsreaktion auf dermale Füllmaterialien.....	11
1.3	Mögliche Therapieansätze	15
1.3.1	Medikamentöse Therapie	15
1.3.2	Operative Therapie	20
1.3.3	Weitere Therapieansätze	21
2	Ziel der Arbeit.....	23
3	Material und Methodik.....	24
3.1	Studiendesign und Studienaufbau	24
3.1.1	Injectable-Filler-Safety Studie	24
3.1.2	Aufbau der Studie zur Therapieerfassung.....	25
	Ein- und Ausschlusskriterien	25
	Kontaktierung der Patienten.....	26
	Fallaufnahme	26
	Fallerfassung	26
	Erfassungsbögen.....	27
	Datenerfassung und Datenschutz	29
	Ethik-Kommission	29
3.2	Statistische Analyse	30
3.2.1	Verwendete Software	30
3.2.2	Definitionen.....	30
3.2.3	Deskriptive Auswertung.....	31
3.2.4	Univariate Auswertung	31
3.2.5	Multivariate Auswertung.....	32
3.3	Qualitätssicherung	32
3.4	Literaturrecherche	33
4	Ergebnisse	34

4.1	Analyse der eingeschlossenen Patientenpopulation	34
4.1.1	Aufnahmemodus	34
4.1.2	Alter der eingeschlossenen Studienteilnehmer	36
4.1.3	Genutzte Füllmaterialien in der Studienpopulation	37
4.2	Therapie der Studienpopulation	38
4.2.1	Therapierte Studienteilnehmer	38
4.2.2	Häufigkeit der eingesetzten Therapien.....	39
4.2.3	Die operative Therapie	39
4.2.4	Eingesetzte Medikamentengruppen	40
4.2.5	Dauer der Therapie	41
4.2.6	Therapien in Abhängigkeit vom Füllmaterial	41
4.3	Unverträglichkeitsreaktionen im zeitlichen Verlauf.....	43
4.3.1	Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen bei der ersten Erfassung.....	43
	Hautzustand bei der ersten Erfassung in Abhängigkeit des Füllmaterials	43
	Hautzustand bei der ersten Erfassung bei unterschiedlichen Therapieoptionen ...	44
	Vergleich der Subgruppen unterschiedlicher Therapien	45
4.3.2	Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen bei der zweiten Erfassung.....	47
	NW_Visit 2 bei unterschiedlichen Füllmaterialien	47
	Hautzustand zum zweiten Beobachtungszeitpunkt bei unterschiedlicher Therapieoption	48
4.4	Lebensqualität der Studienteilnehmer	50
4.4.1	DLQI-Verteilung in Abhängigkeit vom Füllmaterial	51
4.4.2	DLQI bei unterschiedlicher Therapieoption	53
4.5	Weiterführende Analyse	55
4.5.1	Therapieerfolg (NW_Diff)	55
	Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen auf den Heilungsprozess	55
	Vergleich der Subgruppen unterschiedlicher Therapien untereinander	56
	Einfluss des Füllmaterials auf den Therapieerfolg.....	57
4.5.2	Korrelation zwischen Hautzustand und Lebensqualität beim zweiten Visit.....	58
4.5.3	Aufgetretene Nebenwirkungen der Therapie der Unverträglichkeitsreaktionen ..	59
4.5.4	Gesonderte Betrachtung der Patienten mit permanentem Füllmaterial	61
4.6	Ergebnisse der Literaturrecherche.....	63

5	Diskussion.....	64
5.1	Diskussion der Methodik	65
	5.1.1 Datenerfassung und Diskussion der Erfassungsquote.....	65
	5.1.2 Validität der genutzten Intensitätsmaße	66
5.2	Diskussion der Ergebnisse	67
	5.2.1 Studienteilnehmer und der Vergleich mit Patienten aus dem IFS-Register.....	67
	5.2.2 Gegenüberstellung der Therapien	67
	Medikamentöse Therapie	69
	Operative Therapie	73
	Kombinationstherapie	74
	5.2.3 Das Füllmaterial als beeinflussender Faktor	75
	5.2.4 Einflüsse auf die Lebensqualität	76
5.3	Ausblick.....	77
6	Zusammenfassung.....	78
7	Einzelfallberichte.....	80
	Fallbeispiel 1 MD 034.....	80
	Fallbeispiel 2 IL 103	82
	Fallbeispiel 3 ML 101	84
8	Literaturverzeichnis	86
9	Anhang.....	90
I.	Abkürzungsverzeichnis.....	90
II.	Tabellenanhang	91
III.	Danksagung.....	108
IV.	Eigene Publikation	109
V.	Lebenslauf.....	110
VI.	Eidesstattliche Erklärung	111

1 Einleitung

Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien sind selten, können aber gerade bei verzögert oder nicht resorbierbaren Materialien einen schweren, die Lebensqualität deutlich beeinträchtigenden Verlauf nehmen. Hier hervorzuheben sind unter anderem die Bildung von Fremdkörpergranulomen, die klinisch als teils sehr schmerzhaft, subkutane Knoten imponieren und die therapeutische Herausforderungen darstellen können [1]. Aufgrund der Seltenheit dieser Reaktionen basiert unser Wissen zu diesen Reaktionen und ihrer Therapie überwiegend auf Einzelfallberichten und Fallserien.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Darstellung und Diskussion bisher angewandter Therapieoptionen zur Behandlung von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien. Innerhalb dieser Arbeit erfolgt eine systematische Darstellung der vorhandenen Literatur sowie erstmals eine detaillierte Auswertung der Therapie dieser innerhalb der Injectable Filler Safety (IFS)-Studie [2] erfassten Patienten.

Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über die genutzten Füllmaterialien und die beschriebenen Unverträglichkeitsreaktionen gegeben. Des Weiteren werden die in der Literatur beschriebenen Therapieoptionen dargestellt.

1.1 Injizierbare Füllmaterialien – Allgemeine Grundlagen

Über 60 verschiedene injizierbare Füllmaterialien überschwemmen zurzeit den deutschen Markt [3]. Diese Füller sind injizierbare Produkte, die genutzt werden um die Faltenbildung und den Volumenverlust der alternden Haut auszugleichen.

Abhängig von der Bioverfügbarkeit, der chemischen Zusammensetzung und des Abbauweges können diese Materialien vielfältig klassifiziert werden.

Eine mögliche Einteilung, welche den Ursprung des genutzten Materials berücksichtigt, ergibt autologe (körpereigene), homologe (hergestellt aus menschlichem Spendergewebe), heterologe (xenologe, aus einer fremden Spezies erstellt) und alloplastische (synthetische) Stoffe [1].

In der eingeschätzten Dauerhaftigkeit lassen sich die Materialien in temporäre, semipermanente oder permanente Materialien kategorisieren [4].

Da diese Einteilungen den Aspekt der Langzeit-Sicherheit und der Reversibilität nicht einschließen, nehmen De Boule et al. eine andere Einteilung vor: Gruppe I umfasst temporäre resorbierbare Stoffe (z.B. Rinderkollagen, Hyaluronsäure), Gruppe II enthält semipermanente resorbierbare Materialien (z.B. Polymilchsäure). In der Gruppe III werden permanente reversible

Verbindungen (z.B. erweiterte Polytetrafluoroethylene) zusammengefasst. Die Gruppe IV schließt alle permanenten nichtresorbierbaren Stoffe (z.B. Silikon, Polymethylmethacrylate, Methylmethylpolysiloxanpartikel) ein [5]. Eine strukturierte Übersicht ist in der Tabelle 1-1 zu finden.

Die resorbierbaren Füllmaterialien (z.B. Hyaluronsäure, Kollagen) enthalten Stoffe, die der Körper selbst herstellt und daher auch abbauen kann. Es lässt sich somit keine dauerhafte Augmentation erzielen, so dass eine regelmäßige Wiederholung der Behandlung - im Abstand von mehreren Monaten - notwendig ist, um ein zufriedenstellendes Ergebnis dauerhaft zu gewährleisten. Der Zeitraum zwischen den Behandlungen ist in Abhängigkeit des Füllmaterials und der Häufigkeit der durchgeführten Injektionen unterschiedlich.

Die synthetisch gewonnenen semipermanenten Füllmaterialien (z.B. Polymilchsäure) zeigen einen längeren Wirkungseffekt im Gewebe als die resorbierbaren Stoffe. Durch das Material selbst und die längere Verweildauer wird eine chronisch verlaufende Fremdkörperreaktion induziert, welche zu einer Neubildung des Bindegewebes führt [1, 6]. Die Langzeitwirkung dieser Materialien liegt zwischen mehreren Monaten bis zu 2 Jahren [1, 4, 7]

Permanente Füllmaterialien, welche synthetisch aus Polymeren hergestellt werden, können durch den Organismus nicht abgebaut werden. Diese Materialien weisen eine Partikelgröße zwischen 100 und 400 μm auf [7], die für Makrophagen nicht zugänglich ist. Der Volumeneffekt wird weitestgehend durch das Füllmaterial hervorgerufen, durch welches jedoch auch die Bindegewebssynthese im umliegenden Gewebe angeregt wird [6]. So werden die Kollagenstränge dichter und das Gewebe fester.

Die Kombinationspräparate aus resorbierbaren und nichtresorbierbaren Verbindungen, die auch als „biphasische Filler“ bezeichnet werden, wirken zunächst durch ihren abbaubaren Bestandteil auffüllend. Während der Resorptionsphase stimulieren die Mikropartikel der nichtresorbierbaren Komponente die Fibroblastenaktivität, da sie aufgrund ihrer Größe (30 bis zu 120 μm ; abhängig vom Präparat) nicht phagozytiert werden können. In der Folge führt dies zu einer Bindegewebsszunahme [1].

Tabelle 1-1 Übersicht der unterschiedlichen Füllmaterialien (modifiziert aus [8])

Resorbierbare injizierbare Füllmaterialien (temporär)			
<i>Material</i>	<i>Klasse</i>	<i>Herkunft</i>	<i>Handelsnamen (Auswahl)</i>
Kollagen	xenolog	Rind	Resoplast, Zyderm*, Zyplast*
	xenolog	Schwein	Fibrel, Permacol, Evolence u. Evolence Breeze
	homolog	human (fremd, gepoolt)	Cymetra, Dermalogen
	homolog	human (Fibroblastenkultur)	CosmoDerm, CosmoPlast
	autolog	human (eigen)	Autologen, Isologen
Hyaluronsäure	xenolog	Hahn	Hylaform*
	(xenolog)	bakterielle Fermentation	Juvéderm, Matridur, Restylane, Restylane Perlane, Rofilan Hylan Gel, Teosyal
Hyaluronsäure plus Dextran	xenolog	bakterielle Fermentation	Reviderm, Hylan Dex, Matridex
Verzögert resorbierbare Füllmaterialien (semipermanent)			
<i>Material</i>	<i>Klasse</i>	<i>Herkunft</i>	<i>Handelsnamen (Auswahl)</i>
Polymilchsäure	synthetisch	synthetisch	Sculptra (vor 2004 New-Fill)
Kalziumhydroxylapatit	synthetisch	synthetisch	Radiesse (Radiance FN)
Nichtresorbierbare Füllmaterialien (permanent)			
<i>Material</i>	<i>Klasse</i>	<i>Handelsnamen (Auswahl)</i>	
Polyacrylamid	synthetisch	Amazingel, Aquamid, Argiform, Bioformacryl, Evolution, Outline	
Polyalkylamid	synthetisch	Bio-Alcamid	
Silikon	synthetisch	ADATO SIL-ol 5000, Bioplastique, Biopolimero, Derma-gen, Silicex, SILIKON 1000	
Kombinationen aus resorbierbaren und nichtresorbierbaren Füllmaterialien (permanent)			
<i>resorbierbar</i>	<i>nicht-resorbierbar</i>		<i>Handelsnamen (Auswahl)</i>
Kollagen (bovin)	Polymethylmethacrylat		Artecoll/Artefill
Hyaluronsäure (bakteriell)	Hydroxyethylmethacrylat		Dermalive*, DermaDeep*

* auf dem deutschen Markt nicht mehr erhältlich

1.2 Entstehung von Unverträglichkeitsreaktion auf dermale Füllmaterialien

Im Allgemeinen werden injizierbare Füllmaterialien gut vertragen. Die langläufige Komplikationsrate bei initialer Faltenbehandlung mit einem injizierbaren Füllmaterial wird von einigen Autoren auf bis zu 2% geschätzt [7].

Die Injizierung eines Fremdmaterials ins Gewebe führt innerhalb weniger Stunden zu einer Reihe von immunologischen Reaktionen [9]. Der eingebrachte Stoff wird als fremd erkannt, im Gewebe isoliert und ggf. entfernt. Diese Reaktionen entsprechen dem normalen Heilungs- und Vernarbungsprozess [9].

Die immunologischen Reaktionen auf ein Fremdmaterial können eine Vielzahl unerwünschter Hauterscheinungen hervorrufen [10], welche zum Teil einander bedingen. Zu den schwerwiegenden Komplikationen gehören Hyperpigmentierungen, persistierende Erytheme, entzündliche Verhärtungen, Granulombildungen, Ulzerationen, Abszessbildungen und lokale Nekrosen.

Christensen teilt die Nebenwirkungen auf injizierbare Füllmaterialien nach dem Zeitpunkt des Auftretens ein. Für die resorbierbaren Materialien wurden überwiegend kurzfristige und mittelfristige Beschwerden berichtet [11]. Schwere ulzerierende und granulomatöse Unverträglichkeitsreaktionen, die als Langzeitfolgen gelten, werden vor allem auf nicht resorbierbare Materialien geschildert [13-15].

Kurzfristige Nebenwirkungen: Dazu gehören Schmerzen, Ödeme, Hämatome, Juckreiz und Gefäßembolien (falls das Material in ein lokales Gefäß gespritzt wurde oder ein Gefäß durch das injizierte Material von außen okkludiert wird). Sie entstehen einige Tage nach der Injektion (vermutlich aufgrund einer mangelhaften Injektionstechnik [12]) und verschwinden spontan ein bis zwei Wochen nach Auftreten oder im Fall von Juckreiz nach einigen Monaten. Nach einer Gefäßembolie kann es zu einer Nekrose und Narbenbildung kommen. Diese Veränderungen sind irreversibel.

Mittelfristige Nebenwirkungen: Zu ihnen gehören Knotenbildungen, Schwellungen, Fistelbildungen, Ulzerationen, Entzündungen, Gewebeschäden und Narbenbildungen. Sie entstehen zwei bis zwölf Monate nach Injektion.

Langfristige Nebenwirkungen: Diese können sich noch nach Jahren als teils schmerzhaft Verhärtungen oder Knoten (Fremdkörpergranulome) im Injektionsgebiet zeigen. Einige der Nebenwirkungen heilen spontan ab, andere werden mit Steroidinjektionen oder Steroidstoßtherapien teils erfolgreich behandelt. Da alleinige konservative Behandlungen häufig nicht ausreichend sind, werden nicht selten invasive, d.h. operative Maßnahmen notwendig [12].

Für die Entwicklung unerwünschter Reaktionen auf die Füllmaterialien werden verschiedene Ursachen diskutiert.

Zum einen stellt das Präparat selbst mit seinen Eigenschaften einen Risikofaktor dar. Beeinflussend auf die Immunreaktion des Organismus wirken hier die Größe der nichtresorbierbaren Füllmaterialpartikel [13] und das Volumen, die Oberflächenstruktur [14], die chemische Zusammensetzung sowie die elektrische Ladung [9].

Zusätzlich birgt auch die Immunlage des Behandelten einen Risikofaktor. Das Vorhandensein von Allergien wird als ein möglicher Risikofaktor diskutiert [1, 8]. Bei bovinem Kollagen (z.B. Zyderm), das aufgrund fremder Antigene ein besonderes Allergiepotezial aufweist, sollte eine Vortestung des Materials am Unterarm stattfinden [14]. Mit diesem Test konnte bei drei bis fünf Prozent der Getesteten eine Sensibilisierung nachgewiesen werden [15]. Beim Vorliegen eines positiven Vortests kann von einer weiteren Behandlung abgeraten oder ein anderes Füllmaterial empfohlen werden. Auch Patienten mit Autoimmunerkrankungen sollen eine Risikogruppe für die Anwendung von Füllmaterialien darstellen [1, 8]. Bei manchen Füllmaterialien scheinen vermehrte Muskelaktivierung unerwünschte Wirkungen, wie Knotenbildung, zu begünstigen. Deshalb werden z.B. Patienten nach der Lippenaugmentation darauf hingewiesen, vermehrte Bewegung des Injektionsbereiches etwa drei Tage zu vermeiden [14].

Die Erfahrung des Arztes spielt eine sehr große Rolle in der Entstehung unerwünschter Reaktionen. Zu oberflächliche Injektionen und/oder die Auswahl einer falschen Lokalisation für das Material und ein Zuviel an Material im Sinne einer Überkorrektur, können zu Verfärbungen, tastbaren und sichtbaren Knoten, Narben [14] und auch Granulomen führen [20, 21]. Christensen et al. [11] sehen die Ursache für mittelfristige und langfristige Unverträglichkeitsreaktionen in Form von Fremdkörpergranulomen in der bakteriellen Verunreinigung des Präparats oder der Punktionsstelle und fordern eine strikte Einhaltung der Hygienevorschriften um lokale Infektionen zu verhindern [12]. Glogau et al. untersuchten 283 mit Hyaluronsäure behandelte Patienten mit dem Ergebnis, dass sich eine langsame Durchflussrate ($< 0,3$ ml/min) und ein geringes Füllervolumen (ca. 0,8 ml) als protektiv gegen Unverträglichkeitsreaktionen erweisen [16].

Fremdkörperreaktion

Bei Fremdkörperreaktionen stellt, anders als bei „heilenden“ Wunden, die Gewebsverletzung einen dauerhaften Stimulus dar.

Füllmaterialpartikel kleiner als 20 µm können von Makrophagen phagozytiert, aber nicht lysiert werden und verbleiben somit in den Vakuolen der Makrophagen [17]. Die rasche Phagozytose vieler kleiner Partikel kann zu einer ausgeprägten inflammatorischen Reaktion führen [18], die in einer lokalen Zellnekrose resultiert [13]. Ist die Oberfläche des Fremdmaterials grob und zerklüftet, kann dies zum Einreißen der Vakuolenwand [14, 25] und in der Folge zur Ausschüttung gewebeerstörender lysosomaler Enzyme kommen [19]. Diese streben die Zerstörung des Fremdkörpers an und lösen damit eine Entzündungsreaktion aus, welche als granulomatöse Entzündung bezeichnet wird. Durch die folgende Freisetzung von Zytokinen (IL-1) und Wachstumsfaktoren (PDGF) werden Fibroblasten aktiviert.

Etwa zwei Wochen nach der Implantation isolieren die Fibroblasten den implantierten Stoff in einer kollagenen Kapsel und verbleiben dort als Fibrozyten. Es erfolgt zunächst die Synthese von Kollagen Typ I und später Typ III [20]. Diese Einkapselung ist in normaler Ausprägung die erwartete Reaktion auf kosmetische Füllmaterialien mit dem Zweck der Faltenbehandlung [21]. Bei überschießender Einkapselung entsteht ein chirurgisch fassbares Fremdkörpergranulom.

Partikel der Füllmaterialien, die größer sind als Makrophagen, können nicht phagozytiert werden [17], wodurch bereits nach sieben bis zehn Tagen Fremdkörperriesenzellen entstehen [20], welche aus fusionierten Makrophagen bestehen. Sie sind ungeordnete, aneinander gelagerte Riesenzellen mit über 20 Zellkernen [9], die sich um das Fremdmaterial lagern. Die Fremdkörperriesenzellen bleiben in ihrer Funktion an Ort und Stelle, solange das Material im Gewebe ist. Dies kann bis zu 50 Jahre dauern [22]. Über einen bisher unklaren Mechanismus wird dadurch das T-Zell-System aktiviert und eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (IV) ausgelöst [23]. Diese könne laut Hexsel et al. eine stenosierende Vaskulitis verursachen, die in der Folge eine weitere Fibrosierung und Sklerosierung im Entzündungsgebiet auslöst [24].

Das Fremdkörpergranulom gilt insgesamt als weniger bedrohlich, jedoch als subjektiv lästig, da es sehr schmerzhaft und zudem im Gesicht entstellend wirken kann. Die Granulome sind rötlich-bräunlich oder hautfarben, stecknadelkopf- bis erbsgroß, ggf. auch größere, meist derbe Knötchen und Knoten.

Die Zahl der Patienten, bei denen Fremdkörpergranulome nach Injektion von jedwedem Füllmaterialien aufgetreten sind, geben Lemperle et al. mit 0,01 bis 1 % an [32]. Das Schweizer Journal *Swissmedic* dokumentiert nach nichtresorbierbaren Füllmaterialien Granulome bei 1,6% von 5000 Patienten [25]. Der Zeitraum zwischen Injektion und dem Auftreten von Knötchen und Verhärtungen kann in Abhängigkeit vom Füllmaterial stark variieren. Bei Aquamid zeigen sie sich im Mittel nach 14 Tagen (range 7 bis 168 Tage), die Knoten nach Dermalive-Injektion entstehen nach etwa zwölf Wochen oder in seltenen Fällen nach 3 Jahren. Knoten infolge der Injektion von Polymilchsäurepräparaten (New-Fill/ Sculptra) erscheinen nach acht bis zwölf Wochen [11]

1.3 Mögliche Therapieansätze

Die Behandlung unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien ist bisher unzureichend untersucht. Alle Therapieansätze basieren derzeit auf Erfahrungen und Expertise einzelner Behandler. Klinisch kontrollierte Studien oder Leitlinien existieren bisher nicht.

Im Rahmen einer Literaturrecherche zum Thema „Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien“ konnten 25 Veröffentlichungen mit insgesamt 46 Patientenberichten erhoben werden, auf die in den nächsten Abschnitten eingegangen wird.

Die bisher genutzten Therapiemöglichkeiten sind bereits aufgrund ihrer Ansatzpunkte sehr verschieden. So unterscheiden sie sich in der Art des Therapieansatzes, des Wirkstoffes, der Anzahl der Sitzungen, der Gesamtdauer der Therapie, der Einzeldosis sowie dem Volumen und der Gesamtdosis. In der vorliegenden Arbeit werden die Gemeinsamkeiten und die Unterschiede der genutzten Therapieschemata vorgestellt.

1.3.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie stellt die erste wichtige Säule der Behandlungsstrategie von Unverträglichkeitsreaktionen dar. Dabei spielen die folgenden Medikamentengruppen eine besonders große Rolle: Immunsuppressiva, vor allem Glukokortikoide und Zytostatika, Antibiotika sowie Allopurinol.

Die einzelnen Stoffgruppen, ihre Anwendung und Nebenwirkungen werden im Folgenden näher beschrieben.

Immunsuppressiva

Immunsuppressiva sind Medikamente, welche die Funktionen des Immunsystems vermindern. Zu ihren Untergruppen gehören Glukokortikoide und Zytostatika, welche im Folgenden erläutert werden.

Der Einsatz von Immunsuppressiva erfolgt sehr oft in Kombination mit anderen Präparaten. Diese Medikamentengruppe greift viele Mechanismen der normalen Immunantwort an, mit dem Ziel diese systematisch zu unterdrücken.

Bei der Behandlung von Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien kommen hauptsächlich Ciclosporin A und Tacrolimus (FK 506, Protopic) zum Einsatz. Beide inhibieren die IL-2- und Interferon γ -Produktion und damit die Aktivierung der T-Lymphozyten und ihre zelluläre Immunantwort [26].

Ciclosporin A wird von Baumann und Kerdel in einem Einzelfallbericht (Tabelle 9-1 im Tabellenanhang) als wirkungsvolle Therapie gegen Hypersensitivitätsreaktion nach Injektion von Rinderkollagen dokumentiert. Die Dosierung von 5mg/kg/d Ciclosporin A führt bei Patienten, nach erfolgloser Glukokortikoidtherapie, zu einer wirksamen Reduktion von Juckreiz und Rötung [27].

Die Behandlung mit Tacrolimus, einem Calcineurininhibitor, zeigt sich besonders im therapeutischen Einsatz gegen lokalisierte Unverträglichkeitsreaktionen nach Kollageninjektion wirkungsvoll [4, 34]. Die Therapie sollte zweimal täglich mit 0,1% Tacrolimus-Salbe (Protopic) erfolgen [4, 34]. Nach drei bis sechs Wochen kommt es zu einer langsamen Verbesserung und Heilung der Hautveränderung [4]. Tacrolimus bietet im Gegensatz zu vielen topischen Glukokortikoiden den Vorteil, dass es unter seiner Therapie nicht zu starken unerwünschten Nebenwirkungen, wie Hautatrophien, kommt [28].

Glukokortikoide

Die Wirkung der Glukokortikoide basiert auf dem weitreichenden Spektrum der Nebennierenrindenhormone, welches in gleichem Maße für die Vielzahl der Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe verantwortlich ist. Antiphlogistisches Potenzial erreichen die Glukokortikoide zum einem durch die Hemmung der Freisetzung von Zytokinen (IL-1, IL-2, TNF α) aus aktivierten Makrophagen und T-Zellen und zum anderen durch die verminderte Prostaglandinsynthese durch die COX-2-Hemmung. Diese Eingriffe in den immunologischen Prozess führen zu einer starken immunsuppressiven Wirkung auf zelluläre Immunreaktionen, wobei die Antikörpersynthese nur durch sehr hohe Dosen beeinflusst werden kann.

Glukokortikoide können topisch, systemisch (oral) und lokal injiziert angewendet werden.

Die wiederholte intraläsionale Injektion eines Glukokortikoidderivats (beispielsweise: Beta-methason bis 5 mg/ml, Triamcinolon 10 mg/ml (bei Entzündung) bis 40 mg/ml (bei Granulomen) [32]) in einem Abstand von zehn Tagen bis vier Wochen wird für die Behandlung von starken Fremdkörpergranulomen und hypertropher Narbenbildung als effektiv angegeben [4, 37, 38]. Lemperle warnt vor einer zu geringen Anfangsdosierung mit Triamcinolon bei Granulomen, da dies zu einer Beständigkeit des Knotens führen könne [32]. Bergeret-Galley proklamiert die intraläsionale Steroidinjektion als Therapie der Wahl [11, 29]. Dabei ist es wichtig, die Therapie frühzeitig und aggressiv zu starten [18, 37]. Der Heilungseffekt wird zum Teil jedoch nur als temporär angegeben [14].

Die systemische Anwendung in Form oraler Glukokortikoide erfolgt häufig als Steroidstoßtherapie. Dabei wird initial eine hohe Dosis Methylprednisolon (beispielsweise: Urbason) nach dem Schema 60/60/40/40/20/20 mg jeweils pro Tag verabreicht [26]. Nach einer einwöchigen Pause erfolgt die Wiederholung des Schemas. Das Pausenintervall wird um je eine Woche verlängert. Nach dem sechsten Zyklus sollte es zu einer dauerhaften Verbesserung der Symptomatik kommen. Mögliche unerwünschte Wirkungen der systemischen Steroideinnahme sollten bei der Wahl dieser Therapie unbedingt Beachtung finden.

Die Kombination der Glukokortikoide mit Antibiotika, nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) oder einem Zytostatikum (5-Fluorouracil) stellt eine weitere Möglichkeit der Anwendung dar [5, 11].

Die, innerhalb dieser Studie durchgeführte, Literaturrecherche (Tabelle 9-2 im Tabellenanhang) ergab 19 Arbeiten in denen über insgesamt 26 Patienten berichtet wird, die die oben genannte Therapie – meist in Kombination mit anderen therapeutischen Optionen – erhielten.

Topisch angewandt zeigen Glukokortikoide bei rezidivierendem Juckreiz und Rötung einen Therapieerfolg [14]. Bei tiefen Implantaten ist ihr Erfolg jedoch fragwürdig, da der Wirkstoff nur teilweise dort ankommt, wo er wirken sollte [32]. Es wurden insgesamt elf Berichte zu Behandlungsversuchen mit topisch angewandten Steroiden gefunden. Als alleinige Therapie zeigen sie zumeist kein zufriedenstellendes Ergebnis (Tabelle 9-3 im Tabellenanhang).

Die sich an der Haut widerspiegelnden Nebenwirkungen dieser Medikamentengruppe schließen Hautatrophie und Wundheilungsstörungen ein [5, 18]. Bei der lang andauernden systemischen Behandlung kann es zu Stoffwechselstörungen, Störungen des Bewegungsapparates, Elektrolytverschiebungen, erhöhter Thromboseneigung, erhöhter Infektneigung in der Folge geminderter Infektionsabwehr, Ödemen, Morbus Cushing und anderen Nebenwirkungen kommen.

Zytostatika

Zytostatika stellen eine Untergruppe der Immunsuppressiva dar. Sie hemmen die Zellteilung und beeinflussen so die Populationen von T- und B-Zellen. Grundsätzlich werden in der Immuntherapie geringere Dosierungen verabreicht als bei der Bekämpfung von Krebserkrankungen.

Bei der Behandlung von Unverträglichkeitsreaktionen ist 5-Fluorouracil (5-FU) der am häufigsten eingesetzte Vertreter dieser Medikamentengruppe. Er wird intraläsional meist in Kombination mit Glukokortikoiden injiziert [12, 18] und wirkt über die komplexe Hemmung der Pyrimidinsynthese auf verschiedenen Ebenen.

Es hat sich gezeigt, dass 5-FU erfolgreich bei der Behandlung von Dermalive-Granulomen [9], kleinen Knoten nach Polymilchsäureanwendung [32] und Keloiden eingesetzt werden kann [10, 18]. Das Medikament wird in der Literatur jedoch auch kritisch betrachtet, da es zu einer Zerstörung von Lymphgefäßen führen kann [12]. Weiterhin wird über periläsionale, violette Verfärbungen berichtet [30] (Tabelle 9-4 im Tabellenanhang).

Antibiotika

Die bakteriostatischen oder bakteriziden Wirkungen der Antibiotika beruhen auf unterschiedlichen Wirkmechanismen. Sie können eine Hemmung der Zellwandsynthese (Laktamantibiotika, Glykopeptidantibiotika), Hemmung der Zytoplasmasynthese (Aminoglykoside, Makrolide, Lincosamine, Tetracycline) und eine Hemmung der Nucleinsäuresynthese (Gyrasehemmer, Sulfonamide) induzieren. Zusätzlich ist eine antientzündliche Komponente bei Doxycyclin (Tetrazyklinpräparat), die u.a. bei der Therapie der Rosazea ausgenutzt wird, bekannt [31].

Diese Medikamentengruppe wird häufig bei fluktuierenden, inflammatorischen Knoten, Verhärtungen und Granulomen als auch bei Abszessen [10], die sich nach Injektion von Rinderkollagen und Silikon bilden [5], herangezogen. Die Anwendung erfolgt oft im Zusammenhang mit einer Abszessdrainage oder Abszessspülung [11]. Von einigen Autoren wird vor einer Antibiotikatherapie mit Clarithromycin (Makrolid) eine Gewebeentnahme zur Erreger- und Resistenzbestimmung empfohlen, um anschließend eine gezielte antibiotische Behandlung einzuleiten [4]. Wilkie beschrieb 1977 einen dauerhaften Heilungseffekt auf inflammatorische Knoten durch Tetracycline [32], wobei 2x100mg/d Minocyclin besonders bei der Behandlung von Silikongranulomen als therapeutisch effektiv angesehen wurden [33].

Kombiniert werden Antibiotika häufig mit anderen Medikamenten, wie den Glukokortikoiden. Die Nebenwirkungen dieser Medikamente sind vielschichtig und von dem jeweils genutzten Präparat abhängig (Tabelle 9-5 im Tabellenanhang).

Allopurinol

Allopurinol wird für die Behandlung der Hyperurikämie verwendet. In seltenen Fällen wurde es auch bei kutaner Sarkoidose eingesetzt [34]. Die Wirkung von Allopurinol basiert auf einer reversiblen Hemmung der Xanthinoxidase, welche den Abbau von Hypoxanthin und Xanthin induziert. Es wird vermutet, dass die Eigenschaft des Allopurinols als Radikalfänger der Entstehung von Granulomen entgegenwirkt [35].

Dieses Medikament soll sich bei der Behandlung von Silikongranulomen als wirksam gezeigt haben [36]. Reisberger et al. berichten, bei Patienten mit Fremdkörpergranulomen auf PMMA (Artecoll®), von einem Therapieschema bei dem initial eine Dosis von 200 mg Allopurinol verabreicht und innerhalb von vier Wochen bis zu einem Maximum von 600 mg erhöht wurde [34] (Tabelle 9-6 im Tabellenanhang). Die Therapie zeigte einen klinischen Erfolg und wurde nach 24 Wochen mit einem guten Befund beendet [34]. Nicolau gibt einen Therapieerfolg in Kombination mit Glukokortikoiden bei DermaDeep®-Granulomen an [9]. Das Nebenwirkungsspektrum des Allopurinols beschränkt sich auf allergische Hautreaktionen, gastrointestinale Störungen und selten generalisierte Vaskulitis.

1.3.2 Operative Therapie

Die Operation stellt die zweite große Säule der Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen dar. Sie kommt bei Abszessen und therapieresistenten Granulomen zum Einsatz.

Die Abszessentlastung mittels Drainage und nachfolgender Spülung der Abszesshöhle liefert oft ein zufriedenstellendes Ergebnis [11]. Meistens erfolgt perioperativ eine Antibiotikatherapie [11]. Insgesamt finden sich zehn Veröffentlichungen über 22 Patienten mit operativer Intervention (Tabelle 9-7 im Anhang).

Die operative Therapie gilt als konservative Behandlungsmöglichkeit des chirurgisch fassbaren Fremdkörpergranuloms, deplaziertem oder infiziertem Material mit meist kurativem Erfolg [4, 12, 46]. Bergeret-Galley weist darauf hin, dass nur kleine, gut umschriebene Knötchen chirurgisch entfernt werden sollten. Die Exzision größerer, ausgedehnter Läsionen könne zu Fisteln, Narben und Asymmetrien führen [4, 47]. Wolfram plädiert dagegen gerade bei ausgedehnten Hautveränderungen, die einer anderen Therapie nicht zugänglich sind, für eine chirurgische Intervention als Therapie der Wahl [48]. Der Eingriff über die mukosale Seite, beispielsweise nach einer Lippenaugmentation, kann ohne äußere Narbenbildung erfolgen [5].

Inzision mit Nadel

Die Entfernung des Füllmaterials mit der Nadel, bei oberflächlichen Materialansammlungen der Lippen beispielsweise, stellt eine weitere therapeutische Möglichkeit dar, die schnell und ohne Narben zum gewünschten Erfolg führen kann [4, 5]. Die vollständige Entfernung ist jedoch nicht sicher zu klären (Tabelle 9-7 im Tabellenanhang).

1.3.3 Weitere Therapieansätze

Hyaluronidase

Der erfolgreiche therapeutische Einsatz von Hyaluronidase wird von Brody beschrieben [37], (Tabelle 9-8 im Tabellenanhang). Das Präparat könne laut Brody zur Behandlung von hyaluronsäureassoziierten Fremdkörpergranulomen genutzt werden. Bei einem Patienten, der fünf Monate nach Injektion dieses Füllmaterials und erfolgloser Therapie mit anderen Präparaten mit 15 U Hyaluronidase intraläsional behandelt wurde, zeigte sich bereits nach 24 Stunden ein Verschwinden des Knotens [37]. Für Becker-Wegerich ist eine Indikation zur Anwendung von Hyaluronidase vor allem bei Überkorrektur und Fehlplatzierung des Materials gegeben [38].

Imiquimod

Imiquimod, ein Immunmodulator, erweist sich laut Syed als wirksame Therapie bei Silikongranulomen [39]. Cohen und Beljaards berichten dagegen über einen Misserfolg der Therapie mit 5%-iger Imiquimod-Creme von Fremdkörpergranulomen nach Polymilchsäureinjektion [4, 52] (Tabelle 9-9 im Tabellenanhang).

Laser

Die Lasertherapie stellt seit etwa 25 Jahren eine Methode zur Hautverjüngung und zur Behandlung von Pigmentveränderungen dar. Inzwischen wird sie für andere Indikationen, wie die Behandlung hypertropher Narben und die Verbesserung der Wundheilung, besonders bei diabetischem Fußulcus eingesetzt [40].

Über die Laseranwendung zur Behandlung von Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien wird jedoch kaum berichtet. Einige Studien befassen sich mit der Wirkung der verschiedenen Strahlungen auf unterschiedliche Füllmaterialien. Goldman et al. berichten über 36 Patienten, die einige Wochen nach Injektion von Restylane, einem Hyaluronsäurepräparat, eine Lasertherapie in Form eines langgepulsten 1,320 nm Nd:YAG Lasers, eines 1,450 nm Diodenlasers, einer *impulse-light* (IPL)-Therapie oder monopolarer Radiofrequenztherapie erhielten. Es konnte gezeigt werden, dass der Einsatz der beiden Laser, IPL und Radiofrequenztherapie nach Hyaluronsäureinjektion keine unerwünschten Reaktionen hervorrief und auch die Implantatsicherheit nicht negativ beeinflusste [41]. Der Laser wurde in dieser Studie jedoch nicht zur Behandlung von Unverträglichkeitsreaktionen eingesetzt, sondern zum Prüfen des synergistischen Effekts beider Hautverjüngungsmethoden.

Etwas ausführlicher untersucht ist die Lasertherapie hinsichtlich der Behandlung hypertropher Narben und Keloiden. Diese könnte nach operativer Therapie beispielsweise nach Entfernung des Granuloms oder Füllmaterials eingesetzt werden, um entstellende Narben zu minimieren. Niwa et al. konnten mit dem 1,550 nm *erbium-doped fiber laser* eine sichere und effektive Verbesserung dieser Narben dokumentieren [29]. Voraussetzung dafür ist jedoch die gesicherte vollständige Entfernung des Füllmaterials, sollte es sich um einen Stoff handeln, der ungewiss auf die Lasertherapie reagiert.

Exakt beschriebene Fallberichte, die die Laseranwendung bei Unverträglichkeitsreaktionen nach Füllmaterialinjektion dokumentieren, konnten nicht recherchiert werden.

2 Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit sollen aufbauend auf den Daten der Patienten des Berliner Fallregisters (Injectable-Filler-Safety Studie) die verschiedenen Therapieansätze von Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien beschrieben und diskutiert werden. Dabei soll u.a. untersucht werden, welche Therapieansätze bei welcher Art von Unverträglichkeitsreaktion und bei welchem Füllmaterialien verwendet werden. In wie vielen Fällen erfolgte keine Behandlung der unerwünschten Wirkungen? Wurde ein einzelner Therapieansatz verwendet, oder wurden verschiedene Behandlungen miteinander kombiniert? Wie stellt sich der Therapieverlauf dar? Wie wird die Lebensqualität durch die Behandlungen beeinflusst? Und welche Nebenwirkungen traten unter den angewandten Therapien auf?

3 Material und Methodik

Im folgenden Kapitel werden die genutzten Arbeitsstrategien dargelegt. Es wird die Kontaktierung der Studienteilnehmer und ihre Einteilung in unterschiedliche Unterkategorien erläutert. Des Weiteren werden die eingesetzten Fragebögen und die genutzten statistischen Analyseverfahren dargestellt.

3.1 Studiendesign und Studienaufbau

Diese Studie baut auf den Patientendaten des Berliner Fallregisters der Injectable-Filler-Safety-Study (IFS-Studie), das 2003 gegründet wurde, auf [2]. Innerhalb der IFS-Studie werden Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien sowohl prospektiv als auch retrospektiv erfasst und die entstandenen Reaktionen dokumentiert, um so eine Risikoabschätzung für verschiedene Füllmaterialien treffen zu können. So konnte - derzeit bereits in der dritten Studienphase – bis Mai 2009 eine Übersicht verschiedener unerwünschter Reaktionen auf unterschiedliche Füllmaterialien an 158 Patienten (Stand April 2009) dokumentiert werden.

Im Folgenden wird der Studienaufbau der IFS-Studie dargestellt.

3.1.1 Injectable-Filler-Safety Studie

Als Fall definiert wurde im Rahmen der IFS-Studie ein Patient mit einer oder mehreren lokalen Unverträglichkeitsreaktionen, die in einem zeitlichen Zusammenhang zu der Behandlung mit einem Füllmaterial stehen. Die Implantation muss der Hautreaktion vorangegangen sein. Es galten die folgenden Kriterien:

Einschlusskriterien

Voraussetzung für die Erfassung eines Patienten in der Studie war eine unterschriebene Einwilligungserklärung. Erfasst wurden Patienten, die eine Behandlung mit Füllmaterialien erhielten und bei denen es im Bereich des behandelten Areals zu folgenden unerwünschten Wirkungen kam:

- Farbveränderungen der Haut, Hyperpigmentierung, andere Verfärbungen, die länger als zwei Wochen anhielten;
- persistierende Erytheme;
- nicht entzündliche länger als 4 Wochen persistierende Verhärtungen oder Knoten;
- entzündliche Verhärtungen;
- Ulzerationen;
- Abszessbildungen;

- lokale Nekrosen;
- oder andere schwere Unverträglichkeitsreaktionen;

Ausschlusskriterien

Nicht aufgenommen wurden Patienten mit nichtentzündlichen Depots nach Injektion ohne Begleitreaktion, z.B. strangförmiges Depot innerhalb von 14 Tagen nach zu oberflächlicher Injektion und ebenso Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf andere ästhetisch-dermatologische Eingriffe, wie Botulinumtoxin A, Laser, Peeling u.a.

Die Dokumentation der Nebenwirkungsreaktion an den verschiedenen Lokalisationen erfolgte durch ein intervallskaliertes Intensitätsmaß von leicht bis schwer auf einer Skala von eins bis drei in ganzen Zahlen. Für die Auswertung der IFS-Studie wurden diese einzelnen Bewertungen als Median zusammengefasst.

3.1.2 Aufbau der Studie zur Therapieerfassung

Die Studienpopulation zur Therapieerfassungsstudie, die Inhalt dieser Dissertation ist, setzt sich aus Patienten des IFS- Fallregisters (siehe 3.1.1) zusammen, welche innerhalb der ersten beiden Phasen resp. bis zum 31.12.2007 aufgenommen wurden [2, 55].

Der Verlauf der Unverträglichkeitsreaktionen wurde im Rahmen dieser Studie ein weiteres Mal dokumentiert. Retrospektiv wurden die unterschiedlichen angewandten Therapien erfasst. Die Erhebung der Lebensqualität der Teilnehmer erfolgte zum Zeitpunkt des Probandengesprächs.

Vorliegende Arbeit zur Therapieerfassung wurde im Oktober 2007 begonnen und lief über einen Gesamtzeitraum von ca. 1,5 Jahren.

Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten mit und ohne therapeutische Intervention bezüglich dieser Unverträglichkeitsreaktionen. Bei therapierten Patienten musste der Therapiebeginn mindestens drei Monate vor Studienteilnahme erfolgt sein, um über die Wirksamkeit der Behandlung eine Aussage treffen zu können. Ausgeschlossen wurden entsprechend Patienten, die nicht mindestens drei Monate zuvor in die IFS-Studie eingeschlossen wurden.

Kontaktierung der Patienten

Die Kontaktierung erfolgte anhand der im Rahmen der IFS-Studie erhobenen Patientendatenbank, in der die Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien erfasst wurden. Die Patienten wurden zunächst postalisch auf diese Studie hingewiesen und anschließend ggf. telefonisch kontaktiert, um eventuelle Fragen zu klären.

Fallaufnahme

Nach Kontaktierung und Zustimmung der Patienten setzte sich ein Abteilungsmitarbeiter mit dem Patienten und wenn möglich auch mit dem behandelnden Arzt in Verbindung, um zu klären, ob ein Fall, der die Einschlusskriterien erfüllt, vorliegt. Weiterhin wurde der Erfassungsmodus festgelegt.

Fallerfassung

Jede Fallerfassung erfolgte im Gespräch mit dem Patienten persönlich oder telefonisch nach vorheriger Einwilligung zur Teilnahme. Während dieses Gespräches wurden die verschiedenen Erfassungsbögen (siehe unten) gemeinsam mit dem Patienten, so weit wie möglich, ausgefüllt. Die Aufnahme der speziellen Therapie erfolgte durch Akteneinsicht oder aber durch direkte Auskunft des behandelnden Arztes, teilweise jedoch auch nur durch den Bericht des Patienten.

Die Fallerfassung (insbesondere Therapieerfassung) konnte nach verschiedenen Modalitäten erfolgen:

- Fallerfassung anhand der Aktenlage sowie im Gespräch mit dem behandelnden Arzt und dem Patienten (Regelfall);
- Fallerfassung anhand der Aktenlage und der Auskunft des Patienten;
- Fallerfassung anhand der Auskünfte der Patienten;

Bei persönlichem Erscheinen der Patienten zum Interview wurde Ihnen eine pauschale Fahrkostenerstattung von 20 Euro gewährt.

Um den Qualitätsstandard sicherzustellen, wurde zusätzlich eine fotografische Dokumentation des Therapieverlaufs angestrebt. Diese wurde entweder im Studienzentrum durch einen Fotografen oder durch private Aufnahmen ermöglicht.

Erfassungsbögen

Die Studiendaten wurden mit Hilfe von standardisierten Fragebögen erfasst. Die Fragebögen wurden auf der Basis der bereits bestehenden Fragebögen der IFS-Studie weiterentwickelt und angepasst.

Der *Patientenerfassungsbogen* (Case Report Form) diente zur Erfassung folgender Daten:

- Datum und Identifikation der Studie
- Anonymisierung der in die Studie einbezogenen Person
- Alter, Geschlecht, Körpergröße und –gewicht
- Status der Fotodokumentation
- Therapieerfassung:
 - Art des Medikamentes bzw. der Therapie,
 - Anzahl der Sitzungen,
 - Gesamtdauer der Therapie,
 - Einzeldosis,
 - Volumen und Gesamtdosis,
- Dokumentation der Unverträglichkeitsreaktionen:
 - Lokalisation der Nebenwirkung
 - Art der Nebenwirkung: Schmerz, Rötung/Entzündung, Schwellung, Knoten/Verhärtung, Juckreiz, Verfärbung, Abszessbildung, weitere Nebenwirkungen;
 - Intensität der Nebenwirkung: leicht, mittel und schwer; Erhebung in ganzen Zahlen von eins bis drei;
 - Zeitpunkt des Auftretens der Nebenwirkung und Zeitpunkt des Abheilens sowie anhaltender Status, falls die Nebenwirkung zum Interviewzeitpunkt persistiert
 - Outcome: 1=abgeheilt, 2=abgeheilt mit Restzustand, 3=gebessert, 4=gleich bleibend, 5=verschlimmert
- Zufriedenheit mit der Therapie
- Name des Interviewers, Datum und Unterschrift

Der *Fragebogen zur Lebensqualität* wurde durch den standardisierten Dermatology Life Quality Index (DLQI) realisiert [42]. Er wird in vielen Studien, aber auch im klinischen Alltag zur Bestimmung der Lebensqualität bei Patienten mit unterschiedlichen Hauterkrankungen eingesetzt. Dies dient zur Unterstützung der ärztlichen Befunderhebung und der klinischen Entscheidungen bezüglich Diagnose und Therapie [56-58]. Der DLQI wurde in dieser Studie genutzt um die Beeinträchtigung der Lebensqualität zum Zeitpunkt der erneuten Befragung zu erfassen. Die meisten Patienten wurden zu diesem Moment bereits therapeutisch versorgt. Dieser Zeitpunkt wird im Weiteren mit *Visit 2* bezeichnet. Die Gesamtpunktzahl wird durch Summieren einzelner Punktwerte der zehn Fragen des Tests gebildet. Es ergibt sich ein Maximum von 30 und ein Minimum von null Punkten. Je größer die Gesamtpunktzahl, desto größer ist die Beeinträchtigung der Lebensqualität aufgrund der kutanen Veränderungen (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1 Bedeutung des DLQI bei entsprechendem Punktwert (nach Finlay [42])

DLQI Punktwert	Beeinträchtigung der Lebensqualität:
0-1	keine
2-5	schwach
6-10	mittelmäßig
11-20	sehr groß
21-30	extrem groß

Zur Vervollständigung der Datenlage und zum Vergleich der unerwünschten Reaktionen auf das injizierte Füllmaterial wurden einige Daten aus der IFS-Studie herangezogen, die zum Zeitpunkt der ersten Fallerfassung dokumentiert wurden. So konnte sichergestellt werden, dass auf einzelne, bereits erfasste Merkmale gezielt eingegangen wird und ggf. ihr Zusammenhang mit der Therapie erklärt wird.

Folgende Daten wurden übernommen:

- Beschreibung von durchgeführten Behandlungen unterschieden nach Lokalisation, Zeitpunkt und verwendetem Präparat;
- unerwünschtes Ereignis je nach Lokalisation, Art, Intensität, Zeitpunkt, Dauer;
- Outcome der bisherigen Therapie;
- andere ästhetische Verfahren;

Datenerfassung und Datenschutz

Die Datenerfassung erfolgte aufbauend auf einer Datenbank im Access-Format. Die Datei wurde pseudonymisiert geführt. Die Verknüpfung zu dem jeweiligen Patienten ist nur über eine externe Tabelle möglich. Zur Qualitätssicherung erfolgte eine Doppeleingabe der Daten.

Die Speicherung der digitalen Bilder geschah ebenfalls pseudonymisiert auf einem passwortgeschützten Computer ohne Netzwerkanbindung.

Ethik-Kommission

Die Injectable-Filler-Safety-Studie wurde bereits am 25.06.2003 durch die Ethik-Kommission genehmigt. Eine Genehmigung der Therapieerfassungsstudie durch die Ethikkommission erfolgte am 08.08.2008 formlos. Ebenfalls in diesem Schreiben wurde das Amendment Nr.2 zur Ausweitung des Datenpassus in der Patienteninformation und der Einverständniserklärung bewilligt.

3.2 Statistische Analyse

3.2.1 Verwendete Software

Die Datenauswertung erfolgte kontinuierlich nach Art der Therapie, verwendetem Präparat und Art der Unverträglichkeit. Zur statistischen Auswertung der gesammelten Daten wurde die Software SPSS[®] (Statistical Package for Social Sciences; Version 17.0) für Windows verwendet. Der Abgleich der Daten zwischen der Ersteingabe und der Zweiteingabe wurde mit einem SAS[®]-Skript (Statistical Analysis System) realisiert.

3.2.2 Definitionen

Für die Auswertung kamen nur Patienten in Betracht, die den Einschlusskriterien der Studie entsprachen.

Zum Zweck der Datenanalyse wurden die Teilnehmer mittels verschiedener Merkmale gruppiert.

Klassifizierung der Füllmaterialien

Füllmaterialien lassen sich generell in resorbierbare und nichtresorbierbare Füllmaterialien unterteilen und haben daher eine unterschiedliche Verweildauer im Gewebe. Daraus ergibt sich die nominale Kategorisierung in *temporäre*, *semipermanente* und *permanente* Füllmaterialien. Wurde ein Patient mit unterschiedlichen Füllern behandelt, erfolgte eine Einteilung in die Kategorie des am längsten verweilenden Materials. Ist bei einem Patienten, der mit mehreren Füllmaterialien behandelt wurde, eindeutig geklärt, dass die unerwünschte Reaktion von einem einzigen bekannten Material hervorgerufen wurde, resultierte die Zuteilung in die Kategorie dieses auslösenden Stoffes.

Einteilung der Studienteilnehmer nach Therapieoption

Des Weiteren wurden die Teilnehmer anhand ihrer erhaltenen Therapie ebenfalls nominal eingestuft. Dabei ergaben sich die Gruppen: *medikamentöse*, *operative*, *medikamentöse kombiniert mit operativer* und *keine* Therapie. Therapieoptionen wie Laserbehandlung, homöopathische Ansätze und physiotherapeutische Anwendungen werden unter *sonstige Therapien* zusammengefasst, haben hier aber nur geringe Bedeutung. *Sonstige Therapien* können mit allen Therapieschemata, außer *keine Therapie* kombiniert werden.

Erhebung des Therapieerfolgs

Die Unverträglichkeitsreaktionen auf das injizierte Füllmaterial wurden mit einem intervallskalierten Intensitätsmaß von leicht bis schwer auf einer Skala von eins bis drei in ganzen Zahlen erfasst. Zur Darstellung des Therapieerfolgs wurden zunächst die arithmetischen Mittel aus den

bereits erfassten Nebenwirkungen (kurz: NW), der IFS-Studie (**NW_Visit 1**) und denen aus dieser Studie zur Therapieerfassung (**NW_Visit 2**) gebildet. *NW_Visit 2* wird dabei durch die Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse aus der IFS-Studie (erster Erfassungszeitpunkt) geteilt. *NW_Visit 1* gibt den Ausgangszustand der Haut der Patienten an, wobei einige bereits eine Therapie erhielten. Der *NW_Visit 2* dokumentiert den Hautzustand nach meist vollendeter Behandlung.

Es wurde dann die Differenz (**NW_Diff**) aus *NW_Visit 2* und *NW_Visit 1* berechnet. Dieser Wert lässt einen Vergleich des Status unmittelbar nach Komplikationserfassung und dem Ende des Beobachtungszeitraumes beim zweiten Erfassungszeitpunkt zu. Ein negativer Wert entspricht einer Verbesserung der Unverträglichkeitsreaktionen, Null steht für einen unveränderten Befund und ein positiver Wert für eine Verschlechterung des Hautzustandes. Das Maß der Hautveränderung kann ebenfalls mit der Intervallskala bestimmt werden. Ein Wert *NW_Diff* von -2 kann beispielsweise einen Heilungsprozess von schwerer zu leichter Nebenwirkungsintensität aufzeigen.

3.2.3 Deskriptive Auswertung

Die deskriptive Analyse metrisch skalierten Daten erfolgte durch den Mittelwert und die Standardabweichung. Weiterhin wurde auch der Median zur Darstellung der deskriptiven Auswertung genutzt. Die Auswertung nominal oder ordinal skalierten Parameter konzentrierte sich auf die Berechnung absoluter und relativer Häufigkeiten.

3.2.4 Univariate Auswertung

Die Datenauswertung erfolgte zum Teil mit der Unterstützung des Instituts für Biometrie und Epidemiologie.

Zur vorbereitenden Analyse der Daten wurden diese mittels des Kolmogorov Smirnov Tests auf Normalverteilung untersucht. Dieser Test prüft eine kumulierte Verteilungsfunktion gegen eine Normalverteilung, in der Hoffnung, dass die empirische Verteilung nicht systematisch von dieser abweicht.

Mit dem Levene Test wurde die Varianzgleichheit mehrerer Stichproben überprüft.

Zur Darstellung der kategorischen Daten sowie zur Erhebung von Wechselbeziehungen wurde der einfaktorielle ONE-WAY ANOVA-Test (Analysis of Variance) und der Kruskal-Wallis Test eingesetzt. Der ONE-WAY ANOVA-Test dient der Varianzanalyse und ist ein statistisches Auswertungsverfahren für den Vergleich von Mittelwerten in Gruppen mit Normalverteilung und Varianzhomogenität. Die ANOVA vergleicht Mittelwerte von drei oder mehr Grup-

pen/Bedingungen. Sie ist eine Erweiterung des T-Test auf mehr als zwei Gruppen bzw. mehr als eine unabhängige Variable. Die Ergebnisse sind dann mit denen des T-Test identisch. Die ANOVA gibt nur an ob ein signifikanter Effekt besteht, d.h. die Mittelwerte unterscheiden sich signifikant, jedoch nicht genau welche Mittelwerte sich voneinander unterscheiden. Für die weitere Bestimmung, welche Gruppen oder Bedingungen sich genau von welchen anderen signifikant unterscheiden, wurden Post-Hoc-Tests durchgeführt. Werden lediglich zwei Gruppen verglichen ist kein Post-Hoc-Test für eine weitere Aussage notwendig. Für die nicht-normalverteilten Werte wurde der Kruskal-Wallis Test genutzt.

3.2.5 Multivariate Auswertung

Stellten sich im ONE-WAY ANOVA-Test Signifikanzen dar, wurden weitere Post-Hoc-Tests genutzt. Sie dienen der Ermittlung der Gruppen (beispielsweise Gruppen verschiedener Therapieoptionen) zwischen denen Unterschiede bestehen, nachdem allgemeine Tests ein signifikantes Ergebnis zeigten. Diese Analysen wurden mittels des Scheffé-Tests, bei dem es sich um einen paarweisen Test an ungleichgroßen Stichproben handelt, durchgeführt.

Bei den im Folgenden angegebenen Werten handelt es sich – soweit nicht anders vermerkt – um Mittelwerte mit der zugehörigen Standardabweichung (SD, Standard Deviation).

Werte von $p < 0,05$ (Signifikanzniveau bei 5%) wurden als statistisch signifikant angenommen.

3.3 Qualitätssicherung

Die erfassten Fälle wurden ergänzend in die IFS-Datenbank (MS Access[®]) eingetragen und durch Doppeleingabe in ihrer Richtigkeit abgesichert. So konnten zur Qualitätssicherung die Datensätze mittels eines SAS[®]-Skriptes miteinander verglichen und Falscheingaben verhindert werden.

Die Ersteingabe erfolgte durch einen Studienmitarbeiter, der mit der Erfassung des Falles direkt betraut war. Die Zweiteingabe führte ein Studienmitarbeiter durch, der nicht an der Ersteingabe beteiligt war. Bei den Fallaufnahmen wurde außerdem bei vorhandener Einwilligung durch den Patienten eine Fotodokumentation der Unverträglichkeitsreaktionen durchgeführt, um so die erhobenen Befunde stützen zu können. Zusätzlich wurden eventuell vorhandene histologische Befunde, sonographische Dokumentationen und Blutwertuntersuchungen protokolliert.

3.4 Literaturrecherche

Für die Literaturrecherche zur Ermittlung bisher erfasster Therapieschemata wurde die Software Ovid mit Zugriff auf die Embase-, Cochrane- und Pubmed-Datenbank genutzt. Zur systematischen Suche wurden die in der Tabelle 9-10 (im Tabellenanhang) dargestellten Begriffe eingegeben und verknüpft. Es wurde nach den Veröffentlichungen zu Füllmaterialien, Nebenwirkungen, therapeutischer Intervention und Falten gesucht. Diese Kategorien wurden zu diesem Zweck mit einem „UND“ verknüpft. Nachdem die Duplikate entfernt wurden, erfolgte im letzten Schritt der Recherche die Einschränkung für Studien an Erwachsenen in englischer oder deutscher Sprache getroffen. Diese Suche ergab eine Trefferzahl von 728 Veröffentlichungen (Stand: 16.03.2009). Die Anzahl der daraus ermittelten Einzelfallberichte oder Fallserien beträgt 25, in denen von 46 Patienten berichtet wird.

4 Ergebnisse

Nachfolgend werden deskriptive wie auch multivariate Auswertungsergebnisse dargelegt. Es werden die Merkmale der einzelnen Therapieoptionen und ihr Einfluss auf den Hautzustand und die Lebensqualität in Abhängigkeit von dem eingesetzten Füllmaterial aufgezeigt. Eine Sonderstellung nimmt die große Gruppe der Patienten mit einem permanenten Füllmaterial ein, da sie unter stärkeren, meist schwer therapierbaren Unverträglichkeitsreaktionen leidet.

4.1 Analyse der eingeschlossenen Patientenpopulation

4.1.1 Aufnahmemodus

Das Berliner Fallregister der IFS-Studie (Phase I und II) umfasste bei Studienbeginn (Ende 2007) 120 Patienten. Von diesen wurden acht Teilnehmer anonym gelistet, ein Proband verstarb bereits. Daraus ergab sich eine potenzielle Teilnehmerzahl von 111 Testpersonen.

Zwischen den ersten Datenerhebungen in der Phase I und der zweiten Erfassung, die im Rahmen dieser Studie erfolgte, lag ein Zeitraum von etwa fünf Jahren. Daher stellte die Kontaktierung der Teilnehmer des Berliner Fallregisters, sowohl postalisch als auch telefonisch, aufgrund der mangelnden Aktualität der Kontaktdaten eine Herausforderung dar. Von den verbliebenen potenziellen Teilnehmern konnten 71 Personen kontaktiert werden. Aus dieser Gruppe zeigten wiederum 30 Probanden kein Interesse an einer erneuten Befragung. Daraus resultierte eine Teilnehmerzahl von 41 Patienten (57,7% von den Patienten mit vollständigen Kontaktdaten, Abbildung 4-1).

Die Datenaufnahme erfolgte durchschnittlich 26 Monate (range 6-61) nach der ersten Befragung innerhalb der IFS-Studie. Bei 39% der Patienten wurden die Daten im persönlichen Gespräch im Studienzentrum und bei 61% der Teilnehmer durch ein telefonisches Patienteninterview erhoben. Die Erfassung der Daten konnte in 27 Fällen (66%) durch die Aktenvorlage komplettiert werden.

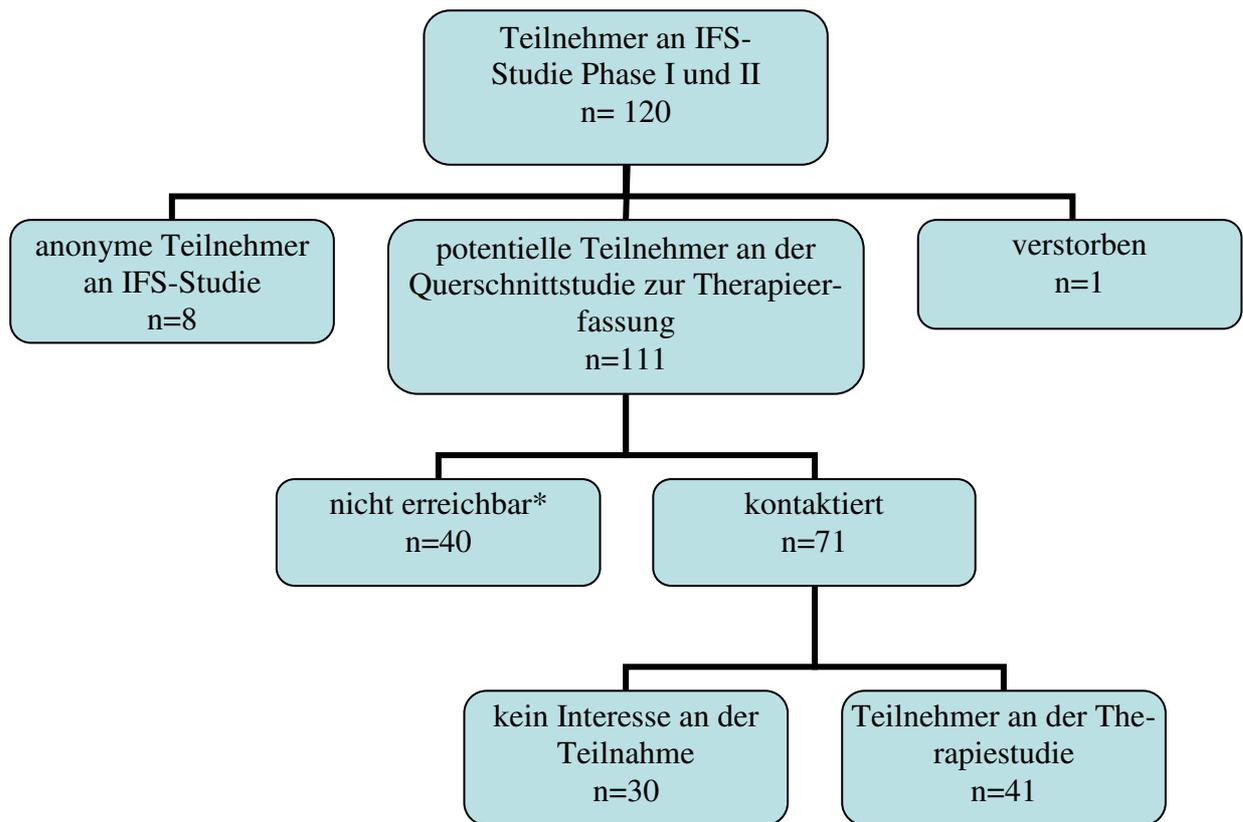


Abbildung 4-1 Organigramm der Studienteilnehmer (* aktuelle Kontaktdaten nicht eruierbar)

4.1.2 Alter der eingeschlossenen Studienteilnehmer

Zur Berechnung der Altersdemographie wurde das Alter zum Zeitpunkt des zweiten Beobachtungszeitpunktes als Grundlage genommen. Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Probandengruppe beträgt 54,05 ($\pm 9,41$ SD) Jahre (siehe Abbildung 4-2). Über ein Drittel der Teilnehmer ($n=15$, 36,6%) sind in einem Alter zwischen 50 und 59 Jahren.

Das Alter der Teilnehmer der IFS-Studie zum Zeitpunkt des Erstinterviews betrug im Durchschnitt 49,7 ($\pm 11,4$ SD) Jahre.

Alle rekrutierten Teilnehmer an der Studie sind weiblich.

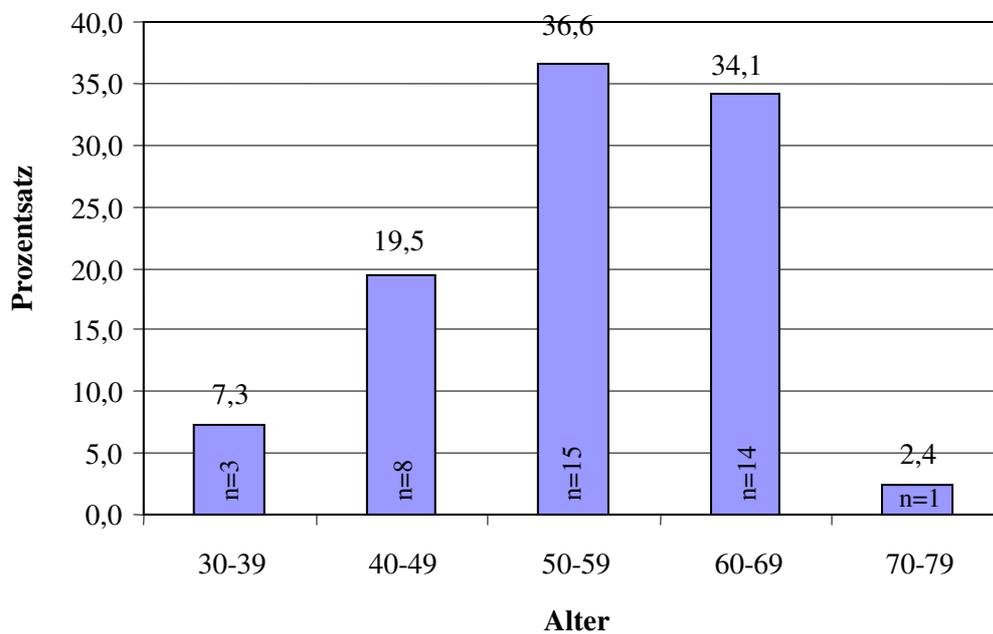


Abbildung 4-2 Anzahl der Patienten in Prozent innerhalb einer Altersdekade zum zweiten Beobachtungszeitpunktes

4.1.3 Genutzte Füllmaterialien in der Studienpopulation

Die genutzten Füllmaterialien wurden aufgrund der Vielzahl der injizierbaren Stoffe und der geringen Anzahl der Probanden in drei Kategorien eingeteilt: *permanente*, *semipermanente* und *temporäre*.

Der größte Teil der Studienteilnehmer (n=29, 70%) erhielt ein permanentes Material, nur wenige Studienteilnehmer ließen sich ein semipermanentes oder temporäres Füllmaterial injizieren (Abbildung 4-3 zeigt den Vergleich der Gruppen).

Diese Verteilung der genutzten Füllmaterialien entspricht in etwa dem Verteilungsmuster der Teilnehmer der IFS-Studie. Auffällig ist die höhere Bereitschaft für eine Befragung bei Patienten mit unerwünschten Reaktionen auf permanente injizierbare Füllmaterialien (70% im Vergleich zu 57%).

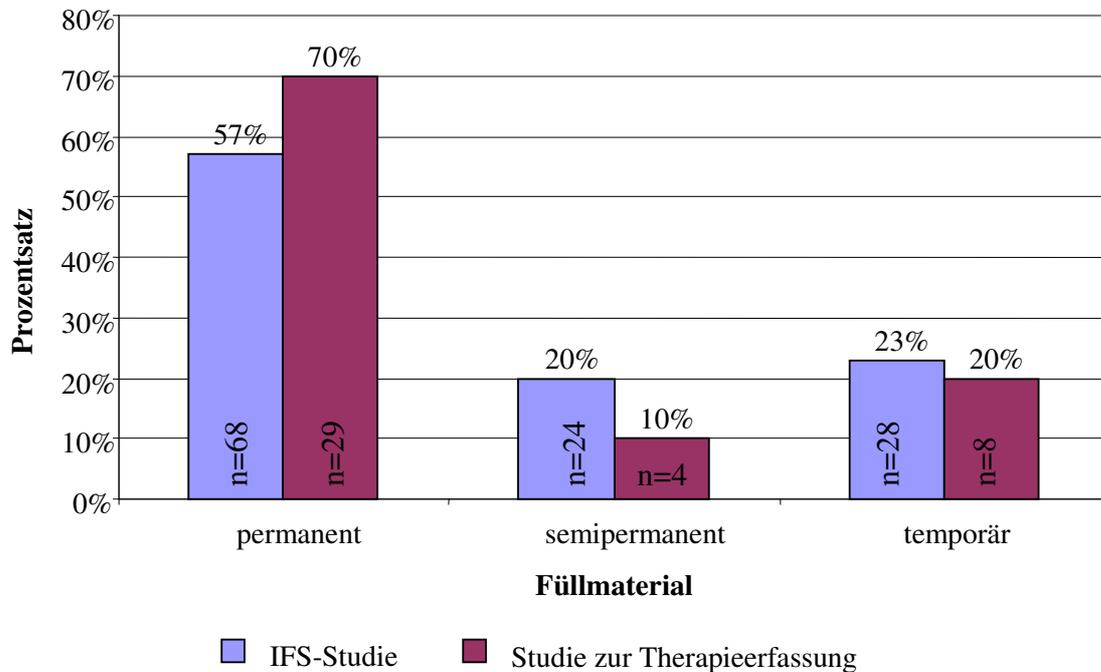


Abbildung 4-3 Genutzte Füllmaterialien bei Teilnehmern der IFS-Studie und Teilnehmern dieser Studie

4.2 Therapie der Studienpopulation

4.2.1 Therapierte Studienteilnehmer

Bei den eingeschlossenen Studienteilnehmern zeigten sich unterschiedliche Herangehensweisen an den Umgang mit Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierte Füllmaterialien. 35 Teilnehmer (85%) erhielten eine Therapie gegen die Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien. Sechs Probanden (15%) wurden nicht behandelt, sie werden als Referenzgruppe genutzt. Zum Zeitpunkt der Erstbefragung innerhalb der IFS-Studie war ein Großteil der Patienten bereits anbehandelt. Der Hautzustand ohne Therapie lässt sich daher nur bei denjenigen sicher erfassen, die nie eine Therapie dieser Unverträglichkeitsreaktionen auf das injizierte Füllmaterial erhalten hatten. Bei einigen Patienten ist die Behandlung zum Zeitpunkt der Studienteilnahme noch nicht abgeschlossen. Auch hier lässt sich daher keine absolute Aussage zum Therapieendpunkt treffen.

4.2.2 Häufigkeit der eingesetzten Therapien

Die erfassten Therapien in der Studienpopulation führten zu einer Unterteilung in vier Gruppen, die durch unterschiedliche Therapieoptionen gekennzeichnet sind: *medikamentöse*, *operative*, *medikamentöse kombiniert mit operativer Therapie* und *keine Behandlung*.

Der größte Teil der Patienten (n=17, 41%) erhielt eine kombinierte operative und medikamentöse Therapie. 14 Teilnehmer (34%) wurden rein medikamentös und vier Patienten (10%) rein operativ behandelt (Abbildung 4-4).

Des Weiteren wurden auch homöopathische Ansätze wie der Einsatz von Blutegeln und die lokale Anwendung von Morgenurin sowie manuelle Therapien in Form von Massagen genutzt. Diese Interventionen sind den sonstigen Therapien zugeordnet. Sie wurden jedoch nie allein eingesetzt, sondern eher als supportive Maßnahme in Kombination mit anderen Therapieoptionen verwendet.

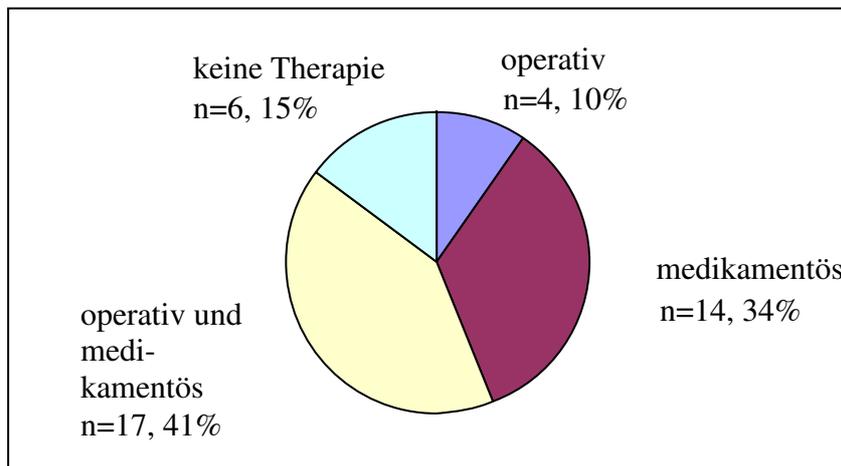


Abbildung 4-4 Durchgeführte Therapien bei erneut befragten Patienten mit unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien

4.2.3 Die operative Therapie

Insgesamt wurden an den 21 Patienten, die die operative Therapie entweder in Kombination oder als alleinigen therapeutischen Eingriff erhielten 53 Eingriffe vorgenommen. Dabei wurden bei jedem Teilnehmer im Median zwei Operationen (range 1-7) durchgeführt. Es wurden 38 Granulomexzisionen an 13 Patienten sowie elf Abszesseröffnungen an acht Patienten durchgeführt. Dabei wurden bei zwei Patienten sowohl Granulome als auch Abszesse entfernt. Andere operative Eingriffe waren zwei Partikelextraktionen, eine Zystenentfernung und ein Minilifting.

4.2.4 Eingesetzte Medikamentengruppen

Die folgende Untersuchung dient der Dokumentation der eingesetzten Medikamentengruppen der 31 Patienten, die eine rein medikamentöse oder eine Kombinationstherapie mit medikamentösem Anteil bekamen.

Insgesamt wurden 91 Interventionen an dieser Patientengruppe angewandt (Abbildung 4-5). Am häufigsten wurden Steroide zur Behandlung der Unverträglichkeitsreaktionen eingesetzt. Darauf folgen Antibiotika, Zytostatika, Immunsuppressiva und Allopurinol. Die Nutzung der Zytostatika beschränkt sich in sechs Fällen auf die Anwendung von 5-FU, einmalig erfolgte die Gabe von Methotrexat.

Zu den *Sonstigen Therapien* zählen Vitamineinnahmen (Vit. B und K), Schmerzmedikamente, Teebaumöl, Fenestil-Gel, Ranitidin, Zinkpaste und Chlorhexidin-Basiscreme.

Jeder Patient erhielt im Mittel 2,22 (range 1-9) Anwendungen verschiedener Medikationsansätze. Der Median betrug zwei Behandlungen.

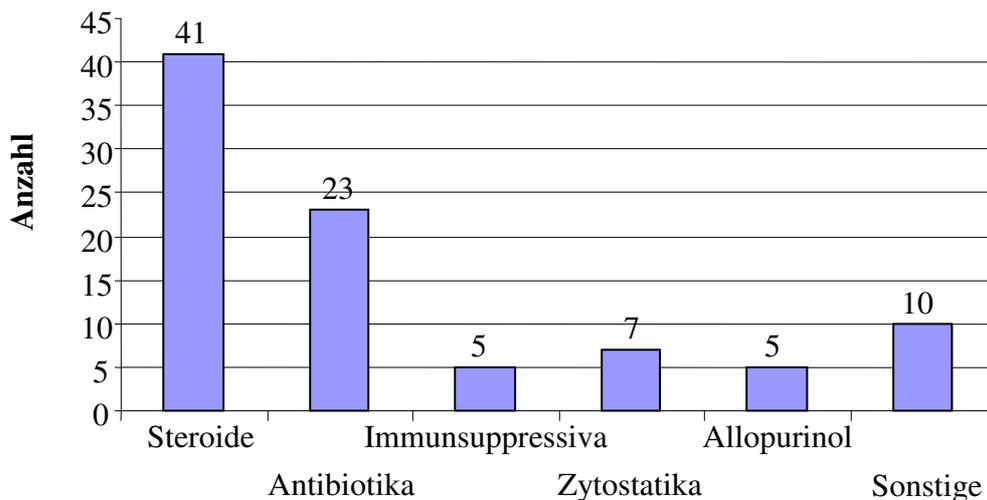


Abbildung 4-5 Häufigkeit der Anwendungen genutzter Medikamentengruppen

Da die Steroide am häufigsten genutzt wurden, werden in der Abbildung 4-6 die Häufigkeiten der verschiedenen eingesetzten Darreichungsformen abgebildet. Die intraläsionale Anwendung wurde bei 19 Studienteilnehmern (46%) angewendet. Als nächsthäufigste Anwendung erfolgte die orale Applikation, wobei vier der elf Teilnehmer die Steroide in einer Stoßtherapie erhielten. Die lokale Anwendung wurde bei vier Patienten eingesetzt, 19 Studienteilnehmer wurden mit Injektionen eines Glukokortikoidderivats behandelt. Dabei wurde in durchschnittlich sieben Sit-

zungen meist Triamcinolon 10 mg/ml (bei Entzündung) bis 40 mg/ml (bei Granulomen) mit einer mittleren Gesamtdosis von 114 mg injiziert. Die Patienten berichteten über eine schnelle Besserung der Symptomatik direkt nach Injektion, die sich dann innerhalb von zwei bis drei Wochen wieder leicht verschlechterte. Bei sieben Probanden konnte keine Aussage zur Darreichungsform der Steroide gemacht werden.

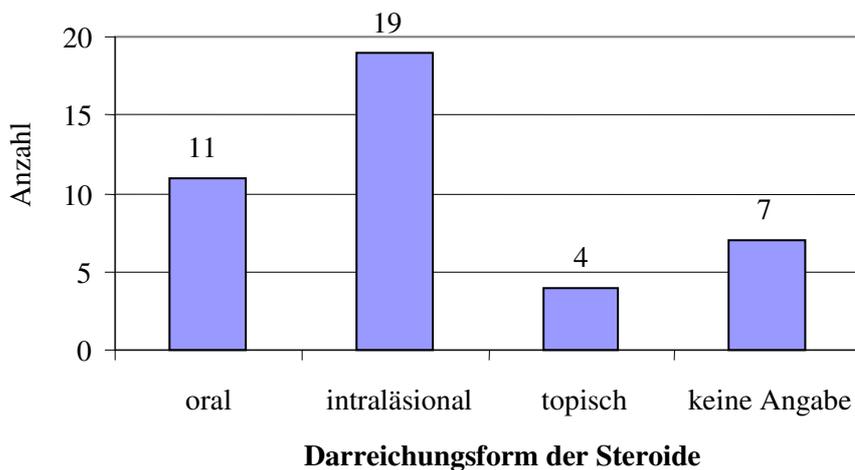


Abbildung 4-6 Übersicht zur Applikationsart der Steroide

4.2.5 Dauer der Therapie

Zur Anwendungsdauer der genutzten Therapien lassen sich nur Näherungswerte bestimmen.

Von den injizierbaren Steroiden wurden in bis zu 25 Sitzungen über drei bis vier Jahre insgesamt 500mg verabreicht. Steroidstoßtherapien wurden über eine Zeitspanne von bis zu sechs Monaten mit einer Gesamtdosis von etwa 2000mg verschrieben. Antibiotika wurden nur wenige Tage bis einen Monat verordnet. Die Therapiedauer mit Zytostatika unterliegt mit 12 bis 45 Monaten einer großen Schwankung. Lokal angewandte Immunsuppressiva, wie Tacrolimus, wurden nicht länger als acht Monate, meist täglich in Form von Cremes und Salben angewandt. Der therapeutische Einsatz von Allopurinol ist vorwiegend von kurzer Dauer (bis einem Monat), wobei Gesamtdosen von maximal 4000 mg eingenommen wurden.

4.2.6 Therapien in Abhängigkeit vom Füllmaterial

Unverträglichkeitsreaktionen zeigen je nach auslösendem Füllmaterial einen unterschiedlichen Pathomechanismus in ihrer Entstehung und werden daher mitunter verschieden therapiert (Abbildung 4-7).

Die Unverträglichkeitsreaktionen nach Implantation eines *permanenten Stoffes* wurden in je zehn Fällen (34,5%) durch den rein medikamentösen Therapieansatz und die Kombination aus Medi-

kamenten und Operation versorgt. Eine alleinige operative Behandlung wird ausschließlich nach Injektion von permanenten Füllmaterialien, nicht jedoch bei semipermanenten oder temporären Füllmaterialien genutzt (n=4, 13,8%). Fünf Patienten (17,2%), die permanente Füllmaterialien erhalten haben wurden nicht therapiert

Bei zwei der vier Studienteilnehmer, die ein *semipermanentes Füllmaterial* erhielten, wurde eine kombinierte Therapie angewendet. Ein Patient dieser Subgruppe erhielt eine rein medikamentöse Therapie. Ein weiterer wurde nicht behandelt.

In der Gruppe der mit einem *temporären Füllmaterial* behandelten Patienten wurden fünf (62,5%) mit einer Kombinationstherapie betreut. Die anderen Patienten wurden durch eine rein medikamentöse Behandlung versorgt. Kein Teilnehmer dieser Subgruppe blieb unbehandelt.

Im Kapitel 4.5.4 werden Patienten mit permanentem Füllmaterial gesondert betrachtet.

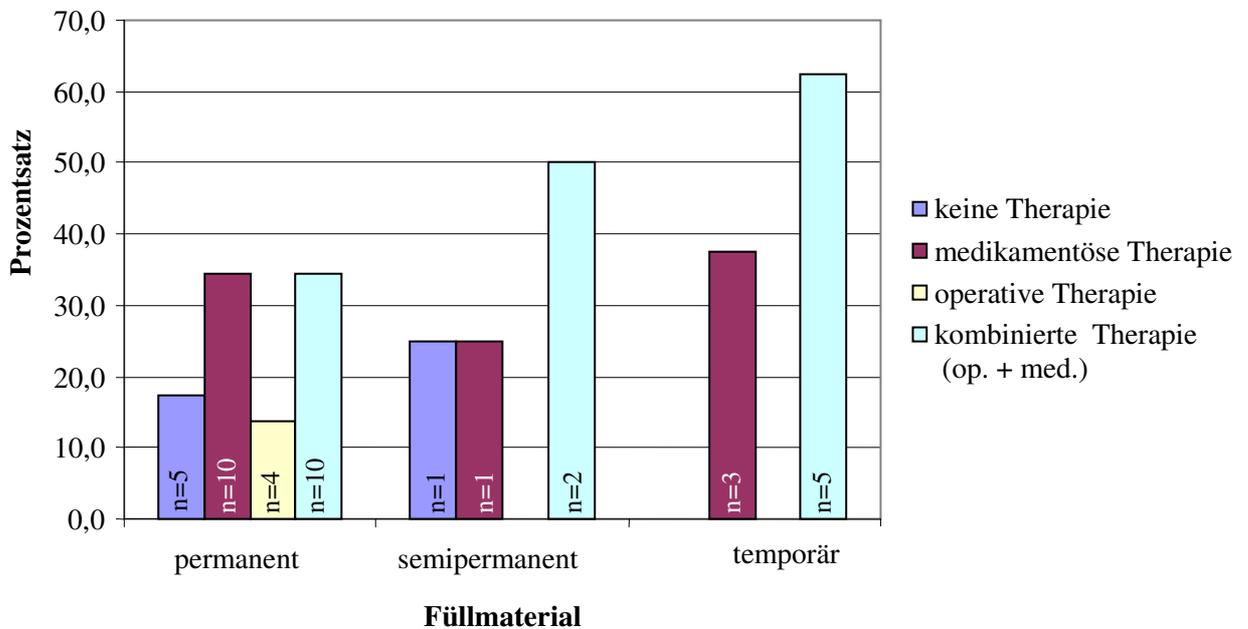


Abbildung 4-7 Eingesetzte Therapie bei unterschiedlicher Füllmaterialkategorie

4.3 Unverträglichkeitsreaktionen im zeitlichen Verlauf

Die Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen gehört zu den wichtigsten Variablen zur Beurteilung des Therapieerfolgs.

4.3.1 Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen bei der ersten Erfassung

Die Daten für die Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen zum Zeitpunkt der ersten Erfassung in der IFS-Studie wurden aus deren Datenbank übernommen. Dieser Beobachtungszeitpunkt wird im Weiteren mit *Visit 1* bezeichnet. Zu jeder Lokalisation wurde mittels eines intervallskalierten Intensitätsmaßes von leicht bis schwer auf einer Skala von eins bis drei in ganzen Zahlen die Intensität der einzelnen Unverträglichkeitsreaktionen dokumentiert. Aus den einzelnen Werten ist im Rahmen dieser Studie für jeden Probanden ein arithmetisches Mittel gebildet worden. Dieses wird im folgenden Text *NW_Visit 1* genannt.

Die Studienteilnehmer hatten im Durchschnitt einen *NW_Visit 1* von 1,95 ($\pm 0,55$ SD). Das entspricht einer mittleren Intensität der Nebenwirkungen auf den implantierten Stoff.

Hautzustand bei der ersten Erfassung in Abhängigkeit des Füllmaterials

Die Intensität der Hauterscheinungen nach Injektion eines Füllmaterials unterscheidet sich nur gering in Abhängigkeit des genutzten Füllmaterials.

Bei allen genutzten Füllmaterialien findet sich durchschnittlich eine mittlere Intensität der Nebenwirkungen beim ersten Beobachtungszeitpunkt (Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1 Schweregrad der unerwünschten Wirkung bei Erstvorstellung (*NW_Visit 1*) unterschieden nach Art des Füllmaterials

Füllmaterialkategorie	Anzahl der Patienten	Mittelwert von <i>NW_Visit 1</i>	Standardabweichung
Permanent	29	1,91 (mittel)	$\pm 0,52$
Semipermanent	4	1,87 (mittel)	$\pm 0,69$
Temporär	8	2,11 (mittel)	$\pm 0,67$

Hautzustand bei der ersten Erfassung bei unterschiedlichen Therapieoptionen

Die Patienten, die eine Therapie erhielten, zeigten zuvor einen durchschnittlichen *NW_Visit 1* der einer mittleren Nebenwirkungsintensität entspricht. Unbehandelte Patienten präsentierten beim ersten Beobachtungszeitpunkt einen milderen Ausgangszustand mit einer leichten Intensität (Tabelle 4-2).

Der ONE-WAY ANOVA-Test zur Intensität der Unverträglichkeitsreaktion zum ersten Beobachtungspunkt (*NW_Visit 1*) zeigt bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Zusammenhang; $p:0,001$. Damit besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausgangszustandes der Haut (*NW_Visit 1*) zwischen der Gruppe mit Therapie und derjenigen ohne Behandlung.

Mit dem ONE-WAY ANOVA-Test wurden die Mittelwerte der *NW_Visit 1* zwischen den vier Gruppen mit verschiedener Therapieoption verglichen. Der Test stellt fest, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Therapien gibt, jedoch nicht welche Therapien sich signifikant unterscheiden.

Die ANOVA konnte bei einem Signifikanzniveau von 5% zeigen, dass sich die Gruppe mit Kombinationstherapie signifikant von den anderen Therapieoptionen unterscheidet; $p:0,021$. Damit besteht ein prägnanter Unterschied zwischen der Gruppe mit und derjenigen ohne Kombinationstherapie. Im Skalenniveau entsprechen trotzdem beide Gruppen einer mittleren Intensität (Tabelle 4-2, Abbildung 4-8). Zwischen den anderen Gruppen ließ sich mit dem ONE-WAY ANOVA-Test keine Signifikanz nachweisen.

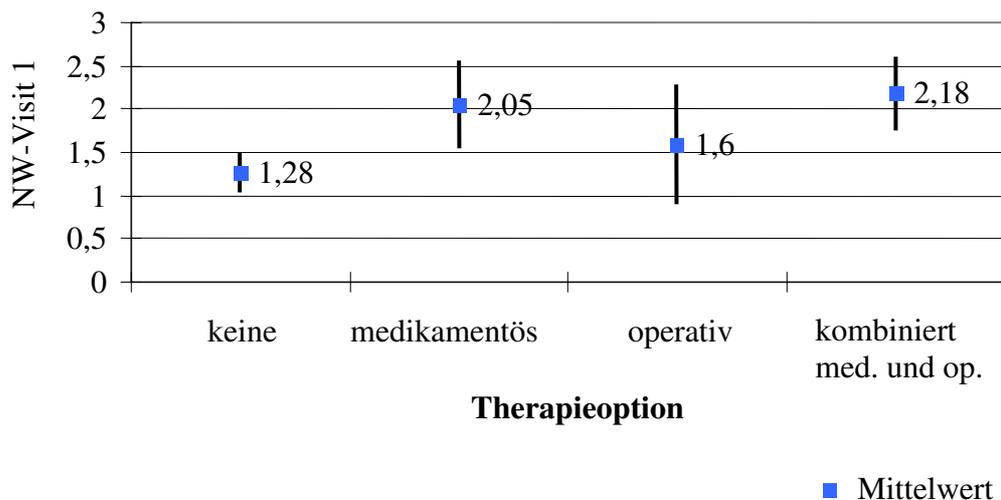


Abbildung 4-8 Mittelwert des Schweregrades der unerwünschten Wirkung bei Erstvorstellung (*NW_Visit 1*) mit Standardabweichung bei verschiedenen Therapieoptionen

Tabelle 4-2 Mittelwerte und Standardabweichung des Schweregrads der unerwünschten Wirkung bei Erstvorstellung (NW_Visit 1) bei unterschiedlicher Therapieoption

	Anzahl der Patienten	Mittelwert von <i>NW_Visit 1</i>	Standardabweichung
Therapie			
Ja	35	2,06 (mittel)	± 0,512
Nein	6	1,28 (leicht)	± 0,23
Medikamentöse Therapie			
Ja	14	2,05 (mittel)	± 0,51
Nein	27	1,89 (mittel)	± 0,58
Operative Therapie			
Ja	4	1,6 (mittel)	± 0,69
Nein	37	1,98 (mittel)	± 0,54
Kombinationstherapie			
Ja	17	2,18 (mittel)	± 0,44
Nein	24	1,78 (mittel)	± 0,58

Vergleich der Subgruppen unterschiedlicher Therapien

In einem Post-Hoc-Testverfahren mittels des Scheffé-Tests basierend auf dem ONE-WAY ANOVA-Test konnten bei einem Signifikanzniveau von 5% signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Therapieoptionen ermittelt werden; $p < 0,05$ wird als signifikant angenommen. In der Tabelle 4-3 findet sich eine detaillierte Übersicht zu den Post-Hoc-Testergebnissen.

Die Patienten ohne Therapie zeigten bezüglich des Ausgangszustandes der Haut (NW_Visit 1) im Vergleich zur medikamentös therapierten Gruppe einen signifikant besseren Hautstatus; $p:0,017$.

Im Vergleich der Gruppe, die mit einer Kombinationstherapie behandelt wurde, stellte sich ebenfalls ein bemerkenswerter Unterschied bezüglich des *NW_Visit 1* zu der Gruppe der Nichttherapierten dar; $p:0,003$. Auch in dieser Untersuchung zeigte die nichttherapierte Gruppe einen deutlich besseren Ausgangszustand der Haut.

Tabelle 4-3 Auszug aus den Post-Hoc-Testergebnissen zu den Signifikanzen zwischen den verschiedenen Therapieoptionen

Abhängige Variable	(I) Therapie Option	(J) Therapie Option	Mittlere Differenz (I-J)	Standardfehler	Signifikanz	Untergrenze	Obergrenze
Mittelwert NW Visit01	keine	rein medikamentös	-,77429	,22758	,017	-1,4408	-,1078
		rein operativ	-,32000	,30107	,770	-1,2017	,5617
		Kombination	-,90618	,22148	,003	-1,5548	-,2576
	rein medikamentöse Therapie	keine Therapie	,77429	,22758	,017	,1078	1,4408
		rein operativ	,45429	,26443	,411	-,3201	1,2287
		Kombination	-,13189	,16833	,893	-,6249	,3611
	rein operative Therapie	keine Therapie	,32000	,30107	,770	-,5617	1,2017
		rein medikamentös	-,45429	,26443	,411	-1,2287	,3201
		Kombination	-,58618	,25919	,183	-1,3452	,1729
	kombinierte Therapie	keine Therapie	,90618	,22148	,003	,2576	1,5548
		rein medikamentös	,13189	,16833	,893	-,3611	,6249
		rein operativ	,58618	,25919	,183	-,1729	1,3452

4.3.2 Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen bei der zweiten Erfassung

Die zweite Beurteilung des Hautzustandes erfolgte bei den teilnehmenden Patienten im Mittel 26 Monate (range 6-61) nach der ersten Erfassung.

Die Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie zur Therapieerfassung wird als *NW_Visit 2* bezeichnet. Bei der Gesamtheit der teilnehmenden Patienten beträgt *NW_Visit 2* durchschnittlich 0,68 ($\pm 0,570$ SD). Dies entspricht einer leichten Intensität der Nebenwirkungen.

NW_Visit 2 bei unterschiedlichen Füllmaterialien

Der Hautstatus zum Zeitpunkt der Therapieerfassung ist in den Gruppen, die ein permanentes oder semipermanentes Füllmaterial erhielten, deutlich schlechter, als in der Gruppe, die einen temporären Stoff erhielt (Tabelle 4-4). Die temporäre Gruppe zeigt nahezu keine Unverträglichkeitsreaktionen mehr, wohingegen in den anderen Kategorien eine leichte Intensität der Hautreaktionen zurück bleibt.

Der ONE-WAY ANOVA-Test für die Intensität der Nebenwirkungen beim Visit 2 (*NW_Visit 2*) dokumentiert bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen verschiedener Füllmaterialkategorie; $p:0,017$.

Tabelle 4-4 Schweregrad der unerwünschten Wirkung bei Zweitvorstellung (*NW_Visit 2*) unterschieden nach Art des Füllmaterials

Füllmaterial-kategorie	Anzahl der Patienten	Mittelwert von <i>NW_Visit 2</i>	Standardabweichung
permanent	29	0,78 (leicht)	$\pm 0,56$
semipermanent	4	0,93 (leicht)	$\pm 0,67$
temporär	8	0,18	$\pm 0,22$

Hautzustand zum zweiten Beobachtungszeitpunkt bei unterschiedlicher Therapieoption

Der Hautzustand bei der zweiten Erfassung zeigt in der Gruppe der therapierten Patienten und dem unbehandelten Patientenkollektiv keinen deutlichen Unterschied. Beide Gruppen weisen eine leichte Intensität ihrer Unverträglichkeitsreaktionen auf (Tabelle 4-5, Abbildung 4-9).

Mit dem ONE-WAY ANOVA-Test können keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Die Mittelwerte in den einzelnen Gruppen entsprechen bei der zweiten Erfassung (NW_Visit 2) alle einer leichten Intensität der Unverträglichkeitsreaktion.

Auch in einem Post-Hoc-Testverfahren mittels des Scheffé-Tests basierend auf dem ONE-WAY ANOVA-Test, konnten in Bezug auf die Unverträglichkeitsreaktionen zum zweiten Beobachtungszeitpunkt (NW_Visit 2) bei einem Signifikanzniveau von 5% keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen verschiedener Therapieoptionen ermittelt werden.

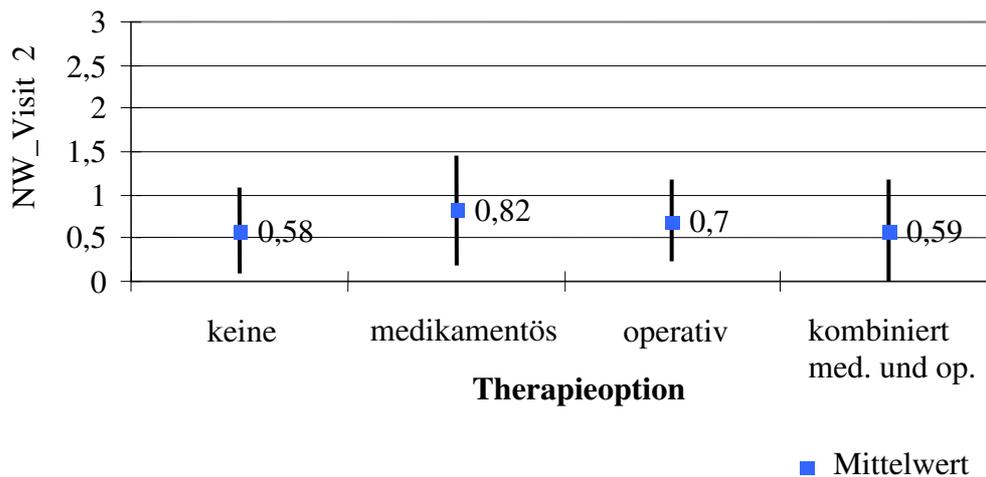


Abbildung 4-9 Mittelwert des Schweregrades der unerwünschten Wirkung bei Zweitvorstellung (NW_Visit 2) mit Standardabweichung bei verschiedenen Therapieoptionen

Tabelle 4-5 Mittelwerte und Standardabweichung des Schweregrads der unerwünschten Wirkung bei Zweitvorstellung (NW_Visit 2) bei unterschiedlicher Therapieoption

	Anzahl der Patienten	Mittelwert von NW_Visit 2	Standardabweichung
Therapie			
Ja	35	0,69 (leicht)	± 0,59
Nein	6	0,58 (leicht)	± 0,5
Medikamentöse Therapie			
Ja	14	0,82 (leicht)	± 0,63
Nein	27	0,60 (leicht)	± 0,53
Operative Therapie			
Ja	4	0,7 (leicht)	± 0,48
Nein	37	0,67 (leicht)	± 0,59
Kombinationstherapie			
Ja	17	0,74 (leicht)	± 0,564
Nein	24	0,59 (leicht)	± 0,58

4.4 Lebensqualität der Studienteilnehmer

Die Lebensqualität wurde erstmalig in dieser Studie durch den Dermatology Life Quality Index (DLQI) erfasst. Es gibt keine Vergleichswerte zum ersten Beobachtungszeitpunkt. Die Bedeutung des Scores wird in der folgenden Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6 Bedeutung des DLQI- Punktwertes

DLQI Punktwert	Beeinträchtigung der Lebensqualität:
0-1	keine
2-5	schwach
6-10	mittelmäßig
11-20	sehr groß
21-30	extrem groß

Zwanzig Teilnehmer (48,8%) empfinden beim zweiten Erfassungszeitpunkt keine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität (Abbildung 4-10). Jedoch sehen vier der Patienten (9,8%) ihre Lebensqualität sehr stark beeinträchtigt. Die Studienpopulation zeigt einen durchschnittlichen *DLQI Visit 2* von 3,54 ($\pm 4,84$ SD) Punkten, Median zwei (range 0-19), was einer schwachen Minderung der Lebensqualität des Patienten entspricht. Die Werte zeigen jedoch keine Normalverteilung, was die Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests zur Folge hat.

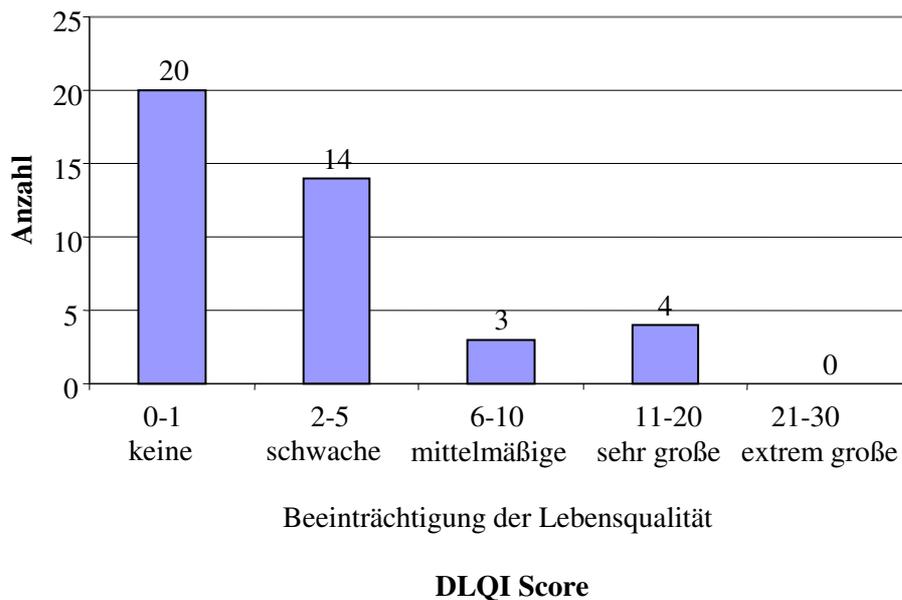


Abbildung 4-10 Verteilung des DLQI Visit 2 in den einzelnen Bewertungsstufen

4.4.1 DLQI-Verteilung in Abhängigkeit vom Füllmaterial

Beim Vergleich der verschiedenen Füllmaterialgruppen zeigt sich durchschnittlich bei allen Teilnehmern eine schwache Beeinträchtigung der Lebensqualität (Tabelle 4-7, Abbildung 4-11), weshalb keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

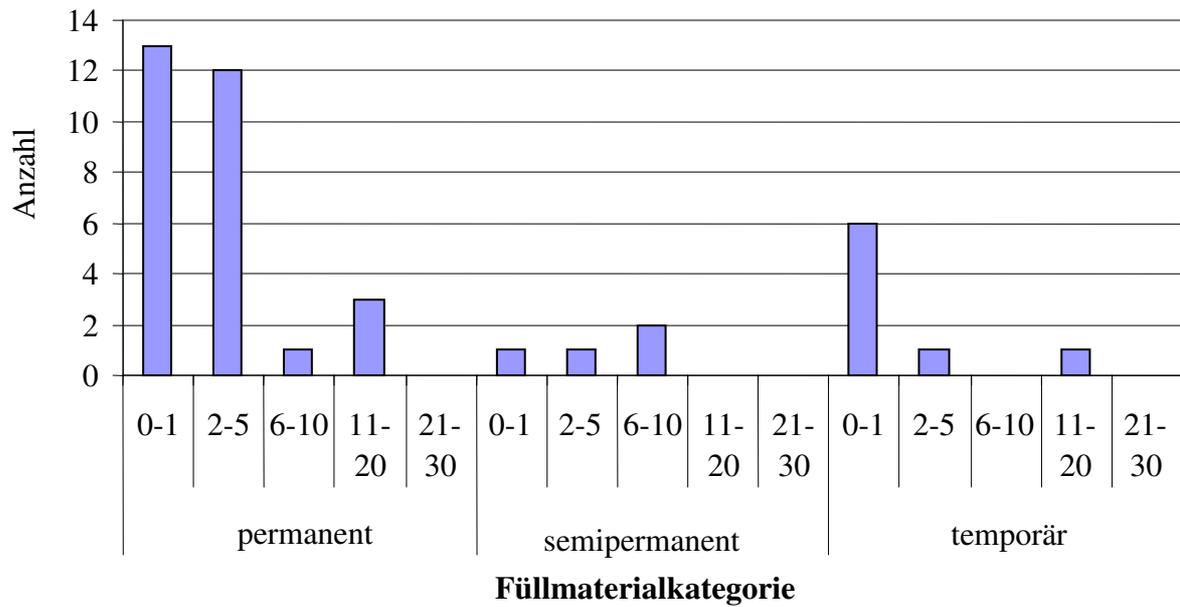
Eine große Anzahl der Patienten, die ein permanentes Füllmaterial injiziert bekamen, fühlen keine (n=13, 44,8%) oder eine schwache (n=12, 41,4%) Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Drei Patienten (10,3%) sehen ihre Lebensqualität sehr stark gemindert.

Zwei von vier Probanden, die ein semipermanentes Füllmaterial erhielten, sind mittelmäßig beeinträchtigt in ihrer Lebensqualität. Je einer der Patienten dieser Subgruppe ist kaum oder schwach beeinträchtigt.

In der Gruppe derer, die ein temporäres Füllmaterial erhielten, fühlen 75% (n=3) der Testpersonen keine Minderung ihrer Lebensqualität. Je ein Patient (12,5%) empfindet sich schwach oder sehr stark beeinflusst.

Tabelle 4-7 Lebensqualitätsindex während der Zweiterfassung (DLQI Visit 2) unterschieden nach Art des Füllmaterials

Füllmaterialkategorie	Anzahl der Patienten	Mittelwert <i>DLQI Visit 2</i>	Standardabweichung
permanent	29	3,72 (schwach)	± 5,09
semipermanent	4	4,5 (schwach)	± 3,87
temporär	8	2,38 (schwach)	± 4,63



Anzahl der Probanden in den Untergruppen

n=29

n=4

n=8

Abbildung 4-11 Verteilung des DLQI bei der zweiten Erfassung stratifiziert nach Art des Füllmaterials

4.4.2 DLQI bei unterschiedlicher Therapieoption

Die Lebensqualität am zweiten Beobachtungszeitpunkt stellt einen wichtigen Outcome-Parameter dieser Studie dar. Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13 geben einen Überblick über den DLQI sowie den Mittelwert des DLQI mit Standardabweichung der verschiedenen Gruppen. Bei dieser Betrachtung wird mit Hilfe des Kruskal-Wallis Test, ähnlich dem ONE-WAY ANOVA Test, der Unterschied zwischen den Gruppen untersucht. Aus dem Test geht nicht hervor welche Gruppen sich voneinander unterscheiden.

Der *DLQI Visit 2* beträgt bei den Probanden, die therapiert wurden, im Mittel 3,94 ($\pm 5,11$ SD) Punkte, dies entspricht einer schwachen Beeinträchtigung der Lebensqualität. Bei den Teilnehmern, die keine Behandlung erfahren haben, beträgt er durchschnittlich 1,17 ($\pm 1,33$ SD) Punkte, was keine Minderung der Lebensqualität widerspiegelt.

Bei den Patienten die rein medikamentös behandelt wurden, beträgt der Mittelwert des *DLQI Visit 2* 2,43 ($\pm 2,9$ SD) Punkte. Die Gruppe, die eine andere oder keinerlei Therapie erhielt, weist einen durchschnittlichen *DLQI Visit 2* von 4,11 ($\pm 5,55$ SD) Punkten auf. Beide Werte entsprechen einer schwachen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Die Patientengruppe, die rein operativ behandelt wurde, zeigt einen durchschnittlichen *DLQI Visit 2* von 6,25 ($\pm 8,62$ SD) Punkten. Die Gruppe der restlichen Probanden, weist einen mittleren *DLQI Visit 2* von 3,24 ($\pm 4,35$ SD) Punkten auf.

Diese Werte verdeutlichen einen Unterschied der Lebensqualität zum Zeitpunkt der zweiten Erfassung. Die rein operativ behandelten Patienten wiesen eine mittelmäßige, die anderen eine schwache Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität auf. Es zeigte sich jedoch mit dem Signifikanztest nach Kruskal-Wallis kein Unterschied zwischen den Gruppen; $p:0,242$.

Die Lebensqualität bei der zweiten Erfassung der Probanden mit Kombinationstherapie drückt sich in einem durchschnittlichen *DLQI Visit 2* von 4,65 ($\pm 5,56$ SD) Punkten aus. Dies entspricht einer schwachen Minderung der Lebensqualität. Die Teilnehmer, die keine Kombinationstherapie erhielten, weisen einen mittleren *DLQI Visit 2* von 2,75 ($\pm 4,20$ SD) Punkten auf. Auch dieser Wert entspricht einer schwachen Reduktion der Lebensqualität.

Jedoch zeigt der Test, dass die Lebensqualität der Patienten mit Kombinationstherapie etwas mehr beeinträchtigt ist. Ein signifikanter Unterschied lässt sich mit dem Kruskal-Wallis-Test bei einem Signifikanzniveau von 5% zwischen den Gruppen nicht feststellen; $p:0,332$.

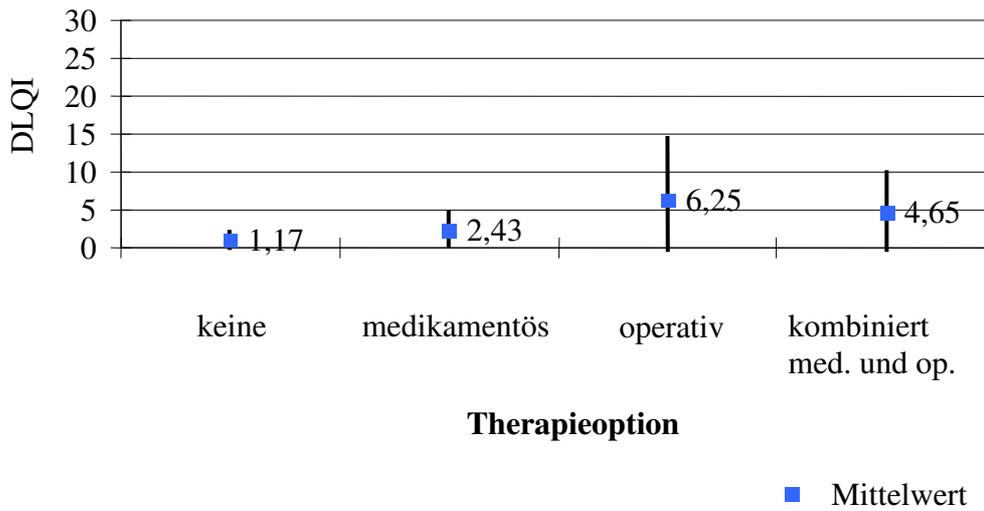


Abbildung 4-12 Mittelwert des Lebensqualitätsindex bei der Zweiterfassung (DLQI Visit 2) mit Standardabweichung bei verschiedenen Therapieoptionen

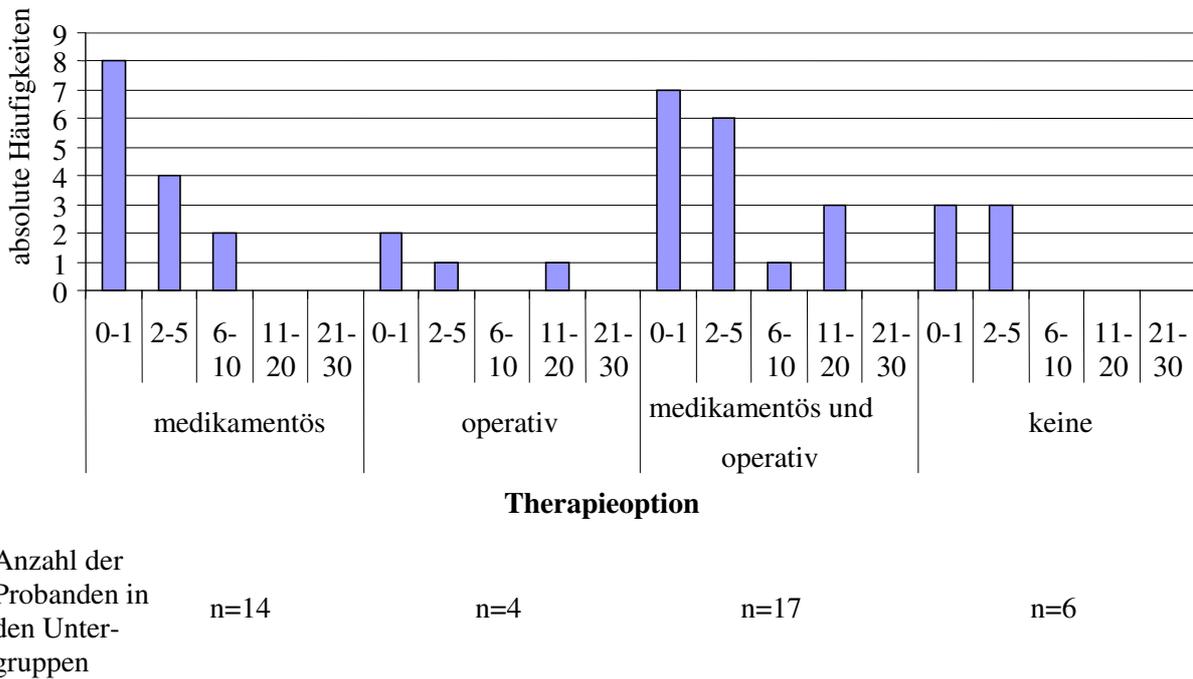


Abbildung 4-13 Häufigkeit des DLQI bei unterschiedlicher Therapieoption in den Subgruppen

4.5 Weiterführende Analyse

4.5.1 Therapieerfolg (NW_Diff)

Einfluss der verschiedenen Therapieoptionen auf den Heilungsprozess

Zur Messung des Therapieerfolgs wird die Differenz aus *NW_Visit 2* und *NW_Visit 1* gebildet. Sie wird im weiteren Verlauf mit *NW_Diff* bezeichnet.

Der Mittelwert der *NW_Diff* aller Studienteilnehmer beträgt $-1,27 (\pm 0,76 \text{ SD})$.

Die Hautveränderungen zwischen dem ersten und zweiten Beobachtungspunkt haben sich bei den therapierten Patienten im Vergleich zu den nichttherapierten um etwa das Doppelte verbessert. Sie zeigen eine Verbesserung von mehr als einer Stufe auf der Intensitätsskala (Tabelle 4-8). Der ONE-WAY ANOVA-Test zur Einschätzung des Therapieerfolgs bei therapierten und unbehandelten Patienten zeigt bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Unterschied; $p:0,044$. Es besteht folglich ein statistisch fassbarer Unterschied zwischen der therapierten und nichttherapierten Gruppe hinsichtlich der Hautveränderung zwischen der ersten und zweiten Erfassung (*NW_Diff*).

Der Mittelwert der *NW_Diff* der Untergruppen (*keine Therapie, medikamentöse Therapie, operative Therapie, Kombinationstherapie*), stellt sich in allen Fällen negativ, d.h. als Verbesserung der Symptomatik, dar. Die Patienten, die den ersten drei Untergruppen angehören zeigen jeweils einen Mittelwert *NW_Diff*, der einer Verbesserung um eine Intensitätsstufe entspricht. Die Teilnehmer, welche eine Kombinationstherapie erhielten, erfuhren eine deutliche Verbesserung des Hautzustandes um mehr als eine Intensitätsstufe (*NW_Diff*: $-1,6$) zwischen dem ersten und zweiten Erfassungszeitpunkt (Tabelle 4-8).

Der ONE-WAY ANOVA-Test zeigt bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen verschiedener Therapieoptionen; $p:0,02$. Es besteht daher ein maßgeblicher Unterschied der Hautverbesserung zwischen der Gruppe mit Kombinationstherapie und den Gruppen, die eine andere Therapie erhielten.

Tabelle 4-8 Mittelwerte und Standardabweichung der Hautverbesserung zwischen dem ersten und zweiten Beobachtungszeitpunkt (NW_Diff) bei unterschiedlicher Therapieoption

	Anzahl der Patienten	Mittelwert von <i>NW_Diff</i>	Standardabweichung
Therapie			
Ja	35	-1,37	± 0,77
Nein	6	-0,69	± 0,38
Medikamentöse Therapie			
Ja	14	-1,23	± 0,76
Nein	27	-1,29	± 0,78
Operative Therapie			
Ja	4	-0,9	± 1,15
Nein	37	-1,31	± 0,72
Kombinationstherapie			
Ja	17	-1,6	± 0,65
Nein	24	-1,04	± 0,77

Vergleich der Subgruppen unterschiedlicher Therapien untereinander

In einem Post-Hoc-Testverfahren mit dem Scheffé-Test basierend auf dem ONE-WAY ANOVA-Test zur Betrachtung der *NW_Diff*, der Verbesserung des Hautzustandes zwischen den Erfassungen, zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen mit unterschiedlicher Therapie.

Einfluss des Füllmaterials auf den Therapieerfolg

Der Einfluss des Füllmaterials auf den Heilungsprozess wird in Abbildung 4-14 deutlich. Die Gruppe der Patienten, die ein temporäres Füllmaterial erhielt, weist bei einem durchschnittlichen NW_Diff von -1,93 ($\pm 0,82$ SD) eine doppelt so große Verbesserung des Hautzustandes auf, als die Gruppe mit permanentem oder semipermanentem Stoff. In diesen Gruppen wird eine durchschnittliche Hautverbesserung von einer Intensitätsstufe erreicht.

Zur Feststellung des Unterschiedes zwischen den Gruppen verschiedener Füllmaterialkategorien hinsichtlich des Therapieerfolgs dokumentiert der ONE-WAY ANOVA-Test bei einem Signifikanzniveau von 5% eine Signifikanz; $p:0,018$.

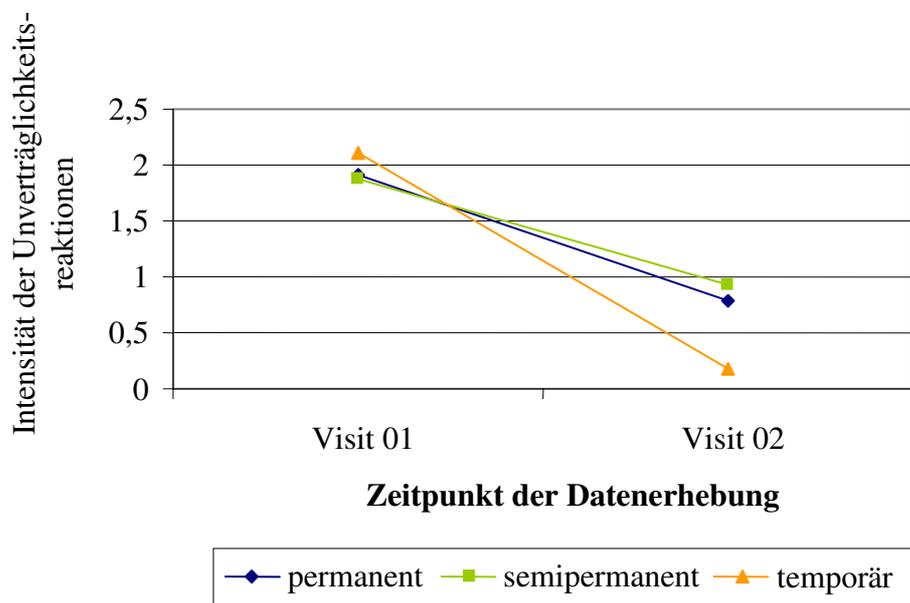


Abbildung 4-14 Übersicht zur Entwicklung der Unverträglichkeitsreaktionen im zeitlichen Verlauf bei unterschiedlichem Füllmaterial

4.5.2 Korrelation zwischen Hautzustand und Lebensqualität beim zweiten Visit

Der Zusammenhang zwischen dem Hautzustand und der Lebensqualität zum zweiten Beobachtungszeitpunkt wird in der Abbildung 4-15 dargestellt. Die Trendlinie zeigt einen Anstieg von 0,33, wodurch eine Wechselbeziehung zwischen den beiden Variablen verneint werden muss. Die Werte des DLQI entsprechen nicht der Normalverteilung.

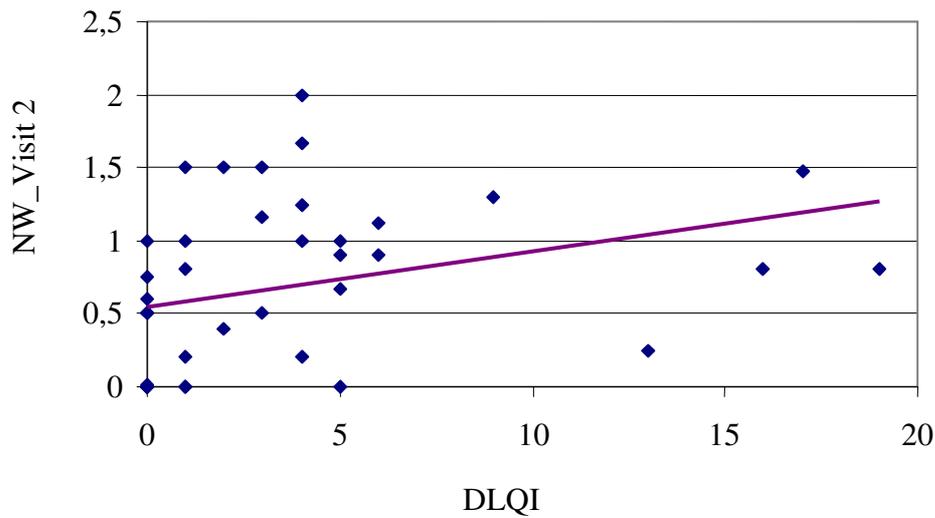


Abbildung 4-15 Wechselbeziehung zwischen Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen und der Lebensqualität beim zweiten Beobachtungszeitpunkt

4.5.3 Aufgetretene Nebenwirkungen der Therapie der Unverträglichkeitsreaktionen

Von den 35 therapierten Studienteilnehmern erlitten 18 Patienten (51%) Nebenwirkungen auf die angewandten Therapien.

Die operative Therapie und die Steroidbehandlung fielen in dieser Studie negativ auf, da sie die meisten Nebenwirkungen verursachten. Diese werden daher hier gesondert hervorgehoben.

Elf Teilnehmer erlitten Nebenwirkungen auf die operative Therapie, acht Patienten auf die Steroidbehandlung und drei Patienten auf andere Therapien. Zu den anderen Therapien gehören unter anderem Antibiotika.

Die meisten unerwünschten Reaktionen wurden nach operativer Intervention berichtet. Am häufigsten handelte es sich dabei um Operationsnarben.

Da die meisten Teilnehmer eine Kombinationstherapie erhielten, können auch Nebenwirkungen auf unterschiedliche Therapieschemata aufgetreten sein. Mehrfachnennungen sind daher möglich. Die Tabelle 4-9 gibt die Häufigkeit und Art der Ereignisse auf die jeweilige Therapie wieder.

Tabelle 4-9 Häufigkeit der aufgetretenen Nebenwirkungen

Nebenwirkungen auf:	Ereignisse:	Anzahl Patienten mit NW (von Gesamtzahl der Patienten mit dieser Therapie):
Operative Therapie		11 (21)
	OP Narben	10
	Asymmetrien	2
	Andere	2
Steroidtherapie		8 (29)
	Atrophien	3
	Andere	5
Alle anderen Therapien		3

Des Weiteren werden Nebenwirkungen im Rahmen der Steroidtherapie angegeben. Dabei wird in Tabelle 4-10 unterschieden, welche Applikationsart zu welcher Nebenwirkung führte. Eine Rolle spielen hier Atrophien, Ödemen, Kopfschmerzen, Diarrhöen und Hypertonus.

Ferner wurden unter anderem Missempfindungen und auch Antibiotikaallergie als Nebenwirkungen der anderen Therapien berichtet.

Tabelle 4-10 Übersicht zu den durch Steroidtherapie entstandenen Nebenwirkungen hinsichtlich der Applikationsarten des Wirkstoffs

Nebenwirkung	Applikationsart der Steroide
Atrophie	intraläsional
Atrophie	intraläsional
Atrophie	intraläsional, topisch
Diarrhoe	intraläsional, oral
Hypertonus	intraläsional, oral
Ödeme	oral, topisch
Ödeme	oral
Kopfschmerzen	unbekannt

4.5.4 Gesonderte Betrachtung der Patienten mit permanentem Füllmaterial

Der Gruppe der Patienten, denen ein permanentes Füllmaterial injiziert wurde, soll aufgrund der Häufigkeit und der Schwere dieser Reaktionen hier eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden.

Die Gruppe entspricht der größten unter den drei Gruppen der verschiedenen Füllmaterialkategorien. Zu ihr gehören 29 Patienten, das entspricht einer Quote von 70% aller Studienteilnehmer.

Die Therapie dieser Unverträglichkeitsreaktionen hat eine hohe Relevanz. Innerhalb dieser Gruppe werden die verschiedenen Therapieschemata nochmals vergleichend betrachtet (Tabelle 4-11). Zu diesem Zweck wurden auch hier die Studienteilnehmer in folgende Untergruppen unterteilt: *keine, rein medikamentöse, rein operative* und *kombinierte Therapie*.

Insgesamt wurden 24 der Patienten (82,8%) mit permanentem Füllmaterial therapiert. Als führende Therapien erschienen die rein medikamentöse Therapie und die Kombination aus medikamentöser und operativer Intervention.

Die Mittelwerte von *NW_Visit 2*, der den Hautzustand nach der Therapie wiedergibt, entsprechen in allen Untergruppen einer leichten Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen.

Die *NW_Diff*, welche den Unterschied des Hautzustandes zwischen den Erfassungen dokumentiert, zeigt in allen Untergruppen eine Verbesserung (negativer Wert). Der Heilungsprozess durch die kombinierte Therapie sticht dabei besonders hervor und bietet eine Verbesserung um fast 1,5 auf der Intensitätsskala. Es lässt sich jedoch mit dem ONE-WAY ANOVA-Test und einem Signifikanzniveau von 5% kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ermitteln; $p:0,395$.

Die Lebensqualität unter verschiedenen Therapieoptionen stellt sich im *DLQI Visit 2* dar. Eine sehr geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität besteht bei den Probanden, die nicht therapiert wurden. Diejenigen, die rein medikamentös und mit Kombinationstherapie behandelt wurden, zeigen eine schwache Minderung der Lebensqualität. Mit einer mittelmäßigen Beeinträchtigung bildet der Anteil, der rein operativ therapierten Patienten, die am stärksten hinsichtlich ihrer Lebensqualität beeinflusste Gruppe. Dieser Punkt ist nur als Trend anzusehen, da sich eine Signifikanz nicht nachweisen lässt.

Tabelle 4-11 Überblick zu den Patienten mit unerwünschten Reaktionen auf ein permanentes Füllmaterial

	keine Therapie	therapiert		
		rein medikamentöse Therapie	rein operative Therapie	kombinierte Therapie
Anzahl	5	10	4	10
Anteil an Patienten mit permanentem Füllmaterial	17,20%	34,50%	13,80%	34,50%
Anteil an therapierten Patienten	-	41,67%	16,67%	41,67%
Mittelwert NW_Visit 1	1,33 (±0,21)	2,12 (±0,39)	1,6 (±0,69)	2,12 (±0,42)
Mittelwert NW_Visit 2	0,7 (±0,45)	0,95 (±0,63)	0,7 (±0,48)	0,68 (±0,6)
Mittelwert NW Diff	-0,63 (±0,4)	-1,17 (±0,63)	-0,9 (±1,15)	-1,44 (±0,54)
Mittelwert DLQI Visit 2	1,4 (±1,34)	2,4 (±2,41)	6,25 (±8,62)	5,2 (±6,25)

4.6 Ergebnisse der Literaturrecherche

Es konnten im Rahmen der Literaturrecherche 25 Veröffentlichungen über 46 Patienten ermittelt werden (Tabelle 4-12).

Die meisten Berichte dokumentieren eine Vielzahl verschiedener Therapien an einem Patienten.

In 19 Publikationen wird über insgesamt 26 Patienten berichtet, die mit intraläsionalen oder oralen Steroiden behandelt wurden. Damit sind Glukokortikoide die Medikamentengruppe über die am meisten veröffentlicht wurde. In elf Berichten werden die Anwendung und Wirkung von topischen Steroiden beschrieben. Die Veröffentlichungen zu den operativen Anwendungen beziehen 22 Patienten ein.

Im Tabellenanhang (Tabelle 9-1 bis 9-9) sind die Fallberichte, nach therapeutischer Intervention sortiert, wiedergegeben.

Tabelle 4-12 Übersicht zu Anzahl und Patientenzahl der Veröffentlichungen nach Art der Therapie

Therapie	Veröffentlichungen	Patientenanzahl
insgesamt	25	46
Steroide (oral/intraläsional)	19	26
Steroide (topisch)	11	11
Immunsuppressiva	3	3
Zytostatika	2	2
Antibiotika	8	13
Allopurinol	2	2
Operation	10	22
Hyaluronidase	3	5
Imiquimod	1	2

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Erfassung verschiedener Therapieansätze für die Behandlung von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von verschiedenen Füllmaterialien unter Berücksichtigung der Veröffentlichungen aus der Literatur zu diesem Thema. Die in der Einleitung formulierten Fragestellungen können wie folgt zusammenfassend beantwortet werden:

- Bei den meisten Studienteilnehmern wurde eine kombinierte Therapie aus operativer und medikamentöser Intervention angewandt. Sie erhielten für den medikamentösen Teil der Behandlung hauptsächlich Steroide in verschiedenen Applikationsformen (intraläsional bzw. oral). Die rein operative Therapie bildet eine Ausnahme. 15 % der Probanden blieben unbehandelt.
- Der Therapieverlauf wurde anhand eines intervallskalierten Intensitätsmaßes zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Erfassung bestimmt. Ein signifikant schlechterer Ausgangszustand der Haut (NW_Visit 1) zeigt sich bei den Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten, d.h. Patienten mit einem schwerem Ausgangsbefund werden umfassender therapiert. In dieser Patientengruppe ist außerdem die größte Verbesserung (NW_Diff) der Symptome zu erreichen.
- Das eingesetzte Füllmaterial stellt sich als beeinflussender Faktor auf den Hautzustand am Ende der Therapie (NW_Visit 2) dar. Patienten, die ein temporäres Füllmaterial erhielten, zeigen einen signifikant besseren Hautstatus beim zweiten Erfassungszeitpunkt im Vergleich zu den Teilnehmern, denen andere Füllmaterialien injiziert wurden. Patienten mit temporärem Füllmaterial erfuhren eine signifikant größere Verbesserung der Unverträglichkeitsreaktionen, d.h. die Reaktionen heilten umfassender ab.
- Die Lebensqualität zum Ende der Therapie (DLQI Visit 2) zeigt eine Tendenz zur stärkeren Beeinträchtigung der Patienten, die eine rein operative Therapie erhielten, im Vergleich zu den anderen Teilnehmern.
- Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen der angewandten Therapien sind die nach operativer Therapie auftretenden Narben und die nach intraläsional injizierten Steroiden erscheinenden Atrophien.

In den folgenden Abschnitten sollen diese Ergebnisse diskutiert werden.

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1 Datenerfassung und Diskussion der Erfassungsquote

In dieser Studie konnten erstmals an einem Probandenkollektiv von 41 Personen mit Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien, die erhaltene Therapie, der Hautstatus und die Lebensqualität bei der zweiten Erfassung dokumentiert werden.

Die Teilnehmer der vorliegenden Studie setzen sich aus den innerhalb der IFS-Studie befragten Patienten mit unerwünschten Reaktionen zusammen. Aufgrund von Adressänderungen und fehlenden Einträgen im öffentlichen Telefonbuch war es nur möglich 71 der 111 (58%) erfassten Patienten ein weiteres Mal zu kontaktieren. Aufgrund einer Änderung des Berliner Meldegesetzes konnten die anderen Patienten nicht weiterverfolgt werden. Von den 71 identifizierten Teilnehmern waren wiederum nur 41 bereit, sich einer erneuten Befragung zu unterziehen. Ein Grund hierfür kann das verringerte Interesse sein, da die Beschwerden bereits ohne Therapie abgeklungen waren.

Die Befragung der Patienten gestaltete sich meist problemlos, obwohl die tagesgenaue und vollständige Dokumentation von Behandlungsdaten, Auftreten/Änderungen von Unverträglichkeitsreaktionen und die exakte Dokumentation der eingenommenen Medikation selten waren. Diese Daten konnten auch durch Akteneinsicht beim behandelnden Arzt nicht immer komplettiert werden.

5.1.2 Validität der genutzten Intensitätsmaße

Die Einschätzung des Schweregrades der Unverträglichkeitsreaktion bei telefonischer Befragung konnte an den objektiv messbaren unerwünschten Reaktionen nur anhand von Größen- und Ausdehnungsvergleichen oder anhand einer Fotodokumentation der Unverträglichkeitsreaktionen vorgenommen werden. Subjektive Reaktionen, wie beispielsweise Juckreiz und Schmerzen konnten nur durch Aussage des Teilnehmers erfasst werden.

Um einen Vergleich zwischen dem ersten und zweiten Erfassungszeitpunkt zu ermöglichen, wurde unter der Annahme, dass jede Unverträglichkeitsreaktion an jeder Lokalisation die gleiche Gewichtung hat, jeweils ein Mittelwert aus den einzelnen Intensitätsmaßen am ersten und zweiten Beobachtungszeitpunkt gebildet (NW_Visit 1, NW_Visit 2). Für die Zusammenfassung des zweiten Visits wurde dafür durch die Anzahl der Reaktionen der ersten Beobachtung dividiert.

Eine Summenbildung des Intensitätsmaßes jedes Patienten hätte durch die multiplen Injektionsstellen und verschiedenen unerwünschten Reaktionen kein Maximum ergeben und wäre daher nicht mit anderen zu vergleichen gewesen.

Die Gleichstellung der Gewichtung der einzelnen Reaktionen ist mitunter kritisch zu betrachten. Jedoch gibt es Patienten, bei denen massive Schmerzen schlimmer erlebt wurden, als ein 3 cm großer, lediglich tastbarer Knoten. Gegenteilige Fälle sind allerdings auch von den Probanden beschrieben worden.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Studienteilnehmer und der Vergleich mit Patienten aus dem IFS-Register

Die Teilnehmer der Zweitbefragung zeigen eine ähnliche Verteilung hinsichtlich des eingesetzten Füllmaterials (Abbildung 4-3) im Vergleich zur Erstbefragung. Jedoch waren bei der Zweitbefragung mehr Patienten (13%), die mit permanentem Füllmaterial behandelt wurden bereit, sich befragen zu lassen.

Das durchschnittliche Patientenalter der IFS-Studie und dieser Studienpopulation ist annähernd gleich, erhöhte sich dennoch um etwa vier Jahre, was durch den Abstand zwischen den verschiedenen Beobachtungszeitpunkten von zwei bis drei Jahren zu erklären ist.

5.2.2 Gegenüberstellung der Therapien

Die dokumentierten Ergebnisse geben starke Hinweise darauf, dass die Entscheidung für oder gegen eine Therapie sowie die Wahl des Therapiemodus von der Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen abhängt, die sich nach Injektion des Füllmaterials gezeigt haben.

Die Patienten, die eine Therapie erhielten, zeigten zuvor einen durchschnittlichen *NW_Visit 1* der einer mittleren Nebenwirkungsintensität entspricht. Unbehandelte Patienten präsentierten einen milderen Ausgangszustand mit einer leichten Intensität (Tabelle 4-2).

Der ONE-WAY ANOVA-Test zur Intensität der Unverträglichkeitsreaktion zum ersten Beobachtungspunkt (*NW_Visit 1*) zeigt bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Unterschied; $p:0,001$. Damit besteht ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Ausgangszustandes der Haut zwischen der Gruppe mit Therapie und derjenigen ohne Behandlung.

Dies verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Beschwerdeintensität und Therapieinitialisierung deutlich. Ein signifikant schlechterer Ausgangszustand der Hautveränderungen führt zur Einleitung einer Therapie. Das lässt vermuten, dass der größere Erkrankungsdruck dieser Patienten sie dazu veranlasste, eine Therapie einzugehen.

Der Hautzustand beim zweiten Beobachtungszeitpunkt in der Gruppe der therapierten Patienten und dem unbehandelten Patientenkollektiv zeigt keinen signifikanten Unterschied. Beide Gruppen weisen eine leichte Intensität ihrer Unverträglichkeitsreaktionen auf (Tabelle 4-5). Das bedeutet, die meisten Therapien wirken und bei den unbehandelten Patienten, die eine geringere Ausprägung der Hautveränderungen aufwiesen, kommt es zu keiner wesentlichen Verschlechterung.

Jedoch konnten hinsichtlich des Therapieerfolgs (Differenz aus *NW_Visit 2* und *NW_Visit 1: NW_Diff*) signifikante Unterschiede zwischen den therapierten und nichttherapierten Patienten dokumentiert werden: Die Hautveränderungen zwischen dem ersten und zweiten Beobachtungspunkt haben sich bei den therapierten Patienten im Vergleich zu den nichttherapierten um etwa das Doppelte verbessert. Sie zeigen eine Verbesserung von mehr als einer Stufe auf der Intensitätsskala (Tabelle 4-8). Dieser Befund stellt keine Überraschung dar. Patienten mit einem schlechteren (höheren numerischen) Ausgangsbefund haben ein größeres Potenzial als Patienten mit einem besseren (niedrigen numerischen) Ausgangsbefund. Dies wird auch durch die Statistik bestätigt.

Der ONE-WAY ANOVA-Test zur Einschätzung des Therapieerfolgs (*NW_Diff*) bei therapierten und unbehandelten Patienten zeigt bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Unterschied; $p:0,044$. Es besteht folglich ein prägnanter Gegensatz zwischen der therapierten und nichttherapierten Gruppe hinsichtlich der Differenz des Schweregrades der Hautveränderung zwischen dem ersten und zweiten Beobachtungszeitpunkt (*NW_Diff*).

Therapiert wurden an unseren Studienteilnehmern zum einen akut aufgetretene Reaktionen wie Abszesse, zum anderen lang andauernde und sichtbare, teils entstellende Hautveränderungen. Zu den letztgenannten gehören Granulome und Verhärtungen, die sich bei einigen Patienten als sehr therapieresistent darstellen.

Auf die Ergebnisse der einzelnen Therapieoptionen wird im folgenden Abschnitt weiter eingegangen.

Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Behandlung bietet ein breites Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten.

Unabhängig von der Art der Therapie konnten wir für unsere Studienteilnehmer zeigen, dass die Entscheidung zur rein medikamentösen Therapie vom Ausgangszustand der Haut beeinflusst wurde. In einem Post-Hoc-Testverfahren mittels des Scheffé-Tests basierend auf dem ONE-WAY ANOVA-Test, konnten bei einem Signifikanzniveau von 5% signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Therapieoptionen ermittelt werden.

Die Patienten mit medikamentöser Therapie zeigten bezüglich des Ausgangszustandes der Haut (NW_Visit 1) im Vergleich zur nichttherapierten Gruppe einen signifikant schlechteren Hautstatus; $p:0,017$.

Der Einsatz einer Monotherapie zeigte sich in unseren Daten lediglich bei fünf von 31 medizierten Probanden. Bei den anderen wurde eine Kombination entweder mit einer Operation oder mit verschiedenen Medikamentengruppen respektive einer Stoffgruppe in unterschiedlichen Applikationsformen angewandt.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob nach Anwendung mehrerer Arzneien ein einzelnes Medikament oder der Einsatz verschiedener Wirkstoffe zur Verbesserung der Symptomatik führte. Auch in den Fallberichten der Veröffentlichungen bleibt diese Unklarheit häufig bestehen. Man muss daher, sobald mehrere Medikamente eingesetzt wurden, von Vermutungen hinsichtlich des Erfolg versprechenden Medikaments ausgehen.

Glukokortikoide wurden in verschiedenen Darreichungsformen häufig eingesetzt.

Die wiederholte intraläsionale Injektion eines Glukokortikoidderivats (beispielsweise: Betamethason bis 5 mg/ml, Triamcinolon 10 mg/ml (bei Entzündung) bis 40 mg/ml (bei Granulomen) [32]) in einem Abstand von zehn Tagen bis vier Wochen wird für die Behandlung von starken Fremdkörpergranulomen als effektiv angegeben [4, 37, 38]. Bergeret-Galley proklamiert die intraläsionale Steroidinjektion als Therapie der Wahl [11, 29]. Von Lemperle et al. wird der Heilungseffekt teils jedoch nur als temporär angegeben [14].

In der vorliegenden Studie wurden 19 Studienteilnehmer mit Injektionen eines Glukokortikoidderivats behandelt. Dabei wurden in durchschnittlich sieben Sitzungen meist Triamcinolon 10 mg/ml (bei Entzündung) bis 40 mg/ml (bei Granulomen) mit einer mittleren Gesamtdosis von 114 mg injiziert. Die Patienten berichteten über eine schnelle Besserung der Symptomatik direkt nach Injektion, die sich jedoch innerhalb von zwei bis drei Wochen wiederum leicht verschlech-

terte. Dies entspricht der von Lemperle et al. beschriebenen kurzen Wirkdauer [14]. Jedoch konnte nach Beendigung der Therapie ein insgesamt guter Therapieerfolg festgestellt werden. Drei der Probanden litten nach Glukokortikoidinjektion unter Atrophien. Durch die wiederholten Injektionsschmerzen und die folgenden leichten Rötungen wurde die Motivation zur Weiterführung dieser Therapie nach Aussagen einiger Patienten etwas vermindert.

Die systemische Anwendung oraler Glukokortikoide wird als Steroidstoßtherapie empfohlen. Dabei soll initial eine mittelhohe Dosis Methylprednisolon (beispielsweise: Urbason) nach dem Schema 60/60/40/40/20/20mg jeweils pro Tag verabreicht werden [26]. Nach einer einwöchigen Pause erfolgt die Wiederholung des Schemas. Das Pausenintervall wird um je eine Woche verlängert. Nach dem sechsten Zyklus sollte es zu einer dauerhaften Verbesserung der Symptomatik kommen.

Diese Therapie wurde bei vier der insgesamt 35 therapierten Probanden durchgeführt. Sie zeigten eine anhaltende Besserung der Symptome um einen Intensitätspunkt ($NW_Diff = -1,03$). Die Behandlung wurde nach etwa sechs Monaten beendet. Einige Probanden bekundeten Vorbehalte hinsichtlich des Nebenwirkungspotenzials der Steroide.

Daraus folgt, dass einer dauerhaften oralen Einnahme eine genaue Aufklärung durch den Behandler vorangestellt sein soll. In einem Fall wurde die ursprünglich als Nebenwirkung bekannte Umverteilungsstörung des Fettgewebes vor allem in der Gesichtsregion (sog. Vollmondgesicht) als willkommen angesehen, da sie Falten glättete.

Lemperle et al. beschreiben einen Therapieerfolg für topisch angewandte Glukokortikoide bei rezidivierendem Juckreiz und Rötung [14]. Für tiefe Implantate gibt Lemperle ihren Erfolg jedoch als fragwürdig an, da der Wirkstoff in den Lymphgefäßen bereits resorbiert werde [32].

Die vier Studienteilnehmer, die diese Therapie erhielten, bestätigten Lemperles Bericht. Sie beschrieben eine Besserung leichter entzündlicher Prozesse nach dem Auftragen von Kortisoncremes.

Zytostatika, insbesondere das 5-Fluorouracil, werden meist intraläsional in Kombination mit Glukokortikoiden injiziert [12, 18]. Nicolau et al. konnten zeigen, dass 5-FU erfolgreich bei der Behandlung von Dermalive-Granulomen [9], kleinen Knoten nach Polymilchsäureanwendung [32] und Keloid eingesetzt werden kann [10, 18]. Das Medikament wird in der Literatur jedoch auch kritisch betrachtet, da es laut Karim et al. zu einer Zerstörung von Lymphgefäßen führen kann [12]. Weiterhin wird von Pons-Guiraud et al. über periläsionale, violette Verfärbungen berichtet [30].

Unter unseren Studienteilnehmern waren sechs Patienten, die mit 5-FU behandelt wurden. Keiner dieser Probanden berichtete über Schäden nach der Applikation. Dezentere bläuliche Verfärbungen wurden jedoch angegeben. Allerdings können diese Verfärbungen auch durch die Fremdkörpergranulome per se hervorgerufen werden. Hinsichtlich der Anzahl der Injektionen erfolgten bei einem Patienten 24 Sitzungen und bei einem anderen Patienten sieben Sitzungen (Gesamtdosis von 43 mg). Für die anderen Patienten fehlen leider genaue Angaben.

Ein Proband, der nach Injektion eines semipermanenten Füllmaterials unter einer schweren Unverträglichkeitsreaktion litt wurde unter anderem mit Methotrexat (MTX) über einen Monat, wöchentlich 20 mg behandelt. Da dieser Teilnehmer jedoch auch Steroide, Antibiotika und operative Maßnahmen erhielt, bleibt schwer zu klären, welchen Effekt MTX dazu beigetragen hat. Nach all diesen Therapien kam es zu einer deutlichen Besserung der Unverträglichkeitsreaktion (NW_Diff: -1,7).

Die Behandlung mit Tacrolimus, einem *Immunsuppressiva*, eignet sich laut Cohen et al. besonders in der Therapie von lokalisierten Unverträglichkeitsreaktionen nach Kollageninjektion [4, 34]. Cohen empfiehlt, das betroffene Areal zweimal täglich mit 0,1% Tacrolimus-Salbe (Protopic) zu behandeln [4, 34]. Nach drei bis sechs Wochen kommt es zu einer langsamen Verbesserung und Heilung der Hautveränderung [4]. Bekersky betont, dass Tacrolimus im Gegensatz zu den Glukokortikoiden den Vorteil bietet, dass es unter seiner Therapie nicht zu starken unerwünschten Nebenwirkungen, wie Hautatrophien, kommt [28].

Vier Studienteilnehmer erhielten Protopic-Creme und berichteten, anders als Cohen, über einen schnellen Wirkeintritt nach bereits fünf Tagen, jedoch auch über Missempfindungen und Hitzegefühl im behandelten Areal. Ein Teilnehmer wurde daraufhin mit einer niedrigeren Dosierung von 0,03% Protopic weiterbehandelt.

Antibiotika werden häufig bei fluktuierenden, inflammatorischen Knoten, Verhärtungen und Granulomen als auch bei Abszessen [10], die sich nach Injektion von Rinderkollagen und Silikon bilden [5], genutzt. Die Anwendung erfolgt laut Christensen et al. oft im Zusammenhang mit einer Abszessdrainage oder Abszessspülung [11]. Vor einer empirischen Antibiotikatherapie mit Clarithromycin (Makrolid) sollte eine Gewebeentnahme zur Erreger- und Resistenzbestimmung erfolgen, um anschließend eine gezielte antibiotische Behandlung einleiten zu können [4]. Wilkie et al. beschrieben 1977 einen permanenten Heilungseffekt auf inflammatorische Knoten durch Tetracycline [32].

Die dauerhafte Einnahme, wie sie Wilkie et al. als erfolgreich deklarierten, konnte nicht bestätigt werden. Dagegen wurde sie durch die auftretenden Nebenwirkungen eher als störend empfunden.

Operative Therapie

In der vorliegenden Studie konnten nur wenige Probanden (n=4) erfasst werden, die eine rein operative Intervention erhielten. Das liegt zum einen an der Tatsache, dass eine operative Sanierung meist antibiotisch begleitet wird [11] und somit definitionsgemäß eine Kombinationstherapie ist. Zum anderen spielt jedoch auch die Eigenschaft einer Operation als Ultima ratio eine Rolle, so dass vorher vom Patienten andere Therapien genutzt werden möchten.

Eine rein operative Therapie nutzten am ehesten Patienten, die ein permanentes Füllmaterial erhielten. In ihren Fällen handelte es sich meist um Fremdkörpergranulome, hervorgerufen durch das permanente Füllmaterial.

Lediglich große fluktuierende Abszesse erscheinen uns in Übereinstimmung mit Christensen et al. als eine gesicherte Indikation für eine operative Abszessspaltung [11].

Bergeret-Galley et al. weisen darauf hin, dass nur kleine, gut umschriebene Knötchen chirurgisch entfernt werden sollten. Die Exzision größerer, ausgedehnter Läsionen könne zu Fisteln, Narben und Asymmetrien führen [4, 47]. Wolfram et al. plädieren dagegen gerade bei ausgedehnten Hautveränderungen, die einer anderen Therapie nicht zugänglich sind, für eine chirurgische Intervention als Therapie der Wahl [48].

In unserer Studie zeigte die operative Therapie die meisten Nebenwirkungen. Bei einem Patienten erfolgt der Eingriff über einen mukosalen Zugang [5]. Unter dem Gesichtspunkt dieser zurückbleibenden Narben sehen wir die chirurgische Entfernung von großen Granulomen als eine stark lokalisationsabhängige Möglichkeit, die sehr genau abgewogen werden muss. In Übereinstimmung mit anderen Kollegen sollte die operative Intervention – wenn es sich nicht um Abszesse handelt – immer nach bzw. in Verbindung mit einer medikamentösen Therapie durchgeführt werden. Ein wichtiger Faktor für einen Therapieerfolg stellen gerade bei Granulomen im Bereich der Lippe die Erfahrung und das Geschick des Operateurs dar.

Kombinationstherapie

Die Kombination aus operativer und medikamentöser Behandlung wurde an 17 Studienteilnehmern (41%) und somit am häufigsten durchgeführt.

In einem Post-Hoc-Testverfahren mittels des Scheffé-Tests basierend auf dem ONE-WAY ANOVA-Test konnten bei einem Signifikanzniveau von 5% signifikante Unterschiede zwischen verschiedenen Therapieoptionen ermittelt werden.

Der Vergleich der Gruppe mit Kombinationstherapie und der Gruppe un behandelter Patienten zeigt einen signifikanten Unterschied bezüglich des *NW_Visit 1*; $p:0,003$. Die Patienten mit Kombinationstherapie zeigten im Vergleich zu den nichttherapierten Patienten einen deutlich schlechteren Ausgangszustand der Haut.

Dies legt die Schlussfolgerung nahe, je ausgeprägter sich der Hautzustand beim ersten Erfassungszeitpunkt darstellt, desto eher wurde zu einer Kombinationstherapie geraten.

Ein ähnlicher Sachverhalt zeigt sich nach der Therapie: Die Teilnehmer mit Kombinationstherapie präsentierten im Vergleich zu der Gesamtheit aller anderen Gruppen im ONE-WAY ANOVA-Test bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten größeren Heilungsprozess (*NW_Diff*); $p:0,02$. Diese signifikant gute Heilung der Unverträglichkeitsreaktionen (*NW_Diff*) stimmt überein mit dem signifikant schlechten Hautzustand beim ersten Visit (*NW_Visit 1*), welcher auch mehr Heilung ermöglicht. Durch eine Kombinationstherapie kann diese starke Verbesserung geleistet werden.

In einem Post-Hoc-Testverfahren mittels des Scheffé-Tests basierend auf dem ONE-WAY ANOVA-Test zur Betrachtung der *NW_Diff* konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Subgruppen mit unterschiedlicher Therapie ermittelt werden.

Da die Anzahl der veröffentlichten Fallberichte mit konkreter Therapieempfehlung begrenzt ist und viele Behandler mit einem schweren Nebenwirkungsbild nach Injektion von Füllmaterialien keine oder wenig Erfahrung haben, verbirgt sich hinter der Kombinationstherapie überwiegend der Wunsch von Arzt und Patient, etwas tun zu können als eine medizinische Ratio.

5.2.3 Das Füllmaterial als beeinflussender Faktor

Permanente, semipermanente und temporäre Füllmaterialien sind die Agenzien, die bei unseren Studienteilnehmern zu unerwünschten Reaktionen führten.

Trotz unterschiedlicher Zusammensetzung und Latenz der eingesetzten Materialien konnte bei den Studienteilnehmern eine Gemeinsamkeit festgestellt werden:

Die Intensität der Hauterscheinungen nach Injektion eines Füllmaterials unterscheidet sich nur gering in Abhängigkeit der Füllmaterialkategorie. Bei allen genutzten Füllmaterialien findet sich durchschnittlich eine mittlere Intensität der Nebenwirkungen beim ersten Beobachtungszeitpunkt (NW_Visit 1, Tabelle 4-1).

Hingegen verhält sich der Hautstatus zum zweiten Visit in den Gruppen, die ein permanentes oder semipermanentes Füllmaterial erhielten, deutlich schlechter, als bei den Probanden, die auf einen temporären Stoff reagierten (Tabelle 4-4). Die temporäre Gruppe zeigt fast keine Unverträglichkeitsreaktionen (NW_Visit 2: 0,18), wohingegen in den anderen Kategorien eine leichte Intensität der Hautreaktionen zurück bleibt (NW_Visit 2 semipermanent: 0,93, permanent: 0,78). Der ONE-WAY ANOVA-Test für die Intensität der Nebenwirkungen beim zweiten Visit (NW_Visit 2) dokumentiert bei einem Signifikanzniveau von 5% einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen verschiedener Füllmaterialkategorien; $p:0,017$.

Dies lässt die Folgerung, das Füllmaterial ist ein beeinflussender Faktor für den Therapieverlauf bzw. die spontane Heilung, zu. Temporäre Füllmaterialien lassen einen signifikant besseren Hautzustand am zweiten Beobachtungszeitpunkt erkennen.

Der Einfluss des Füllmaterials auf den Heilungsprozess (NW_Diff) wird in Abbildung 4-14 deutlich. Die Gruppe der Patienten, die ein temporäres Füllmaterial erhielt, weist eine doppelt so große Verbesserung des Hautzustandes auf, als die Gruppe mit permanentem oder semipermanentem Stoff.

Zur Feststellung des Unterschiedes zwischen den Gruppen verschiedener Füllmaterialkategorien hinsichtlich des Therapieerfolgs (NW_Diff) dokumentiert der ONE-WAY ANOVA-Test bei einem Signifikanzniveau von 5% eine Signifikanz; $p:0,018$.

Unter Beachtung der Wirkdauer der temporären Füllmaterialien kann davon ausgegangen werden, dass Unverträglichkeitsreaktionen dieser resorbierbaren Materialien nach einer gewissen Zeit ohnehin nachlassen, da das reaktionsauslösende Agens abgebaut wurde.

5.2.4 Einflüsse auf die Lebensqualität

Der Lebensqualitätsindex stellt einen wichtigen Outcome-Parameter dieser Studie dar. Er wurde ausschließlich am Ende des Beobachtungszeitraumes ermittelt (DLQI Visit 2).

Im Mittel gaben alle Teilnehmer eine leichte Beeinträchtigung der Lebensqualität nach der Therapie an (DLQI Visit 2: 3,54 ($\pm 4,84$ SD)).

Beim Vergleich der verschiedenen Füllmaterialgruppen zeigt sich durchschnittlich bei allen Teilnehmern eine schwache Beeinträchtigung der Lebensqualität (Tabelle 4-7, Abbildung 4-11). Die Minderung der Lebensqualität weist, abhängig vom genutzten Füllmaterial, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

Auch hinsichtlich der verschiedenen Therapieoptionen können mit dem ONE-WAY ANOVA-Test bei einem Signifikanzniveau von 5% keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Es lässt sich lediglich bei den operativ therapierten Patienten im Vergleich zu den restlichen Probanden eine Tendenz ablesen: Die Patientengruppe, die ausschließlich operativ behandelt wurde, zeigte einen durchschnittlichen *DLQI Visit 2* von 6,25 ($\pm 8,62$ SD) Punkten. Die Gruppe der anders therapierten Probanden weisen einen mittleren *DLQI Visit 2* von 3,24 ($\pm 4,35$ SD) Punkten auf.

Diese Werte verdeutlichen einen Unterschied der Lebensqualität zum Zeitpunkt der zweiten Erfassung. Die rein operativ behandelten Patienten wiesen eine mittelmäßige, die anderen eine schwache Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität auf. Es zeigt sich jedoch kein Unterschied im Signifikanztest; $p:0,242$.

Ursächlich für die größere Beeinträchtigung der Lebensqualität könnten die mit der operativen Therapie einhergehenden Narben und Wundheilungsstörungen sein.

Die Annahme, die Lebensqualität (DLQI) der Patienten stehe im Zusammenhang mit der Intensität der Nebenwirkungen zum selben Zeitpunkt (NW_Visit 2), konnte durch einen nur schwachen Korrelationskoeffizienten von 0,33 nicht bestätigt werden (Abbildung 4-15). Eine mögliche Ursache dafür könnte die fehlende Normalverteilung des DLQI darstellen. Möglich ist auch, dass das subjektiv wahrgenommene Leiden in einem Patientenkollektiv, das erfahrungsgemäß sehr selbstkritisch ist, nicht mit objektivem Maß gemessen werden kann.

Leider konnte aufgrund des damaligen Studiendesigns der IFS-Studie, welches die Lebensqualität noch nicht erfasste, keine Untersuchung hinsichtlich des zeitlichen Verlaufs durchgeführt werden. Prospektiv soll dies jedoch bei den zukünftigen Patienten der IFS-Studie durchgeführt werden.

5.3 Ausblick

Aufbauend auf den Ergebnissen dieser Arbeit und den Fragen, die aufgeworfen werden, wurde die IFS-Studie um mehrere Module erweitert. Um den Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Hautreaktion besser zu verstehen, wird der Fragebogen zur Bestimmung des Lebensqualitätsscores (DLQI) nun bereits bei dem Erstinterview durchgeführt. Weiterhin soll versucht werden auch die Therapie und den Verlauf der Unverträglichkeitsreaktionen standardisierter zu dokumentieren. Sinnvoll erscheint nach jeder angewandten Therapie eine kurze Kontaktierung des Patienten, um den Erfolg und die Nebenwirkungen der angewandten Therapie unmittelbarer zu erfassen.

Das Musterbild der Erfassung stellt eine interventionelle Pilotstudie dar. In dieser könnten zunächst je fünf Patienten, die auf dasselbe Füllmaterial reagierten nach einem Therapieschema behandelt und dann ausgewertet werden. Bezüglich der operativen Behandlungen sollte immer derselbe Chirurg den Eingriff vornehmen. So könnte ein großes Maß an Standardisierungen die Suche nach der zufriedenstellendsten Therapie ermöglichen.

6 Zusammenfassung

Für unerwünschte Reaktionen nach Injektion eines Füllmaterials gibt es kein typisches Reaktionsmuster. In Abhängigkeit von den Materialeigenschaften des Produkts sowie patientenspezifischer Faktoren können ganz ungleiche Reaktionen wie Abszesse oder derbe Knoten entstehen, die teilweise die Lebensqualität massiv beeinträchtigen können.

Welche Therapien zur Behandlung dieser Reaktionen kennen wir und wie gut ist ihre Wirksamkeit belegt? Immunmodulatorische Behandlungen (Immunsuppressiva, Glukokortikoide, Allopurinol), Antibiotika und chirurgische Intervention gehören zu den wesentlichen therapeutischen Möglichkeiten. Das Wissen um diese Anwendungen basiert jedoch mehr auf Erfahrung als auf wissenschaftlichen Belegen. So konnten wir in einer MEDLINE-Suche lediglich weniger als 30 veröffentlichte Fallserien oder Einzelfallberichte zu diesem Thema finden.

Aus unserer Patientendatenbank der Injectable-Filler-Safety Studie, in der zu dem damaligen Zeitpunkt 120 Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen erfasst wurden, konnten 41 Patienten rekrutiert werden. Sie konnten hinsichtlich ihrer erhaltenen Therapie erfasst und ausgewertet werden. 85% (n=35) dieser Patienten erhielten eine Behandlung ihrer Unverträglichkeitsreaktionen, 41% (n=17) der Patienten erfuhren eine Kombination aus medikamentöser und operativer Intervention, 34% (n=14) wurden rein medikamentös behandelt und 10% (n=4) rein operativ.

Es konnte festgestellt werden, dass die Wahl der Therapie maßgeblich durch die Schwere des klinischen Befundes bestimmt wurde. Patienten mit einem schweren Hautbefund erhielten eher eine Kombinationstherapie. Unter der Kombinationstherapie ergab sich der größte Rückgang der Hautveränderungen. Die Patienten erhielten für den medikamentösen Teil der Behandlung hauptsächlich Steroide in verschiedenen Applikationsformen (intraläsional bzw. oral).

Eine deutliche Verbesserung des Hautzustandes zeigten ebenfalls Patienten, deren Unverträglichkeitsreaktionen aufgrund eines temporären Füllmaterials erschienen.

Bei der Zweitbefragung bestand bei den meisten Patienten nach wie vor eine Einschränkung der Lebensqualität. Diese war besonders eingeschränkt bei solchen Patienten, die sich einer Operation unterzogen hatten. Eine Verbesserung des Hautstatus durch die operative Intervention konnte nicht eindeutig nachgewiesen werden.

51% (n=18) der behandelten Probanden berichteten über behandlungsinduzierte Nebenwirkungen, vor allem Narben und Atrophien.

Was ist nötig, um eine bessere Behandlung dieser Patienten zu ermöglichen? Wir brauchen mehr Evidenz, um die richtigen Entscheidungen treffen zu können. Die Kollegen sollten ermutigt werden, mehr Behandlungsversuche, ob erfolgreich oder nicht, zu veröffentlichen. Überdies sollten nicht nur potenzielle Risikofaktoren von unerwünschten Reaktionen, sondern auch detaillierte therapeutische Erfassungen und ihre Wirkung standardisiert dokumentiert werden.

7 Einzelfallberichte

Fallbeispiel 1 MD 034

Die Patientin war zum Zeitpunkt der Studienteilnahme 55 Jahre alt (Abbildung 7-1). Sie erhielt im Jahr 2003 Dermalive und daraufhin im selben Jahr Unverträglichkeitsreaktionen auf das genutzte Füllmaterial.

Die Studienteilnehmerin litt bei Aufnahme in die IFS-Studie beidseits an schweren Knoten und Verhärtungen in beiden Nasolabialfalten, einhergehend mit schweren Verfärbungen, sowie an Ober- und Unterlippe an leichten Knoten und Verhärtungen. Die Reaktionen wurden zu einem arithmetischen Mittel $((3+3+3+3+1+1)/6)$ von NW_Visit 1: 2,3 zusammengefasst.

Beim zweiten Beobachtungszeitpunkt im Jahr 2007 litt die Patientin an leichten Knoten, Verhärtungen und Verfärbungen an den beiden Nasolabialfalten (Abbildung 7-2). Die leichten Knoten an Ober- und Unterlippe blieben bestehen. Es errechnete sich hier ein Wert von $((1+1+1+1+1+1)/6)$ (Anzahl der unerwünschten Reaktionen aus Visit1) NW_Visit 2: 1. Um nun den Vergleich zwischen Visit1 und Visit2 ziehen zu können, wurde die Differenz gebildet: NW_Diff (NW_Visit 2 – NW_Visit 1) -1,3. Ein negativer Wert zeigt also eine Verbesserung des Zustandes an.

Die Patientin erhielt folgende Therapien:

- Volon A10 intraläsional, 10 Sitzungen, 58 mg gesamt
- Volon A40 intraläsional, 25 Sitzungen, 500 mg gesamt
- Protopic Salbe 0,1%, 2 Monate, 148 mg gesamt
- Amoxicillin, per os, 2 Sitzungen, 2000 mg gesamt
- Allopurinol, per os, 1 Monat, 4000 mg gesamt
- Urbason Steroidstoßtherapie, oral, bisher 21 Monate, bisher 6040 mg

Über die Dauer der oralen Steroidtherapie kam es bei der Patientin zum Auftreten eines Hypertonus, den die Patientin aufgrund ihres Berufes selbständig ermitteln konnte. Ihre Lebensqualität gibt sie zum Zeitpunkt der Therapieerfassung mit einem DLQI von 0 – sehr hoch an.



Abbildung 7-1 MD 034 Fotodokumentation beim ersten Erfassungszeitpunkt

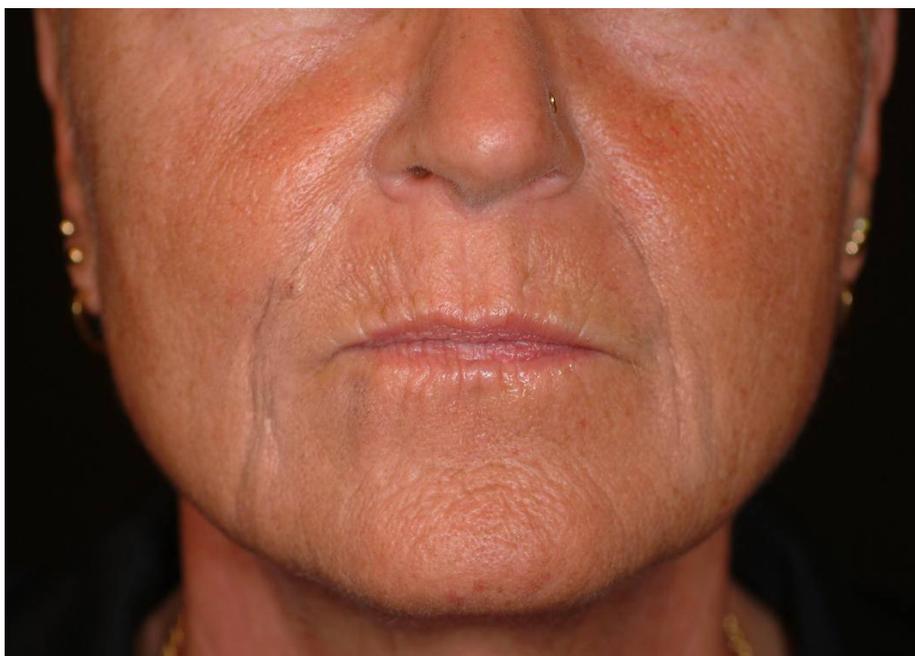


Abbildung 7-2 MD 034 Fotodokumentation beim zweiten Erfassungszeitpunkt

Fallbeispiel 2 IL 103

Beim zweiten Fallbeispiel handelt es sich um eine 64-jährige Patientin, die im Jahr 2003 mit Dermalive behandelt wurde und ein Jahr später in der IFS-Studie erfasst wurde. Zu dieser Zeit litt die Patientin unter folgenden Beschwerden:

Glabella: mittlere Knoten/Verhärtungen; NLF bds.: mittlere Knoten/Verhärtungen; Oberlippe bds.: mittlere Knoten/Verhärtungen; Krähenfüße bds.: mittlere Knoten/Verhärtungen, rechts leichter Abszess; Unterlippe bds.: schwere Knoten/Verhärtungen; Periorbital bds.: mittlere Schwellung, schwere Knoten/Verhärtungen (Abbildung 7-3). Zur Auswertung wurde daraus eine mittlere Intensität der Nebenwirkungen $NW_Visit\ 1$ von 2,2 $((2+2+2+2+2+2+2+1+3+3+2+2+3+3)/14)$ berechnet .

2007 stellte sich die Patientin im Rahmen dieser Studie ein weiteres Mal vor. Ihre Unverträglichkeitsreaktionen zeigten sich wie folgt: Glabella: leichte Knoten/Verhärtungen, leichte Verfärbung; NLF bds.: leichte Knoten/Verhärtungen; Oberlippe bds.: leichte Knoten/Verhärtungen, leichter Juckreiz; Krähenfüße bds.: mittlere Verfärbung, rechts leichter Abszess; Unterlippe: rechts leichte Knoten/Verhärtungen, links schwere Knoten/Verhärtungen; Periorbital bds.: schwere Knoten/Verhärtungen. Der $NW_Visit\ 2$ betrug: 1,6 $((1+1+1+1+1+1+1+1+2+2+1+1+3+3+3)/14)$. Der Unterschied lässt sich wiederum durch die Differenz der beiden darstellen; NW_Diff : -0,6. Dies entspricht einer leichten Verbesserung der Symptomatik (Abbildung 7-4).

Welche Therapie erhielt die Patientin?

- Operative Granulomentfernungen an Oberlippe, Unterlippen und Krähenfüßen vorgenommen.
- Volon A10, intraläsional, 7 Sitzungen, 280 mg gesamt
- Oral Betamethason, oral, 2 Monate, 110 mg gesamt

Sie berichtet von Nebenwirkungen wie OP-Narben und Asymmetrien infolge der Granulomentfernungen. Durch die Steroidinjektionen erlitt sie Atrophien.

Ihre Lebensqualität gibt sie mit einem DLQI von 18 an. Dieser entspricht einer starken Beeinträchtigung hinsichtlich der Lebensqualität. Die vorgestellte Patientin gab an, überhaupt nicht mit der Therapie zufrieden zu sein.



Abbildung 7-3 IL 103 Fotodokumentation beim ersten Erfassungszeitpunkt



Abbildung 7-4 IL 103 Fotodokumentation beim zweiten Erfassungszeitpunkt

Fallbeispiel 3 ML 101

In unserem dritten Fallbeispiel stellen wir eine 60-jährige Patientin vor, der ebenfalls im Jahr 2000 Dermalive injiziert wurde.

Ihre Unverträglichkeitsreaktionen wurden 2003 erstmals in der IFS-Studie erfasst:

NLF links: mittlere Knoten/Verhärtungen, leichter Abszess; NLF rechts: leichte Knoten/ Verhärtungen (Abbildung 7-5). Es ließ sich daraus eine mittlere Intensität von NW_Visit 1: 1,3 errechnen $((2+1+1)/3)$.

Diese Patientin konnte ebenfalls im Jahr 2007 für diese Studie zur weiteren Beobachtung übernommen werden. Beim zweiten Beobachtungszeitpunkt ließen sich nachstehende Reaktionen beobachten:

NLF links: mittlere Knoten/Verhärtungen, leichter Abszess; NLF rechts: mittlere Knoten/Verhärtungen; Im Sept. 07 schweren Abszess rechts NLF, der mit Restzustand abgeheilt ist (Abbildung 7-6).

Ein errechneter NW_Visit 2 von 1,7 $((2+1+2)/3)$ zeigt eine Verschlechterung ihrer Symptomatik. Daher ergibt die NW_Diff: + 0,4, einen *positiven* Wert.

Die Therapie der Patientin sah wie folgt aus:

- Volon A40, intraläsional, 3 Sitzungen, 52 mg gesamt
- Amoxicillin, per os, 1 Monat, 10 000 mg gesamt
- Abszesseröffnung rechts NLF

Auch diese Patientin berichtete über OP-Narben und Wundheilungsstörungen (Abbildung 7-6).

Die Lebensqualität gibt sie mit DLQI: 19, starke Beeinträchtigung der Lebensqualität an. Die Patientin war überhaupt nicht zufrieden mit der Therapie.



Abbildung 7-5 ML 101 Fotodokumentation beim ersten Erfassungszeitpunkt



Abbildung 7-6 ML 101 Fotodokumentation beim zweiten Erfassungszeitpunkt

8 Literaturverzeichnis

1. Wiest, L.G., [*History and use of fillers for treating wrinkles*]. *Hautarzt*, 2007. **58**(3): p. 224-31.
2. Zielke, H., et al., *Risk profiles of different injectable fillers: results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study)*. *Dermatol Surg*, 2008. **34**(3): p. 326-35; discussion 335.
3. Rauch, L. and T. Ruzicka, [*Aesthetic dermatology. Botulinumtoxin A and soft tissue augmentation*]. *Hautarzt*, 2004. **55**(7): p. 621-9.
4. Cohen, J.L., *Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications*. *Dermatol Surg*, 2008. **34 Suppl 1**: p. S92-9.
5. De Boulle, K., *Management of complications after implantation of fillers*. *J Cosmet Dermatol*, 2004. **3**(1): p. 2-15.
6. Lemperle, G., N. Gauthier-Hazan, and M. Wolters, [*Complications after dermal fillers and their treatment*]. *Handchir Mikrochir Plast Chir*, 2006. **38**(6): p. 354-69.
7. Honig, J. and M. Fricke, [*Soft tissue enhancement with injectable fillers for correction of age related folds and wrinkles*]. *Zentralbl Chir*, 2005. **130**(6): p. 514-25.
8. de Maio M, R.B., *Injectable Fillers in Asthetic Medicine*. Vol. 1. 2006: Springer Verlag.
9. Nicolau, P.J., *Long-lasting and permanent fillers: biomaterial influence over host tissue response*. *Plast Reconstr Surg*, 2007. **119**(7): p. 2271-86.
10. Lowe, N.J., C.A. Maxwell, and R. Patnaik, *Adverse reactions to dermal fillers: review*. *Dermatol Surg*, 2005. **31**(11 Pt 2): p. 1616-25.
11. Christensen, L., *Adverse Reactions to Injectable Soft Tissue Permanent Fillers*. *Aesthetic Plast Surg*, 2005. **29**: p. 34-48.
12. Karim, R.B., et al., *Complications of polyalkylimide 4% injections (Bio-Alcamid): a report of 18 cases*. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2006. **59**(12): p. 1409-14.
13. Gelb, H., et al., *In vivo inflammatory response to polymethylmethacrylate particulate debris: effect of size, morphology, and surface area*. *J Orthop Res*, 1994. **12**(1): p. 83-92.
14. Lemperle, G., J.J. Romano, and M. Busso, *Soft tissue augmentation with artecoll: 10-year history, indications, techniques, and complications*. *Dermatol Surg*, 2003. **29**(6): p. 573-87; discussion 587.
15. Owens, J.M., *Soft tissue implants and fillers*. *Otolaryngol Clin North Am*, 2005. **38**(2): p. 361-9.

16. Glogau, R.G. and M.A. Kane, *Effect of injection techniques on the rate of local adverse events in patients implanted with nonanimal hyaluronic acid gel dermal fillers*. Dermatol Surg, 2008. **34 Suppl 1**: p. S105-9.
17. Morhenn, V.B., G. Lemperle, and R.L. Gallo, *Phagocytosis of different particulate dermal filler substances by human macrophages and skin cells*. Dermatol Surg, 2002. **28(6)**: p. 484-90.
18. Lemperle, G., et al., *Migration studies and histology of injectable microspheres of different sizes in mice*. Plast Reconstr Surg, 2004. **113(5)**: p. 1380-90.
19. Anderson, J.M., *Multinucleated giant cells*. Curr Opin Hematol, 2000. **7(1)**: p. 40-7.
20. Allen, O., *Response to subdermal implantation of textured microimplants in humans*. Aesthetic Plast Surg, 1992. **16(3)**: p. 227-30.
21. Duranti, F., et al., *Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study*. Dermatol Surg, 1998. **24(12)**: p. 1317-25.
22. Maas, C.S., Papell. D. Greene, D., et al., *Complications of injectable synthetic polymers in facial augmentation*. Dermatol Surg, 1997. **23**: p. 871.
23. Jacob, C.I., J.S. Dover, and M.S. Kaminer, *Acne scarring: a classification system and review of treatment options*. J Am Acad Dermatol, 2001. **45(1)**: p. 109-17.
24. Hexsel, D.M., C.L. Hexsel, and V. Iyengar, *Liquid injectable silicone: history, mechanism of action, indications, technique, and complications*. Semin Cutan Med Surg, 2003. **22(2)**: p. 107-14.
25. Swissmedic, *Nicht resorbierbare Injektionspräparate zur Faltenkorrektur - Stand 30.11.2002*. Swissmedic J, 2003(2): p. 92-95.
26. Moody, B.R. and R.D. Sengelmann, *Topical tacrolimus in the treatment of bovine collagen hypersensitivity*. Dermatol Surg, 2001. **27(9)**: p. 789-91.
27. Baumann, L.S. and F. Kerdel, *The treatment of bovine collagen allergy with cyclosporin*. Dermatol Surg, 1999. **25(3)**: p. 247-9.
28. Bekersky, I., et al., *Nonclinical and early clinical development of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol, 2001. **44(1 Suppl)**: p. S17-27.
29. Bergeret-Galley, C., X. Latouche, and Y.G. Illouz, *The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery: DermaLive and DermaDeep*. Aesthetic Plast Surg, 2001. **25(4)**: p. 249-55.
30. Pons-Guiraud, A., *Actualisation des effets secondaires des produits de complement des rides*. Nouv. Dermatol., 2003. **22**: p. 205.

31. Del Rosso, J.Q., et al., *Antibiotic use in acne vulgaris and rosacea: clinical considerations and resistance issues of significance to dermatologists*. *Cutis*, 2008. **82**(2 Suppl 2): p. 5-12.
32. Wilkie, T.F., *Late development of granuloma after liquid silicone injections*. *Plast Reconstr Surg*, 1977. **60**(2): p. 179-88.
33. Senet, P., et al., *Minocycline for the treatment of cutaneous silicone granulomas*. *Br J Dermatol*, 1999. **140**(5): p. 985-7.
34. Reisberger, E.M., et al., *Foreign body granulomas caused by polymethylmethacrylate microspheres: successful treatment with allopurinol*. *Arch Dermatol*, 2003. **139**(1): p. 17-20.
35. Picard Ami LA, MacKay A, and K. CL, *Effect of allopurinol on the survival of experimental pig flaps*. *Plast Reconstr Surg*, 1980. **89**: p. 1098-1103.
36. Ficarra, G., A. Mosqueda-Taylor, and R. Carlos, *Silicone granuloma of the facial tissues: a report of seven cases*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2002. **94**(1): p. 65-73.
37. Brody, H.J., *Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement*. *Dermatol Surg*, 2005. **31**(8 Pt 1): p. 893-7.
38. Becker-Wegerich, P., *[New indications for Hyaluronic acid of the NASHA-gel-generation--highlights from aesthetical dermatology in clinical daily routine]*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2008. **6 Suppl 3**: p. S3-20.
39. Syed, T.A., *A review of the applications of imiquimod: a novel immune response modifier*. *Expert Opin Pharmacother*, 2001. **2**(5): p. 877-82.
40. Rinaldi, F., *Laser: a review*. *Clin Dermatol*, 2008. **26**(6): p. 590-601.
41. Goldman, M.P., T.S. Alster, and R. Weiss, *A randomized trial to determine the influence of laser therapy, monopolar radiofrequency treatment, and intense pulsed light therapy administered immediately after hyaluronic acid gel implantation*. *Dermatol Surg*, 2007. **33**(5): p. 535-42.
42. Finlay, A.Y. and G.K. Khan, *Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use*. *Clin Exp Dermatol*, 1994. **19**(3): p. 210-6.
43. Bardazzi, F., et al., *Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel: another case*. *J Dermatolog Treat*, 2007. **18**(1): p. 59-62.
44. Alcalay, J., et al., *Late-onset granulomatous reaction to Artecoll*. *Dermatol Surg*, 2003. **29**(8): p. 859-62.

45. Lupton, J.R. and T.S. Alster, *Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel*. *Dermatol Surg*, 2000. **26**(2): p. 135-7.
46. Sidwell, R.U., et al., *Localized granulomatous reaction to a semi-permanent hyaluronic acid and acrylic hydrogel cosmetic filler*. *Clin Exp Dermatol*, 2004. **29**(6): p. 630-2.
47. Christensen, L., et al., *Adverse reactions following injection with a permanent facial filler polyacrylamide hydrogel (Aquamid): causes and treatment*. *Eur J Plast Surg*, 2006. **28**: p. 464-471.
48. Beljaards, R.C., K.P. de Roos, and F.G. Bruins, *NewFill for skin augmentation: a new filler or failure?* *Dermatol Surg*, 2005. **31**(7 Pt 1): p. 772-6; discussion 776.
49. Shafir, R., A. Amir, and E. Gur, *Long-term complications of facial injections with Restylane (injectable hyaluronic acid)*. *Plast Reconstr Surg*, 2000. **106**(5): p. 1215-6.
50. Waris, P.M., Lassila K, Törmälä P, Konttinen YT, *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**: p. 350-355.
51. Soparkar, C.N. and J.R. Patrinely, *Managing inflammatory reaction to restylane*. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2005. **21**(2): p. 151-3.
52. Conejo-Mir, J.S., S. Sanz Guirado, and M. Angel Munoz, *Adverse granulomatous reaction to Artecoll treated by intralesional 5-fluorouracil and triamcinolone injections*. *Dermatol Surg*, 2006. **32**(8): p. 1079-81; discussion 1082.
53. Heise, H., R. Zimmermann, and P. Heise, *Temporary granulomatous inflammation following collagen implantation*. *J Craniomaxillofac Surg*, 2001. **29**(4): p. 238-41.
54. Ghislanzoni, M., et al., *Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel*. *Br J Dermatol*, 2006. **154**(4): p. 755-8.
55. Cheng, N.X., et al., *Migration of implants: a problem with injectable polyacrylamide gel in aesthetic plastic surgery*. *Aesthetic Plast Surg*, 2006. **30**(2): p. 215-25.
56. Honig, J.F., U. Brink, and M. Korabiowska, *Severe granulomatous allergic tissue reaction after hyaluronic acid injection in the treatment of facial lines and its surgical correction*. *J Craniofac Surg*, 2003. **14**(2): p. 197-200.
57. Douse-Dean, T. and C.I. Jacob, *Fast and easy treatment for reduction of the Tyndall effect secondary to cosmetic use of hyaluronic acid*. *J Drugs Dermatol*, 2008. **7**(3): p. 281-3.

9 Anhang

I. Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
ANOVA	Analysis of Variance
bds.	beidseits
COX	Cyclooxygenase
CRF	Case Record Form
dEBM	Division of Evidence based Medicine
DLQI	Dermatology Life Quality Index
IFS	Injectable Filler Safety
IL	Interleukin
IPL	Intense pulsed light
med.	medikamentös
MTX	Methotrexat
NASHA	Non–animal-stabilized hyaluronic acid
Nd:YAG	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-(Laser)
NSAID	non steroidal anti inflammatory drugs
NW	Nebenwirkungen
op.	operativ
PDGF	Platelet-derived growth factor
SAS®	Statistical Analysis System (Software)
SD	Standard Deviation
SPSS®	Statistical Package for Social Sciences (Software)
TNF	Tumornekrosefaktor
U	Units

II. Tabellenanhang

Tabelle 9-1 Übersicht zu Behandlungsversuchen von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterial mit Immunsuppressiva

Autor Jahr	Studientyp Anzahl der Pat. Alter Geschlecht	Unverträglichkeitsreaktion	Füller (Lokalisation)	Therapie	Verlauf/ Outcome
Baumann L, 1999 [27]	Fallbericht 1 Patient 41 Jahre Weiblich	Rötung, Juckreiz, Schwellung	Zyderm I, Zyplast (Glabella, Stirn, Krähenfüße, NLF)	intraläsional 9 mg Betamethason; topisch Temovate Creme in Okklusion über Nacht; oral 40 mg/d Prednison über 3 Tage (keine Verbesserung); oral 175 mg Cyclosporin (5 mg/kg/d) 2 Wochen;	Verschlechterung der Symptome, Besserung der Symptome nach 12 Tagen, nach 18 Tagen mit Restzustand abgeheilt;
Moody BR, 2001 [26]	Fallbericht 1 Patient 45 Jahre Weiblich	strangförmige Verhärtungen, Rötung, Juckreiz	Zyderm II (NLF, Kinn, Lippen)	topisch 2xtgl. Betamethason, oral Prednisolon nach Schema (60/60/40/40/20/20 mg tgl.), topisch 2x tgl. Tacrolimus 0,1% (Protopic) auf betroffene Areale über 14 Tage;	nach 2 Tagen keine Besserung, nach 4 Tagen Prednisolon Juckreiz gebessert, nach Beendigung der Prednisolontherapie und 4 Tagen Tacrolimus Rötung und Verhärtung hat deutlich nachgelassen, nach weiteren 10 Tagen Symptome fast gänzlich abgeheilt;
Brody et al., 2005 [37]	Fallserie 3 Patienten				
	Fall 1: 68 Jahre, Weiblich	Rötung, Überwärmung, Spannungsgefühl, verhärteter Knoten;	Hyaluronsäure (NASHA) perioral und Kollagen (bovine) in die Glabella;	<u>Fall 1:</u> intraläsional 3mg/ml Triamcinolon, oral Cephalexin und Cotrimoxazol, Steroidstoßtherapie über mehrere Wochen (kein Effekt), topisch Desoximethason (0,25%) und Tacrolimus (leichte Verbesserung), in verbleibende Knoten: intraläsional 15 U Hyaluronidase (0,2 ml einer Lösung mit 75 U) kombiniert mit 1,5 ml Lidocain (1%) mit Epinephrin;	24 Stunden nach Hyaluronidaseinjektion: Rückgang des Knotens ohne Wiederauftreten;

Tabelle 9-2 Übersicht zu Behandlungsversuchen von Unverträglichkeitsreaktion nach injizierbaren Füllmaterialien mit systemisch (oral) und intraläsional angewandten Glukokortikoiden

Autor Jahr	Studientyp Anzahl der Pat. Alter Geschlecht	Unverträglichkeitsreaktion	Füller (Lokalisation)	Therapie	Verlauf/ Outcome
Bardazzi F, 2007 [43]	Fallbericht 1 Patient 54 Jahre Weiblich	granulomatöse Entzündung	Restylane (NLF)	topisch und intraläsional Betamethason über 3 Wochen in 2-monatigen Perioden;	geringe Verbesserung, nach 1 Jahr ohne zusätzliche Therapie abgeheilt mit Restzustand;
Alcalay J, 2003 [44]	Fallbericht 1 Patient 54 Jahre Weiblich	Granulome	Artecoll (Glabella, NLF)	topisch Mometason u. Diprolene (beide ohne Wirkung); Kenalog-Injektionen (insg. 80 mg) in Glabella und NLF;	unter Kenalog-Injektionen Knoten an der Glabella temporär gemindert, Wiederauftreten nach einigen Monaten, keine weitere Therapie ;
Kim K-J, 2004 [38]	Fallbericht 1 Patient 50 Jahre Weiblich	granulomatöse Entzündung, Granulome	Artecoll (Halsfalten)	intraläsional 2,5 mg/ml Triamcinolon alle 2 Wochen;	nach 3 Injektionen abgeheilt mit Restzustand, Patientin sehr zufrieden;
Vargas- Machuca I, 2006 [61]	Fallbericht 1 Patient 50 Jahre Weiblich	Granulome	Dermalive (NLF, Wange)	topisch Glucocorticoide; oral 40 mg/d Prednison über 2 Monate, intraläsional Korticoesteroid;	alles ohne Erfolg;
Baumann L, 1999 [27]	Fallbericht 1 Patient 41 Jahre Weiblich	Rötung, Juck- reiz, Schwell- lung	Zyderm I, Zyplast (Glabella, Stirn, Krähenfüße, NLF)	intraläsional 9 mg Betametha- son; topisch Temovate Creme in Okklusion über Nacht; oral 40 mg/d Prednison über 3 Tage (keine Verbesserung); oral 175 mg Cyclosporin (5 mg/kg/d) 2 Wochen;	Verschlechterung der Sympto- me, Besserung der Symptome nach 12 Tagen, nach 18 Tagen mit Restzustand abgeheilt;
Lupton JR, 2000 [45]	Fallbericht 1 Patient 54 Jahre Weiblich	purulente Blasen,	Hyaluronsäure (NLF)	oral 2x 250 mg/d Minocyclin über 1 Woche; oral 4 mg/d Methylpredniso- lon für 6 Tage; intraläsional 5 mg/cc Triam- cinolon in sehr purulen- te/fibrotische Knoten; warme Kompressen;	unter dieser Kombination abge- heilt mit Restzustand;
Sidwell RU, 2003 [46]	Fallbericht 1 Patient 40 Jahre Weiblich	granulomatöse Entzündung, Verhärtungen	Dermalive (NLF)	intraläsional 1x Woche Steroide über 4 Monate;	abgeheilt mit Restzustand;
Christen- sen L,	Fallserie 4 Patienten	granulomatöse Entzündungen	Aquamid		

Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo

2006 [47]	keine Angabe zu Alter und Geschlecht			Fall 1: NSAID, Cephalosporin, Clindamycin, oral Steroide in steigender Dosis für 97 Tage, Abszessdrainage; Makrolide über drei Monate;	keine Besserung, Besserung;
				Fall 2: Antibiotika über 14 Tage, oral Steroide, Exzision und Spülungen über 2 Jahre; Chinolone;	ohne Erfolg, Besserung;
				Fall 4: NSAID für 5 Tage, Makrolide, intraläsional Steroide, intraläsional 5-FU;	kein Erfolg 2 ½ Monate später Besserung der Symptome;
Beljaards RC, 2005 [48]	Fallserie 3 Patienten		NewFill		
	Fall 1: 53 Jahre, Weiblich	Verhärtungen entlang Injektionsstellen;	(NLF, Wangen, Lippen, Hals);	Fall 1: intraläsional Steroide, topisch Imiquimod Crème;	kein sichtbarer Erfolg;
	Fall 2: 46 Jahre, Weiblich	granulomatöse Knoten;	(Lippen, NLF, Kinn, Glabella);	Fall 2: intraläsional Steroide, Imiquimod Crème;	keine Besserung;
Wolfram D, 2006 [48]	Fallserie 4 Patienten				<u>in allen Fällen:</u>
	Fall 1: 53 Jahre, Weiblich	Granulome;	Newfill, Restylane (Augenlider, Wangen);	Fall 1: intraläsional Kortison (nicht zufrieden stellend), chirurgische Exzision der großen Granulome nach MRT;	nicht-operative Maßnahmen erfolglos, dann abgeheilt mit Restzustand;
	Fall 2: 58 Jahre, Weiblich	Granulome, Fisteln;	Dermalive (Stirn, NLF, Hals);	Fall 2: intraläsional Kortison, oral Antibiotika (beides nicht zufrieden stellend), insg. 3 chirurgische Exzisionen nach MRT;	
Fall 3: 58 Jahre, Weiblich	Granulome, Abszesse;	diverse Filler, u.a. Kollagen, Hyaluronsäure, Dermalive (Wangen);	Fall 3: intraläsional Kortison, (40 Injektionen), oral Allopurinol, intraläsional oft 5-FU, oral Rifamycin über 3 Jahre, (alle ohne Erfolg), zwei Abszessinzisionen, Rotlichttherapie 2x tgl. 15min, chirurgische Exzision der Abszesse und Granulome (Lavage wegen starker Blutung nötig);		
De Boule K, 2004	Fallbericht 2 Patienten				

Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo

[5]	Fall 1: 54 Jahre, Weiblich	im Pretest, Urticaria am ganzen Körper, Schwellung;	Hylaform;	<u>Fall 1:</u> oral Steroide, Antihistaminika;	rasche Linderung der Symptome, an Teststelle Schwellung und Rötung über Monate;
	Fall 2: 48 Jahre, Weiblich	nach mehr als einem Monat: Urticaria am ganzen Körper, Knoten an Injektionsstelle;	Hylaform (NLF, Mundwinkel, Glabella);	<u>Fall 2:</u> oral und topisch Steroide;	nach wenigen Wochen nahmen Beschwerden ab;
Shafir R, 2000 [49]	Fallbericht 1 Patient 36 Jahre Weiblich	Schwellung, abszessähnliche Knoten	Restylane (Lippen, NLF)	Inzision und Drainage über mehrere Wochen, intraläsional Steroide in neu aufgetretene Knoten	keine Angabe
Ficarra G, 2002 [36]	Fallserie 7 Patienten		Silicon		
	Fall 1: 56 Jahre, Weiblich	Silicon-Granulome, Schmerzen;	(Lippen);	<u>Fall 1:</u> NSAID, oral Prednisolon 60 mg/d;	Besserung, nach 3 Jahren nicht abgeheilt;
	Fall 3: 50 Jahre, Weiblich	Granulom;	(Lippen);	<u>Fall 3:</u> intraläsional 3x1 ml Triamcinolon (10 mg/ml) alle 10 Tage;	leichte Besserung, nach 2 Jahren unveränderter Befund ohne Beschwerden;
Waris E, 2003 [50]	Fallbericht 2 Patienten				
	Fall 1: 60 Jahre, Weiblich	Granulom;	Dermalive (NLF, Mundwinkel);	<u>Fall 1:</u> intraläsional und oral Glukocorticoide (beides ohne Erfolg), Exzision, Re-Exzision;	Besserung der ursprünglichen Symptome, aber Narbenbildung nach Exzision;
Moody BR, 2001 [26]	Fallbericht 1 Patient 45 Jahre Weiblich	strangförmige Verhärtungen, Rötung, Juckreiz;	Zyderm II (NLF, Kinn, Lippen);	topisch 2x tgl. Betamethason, oral Prednisolon nach Schema (60/60/40/40/20/20 mg tgl.), topisch 2x tgl. Tacrolimus 0,1% (Protopic) auf betroffene Areale über 14 Tage;	nach 2 Tagen keine Besserung, nach 4 Tagen Prednisolon Juckreiz gebessert, nach Beendigung der Prednisolontherapie und 4 Tagen Tacrolimus Rötung und Verhärtung hat deutlich nachgelassen, nach weiteren 10 Tagen Symptome fast gänzlich abgeheilt;
Soparkar et al. 2005 [51]	Fallbericht 1 Patient 62 Jahre Weiblich	schwere inflammatorische Reaktion;	Restylane;	intraläsional 5x Hyaluronidase (insg. 375 U) über 2 Wochen, zusätzlich: oral Steroide und oral Levofloxacin;	nach 4 Monaten zufriedenes stellendes Ergebnis;
Becker-Wegerich P, 2008 [38]	Fallbericht 1 Patient 49 Jahre Weiblich	geröteter Knoten;	Restylane;	intraläsional 2x Hyaluronidase (Hylase Dessau) je 0,2 ml pro Knoten, (1 ml enthält 150 U), inner-	Abflachung der Knoten;

Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo

				halb von 3 Tagen;	
Canejo-Mir JS, 2006 [52]	Fallbericht 1 Patient 62 Jahre Weiblich	Granulome;	Artecoll (NLF, perioral);	topisch und oral Steroide, intraläsional 2x 0,9 ml 5-FU (50 mg/ml) gemischt mit 0,1 ml Triamcinolon (40 mg/ml) im Abstand von einem Monat;	geringe Verbesserung durch Steroide, 1 Monat nach erster Injektionen deutliche Verbesserung, nach 3 Monaten abgeheilt, leichtes Erythem und Ödem an Injektionsstelle für 2-3 Tage;
Brody et al., 2005 [37]	Fallserie 3 Patienten				
	Fall 1: 68 Jahre, Weiblich	Rötung, Überwärmung, Spannungsgefühl, verhärteter Knoten;	Hyaluronsäure (NASHA) perioral und Kollagen (bovine) in die Glabella;	Fall 1: intraläsional 3mg/ml Triamcinolon, oral Cephalexin und Cotrimoxazol, Steroidstoßtherapie über mehrere Wochen (kein Effekt), topisch Desoximethason (0,25%) und Tacrolimus (leichte Verbesserung), in verbleibende Knoten: intraläsional 15 U Hyaluronidase (0,2 ml einer Lösung mit 75 U) kombiniert mit 1,5 ml Lidocain (1%) mit Epinephrin;	24 Stunden nach Hyaluronidaseinjektion: Rückgang des Knotens ohne Wiederauftreten;

Tabelle 9-3 Übersicht zu Behandlungsversuchen von unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien mit topischen Glukokortikoiden

Autor Jahr	Studientyp Anzahl der Pat. Alter Geschlecht	Unverträglichkeitsreaktion	Füller (Lokalisation)	Therapie	Verlauf/ Outcome
Heise H, 2001 [53]	Fallbericht 1 Patient 48 Jahre Weiblich	granulomatöse Entzündung; Zysten	Zyderm II (Krähenfüße, Kinn, perioral)	topisch Prednisolon und Clobetasol (2x tgl.), in ab- nehmender Dosierung; chirurg. Entfernung;	nach 8 Monaten: abgeheilt mit Restzustand; erfolgreich;
Bardazzi F, 2007 [43]	Fallbericht 1 Patient 54 Jahre Weiblich	granulomatöse Entzündung	Restylane (NLF)	topisch und intraläsional Betamethason über 3 Wochen in 2-monatigen Perioden;	geringe Verbesserung, nach 1 Jahr ohne zusätzliche Therapie abgeheilt mit Restzustand;
Alcalay J, 2003 [44]	Fallbericht 1 Patient 54 Jahre Weiblich	Granulome	Artecoll (Glabella, NLF)	topisch Momethason u. Diprolene (beide ohne Wir- kung); Kenalog-Injektionen (insg. 80 mg) in Glabella und NLF;	unter Kenalog-Injektionen Knoten an der Glabella temporär gemindert, Wiederauftreten nach einigen Monaten, keine weitere Therapie ;
Vargas- Machuca I, 2006 [61]	Fallbericht 1 Patient 50 Jahre Weiblich	Granulome	Dermalive (NLF, Wange)	topisch Glucocorticoide; oral 40 mg/d Prednison über 2 Monate, intraläsional Korticoesteroid;	alles ohne Erfolg;
Baumann L, 1999 [27]	Fallbericht 1 Patient 41 Jahre Weiblich	Rötung, Juck- reiz, Schwel- lung	Zyderm I, Zyplast (Glabella, Stirn, Krähenfüße, NLF)	intraläsional 9 mg Betametha- son; topisch Temovate Creme in Okklusion über Nacht; oral 40 mg/d Prednison über 3 Tage (keine Verbesserung); oral 175mg Cyclosporin (5 mg/kg/d) 2 Wochen;	Verschlechterung der Sympto- me, Besserung der Symptome nach 12 Tagen, nach 18 Tagen mit Restzustand abgeheilt;
Ghislan- zoni M, 2006 [54]	Fallbericht 1 Patient 41 Jahre Weiblich	Granulome	Restylane (NLF, Glabella, periorbital)	topisch Antibiotika und Steroide;	nach 3 Monaten abgeheilt mit Restzustand;
Reisber- ger, EM, 2008 [34]	Fallbericht 1 Patient 61 Jahre Weiblich	Granulome, Rötung, Schwellung;	PMMA u. Kollagenmix (Stirn);	oral Allopurinol in steigender Dosierung von 200 mg/d bis max. 600 mg/d nach 4 Wo- chen über insg. 24 Monate, topisch Kortison auf übrige kleinere Knoten;	leichter Rückgang des Erythems und der Schmerzen nach 8 Wochen, nach weiteren 8 Wo- chen wurde das Gewebe ge- schmeidiger, 6 Wochen später nur noch leichte Verfärbung zu erkennen; abgeheilt mit Restzustand
De Boule K, 2004	Fallbericht 2 Patienten				

Tabelle 9-4 Übersicht zu Behandlungsversuchen von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien mit Zytostatika

Autor Jahr	Studientyp Anzahl der Pat. Alter Geschlecht	Unverträglichkeitsreaktion	Füller (Lokalisation)	Therapie	Verlauf/ Outcome
Christensen L, 2006 [47]	Fallserie 4 Patienten	granulomatöse Entzündungen	Aquamid		
				Fall 4: NSAID für 5 Tage, Makrolide, intraläsional Steroide, intraläsional 5-FU;	kein Erfolg 2 ½ Monate später Besserung der Symptome;
Wolfram D, 2006 [48]	Fallserie 4 Patienten				<u>in allen Fällen:</u>
	Fall 3: 58 Jahre, Weiblich	Granulome, Abszesse;	diverse Filler, u.a. Kollagen, Hyaluronsäure, Dermalive (Wangen);	Fall 3: intraläsional Kortison, (40 Injektionen), oral Allopurinol, intraläsional oft 5-FU, oral Rifamycin über 3 Jahre, (alle ohne Erfolg), zwei Abszessinzisionen, Rotlichttherapie 2x tgl. 15min, chirurgische Exzision der Abszesse und Granulome (Lavage wegen starker Blutung nötig);	

Tabelle 9-5 Übersicht zu Behandlungsversuchen von Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion von Füllmaterialien mit Antibiotika

Autor Jahr	Studientyp Anzahl der Pat. Alter Geschlecht	Unverträglichkeitsreaktion	Füller (Lokalisation)	Therapie	Verlauf/ Outcome
Lupton JR, 2000 [45]	Fallbericht 1 Patient 54 Jahre Weiblich	purulente Blasen,	Hyaluronsäure (NLF)	oral 2x 250 mg/d Minocyclin über 1 Woche; oral 4 mg/d Methylprednisolon für 6 Tage; intraläsional 5mg/cc Triamcinolon in sehr purulente/fibrotische Knoten; warme Kompressen;	unter dieser Kombination abgeheilt mit Restzustand;
Ghislanzoni M, 2006 [54]	Fallbericht 1 Patient 41 Jahre Weiblich	Granulome	Restylane (NLF, Glabella, periorbital)	topisch Antibiotika und Steroide;	nach 3 Monaten abgeheilt mit Restzustand;
Christensen L, 2006 [47]	Fallserie 4 Patienten	granulomatöse Entzündungen	Aquamid		
	keine Angabe zu Alter und Geschlecht			Fall 1: NSAID, Cephalosporin, Clindamycin, oral Steroide in steigender Dosis für 97 Tage, Abszessdrainage; Makrolide über drei Monate;	keine Besserung, Besserung;
				Fall 2: Antibiotika über 14 Tage, oral Steroide, Exzision und Spülungen über 2 Jahre; Chinolone;	ohne Erfolg, Besserung;
				Fall 3: Antihistaminika, Makrolide über 3 Monate; Fall 4: NSAID für 5 Tage, Makrolide, intraläsional Steroide, intraläsional 5-FU;	temporäre Besserung, abgeheilt mit Restzustand; kein Erfolg 2 ½ Monate später Besserung der Symptome;
Cheng N, 2006 [55]	Fallserie (insg. 15)		Polyacrylamid		
	Fall 1: 46 Jahre, Weiblich	Materialmigration;	Gel (PAAG), (bilateral temporal);	Fall 1: Abszesseröffnung, Spülung mit Antibiotika;	nicht angegeben;
	Fall 2: 33 Jahre, Weiblich	Materialmigration;	(bilateral temporal);	Fall 2: Abszesseröffnung, Spülung mit Antibiotika;	nicht angegeben;
Wolfram D, 2006 [48]	Fallserie 4 Patienten				in allen Fällen:
	Fall 2: 58 Jahre, Weiblich	Granulome, Fisteln;	Dermalive (Stirn, NLF, Hals);	Fall 2: intraläsional Kortison, oral Antibiotika (beides nicht zufrieden stellend), insg. 3	nicht-operative Maßnahmen erfolglos, dann abgeheilt mit Restzustand;

Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo

				chirurgische Exzisionen nach MRT;	
	Fall 3: 58 Jahre, Weiblich	Granulome, Abszesse;	diverse Filler, u.a. Kollagen, Hyaluronsäure, Dermalive (Wangen);	<u>Fall 3</u> : intraläsional Kortison, (40 Injektionen), oral Allopurinol, intraläsional oft 5-FU, oral Rifamycin über 3 Jahre, (alle ohne Erfolg), zwei Abszessinzisionen, Rotlichttherapie 2x tgl. 15min, chirurgische Exzision der Abszesse und Granulome (Lavage wegen starker Blutung nötig);	
Waris E, 2003 [50]	Fallbericht 2 Patienten				
	Fall 2: 63 Jahre, Weiblich	Schwellung, Rötung, Schmerzen, Granulome;	Dermalive (NLF);	<u>Fall 2</u> : oral 750 mg/d Cephalexin über 2 Wochen (ohne Erfolg), Exzision;	nach Exzision abgeheilt mit Restzustand, kein Auftreten neuer Granulome
Soparkar et al. 2005 [51]	Fallbericht 1 Patient 62 Jahre Weiblich	schwere inflammatorische Reaktion;	Restylane;	intraläsional 5x Hyaluronidase (insg. 375 U) über 2 Wochen, zusätzlich: oral Steroide und oral Levofloxacin;	nach 4 Monaten zufriedensstellendes Ergebnis;
Brody et al., 2005 [37]	Fallserie 3 Patienten				
	Fall 1: 68 Jahre, Weiblich	Rötung, Überwärmung, Spannungsgefühl, verhärteter Knoten;	Hyaluronsäure (NASHA) perioral und Kollagen (bovine) in die Glabella;	<u>Fall 1</u> : intraläsional 3 mg/ml Triamcinolon, oral Cephalexin und Cotrimoxazol, Steroidstoßtherapie über mehrere Wochen (kein Effekt), topisch Desoximethason (0,25%) und Tacrolimus (leichte Verbesserung), in verbleibende Knoten: intraläsional 15 U Hyaluronidase (0,2 ml einer Lösung mit 75 U) kombiniert mit 1,5 ml Lidocain (1%) mit Epinephrin;	24 Stunden nach Hyaluronidaseinjektion: Rückgang des Knotens ohne Wiederauftreten;

Tabelle 9-6 Übersicht zu Behandlungsversuchen von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien mit Allopurinol

Autor Jahr	Studientyp Anzahl der Pat. Alter Geschlecht	Unverträglichkeitsreaktion	Füller (Lokalisation)	Therapie	Verlauf/ Outcome
Wolfram D, 2006 [48]	Fallserie 4 Patienten Fall 3: 58 Jahre, Weiblich	Granulome, Abszesse;	diverse Filler, u.a. Kollagen, Hyaluronsäure, Dermalive (Wangen);	<u>Fall 3:</u> intraläsional Kortison, (40 Injektionen), oral Allopurinol, intraläsional oft 5-FU, oral Rifamycin über 3 Jahre, (alle ohne Erfolg), zwei Abszessinzisionen, Rotlichttherapie 2x tgl. 15min, chirurgische Exzision der Abszesse und Granulome (Lavage wegen starker Blutung nötig);	nicht-operative Maßnahmen erfolglos, dann abgeheilt mit Restzustand;
Reisberger, EM, 2008 [34]	Fallbericht 1 Patient 61 Jahre Weiblich	Granulome, Rötung, Schwellung;	PMMA u. Kollagenmix (Stirn);	oral Allopurinol in steigender Dosierung von 200 mg/d bis max. 600 mg/d nach 4 Wochen über insg. 24 Monate, topisch Kortison auf übrige kleinere Knoten;	leichter Rückgang des Erythems und der Schmerzen nach 8 Wochen, nach weiteren 8 Wochen wurde das Gewebe geschmeidiger, 6 Wochen später nur noch leichte Verfärbung zu erkennen; abgeheilt mit Restzustand

Tabelle 9-7 Übersicht zu operativen Behandlungsversuchen von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien

Autor Jahr	Studientyp Anzahl der Pat. Alter Geschlecht	Unverträglichkeitsreaktion	Füller (Lokalisation)	Therapie	Verlauf/ Outcome
Heise H, 2001 [53]	Fallbericht 1 Patient 48 Jahre Weiblich	granulomatöse Entzündung; Zysten	Zyderm II (Krähenfüße, Kinn, perioral)	topisch Prednisolon und Clobetasol (2x tgl.), in ab- nehmender Dosierung; chirurg. Entfernung;	nach 8 Monaten: abgeheilt mit Restzustand; erfolgreich;
Hönig JF, 2003 [56]	Fallbericht 1 Patient 48 Jahre Weiblich	Abszesse, Granulome	Hyaluronsäure (NLF)	Abszessdrainage, Granulomexzision;	problemlose Wundheilung;
Christen- sen L, 2006 [47]	Fallserie 4 Patienten	granulomatöse Entzündungen	Aquamid		
	keine Angabe zu Alter und Ge- schlecht			<u>Fall 1:</u> NSAID, Cephalospo- rin, Clindamycin, oral Steroi- de in steigender Dosis für 97 Tage, Abszessdrainage; Makrolide über drei Monate;	keine Besserung, Besserung;
				<u>Fall 2:</u> Antibiotika über 14 Tage, oral Steroide, Exzision und Spülungen über 2 Jahre; Chinolone;	ohne Erfolg, Besserung;
Beljaards RC, 2005 [48]	Fallserie 3 Patienten		NewFill		
	Fall 3: 35 Jahre, Weiblich	granulomatöse Knoten;	(periokulär, Krähenfüße)	<u>Fall 3:</u> Granulomexzision;	zufriedenstellender Erfolg;
Cheng N, 2006 [55]	Fallserie (insg. 15)		Polyacrylamid		
	Fall 1: 46 Jahre, Weiblich	Materialmigra- tion;	Gel (PAAG), (bilateral tem- poral);	<u>Fall 1:</u> Abszesseröffnung, Spülung mit Antibiotika;	nicht angegeben;
	Fall 2: 33 Jahre, Weiblich	Materialmigra- tion;	(bilateral tem- poral);	<u>Fall 2:</u> Abszesseröffnung, Spülung mit Antibiotika;	nicht angegeben;
Douse- Dean T, 2008 [57]	Fallserie 3 Patienten	Tyndall-Effekt,	Hyaluronsäure	<u>in allen Fällen:</u>	<u>in allen Fällen:</u> mit Restzustand (Rötung) abge- heilt, keine Narben;
	Fall 1: 50 Jahre, Weiblich	blaugraue Verfärbung;	(NLF);	Materialextraktion mit einem Skalpell (11er Klinge) an der Stelle der stärksten Verfär- bung. Herausdrücken des	
	Fall 2: 53 Jahre, Weiblich	bläuliche Verfärbung;	(NLF);	Materials	
	Fall 3: 45 Jahre, Weiblich	bläuliche Knoten;	(Lippen);		
Wolfram D, 2006 [48]	Fallserie 4 Patienten				<u>in allen Fällen:</u>
	Fall 1: 53 Jahre,	Granulome;	Newfill, Resty-	<u>Fall 1:</u> intraläsional Kortison	nicht-operative Maßnahmen

Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo

	Weiblich		lane (Augenlider, Wangen);	(nicht zufrieden stellend), chirurgische Exzision der großen Granulome nach MRT;	erfolglos, dann abgeheilt mit Restzustand;
	Fall 2: 58 Jahre, Weiblich	Granulome, Fisteln;	Dermalive (Stirn, NLF, Hals);	<u>Fall 2:</u> intraläsional Kortison, oral Antibiotika (beides nicht zufrieden stellend), insg. 3 chirurgische Exzisionen nach MRT;	
	Fall 3: 58 Jahre, Weiblich	Granulome, Abszesse;	diverse Filler, u.a. Kollagen, Hyaluronsäure, Dermalive (Wangen);	<u>Fall 3:</u> intraläsional Kortison, (40 Injektionen), oral Allopurinol, intraläsional oft 5-FU, oral Rifamycin über 3 Jahre, (alle ohne Erfolg), zwei Abszessinzisionen, Rotlichttherapie 2x tgl. 15min, chirurgische Exzision der Abszesse und Granulome (Lavage wegen starker Blutung nötig);	
	Fall 4: 38 Jahre, Weiblich	Granulome;	Artecoll (perioral);	<u>Fall 4:</u> chirurgische Exzision nach MRT;	
Shafir R, 2000 [49]	Fallbericht 1 Patient 36 Jahre Weiblich	Schwellung, abszessähnliche Knoten	Restylane (Lippen, NLF)	Inzision und Drainage über mehrere Wochen, intraläsional Steroide in neu aufgetretene Knoten	keine Angabe
Ficarra G, 2002 [36]	Fallserie 7 Patienten		Silicon		
	Fall 2: 34 Jahre, Männlich	Silicon-Granulom;	(Lippen);	<u>Fall 2:</u> Exzision;	abgeheilt mit Restzustand, nach 2 Jahren kein erneutes Auftreten;
	Fall 4: 39 Jahre, Weiblich	Granulom;	(Lippen);	<u>Fall 4:</u> Exzision;	Besserung, nach 3 Jahren nicht abgeheilt;
	Fall 5: 38 Jahre, Weiblich	Granulom;	(Lippen);	<u>Fall 5:</u> Exzision;	abgeheilt mit Restzustand, nach 2 Jahren kein erneutes Auftreten;
	Fall 6: 52 Jahre, Weiblich	Granulom;	(Lippen);	<u>Fall 6:</u> Exzision;	abgeheilt mit Restzustand;
	Fall 7: 77 Jahre, Weiblich	Granulome;	(Lippen);	<u>Fall 7:</u> Exzision;	abgeheilt mit Restzustand;
Waris E, 2003 [50]	Fallbericht 2 Patienten				

Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo

	Fall 1: 60 Jahre, Weiblich	Granulom;	Dermalive (NLF, Mundwinkel);	<u>Fall 1:</u> intraläsional und oral Glukocorticoide (beides ohne Erfolg), Exzision, Re-Exzision;	Besserung der ursprünglichen Symptome, aber Narbenbildung nach Exzision;
	Fall 2: 63 Jahre, Weiblich	Schwellung, Rötung, Schmerzen, Granulome;	Dermalive (NLF);	<u>Fall 2:</u> oral 750 mg/d Cephalexin über 2 Wochen (ohne Erfolg), Exzision;	nach Exzision abgeheilt mit Restzustand, kein Auftreten neuer Granulome

Tabelle 9-8 Übersicht zu Behandlungsversuchen von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterial mit Hyaluronidase

Autor Jahr	Studientyp Anzahl der Pat. Alter Geschlecht	Unverträglichkeitsreaktion	Füller (Lokalisation)	Therapie	Verlauf/ Outcome
Soparkar et al. 2005 [51]	Fallbericht 1 Patient 62 Jahre Weiblich	schwere inflammatorische Reaktion;	Restylane;	intraläsional 5x Hyaluronidase (insg. 375 U) über 2 Wochen, zusätzlich: oral Steroide und oral Levofloxacin;	nach 4 Monaten zufriedenes stellendes Ergebnis;
Becker-Wegerich P, 2008 [38]	Fallbericht 1 Patient 49 Jahre Weiblich	geröteter Knoten;	Restylane;	intraläsional 2x Hyaluronidase (Hylase Dessau) je 0,2 ml pro Knoten, (1 ml enthält 150 U), innerhalb von 3 Tagen;	Abflachung der Knoten;
Brody et al., 2005 [37]	Fallserie 3 Patienten				
	Fall 1: 68 Jahre, Weiblich	Rötung, Überwärmung, Spannungsgefühl, verhärteter Knoten;	Hyaluronsäure (NASHA) Kollagen (bovine) in die Glabella;	<u>Fall 1:</u> intraläsional 3mg/ml Triamcinolon, oral Cephalexin und Cotrimoxazol, Steroidstoßtherapie über mehrere Wochen (kein Effekt), topisch Desoximethason (0,25%) und Tacrolimus (leichte Verbesserung), in verbleibende Knoten: intraläsional 15 U Hyaluronidase (0.2 ml einer Lösung mit 75 U) kombiniert mit 1,5 ml Lidocain (1%) mit Epinephrin;	24 Stunden nach Hyaluronidaseinjektion: Rückgang des Knotens ohne Wiederauftreten;

Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo

	Fall 2: 64 Jahre, Weiblich	Rötung, durchscheinende Materialdepots;	Hyaluronsäure (NASHA) (periorbital);	<u>Fall 2:</u> intraläsional 75 U (0,5 ml) Hyaluronidase (150 U/ml) kombiniert mit 1,5 ml Lidocaine (1%) mit Epinephrin, nach einer Woche Reinjektion von 0,1ml Hyaluronidase in Restdepots;	24 Stunden nach Hyaluronidaseinjektion: Rückgang der Depots ohne Wiederauftreten, danach leichte Ecchymosis;
	Fall 3: 45 Jahre, Weiblich	Materialmigration dadurch Asymmetrie;	Hyaluronsäure (NASHA) (NLF);	<u>Fall 3:</u> intraläsional 75 U (0,5 ml) Hyaluronidase (150 U/ml) kombiniert mit 1,5 ml Lidocaine (1%) mit Epinephrin;	24 Stunden nach Hyaluronidaseinjektion: leichte Verbesserung, danach leichtes Erythem;

Tabelle 9-9 Übersicht zu Behandlungsversuchen von unerwünschten Nebenwirkungen nach Injektion von Füllmaterial mit Imiquimod

Autor Jahr	Studientyp Anzahl der Pat. Alter Geschlecht	Unverträglichkeitsreaktion	Füller (Lokalisation)	Therapie	Verlauf/ Outcome
Beljaards RC, 2005 [48]	Fallserie 3 Patienten		NewFill		
	Fall 1: 53 Jahre, Weiblich	Verhärtungen entlang Injektionsstellen;	(NLF, Wangen, Lippen, Hals);	<u>Fall 1:</u> intraläsional Steroide, topisch Imiquimod Crème;	kein sichtbarer Erfolg;
	Fall 2: 46 Jahre, Weiblich	granulomatöse Knoten;	(Lippen, NLF, Kinn, Glabella);	<u>Fall 2:</u> intraläsional Steroide, Imiquimod Crème;	keine Besserung;

Tabelle 9-10 Systematische Suche mit Ovid am 16.03.2009

#	Searches	Results
1	exp Collagen/	160277
2	exp Hyaluronic Acid/	26783
3	exp Dextrans/	38014
4	"polylacti*" .ti,ab.	3193
5	exp Durapatite/	17475
6	"polyalkylam*" .ti,ab.	9
7	"polyacrylam*" .ti,ab.	103706
8	exp Siloxanes/	20759
9	exp Silicones/	19026
10	exp Acrylic Resins/	27108
11	exp Polymethyl Methacrylate/	10409
12	exp Polyhydroxyethyl Methacrylate/	2085
13	"hydroxyethylmethacryl*" .ti,ab.	516
14	"derma* fill*" .ti,ab.	280
15	"inject* fill*" .ti,ab.	211
16	"fill* element*" .ti,ab.	15
17	"fill* material*" .ti,ab.	3173
18	"Füllmaterial*" .ti,ab.	0
19	11 or 7 or 17 or 2 or 1 or 18 or 16 or 13 or 6 or 3 or 9 or 12 or 14 or 15 or 8 or 4 or 10 or 5	396592
20	"advers* reactio*" .ti,ab.	39930
21	"advers* drug* reactio*" .ti,ab.	12319
22	"advers* effec*" .ti,ab.	145040
23	"advers* even*" .ti,ab.	95639
24	"sid* effec*" .ti,ab.	314406
25	"secondar* effec*" .ti,ab.	7517
26	"secondar* actio*" .ti,ab.	191
27	"secondar* reactio*" .ti,ab.	1335
28	"knock-on effec*" .ti,ab.	87
29	"complicatio*" .ti,ab.	875847
30	"komplikatio*" .ti,ab.	53
31	"nebenwirk*" .ti,ab.	39

Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo

32	27 or 25 or 28 or 21 or 26 or 20 or 22 or 30 or 24 or 23 or 31 or 29	1414391
33	exp Therapeutics/	6244545
34	"therap*".ti,ab.	2650162
35	"attendanc*".ti,ab.	22405
36	"treatmen*".ti,ab.	4588752
37	"surgery*".ti,ab.	1106473
38	"medicatio*".ti,ab.	272561
39	"Behandl*".ti,ab.	621
40	"Anwend*".ti,ab.	140
41	"Medikatio*".ti,ab.	13
42	"Operatio*".ti,ab.	628506
43	35 or 33 or 39 or 40 or 36 or 41 or 42 or 38 or 34 or 37	10760439
44	"wrinkl*".ti,ab.	6161
45	"crinkl*".ti,ab.	601
46	"fold*".ti,ab.	628777
47	"Falte*".ti,ab.	896
48	exp Esthetics/	11635
49	"skin*".ti,ab.	657942
50	49 or 46 or 45 or 44 or 48 or 47	1283856
51	50 and 32 and 43 and 19	1271
52	remove duplicates from 51	975
53	limit 52 to "all adult (19 plus years)" Limit not valid in EMBASE,CCTR,CDSR; records were retained	811
54	limit 53 to (english or german) Limit not valid in CCTR,CDSR; records were retained	728

III. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung Division of Evidence Based Medicine in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Campus Mitte unter der Leitung von Prof. Dr. Rzany angefertigt.

Mein Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit geht vor allem an meinen Doktorvater Prof. Dr. Berthold Rzany, an meine Ansprechpartner Vanessa Hartmann und Frank Bachmann, sowie an den Mitarbeiter Ricardo Erdmann. Sie haben in schwierigen Zeiten mit ihrem Fachwissen, ihrer konstruktiven Kritik und ihren vielen Ideen immer wieder den nötigen Schwung gegeben.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Dietz aus dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité bedanken, mit dem ich in langen Sitzungen die statistischen Grundpfeiler dieser Arbeit entwickeln konnte.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Stefan Rzeczinski, der mir mit seinen Erfahrungen tatkräftig zur Seite stand und Marlene Wehnert, die mich mit starken Argumenten überzeugen konnte, überhaupt eine Promotion anzustreben.

Auch möchte ich mich bei meinen Freunden Antje Bischoff und Maria Grimmeisen bedanken, die mich nicht nur unterstützt haben, sondern mich stets aufbauten und für die erforderliche Abwechslung sorgten.

Ein sehr herzlicher Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben und meinem Freund, für seine unermüdliche Unterstützung, seine Liebe und Motivation.

IV. Eigene Publikation

The Current State of Treatment of Adverse Reactions to Injectable Fillers. Berit Sperling, Riccardo Erdmann, Frank Bachmann, Vanessa Hartmann, Berthold Rzany. dEBM, department of dermatology, Charité-Universitätsmedizin Berlin (angenommen, peer review).

V. Lebenslauf

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

VI. Eidesstattliche Erklärung

Ich, Berit Sperling, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 15.09.2010

Berit Sperling