

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

DISSERTATION

Unerwünschte Wirkungen auf ein injiziertes
Polymilchsäurepräparat: Ergebnisse der Injectable Filler Safety-
Studie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Florian Roßner

aus Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc.M.
2. Prof. Dr. med. Christiane Bayerl
3. Prof. Dr. med. Volker Steinkraus

Datum der Promotion: 29.01.2010

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS.....	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
1 EINLEITUNG.....	7
1.1 INJIZIERBARE FÜLLMATERIALIEN – ALLGEMEINE GRUNDLAGEN.....	8
1.1.1 Medizinprodukte	8
1.1.2 Einteilung injizierbarer Füllmaterialien	9
1.1.3 Bekannte Unverträglichkeitsreaktionen	11
1.2 POLYMILCHSÄURE	12
1.2.1 Aufbau und Struktur	12
1.2.2 Metabolismus	12
1.2.2 NewFill®/Sculptra®	13
1.2.3 Indikationen von Polymilchsäure.....	13
1.2.4 Klinische Studien.....	14
1.2.5 Bekannte Unverträglichkeitsreaktionen	15
2 FRAGESTELLUNG.....	20
2.1 ANWENDUNGSSICHERHEIT VON POLYMILCHSÄURE.....	20
2.2 EINFLUSS DER VERWENDETEN VERDÜNNUNG AUF DIE HÄUFIGKEIT VON UNVERTRÄGLICHKEITSREAKTIONEN.....	20
2.3 ERFOLG UND VERLAUF THERAPEUTISCHER ANSÄTZE.....	20
3 MATERIAL UND METHODEN.....	21
3.1 STUDIENDESIGN	21
3.1.1 Studienaufbau.....	21
3.1.2 Studiendauer.....	21
3.1.3 Studienpopulation.....	21
3.1.4 Falldefinition	21
3.2 ZEITLICHER ABLAUF DER IFS-STUDIE (PHASE 2)	22
3.2 GENEHMIGUNG DURCH DIE ETHIK-KOMMISSION	23
3.3 DATENERFASSUNG	23
3.3.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen	23
3.3.2 Fallerfassung.....	24
3.3.3 Fallerfassungsbögen.....	25
3.3.3.1 Antwortfax.....	25
3.3.3.2 Meldefax	25
3.3.3.3 Fragebogen	26
3.3.4 Dokumentation und Datenschutz.....	27
3.4 RÜCKMELDUNG AN DIE TEILNEHMENDEN ÄRZTE	27
3.5 PRESSEMITTEILUNG.....	28
3.6 STATISTISCHE ANALYSE.....	28
3.6.1 Verwendete Software.....	28
3.6.2 Deskriptive Auswertung.....	28
3.6.3 Univariate Auswertung.....	30
3.7 QUALITÄTSSICHERUNGSMABNAHMEN.....	30
4 ERGEBNISSE	31
4.1 ERGEBNISSE DER FACHARZTANSCHREIBEN.....	31
4.1.1 Antwortschreiben	31
4.2 PRESSEMITTEILUNG	32
4.3 ANALYSE DER EINGESCHLOSSENEN PATIENTENPOPULATION	33
4.3.1 Aufnahmemodus	33

4.3.2	Behandler und Melder der eingeschlossenen Patientenpopulation	34
4.3.3	Anzahl mit Polymilchsäure behandelten Patienten.....	34
4.3.3.1	Anzahl der mit Polymilchsäure allein behandelten Patienten.....	35
4.3.3.2	Anzahl der mit Polymilchsäure und anderen Präparaten behandelten Patienten.....	35
4.3.3.2.1	Anzahl der mit Polymilchsäure und mit anderen resorbierbaren Füllmaterialien behandelten Patienten	35
4.3.3.2.2	Anzahl der mit Polymilchsäure und mit anderen nichtresorbierbaren Füllmaterialien behandelten Patienten	35
4.3.4	Anzahl der mit Hyaluronsäure behandelten Patienten.....	35
4.3.5	Häufigkeit der Behandlung.....	35
4.3.5.1	Häufigkeit der Behandlung bei mit Polymilchsäure behandelten Patienten	35
4.3.5.2	Häufigkeit der Behandlung bei mit Hyaluronsäure behandelten Patienten	35
4.3.6	Alter und Geschlecht	36
4.3.6.1	Alter der eingeschlossenen Patientenpopulation.....	36
4.3.6.2	Geschlecht der eingeschlossenen Patientenpopulation	36
4.3.7	Ort der Behandlung der eingeschlossenen Patientenpopulation.....	36
4.4	WEITERFÜHRENDE ANALYSE	37
4.4.1	Analyse der Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure.....	37
4.4.1.1	Analyse der Art und des Schweregrades	37
4.4.1.1.1	Analyse der Art und des Schweregrades bei der Polymilchsäure-Population.....	37
4.4.1.1.2	Analyse der Art und des Schweregrades bei Hyaluronsäure-Population	39
4.4.1.2	Dauer bis zum Auftreten der Unverträglichkeitsreaktion.....	42
4.4.1.3	Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen	43
4.4.1.4	Anzahl der Behandlungen und Auftreten der Unverträglichkeitsreaktionen im zeitabhängigen Verlauf von 2000-2007	43
4.4.1.4.1	Anzahl der Behandlungen und Auftreten der Unverträglichkeitsreaktion bei Patienten mit Polymilchsäure-Behandlung.....	43
4.4.1.4.2	Anzahl der Behandlungen und Auftreten der Unverträglichkeitsreaktion bei Patienten mit Hyaluronsäure-Behandlung.....	44
4.4.2	Analyse möglicher Risikofaktoren.....	46
4.4.2.1	Häufigkeit von Vorerkrankungen.....	46
4.4.2.1.1	Häufigkeit von Vorerkrankungen bei Polymilchsäure.....	46
4.4.2.2	Medikamenteneinnahme	46
4.4.2.3	Raucherstatus	46
4.4.2.4	Schwangerschaft.....	47
4.4.3	Analyse der therapeutischen Ansätze	47
4.4.3.1	Therapiearten bei Unverträglichkeitsreaktionen	47
4.4.3.2	Therapieerfolg (Outcome).....	48
5	DISKUSSION	50
5.1	MATERIAL UND METHODEN	50
5.1.1	Studiendesign	50
5.1.2	Datenerfassung und Qualitätssicherung	50
5.2	ERGEBNISSE.....	51
5.2.1	Facharztanschreiben	51
5.2.2	Pressemitteilung.....	51
5.2.3	Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure.....	52
5.2.4	Risikofaktoren	54
5.2.4.1	Injektionstechnik / Verdünnung.....	54
5.2.4.2	Vorerkrankungen.....	55
5.2.4.3	Medikamenteneinnahme	56
5.2.4.3	Zigarettenkonsum.....	56

5.2.4.4 Kombinationspatienten.....	56
5.2.5 Therapeutische Ansätze	57
6 ZUSAMMENFASSUNG	59
7 ANHANG	61
7.1 EINZELFALLBERICHTE.....	61
7.1.1 IFS-Fallnummer 129	61
7.1.1.1 Diskussion	61
7.1.2 IFS-Fallnummer 141	62
7.1.2.1 Diskussion	63
8 LITERATURVERZEICHNIS.....	66
9 TABELLENVERZEICHNIS	68
10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	69
11 ERKLÄRUNG AN EIDES STATT	70
12 DANKSAGUNG	71
13 LEBENSLAUF.....	72

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

GÄCD	Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland
IFS	Injectable Filler Safety
MPG	Medizinproduktegesetz
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
EU	Europäische Union
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
CE	Communauté Européenne
PLA	Poly-L-Milchsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ASAPS	American Society for Aesthetic Plastic Surgery
VAS	Visuelle Analogskala
TCT	Total Cutaneous Thickness
5-FU	5-Fluoruracil
CFBG	Classic foreign body granuloma
CMG	cystic and macrophagic granuloma
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
HNO	Hals-Nasen-Ohren
CRF	Case Report Form
MS	Microsoft Statistical Product and Service Solutions (Software)
SPSS	Statistical Analysis System (Software)
SAS	Statistical Analysis System (Software)
HA	Hyaluronsäure
Stabw.	Standardabweichung
UW	Unerwünschte Wirkung
AB	Antibiotika
PDL	pulse dye-Laser

1 EINLEITUNG

Die zunehmende steigende soziale Akzeptanz ästhetischer Eingriffe lässt immer mehr Menschen immer mehr Geld investieren, um dem aktuellen Schönheitsideal zu entsprechen bzw. Einflüsse des Alters rückgängig zu machen.

Gemäß einer Mitgliederumfrage (n=445) der Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland (GÄCD) wurden im Jahr 2005 in Deutschland rund 150.000 Schönheitsoperationen durchgeführt sowie zusätzlich rund 50.000 Faltenbehandlungen. Hierbei wurden 24.237 Behandlungen mit Botulinum-Toxin durchgeführt und 20.985 Behandlungen mit injizierbaren Füllmaterialien.¹ Die Tendenz ist steigend. Vor allem der Anteil der Männer, die sich für einen ästhetischen Eingriff entschließen, hat sich erhöht.

Injizierbare Füllmaterialien werden zur Korrektur von Falten und zur Augmentation von Lippen und Wangen verwendet. Stimuliert durch einen stark expandierenden Absatzmarkt sind in den letzten 15 Jahren auf dem europäischen Markt zahlreiche neue und neuartige Substanzen eingeführt worden, die jedoch bisher bezüglich ihrer Wirksamkeit und Sicherheit kaum in vergleichenden klinischen Studien untersucht worden sind. Ein Grund liegt hierfür in der Definition der injizierbaren Füllmaterialien als Medizinprodukte. Medizinprodukte benötigen in Europa keine klinischen Studien zur Zertifizierung².

Eine verantwortungsvoller Umgang mit injizierbaren Füllmaterialien sowie eine suffiziente Aufklärung über Risiken ist unabdingbar, zumal bis zum heutigen Zeitpunkt kein injizierbares Füllmaterial auf dem Markt vorhanden ist, welches die Anforderungen an ein ideales Füllmaterial erfüllen könnte. Das ideale Füllmaterial sollte nichtinfektiös, nichtentzündlich und antiallergisch wirken. Es sollte eine Anwendung ohne Vortestung erlauben, schmerzfrei injizierbar, stabil und sicher sein³. Die beiden letzten Eigenschaften werden nach Lemperle im Hinblick auf die *nicht* resorbierbaren Materialien noch weiter spezifiziert: das ideale Füllmaterial zur Behandlung von Falten und Hautdefekten behält seine voluminöse, geschmeidige Konsistenz und wird nicht durch Makrophagen abgeräumt. Es bleibt sicher an seinem Injektionsort und migriert nicht.⁴

Die Injectable Filler Safety-Studie (IFS-Studie) wurde 2003 zunächst als Pilotstudie initiiert. Seit Sommer 2005 erfolgt die Fallerfassung in der 2. Phase. Im Rahmen der IFS-Studie sollen

Informationen gesammelt werden, deren Auswertung langfristig eine Risikoabschätzung der einzelnen injizierbaren Füllmaterialien unabhängig vom Hersteller ermöglichen sollen. Die Daten der IFS-Studie werden regelmäßig ausgewertet. Waren zunächst aufgrund der Erfassungszahlen nur gruppenspezifische Auswertungen möglich, stehen jetzt für einige Präparate, wie die Polymilchsäurepräparate, hinreichend Daten zur Verfügung, um produktbezogen auswerten zu können.

1.1 INJIZIERBARE FÜLLMATERIALIEN – ALLGEMEINE GRUNDLAGEN

1.1.1 Medizinprodukte

Injizierbare Füllmaterialien gehören definitionsgemäß nicht zu den verordnungspflichtigen Arzneimitteln, sondern sind Medizinprodukte. Die Regelungen über Definition, Klassifikation und den Umgang mit Medizinprodukten sind in Deutschland auf nationaler Ebene im Medizinproduktegesetz (MPG) festgelegt. Hiernach sind Medizinprodukte “alle einzeln oder miteinander verbunden verwendeten Instrumente, Apparate, Vorrichtungen, Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen oder andere Gegenstände einschließlich der für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktionen zum Zwecke

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

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

Beispiele für Medizinprodukte sind medizinisch-technische Geräte (einschl. erforderlicher Software), Implantate, Produkte zur Injektion, Infusion, Transfusion und Dialyse,

humanmedizinische Instrumente, Dentalprodukte, Verbandstoffe, Sehhilfen und Produkte zur Empfängnisregelung sowie In-vitro-Diagnostika.

Medizinprodukte sind weiterhin auch Produkte, die einen Stoff oder Zubereitungen aus Stoffen enthalten, die bei gesonderter Verwendung als Arzneimittel oder Bestandteil eines Arzneimittels angesehen werden und von sich aus eine pharmakologische Wirkung auf den menschlichen Körper entwickeln können.

Europäische Qualitäts- und Sicherheitsstandards innerhalb der EU sind bereits 1993 in der Richtlinie (93/42/EWG) erlassen worden. Medizinprodukte dürfen in der EU nur dann produziert und vertrieben werden, wenn sie eine CE-Kennzeichnung besitzen. Voraussetzungen für die Vergabe von CE-Zertifizierungen sind die Erfüllung bestimmter Anforderungen, die in den Richtlinien 90/385/EWG, 93/68/EWG, 98/79/EG und 93/42/EWG zum Schutz von Patienten, Anwendern und Dritten festgelegt sind. Weiterhin müssen alle Medizinprodukte einem Konformitätsbewertungsverfahren unterzogen werden, das sich auf die Entwicklung, Produktion, Verpackung und Vertrieb der Produkte bezieht.

Die Medizinprodukte sind je nach potentiellem Risiko für den menschlichen Körper in unterschiedliche Klassen (I, IIa, IIb, III) eingeteilt und nach aufsteigendem Risiko sortiert. Für die unterschiedlichen Klassen müssen verschiedene Konformitätsverfahren durchgeführt werden. Die injizierbaren Füllmaterialien gehören in die Klasse IIb/III und müssen nicht notwendigerweise einer klinischen Prüfung unterzogen werden, um eine Zertifizierung zu erlangen. Auf eine klinische Prüfung kann z.B. verzichtet werden, wenn der Hersteller die Sicherheits- und Qualitätsnachweise anhand von Literaturanalysen nachweist. Die Entscheidung einer bestandenen Konformitätsprüfung obliegt der jeweiligen Prüf- und Zertifizierungsstelle.

1.1.2 Einteilung injizierbarer Füllmaterialien

Es werden grundsätzlich resorbierbare von nichtresorbierbaren Füllmaterialien unterschieden. Bei den resorbierbaren Füllmaterialien werden temporäre, leicht resorbierbare Füllmaterialien von semipermanenten, länger persistierenden Füllmaterialien unterschieden. Bei den nichtresorbierbaren Füllmaterialien unterscheidet man zwischen den permanenten Füllmaterialien und Kombinationen aus permanenten und resorbierbaren Füllmaterialien.

Die resorbierbaren Füllmaterialien bestehen meistens aus Suspensionen von Stoffen, die der Organismus auch selber herstellt (z.B. Hyaluronsäure, Kollagen) und auch wieder abbauen kann. Der durch die Injektion erzielte Effekt stellt also kein dauerhaftes, sondern ein temporäres Korrekturergebnis dar. Je nach verwendetem Füllmaterial muss nach einigen Monaten die Injektion wiederholt werden, um einen dauerhaften Volumeneffekt zu erhalten. Durch verschiedene Techniken, wie z.B. der Quervernetzung von Hyaluronsäure wird deren Abbau erschwert und dadurch die Resorption des Füllmaterials verlangsamt. Je nach Herkunft des Füllmaterials unterteilt man die resorbierbaren Füllmaterialien in xenologe (von einer fremden Spezies wie z.B. vom Schwein, bakteriell), homologe (von derselben Spezies), autologe (von derselben Person) oder synthetische Klassen.⁵

Material	Klasse	Herkunft	Handelsnamen (Auswahl)
Kollagen	xenolog	bovin	Zyplast, Zyderm
	xenolog	porcin	Evolence
	homolog	human (fremd, Pool)	Cymetra, Dermalogen
	autolog	human (eigen)	Autologen, Isologen
	homolog	human (Fibroblastenkultur)	CosmoDerm, CosmoPlast
Hyaluronsäure	xenolog	avian	Hylaform*
	xenolog	bakteriell	Belotero, Juvéderm, Restylane, Rofilan Hylan Gel, Teosyal
Hyaluronsäure + Dextran	xenolog	bakteriell	Reviderm, Hylan Dex, Matridex

* nicht mehr auf dem deutschen Markt erhältlich

Tabelle 1 resorbierbare, temporäre injizierbare Füllmaterialien (Liste nicht vollständig)

Die semipermanenten Füllmaterialien werden synthetisch gewonnen und haben einen längeren Korrekturerfolg als die temporären, resorbierbaren Füllmaterialien. Eines dieser Materialien, die Poly-L-Milchsäure, steht im Fokus dieser Dissertation. Der längerdauernde Korrekturerfolg erfolgt hier durch die Stimulierung von Bindegewebe um das Implantat herum⁶ bzw. durch das Hervorrufen einer chronischen Fremdkörperreaktion mit anschließender Verdickung der Dermis².

Material	Klasse	Herkunft	Handelsnamen (Auswahl)
Poly-L-Milchsäure	synthetisch	nichttierisch	New-Fill, Sculptra
Kalziumhydroxyapatit	synthetisch	nichttierisch	Radiesse (Radiance FN)

Tabelle 2 resorbierbare, semipermanente injizierbare Füllmaterialien

Die nichtresorbierbaren Füllmaterialien bestehen aus synthetisch hergestellten Polymeren, die nicht abgebaut werden können. Der volumenbildende Effekt wird durch das verwendete Füllmaterial gebildet. Weiterhin wird abhängig vom verwendeten Füllmaterial die Synthese von Bindegewebe um das Implantat herum stimuliert.²

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

Tabelle 3 nichtresorbierbare, permanente injizierbare Füllmaterialien (Liste nicht vollständig)

Bei Kombinationen aus resorbierbaren (Kollagen, Hyaluronsäure) und nichtresorbierbaren Füllmaterialien spielt zunächst auch der Korrektoreffekt des resorbierbaren Anteils eine Rolle. Nach dem Abbau der resorbierbaren Komponente kommt der volumenbildende Effekt der nichtresorbierbaren Komponente zum Tragen. Zusätzlich erfolgt auch hier die zusätzliche Synthese von Bindegewebe um das Implantat herum.²

Resorbierbare Komponente	Nichtresorbierbare Komponente	Handelsnamen (Auswahl)
Kollagen (bovin)	Polymethylmethacrylat	Artecoll/Artefill
Hyaluronsäure (bakteriell)	Hydroxyethylmethacrylat	Dermalive, DermaDeep*

* nicht mehr auf dem deutschen Markt erhältlich

Tabelle 4 Kombinationen aus resorbierbaren und nichtresorbierbaren injizierbaren Füllmaterialien

1.1.3 Bekannte Unverträglichkeitsreaktionen

Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien sind selten. Dennoch gibt es ein breites Spektrum verschiedenster Unverträglichkeitsreaktionen, die bei einigen Patienten schwerwiegend sein können und den behandelnden Arzt vor enorme therapeutische Schwierigkeiten stellen. Gleichzeitig ist unser Wissen zu den am besten geeigneten Therapien für diese unerwünschten Wirkungen sehr limitiert.

Insgesamt liegen in der wissenschaftlichen Literatur für die meisten verwendeten Präparate nur wenige Daten zur Häufigkeit von Unverträglichkeitsreaktionen vor. Die meisten Daten beruhen

auf Spontanmeldungen einzelner Hersteller, retrospektiven Patientenkohorten, größeren Fallserien einzelner Behandler (meist Multicenter-Studien) und Einzelfallserien.

1.2 POLYMILCHSÄURE

Poly-L-Milchsäure (PLA) ist ein resorbierbares, semipermanentes Füllmaterial, das seit bereits mehr als 40 Jahren beim Menschen angewandt wird, so z.B. seit den 60er Jahren im orthopädischen Bereich in Platten, Schrauben und Steckern oder als tracheale oder urethrale Stents. Im chirurgisch-operativen Bereich wurde es in Form von Membranen zur Anregung der Geweberegeneration verwendet sowie als Trägermaterial für Injektionen.⁷

Weitere Bestandteile der Polymilchsäurepräparate, wie die Natriumcarmellose, sind als Stabilisator und Verdickungsagens im Nahrungsmitteln enthalten.⁸

1.2.1 Aufbau und Struktur

Poly-L-Milchsäure wurde 1954 das erste Mal von französischen Chemikern aus der Polymerisation von Milchsäuremonomeren hergestellt, die aus der Fermentation von Getreidedextrose stammten.

1.2.2 Metabolismus

Der Wirkungsmechanismus von PLA beruht auf einem primären Füllungseffekt durch das injizierte Hydrogel mit einer Effektzeit von etwa einer Woche. Der verzögerte Mechanismus beruht auf der sekundären Stimulation der Kollagensynthese, die sich zunächst in einer dünnen vaskularisierten Kapselbildung nach einem Monat bemerkbar macht. Die Kollagensynthese hält bis zu 18 Monaten und länger an⁶.

Die irreguläre, kristalline Struktur mit Monomeren zwischen 2-50 µm Durchmesser sowie ein hohes Molekulargewicht von >100.000 Dalton⁸ verlangsamt den Abbau. Auch die räumliche Ausrichtung in L- oder R-Konfiguration beeinflusst den Abbau von PLA⁷

Über die Wirkdauer von PLA gibt es verschiedene Angaben. PLA soll innerhalb von 18 Monaten vollständig resorbiert werden⁷, in vielen größeren Fallserien hält die klinische Wirkung mindestens 12 Monate an und konnte in einigen Fällen bis zu zwei Jahren andauern⁸⁻¹⁰. Dabei scheint die Wirkdauer von der injizierten Menge und der Verteilung des Materials abhängig zu sein⁴.

PLA wird in zwei Schritten metabolisiert und abgebaut. Zunächst wird das Polymer durch Hydrolyse in Oligofragmente oder Monomere abgebaut, bevor es von Makrophagen phagozytiert wird. Durch die Lactatdehydrogenase geschieht die Umwandlung in Pyruvat, welches unter CO₂-Einwirkung durch die Pyruvatcarboxylase zu Oxaloacetat umgewandelt oder

unter CO₂-Abspaltung und Bildung von NADH+H aus NAD durch den Pyruvatdehydrogenasekomplex zu Acetyl-CoA abgebaut wird⁶.

1.2.2 NewFill®/Sculptra®

Ein NewFill®/Sculptra® Vial besteht aus 150 mg gefrier-getrocknetem Poly-L-Milchsäurepulver, 90 mg Natriumcarboxymethylcellulose (als Lösungsmittel zur besseren Verteilung von Wasser) und 127,5 mg pyrogen-freies Mannitol (als kryoprotektives Agenz)^{7, 11}.

Das Produkt muss vor der Injektion mit sterilem Wasser aufgelöst werden.

Der Hersteller empfiehlt zur Injektion das Pulver mit 3-5 ml sterilem Wasser aufzubauen und kann dann bis zu 48 Stunden stehen bleiben. Die Ampulle sollte innerhalb von 72 Stunden verbraucht werden. Ab 2004 gilt die Empfehlung PLA mit mindestens 5 ml zu verdünnen¹².

1.2.3 Indikationen von Polymilchsäure

NewFill® wurde 1999 in Europa zur Korrekturbehandlung von Narben und Falten zertifiziert.⁸

¹³ Diese Indikation wurde 2004 auf die Behandlung von großen und tiefen Volumendefekten ausgedehnt, was z.B. die Behandlung von HIV-bedingter Lipoatrophie ermöglichte.⁷

Sculptra® wurde in den USA am 3. August 2004 für die Behandlung großer Volumendefekte durch HIV hervorgerufene Lipoatrophie zugelassen. Es wird jedoch wie in Europa auch zur Verbesserung von altersbedingten Hautdefekten eingesetzt.⁷ Nach Angaben von Vleggar et al. sollte PLA bereits über 150.000 Mal in 30 verschiedenen Ländern eingesetzt worden sein.¹⁴

Im statistischen Jahresbericht 2006 der American Society for Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS) wurden insgesamt 11,5 Mio. chirurgische (17%) und nichtchirurgische (83%) Eingriffe registriert. Analog zum Jahresbericht 2005 der GÄCD können steigende Tendenzen bei der Verwendung von PLA und Hyaluronsäure sowie ein steigender Anteil an Männern festgestellt werden¹⁵.

	PLA-Patienten in %	HA-Patienten in %
Anteil an Eingriffen	0,4	13,9
Anteil an nichtchir. Eingriffen	0,5	16,7
Veränderung 2005-2006	28,0	33,0
Veränderung 2005-2006 Frauen	24,0	32,0
Veränderung 2005-2006 Männer	39,0	64,0
Geschlechterverteilung w / m	69,0 / 31,0	95,4 / 4,6
Altersverteilung		
0-18	0,0	0,3
19-34	8,4	16,4
35-50	47,8	46,8
51-64	33,3	29,5
65+	10,5	7,0

Tabelle 5 Ergebnisse des Jahresberichtes 2006 der ASAPS

1.2.4 Klinische Studien

Zur Anwendung von PLA liegen Studien am Menschen vor. Die meisten sind Fallserien und beziehen sich auf die Wirksamkeit und Anwendungssicherheit bei der Therapie der arzneimittelinduzierten Lipodystrophie (Tab. 5).

Autor / Jahr	Valantin 2003	Woerle 2004	Mest 2006	Lafaurie 2003
Design Studiendauer	Fallserie 96 Wochen	Fallserie 1999-2004	Fallserie 23.07.2002-24.08.2003 + 12 Mon Nachbeobachtung	Fallserie, 09/2001-12/2002, 12 Monate Nachbeobachtung
Anzahl der Patienten Durchschnittsalter % Frauen	50 45,9 (median) 2	300 45-74(range) 70	99 45 (mean) 2	94 44(median) 6
Indikation	HIV-assoziierte Lipoatrophie	HIV-assoziierte Lipoatrophie	HIV-assoziierte Lipoatrophie	HIV-assoziierte Lipoatrophie
Unverträglichkeitsreaktionen	transiente Rötung, transiente Einblutung, Knoten/Verhärtungen	transiente Rötung, transiente Schwellung, transiente Einblutung, Knoten/Verhärtungen	transiente Schwellung, transienter Schmerz, transiente Einblutung, Knoten/Verhärtungen	transienter Schmerz, transiente Einblutung, transiente Schwellung, Knoten/Verhärtungen
Ergebnis	TCT(median): 5.1 (6.Wo), 6.4 (24.Wo), 7.2 (48.Wo), 7.2 (72.Wo), 6.8 (96.Wo) - TCT >10 mm: 19% (6.Wo), 41% (24.Wo), 61% (48.Wo), 52% (72.Wo), 43% (96.Wo); 22 (44%) mit subkutanen Knoten und spontaner Auflösung in 6 Fällen (96.Wo)	Wirkung von PLA zwischen 12-24 Monate; 10% Patienten von 1999- 2002 mit subkutanen Knoten (3% Verdünnung), seit 2002 1% mit Knoten (5% Verdünnung); o.Therapie innerhalb von 12-24 Monaten Auflösung; m.Therapie: innerhalb von 3 Monaten;	Hautdicke: +65.1%; 68.8%(6 Mo.), 73% (12 Mo.), Patientenzufriedenheit (1-5): 4.5; 4.8 (12 Mo.); keine schweren UAWs	CD4-Zahl (500/mm ³ , median); VAS-Skala 3.4/10 (baseline) - 6.8/10 (Behandlungsende); 7/10 (follow-up-Ende); 2.3 mm (median) Hautdicke (follow-up-Ende); kaum UAWs, eine anaphylaktische Reaktion

Tabelle 6 Studienübersicht zur Untersuchung von Poly-L-Milchsäure als injizierbares Füllmaterial

1.2.5 Bekannte Unverträglichkeitsreaktionen

Akute Unverträglichkeitsreaktionen werden von verschiedenen Autoren auf PLA berichtet^{8, 10, 16-19}. Die subkutane Knotenbildung wird als häufigste bekannte Unverträglichkeitsreaktion nach Anwendung von PLA in zahlreichen Studien und Fallserien immer wieder beschrieben.^{2, 10, 16, 18} Die Inzidenzen schwanken zwischen 13,1% und 44%.^{10, 18} Bei der subakuten Knotenbildung handelt es sich um Kapselbildungen infolge von Fremdkörperreaktionen mit relativ wenig Bindegewebe zwischen den konzentrierten Partikeln².

Dabei werden klinische Unterschiede zwischen immunkompetenten Patienten und HIV-Patienten postuliert. So sollen die Knoten von HIV-Patienten zwar tastbar, im Gegensatz zu Knotenbildungen bei immunkompetenten Patienten aber eher klein, nicht sichtbar und farblos sein.⁷ Die Knoten von immunkompetenten Patienten sollen eher entzündlich und deutlich sichtbarer sein. Die Latenzzeit bis zur Knotenbildung wird mit Wochen bis zu sechs Monaten, in Einzelfällen darüber hinaus angegeben^{6, 17}. Dabei scheint die Knotenbildung reversibel zu sein. In einer großen Fallstudie (n=300) stellte Woerle fest, dass unbehandelte Knoten sich nach 12-24 Monaten aufgelöst hatten⁸. Mit Behandlung mit intraläsionalem Triamcinolonacetonid (10 mg/ml) und 5-FU soll dies bereits nach drei Monaten der Fall sein. In anderen Studien war der Status restitutio ad integrum erst nach drei bis acht Monaten oder längerer Zeit erreicht⁶. Zur Therapie von schwer auflösbaren Knoten wird auch die chirurgische Exzision als ultima ratio diskutiert.

Eine sogar nach Jahren verzögert auftretende Knotenbildung ist bekannt^{2, 4, 16, 17, 20, 21}. Diese Knoten sollen sich im Gegensatz zu subakuten Knoten schwer exzidieren lassen, sollen aber besser auf Kortikosteroidtherapie ansprechen als subkutane Knoten².

Nach Lombardi et al. lassen sich die Fremdkörpergranulome histologisch in zwei verschiedene Typen und vier Subtypen einteilen²¹.

Typ	Eigenschaften	Subtyp	Fremdkörper	injizierbarer Füller
CFBG	überwiegend Fremdkörper umgebende Riesenzellen; Satellitenkörper	Typ 1	viele, kleine, runde zystische Räume, die durchsichtige, nicht doppelbrechende, etwa gleichgroße Mikrosphären beinhalten	Artecoll/Arteplast
		Typ 2	Anhäufungen von kleinen, durchsichtigen, blassrosa, polygonalen Partikeln unterschiedlicher Form und Größe	Dermalive
		Typ 3	viele kleine durchsichtige und doppelbrechende, mehr oder weniger spitze Partikel unterschiedlicher Form und Größe	NewFill
		Typ 4	kleine zystische Räume unterschiedlicher Form und Größe mit gezackten, durchsichtigen, nicht-doppelbrechenden Fremdkörpern	Bioplastique
CMG	mehr oder weniger zahlreiche extrazelluläre Mikrozysten vor hauptsächlich mononukleären Makrophagen		Zytoplasmatische Vakuolen und Mikrozysten der Makrophagen erscheinen im histologischen Schnitt leer	flüssiges Silikon

Tabelle 7 Einteilung der Fremdkörpergranulome nach Lombardi et al. (2004)

Autor / Jahr	Lowe, 2005	Valantin, 2003	Moyle, 2004	Woerle, 2004	Mest, 2006	Lafaurie 2003
Design/Studiendauer	Review 1996-2002	pilot study single-arm 96 Wochen	randomisierte open-label Studie, two-arm 24 Wo	Fallserie 1999-2004	single-site open label study 23.07.2002-24.08.2003 + 12 Mo follow-up	prospective open-label study, single-arm, 09/2001-12/2002, 12 Mo follow-up
Anzahl der Patienten / Durchschnittsalter / % Frauen	200/500 - -	50 45,9 (median) 2	30 41 (median) 6.7	300 45-74 (range) 70	99 45 (mean) 2	94 44 (median) 6
Indikation		Wirksamkeit, Sicherheit und Dauer von PLA bei HIV-assoziierter Lipoatrophie	Wirksamkeit, Sicherheit und Dauer von PLA bei HIV-assoziierter Lipoatrophie	Erfahrungsbericht zur Faltenbehandlung mit PLA bei HIV-assoziierter Lipoatrophie	Wirksamkeit von PLA bei HIV-assoziierter Lipoatrophie	Wirksamkeit und Sicherheit von PLA bei HIV-assoziierter Lipoatrophie
Ergebnis						
Akute Reaktionen						
transiente Rötung	x (10%)	x (most)		x	x (5,1%)	
transiente Schwellung	x (10%)			x	x (17,2%)	x (100%)
transienter Schmerz					x (8,1%)	x (72%)
transiente Induration						
transienter Juckreiz						
transiente Einblutung		x (30%)	x (3,3%)	x	x (30,3%)	x (1,1%)
subakute Reaktionen						
lokale Infektion/Abszess						
Rötung/Entzündung						
Schwellung						
Schmerz						
Knoten/Verhärtungen	x (<5% von 200)	x (44%)		x (10% 1999-2002; 1% 2002-2004)	x (13,1%)	x (12,8%)
Induration						
Juckreiz						
Verfärbung/Hyperpigmentierung						
lokale Nekrose						
verzögerte Reaktionen						
chronische Rötung/Entzündung						
Granulombildung /Knoten	x(FBG)					
Ulzeration						

Tabelle 8 Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure: Fallserien

Autor / Jahr	Vochelle, 2004	Vleggaar, 2005	Lombardi, 2004	Dijkema 2005
Design/Studiendauer	Fallbericht	Fallbericht	Fallbericht	Fallbericht
Anzahl der Patienten / Durchschnittsalter / % Frauen	5 - 100	3 55,7 100	1 42 100	2 54(mean) 100
Indikation	Erfahrungsbericht	Hintergrundinformation Erfahrungsbericht	Histologische Charakterisierung von Füllmaterialien	Bericht über späte Knotenbildung (Granulome) nach NewFill
Ergebnis				
Akute Reaktionen				
transiente Rötung	x	X		
transiente Schwellung		X		
transienter Schmerz				
transiente Induration				
transienter Juckreiz				
transiente Einblutung	x			
subakute Reaktionen				
lokale Infektion/Abszess				
Rötung/Entzündung				
Schwellung				x
Schmerz				
Knoten/Verhärtungen				
Induration				
Juckreiz				
Verfärbung/ Hyperpigmentierung				
lokale Nekrose				
verzögerte Reaktionen				
chronische Rötung/Entzündung				
Granulombildung /Knoten	x(FBG)		x(FBG)	x(FBG)
Ulzeration				

Tabelle 9 Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure: Fallberichte

2 FRAGESTELLUNG

2.1 ANWENDUNGSSICHERHEIT VON POLYMILCHSÄURE

Im Rahmen der IFS-Studie wurden Patienten mit unerwünschten Nebenwirkungen auf Polymilchsäure erfasst. Bei der Untersuchung dieser Unverträglichkeitsreaktionen sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Welche Unverträglichkeitsreaktionen treten auf die Injektion mit Polymilchsäure auf und wie stark sind diese Unverträglichkeitsreaktionen ausgeprägt?
- Wie groß ist der zeitliche Abstand zwischen der ursächlichen Behandlung und dem Auftreten der ersten Unverträglichkeitsreaktion?
- Wie lange dauern die Unverträglichkeitsreaktionen an?
- Gibt es Risikofaktoren, die Unverträglichkeitsreaktionen verstärken können oder wahrscheinlicher machen?
- Welche Unterschiede bestehen zur Population der Patienten, die Hyaluronsäurepräparate (Kontrollgruppe) erhalten hatten?

2.2 EINFLUSS DER VERWENDETEN VERDÜNNUNG AUF DIE HÄUFIGKEIT VON UNVERTRÄGLICHKEITSREAKTIONEN

Seit PLA als Sculptra® im Jahr 2004 neu auf dem Markt lanciert wurde, wird die Verdünnung der Injektionslösung mit 5 ml sterilem Wasser empfohlen anstatt der bisher üblichen 3 ml Verdünnung. Da die Daten der IFS-Studie den Zeitraum von 2000 bis 2007 umfassen, soll anhand des Datengutes untersucht werden ob diese Empfehlung eine Auswirkung auf die Anzahl der Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf PLA hat, die innerhalb der Studie erfasst wurden.

2.3 ERFOLG UND VERLAUF THERAPEUTISCHER ANSÄTZE

Die therapeutischen Ansätze zur Behandlung von Unverträglichkeitsreaktionen sind sehr beschränkt und stellen behandelnde Ärzte sowie Patienten teilweise vor extreme Schwierigkeiten. Darüber hinaus gibt es in der derzeitigen Literatur kaum Informationen zu Therapieansätzen oder Verläufen. Innerhalb der IFS-Studie wurden auch die angesetzten Therapieregime sowie deren bisheriger Verlauf dokumentiert.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 STUDIENDESIGN

3.1.1 Studienaufbau

Die IFS-Studie wird in Form eines Fallregisters geführt, in dem Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien sowohl prospektiv als auch retrospektiv erfasst werden. Die Studie umfasst einen populationsbezogenen Teil und einen nicht-populationsbezogenen Teil.

Der populationsbezogene Teil bezieht sich auf den Berliner Großraum. In regelmäßigen Abständen werden die Berliner Kollegen gebeten Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien dem Register zu melden. Im nicht-populationsbezogenen Teil werden sämtliche dem Register gemeldeten Patienten außerhalb Berlins jedoch innerhalb der Grenzen der Europäischen Union (Stand: 2007) erfasst. Rekrutiert wurden diese Patienten überwiegend aus einer Münchner Praxis (Frau Dr. L. Wiest), jedoch auch von weiteren niedergelassenen Kollegen, die auf die Arbeit des Registers aufmerksam geworden sind und es mit eigenen Patienten unterstützen wollen.

3.1.2 Studiendauer

Der Beginn der Phase 2 der IFS-Studie war der 01.07.2005. Der Gesamtzeitraum der zu erfassenden Daten innerhalb dieser Phase beträgt zunächst ca. zwei Jahre und endet am 31.12.2007. In die Auswertung wurden jedoch auch die Patienten eingeschlossen, die bereits in der Pilotphase²² erfasst worden waren.

3.1.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzt sich aus Berliner Patienten und aus externen Patienten zusammen, die bis zum o.g. Zeitraum rekrutiert wurden.

3.1.4 Falldefinition

Ein Fall definiert sich als Patient mit einer oder mehreren Unverträglichkeitsreaktionen, die in einem zeitlichen Zusammenhang zu der Behandlung mit einem Füllmaterial stehen. Die Implantation des injizierbaren Füllmaterials muss der kutanen Unverträglichkeitsreaktion vorausgehen.

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

- Farbänderungen, Hyperpigmentierungen oder andere Verfärbungen, die länger als zwei Wochen anhalten
 - Persistierende Erytheme
 - Nicht entzündliche, länger als vier Wochen persistierende Verhärtungen
 - Entzündliche Verhärtungen
 - Ulzerationen
 - Abszessbildungen
 - Lokale Nekrosen
- oder andere schwere Unverträglichkeitsreaktionen

Nicht aufgenommen werden Patienten mit nicht-entzündlicher Depotbildung nach Injektion ohne Begleitreaktion oder Patienten mit akuten, auf den Behandlungsreiz zurückzuführenden Begleitreaktionen wie z.B. Rötung, Schwellung, Juckreiz oder Schmerzen an der Einstichstelle, die nicht länger als zwei Wochen persistierten. Ebenso ausgeschlossen werden Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen auf andere ästhetisch-dermatologische Eingriffe, wie z.B. Botulinumtoxin A, Laserbehandlungen, Peeling, u.a..

3.2 ZEITLICHER ABLAUF DER IFS-STUDIE (PHASE 2)

Juni bis August 2005

Aufbauend auf der Datenbank der Pilotphase wurde in Abgleich mit der Datenbank der Berliner Ärztekammer eine neue Datenbank von Ärzten in der Praxis und in der Klinik erstellt von denen angenommen wurde, dass sie selbst Patienten mit injizierbaren Füllmaterialien behandeln bzw. die Behandlung von Komplikationen auf injizierbare Füllmaterialien übernehmen.

Aufbauend auf den Erfahrungen der Pilotstudie wurde ein informatives Anschreiben zur IFS-Studie an die in Frage kommenden Ärzteguppen erstellt und an die in Frage kommenden Dermatologen/ Facharztgruppen zur Auswahl der beteiligten niedergelassenen Ärzte und Fachkliniken versandt. Darin enthalten war die Aufforderung zur Beteiligung an der Erhebung der Daten sowie ein Antwortfax zur Auskunft über die Anwendung von Füllmaterialien und das Auftreten von unerwünschten Wirkungen im Untersuchungszeitraum.

Der Fragebogen, auf dessen Grundlage die Patientendaten erfasst wurden, wurde anhand der Erfahrungen der Pilotphase überarbeitet. Das bereits aus der Pilotstudie bestehende Webportal zur Fallmeldung über das Internet durch Ärzte oder Patienten wurde aktualisiert. Aufbauend auf dem modifizierten Fragebogen wurde eine neue Falldatenbank in ACCESS erstellt und validiert.

Juli 05 bis Dezember 07

Im Studienzeitraum wurden die Rückmeldungen der angeschriebenen Ärztegruppen sowie die gemeldeten Patienten erfasst und in die Datenbank eingegeben. Regelmäßig wurden drei bis viermal im Jahr Erinnerungsschreiben an die niedergelassenen, meldewilligen Kollegen und Kliniken mit aktuellem Studienstand gesendet.

Januar 06

Das Studienzentrum gibt eine informative Pressemitteilung über die IFS-Studie in verschiedenen regionalen Zeitungen mit betroffenen Patienten als Zielgruppe heraus. Es erfolgt die Erfassung der Rückmeldungen.

3.2 GENEHMIGUNG DURCH DIE ETHIK-KOMMISSION

Die Durchführung der Phase 2 der IFS-Studie wurde am 15.11.2005 formlos von der Ethik-Kommission genehmigt. Am 15.02.2006 wurde das Amendment Nr.1 zur Ausweitung der untersuchten IFS-Studienpopulation vom Berliner Großraum auf dem deutschsprachigen Raum (inklusive Österreich und der Schweiz) genehmigt. Das Amendment Nr. 2 zur Ausweitung des Erfassungsraumes vom zunächst deutschsprachigen Raum (inkl. Österreich und Schweiz) auf die EU wurde am 16.04.2007 von der Ethik-Kommission genehmigt.

3.3 DATENERFASSUNG

3.3.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen

Unter Zuhilfenahme der Datenbank der Pilotphase und der Datenbank der Berliner Ärztekammer wurde im Juni 2005 ein Register der niedergelassenen Ärzte in Berlin erstellt. Dabei wurden alle Fachrichtungen (Dermatologen, plast. Chirurgen, MKG-Chirurgen, chirurgische Ärzte, HNO-Ärzte) berücksichtigt, die Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien sehen könnten. Weiterhin wurden alle Berliner Kliniken der o.g. Fachrichtungen angeschrieben.

Alle angeschriebenen Kollegen wurden gebeten, an der IFS-Studie teilzunehmen. Die Einwilligung zur Teilnahme konnte durch das beigefügte Antwortfax gegeben oder abgelehnt werden.

Alle eingehenden Antwortfaxe wurden kontinuierlich gesammelt und in einer separaten Datenbank gespeichert, sodass Rückschlüsse über die Erfassungsrate der angeschriebenen Ärzte erstellt werden konnten.

Die erneute Kontaktierung der nicht rückantwortenden Kollegen erfolgte im September 2005 sowie noch einmal im September und im Dezember 2006 und im September 2007, um möglichst alle Berliner Ärzte für die Fallerfassung zu gewinnen.

Gleichzeitig wurden im Juli und im November 2005, im März, August, September und im Dezember 2006 sowie im September 2007 die teilnehmenden Ärzte angeschrieben. Im März 2007 erfolgte das erstmalige Anschreiben an die Berliner Kliniken. Das Anschreiben an die teilnehmenden Kollegen umfasste jedes Mal einen kurzen Überblick über den aktuellen Stand der Studie sowie ein Meldefax zur anonymen Meldung eines Falles, die Patienteninformation zur Studie und die Einwilligungserklärung in doppelter Ausführung.

3.3.2 Fallerfassung

Wenn ein Fall durch das anonyme Meldefax von einem Kollegen gemeldet wurde, wurde der niedergelassene Arzt oder der zuständigen Ansprechpartner in der Klinik kontaktiert, um die Einschlusskriterien für diesen Fall zu überprüfen.

Um eine nicht anonymisierte Fallerfassung durchzuführen, musste die Einwilligungserklärung des Patienten vorliegen. Die Fallerfassung konnte in verschiedenen Modi durchgeführt werden:

- Fallerfassung in einem persönlichen Interview durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienteams bei einem Patientenbesuch im IFS-Studienzentrum
- Fallerfassung in einem persönlichen Interview durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienteams in der Praxis des behandelnden Arztes
- Fallerfassung in einem persönlichen Interview durch den behandelnden Arzt
- Fallerfassung in einem telefonischem Interview durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienteams

Wenn der Patient nicht erreichbar gewesen ist oder keine Einwilligungserklärung abgegeben hatte, wurde eine anonymisierte Fallerfassung durchgeführt. Die anonyme Fallerfassung wurde wie folgt durchgeführt:

- Fallerfassung anhand der Aktenlage des behandelnden Arztes durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienteams

- Fallerfassung durch ein telefonisches Interview mit dem behandelnden Arzt durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienteams
- Elektronische Fallerfassung durch den behandelnden Arzt über das Webportal

Für jeden erfolgreich und vollständig erfassten Fall erhielt der meldende Arzt eine Aufwandsentschädigung von 25,00 € für die damit verbundenen zusätzlichen Aufwendungen.

3.3.3 Fallerfassungsbögen

Für die Fallerfassung wurden zur Kommunikation mit den niedergelassenen Kollegen und der Fallaufnahme der Patienten verschiedene Formulare verwendet.

3.3.3.1 Antwortfax

Bei der erstmaligen Kontaktierung der niedergelassenen Ärzte und der Berliner Kliniken sowie bei den weiteren Kontaktierungen der nicht-rückantwortenden Ärzte wurde dem Anschreiben das Antwortfax beigelegt, wobei folgende Informationen abgefragt wurden:

- Name, Ort und Identifikation der Studie
- Identifikation des Arztes
- Teilnahme an der Studie: Ja / Nein
 - Falls Ja:
 - Behandlung von Patienten mit Nebenwirkungen auf injizierbare Füllmaterialien in den letzten zwei Jahren
 - Bereitschaft, zukünftig Patienten mit Nebenwirkungen auf injizierbare Füllmaterialien zu melden
 - Falls Nein:
 - Keine Durchführung von Behandlungen mit Füllmaterialien
 - Keine Behandlung von Patienten mit Nebenwirkungen auf Füllmaterialien in den letzten zwei Jahren
 - Keine Meldebereitschaft
- Email-Adresse der Kollegen zu Informationszwecken

3.3.3.2 Meldefax

Zur anonymen Meldung eines Falles wurde das Meldefaxformular entwickelt. Es umfasst wichtige Primärinformationen vom niedergelassenen Kollegen, um die Fallerfassung zu optimieren:

- Name, Ort und Identifikation der Studie
- Einverständniserklärung des niedergelassenen Arztes zur Teilnahme an der Studie
- Anonyme Patienteninformationen (Initialen, Geburtsjahr)
- Kontaktdaten des meldenden Kollegen
- Art der gewünschten Patientenaufnahme (persönlich, telefonisch, nach Aktenlage/durch Mitarbeiter des IFS-Studienteams, Erhebung durch den meldenden Kollegen)
- Bestätigung der Aushändigung der Patienteninformation
- Einwilligungserklärung unterschrieben? Ja / Nein
- Bankkontoverbindungsangaben zur Überweisung der Aufwandsentschädigung nach erfolgreicher Fallerfassung
- Datum und Unterschrift des behandelnden Arztes

3.3.3.3 Fragebogen

Die zentrale Dokumentation der Patienten erfolgte durch den Fragebogen zur IFS-Studie (Case Report Form, CRF). Der Fragebogen wurde aufgrund der Erfahrungen der Pilotstudie und einer aktualisierten Literaturübersicht überarbeitet. Folgende Informationen wurden durch den CRF abgefragt:

- Datum, Ort und Identifikation der Studie
- Identifikation der in der Studie eingeschlossenen Patienten über anonymes Fallkürzel
- Art der Fallaufnahme, Identifikation der Fachrichtung des meldenden Arztes
- Geschlecht, Alter, Körpergewicht, Körpergröße des Patienten
- Status der Fotodokumentation
- Abfrage möglicher Risikofaktoren zur Entwicklung von Unverträglichkeitsreaktionen:
 - Vorerkrankungen (allergische, autoimmun, chron. Hauterkrankungen, Schilddrüsen- oder Krebserkrankungen)
 - Eingenommene Medikamente für über eine Woche bis drei Monate vor Beginn der Unverträglichkeitsreaktion
 - Schwangerschaft
 - Rauchverhalten
- Behandlungen mit anderen dermatologisch-ästhetischen Verfahren (Botulinumtoxin, Laserbehandlungen, Peeling, chirurgische Verfahren etc.)
- Dokumentation der durchgeführten Behandlungen nach
 - Häufigkeit der Behandlungen insgesamt

- Ort der Behandlung (Klinik, Institut, Praxis)
- Fachrichtung des Behandlers
- Lokalisation
- Datum der Behandlung
- Verwendetes Füllmaterial
- 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
 - 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
 - Bisher vorgenommene Therapieansätze: 1=Steroide, 2=Steroid+5-Fluoruracil, 3=Allopurinol, 4=sonstige Therapie
- Zusätzliche Kommentarfelder zu den Fragen:
 - Mit welcher Behandlung sehen Sie einen zeitlichen/ursächlichen Zusammenhang (Zeitpunkt, Produkte)?
 - Gibt es aus Ihrer Sicht eine Ursache/Auslöser für die aufgetretene Wirkung?
- Chargennummer des Produktes
- Kommentarfelder für zusätzliche Notizen
- Datum des Interviews, Name des Interviewers, Unterschrift

3.3.4 Dokumentation und Datenschutz

Die Dokumentation aller Daten erfolgte über den Fragebogen zur IFS-Studie (CRF). Dabei wurden alle Daten anonymisiert aufgenommen, in dem jeder Fall einer Fallnummer zugeordnet worden ist und über diesen Schlüssel auch in die MS Access-Datenbank eingegeben wurde. Eine Zuordnung der Schlüssel zu den Patienten ist nur durch eine externe Tabelle möglich, wo auch die Patientendatenblätter in Papierform untergebracht sind.

3.4 RÜCKMELDUNG AN DIE TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Alle angeschriebenen und teilnehmenden Ärzte wurden über das Webportal regelmäßig über die Anzahl der Fallmeldungen und die bisher erfassten Fälle informiert. Darüber hinaus wurde

kontinuierlich die Anzahl der angeschriebenen Kollegen, die Anzahl der Rückmeldungen sowie die Anzahl der teilnehmenden Ärzte erfasst und anonymisiert veröffentlicht.

3.5 PRESSEMITTEILUNG

Um den Bekanntheitsgrad der IFS-Studie im Großraum Berlin zu steigern, wurde eine Pressemitteilung veröffentlicht, die auch innerhalb der Charité veröffentlicht wurde. Am 08.02.2006 wurde die Pressemitteilung durch die Ethikkommission genehmigt.

3.6 STATISTISCHE ANALYSE

3.6.1 Verwendete Software

Zur statistischen Auswertung der gesammelten Daten wurde die Software SPSS® für Windows verwendet.

Der Abgleich der Daten zwischen der Ersteingabe und der Zweiteingabe wurde mit einem SAS-Skript realisiert.

3.6.2 Deskriptive Auswertung

Für die Auswertung wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen die aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen auf die Injektion von Polymilchsäure zurückzuführen waren.

Innerhalb der untersuchten Population sind sowohl Patienten aufgenommen, die ausschließlich mit Polymilchsäurepräparaten behandelt wurden, als auch Patienten, die im gleichen Areal mit einem Polymilchsäurepräparat sowie einem zusätzlichen resorbierbaren oder nicht resorbierbaren Präparat behandelt wurden (Kombinationspatienten). In die Auswertung wurden die Kombinationspatienten aufgenommen, die mit einem resorbierbaren Präparat in demselben Areal behandelt worden waren, da sich diese Population nicht von der Population unterschied, die nur Polymilchsäure erhalten hatte. Ein Patient, der sowohl PLA als auch ein nichtresorbierbares Material (Evolution) erhalten hat, wurde nur in der Statistik zum Fallaufnahmemodus erfasst und ansonsten nicht weiter berücksichtigt.

Die als deskriptive Auswertung angelegte Ergebnisbeschreibung konzentriert sich auf die Berechnung absoluter und relativer Häufigkeiten sowie Lokations- und Dispersionsmaße (Mittelwert, Median, Standardabweichung).

Abgefragt wurden alle allgemeinen relevanten Entitäten zur Beschreibung der untersuchten Population sowie der Unverträglichkeitsreaktionen (Art und Schweregrad, Dauer) und der möglichen Risikofaktoren, die durch das CRF erfasst wurden.

Im Einzelnen wurden abgefragt:

- Aufnahmemodus der erfassten Patientenpopulation
- Fachrichtung des Behandlers und Melders
- Anzahl der mit Polymilchsäure behandelten Patienten
- Häufigkeit der Behandlung
- Alter und Geschlecht der Patientenpopulation
- Ort der Behandlung

In die weiterführende Analyse gingen ein:

- Analyse der Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure
 - Analyse der Art und des Schweregrads
 - Dauer bis zum Auftreten der Unverträglichkeitsreaktion
 - Dauer der Unverträglichkeitsreaktion
 - Auftreten der Unverträglichkeitsreaktion im zeitabhängigen Verlauf von 2000-2007
 - Anzahl der Behandlungen von 2000-2007
- Analyse möglicher Risikofaktoren
 - Vorerkrankungen
 - Medikamenteneinnahme
 - Raucherstatus
 - Schwangerschaftsstatus zum Zeitpunkt der Injektion
 - Weitere Risikofaktoren
- Analyse therapeutischer Ansätze
 - Angewandte Therapiearten
 - Therapieerfolg (Outcome)

Zur Herausarbeitung des Einflusses der Verdünnung des Polymilchsäurepräperates auf die Entstehung von Unverträglichkeitsreaktionen (hier ändert sich 2004 die Empfehlung des Vertreibers) wurden das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen im zeitlichen Verlauf zwischen 2000 und 2007 verglichen.

Bei der Bewertung des patientenbezogenen Schweregrades einer Unverträglichkeitsreaktion wurde in der Auswertung bei mehreren Schweregraden einer Unverträglichkeitsreaktion pro Patient der jeweils schwerste Ausprägungsgrad berücksichtigt. Die Bewertung der Dauer der Unverträglichkeitsreaktion erfolgte patientenbezogen immer nach der am längsten andauernden Unverträglichkeitsreaktion. Bei der Bewertung des patientenbezogenen Therapieerfolges

(Outcome) wurde bei mehreren Bewertungen pro Patient das jeweils schlechteste Outcome berücksichtigt.

3.6.3 Univariate Auswertung

Um Besonderheiten der PLA-Patientengruppe zu identifizieren erfolgte der Vergleich mit einer der Patientengruppe aus dem IFS-Fallregister, die Hyaluronsäurepräparate (Hyaluronsäure, Hylaform, Juvéderm, Restylane, Perlane) injiziert bekamen (HA-Population).

Kategorische Daten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test, kontinuierliche Daten mit dem Student-t-Test ausgewertet.

3.7 QUALITÄTSSICHERUNGSMABNAHMEN

Zur Qualitätssicherung bei der Fallerfassung und –verarbeitung wurden mehrere Maßnahmen ergriffen, die sich bereits auch in der Pilotstudie bewährt hatten:

Zur Fallerfassung wurde der Fragebogen hinsichtlich zu optimierender Gesichtspunkte überarbeitet. Dabei wurde verstärkt darauf geachtet, dass die erhobenen Daten sinnvoll erhoben und schließlich effektiv ausgewertet werden konnten.

Alle erfassten Fälle wurden anschließend in der MS Access-Datenbank mittels Doppeleingabe abgesichert, so dass die Datensätze durch ein SAS-Skript miteinander verglichen werden können. Dabei wurde die Ersteingabe immer durch einen Studienmitarbeiter durchgeführt, der nicht an der Erfassung des Falles beteiligt gewesen ist. Die Zweiteingabe hat ein Studienmitarbeiter oder ein Dritter durchgeführt, der nicht an der Ersteingabe beteiligt gewesen ist. Weiterhin wurde in der Phase 2 der IFS-Studie ein Audit-Programm zur Dokumentation der Zugriffe auf die Access-Datenbank integriert.

Bei den Fallaufnahmen wurde ausserdem bei entsprechender, vorhandener Einwilligung durch den Patienten, eine Fotodokumentation der Unverträglichkeitsreaktionen durchgeführt, um so die erhobenen Befunde untermauern zu können. Zusätzlich wurden eventuell vorhandene dermatohistologische Befunde, sonographische Dokumentationen und Blutwertuntersuchungen protokolliert.

4 ERGEBNISSE

4.1 ERGEBNISSE DER FACHARZTANSCHREIBEN

4.1.1 Antwortschreiben

Von Juli 2005 bis Ende 2007 erfolgten insgesamt neun Anschreiben an die niedergelassenen Kollegen. Insgesamt wurden 583 niedergelassene Ärzte und Klinikärzte angeschrieben, hiervon 209 Dermatologen, 30 Plastische Chirurgen, 23 Chirurgen, 265 HNO-Ärzte und 56 MKG-Chirurgen. Im Zeitraum der Phase 2 der IFS-Studie fand sich bei den Dermatologen mit 135 Rückantworten (64,6%) sowie bei den Plastischen Chirurgen mit 18 Rückantworten (60,0%) die höchsten Rücklaufquoten, Bei den HNO-Ärzten fanden sich 146 Rückantworten (55,1%), bei den MKG-Chirurgen 26 Rückantworten (46,4%) und bei den Chirurgen nur neun Antworten (39,1%). Die Rücklaufquote betrug insgesamt 57,3%.

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

Tabelle 10 Ergebnisse der Facharztanschreiben

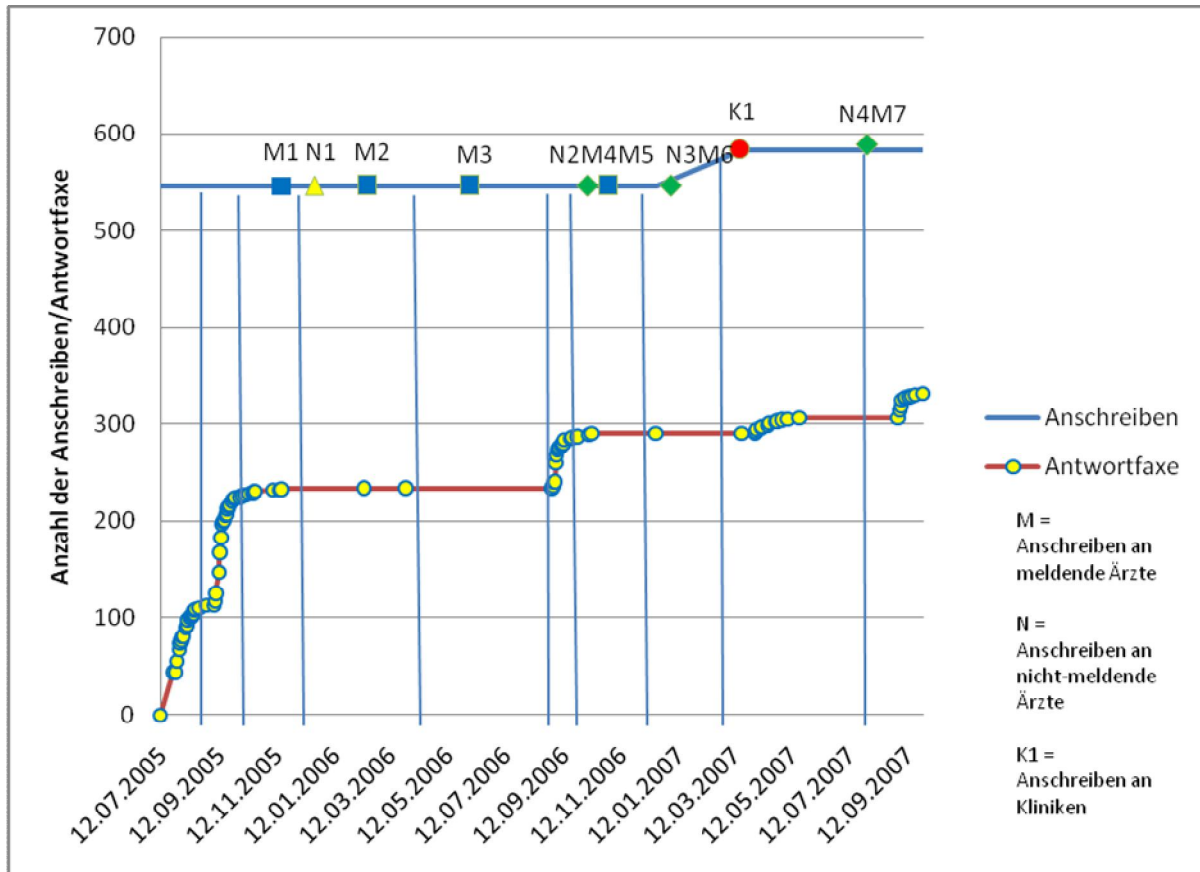


Abbildung 1 Ergebnisse des Facharztanschreibens

4.2 PRESSEMITTEILUNG

Aufgrund unserer Pressemitteilung wurden insgesamt 19 Anrufer registriert. Hiervon wurden 13 Anrufer aus verschiedenen Gründen von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen:

- Aufgrund fehlerhafter Medienberichte über unsere Pressemitteilung wurde angenommen, das IFS-Studienzentrum würde kostenlose Injektionsbehandlungen mit Füllmaterialien durchführen
- Patienten, die mit anderen ästhetisch-dermatologischen Verfahren behandelt worden waren und hierauf Unverträglichkeitsreaktionen entwickelt haben (z.B. auf kosmetische Cremes)

Sechs Patienten wurden aufgrund der Pressemitteilung in die Studie eingeschlossen, hiervon konnten drei Patienten erfolgreich rekrutiert werden, eine Patientin konnte auch nach mehrmaligen Versuchen nicht erreicht werden, zwei Patienten wurden aufgrund bekannt gewordener Ausschlusskriterien (s. 3.1.4) von der Studie ausgeschlossen.

4.3 ANALYSE DER EINGESCHLOSSENEN PATIENTENPOPULATION

Der Fallregister umfasst derzeit insgesamt 110 Patienten. Hiervon sind 23 Patienten (20,9%) mit PLA behandelt worden. Davon wurden 16 Patienten (14,6%) ausschließlich mit PLA-Produkten im gleichen Areal behandelt und sechs Patienten (5,5%) mit PLA und anderen resorbierbaren Füllmaterialien. 20 Patienten wurden mit verschiedenen Hyaluronsäurepräparaten (Restylane-, Perlane-, Juvéderm-, Matridur-, Puragen-, Hylaform-, Hyaluronsäurepatienten) behandelt.

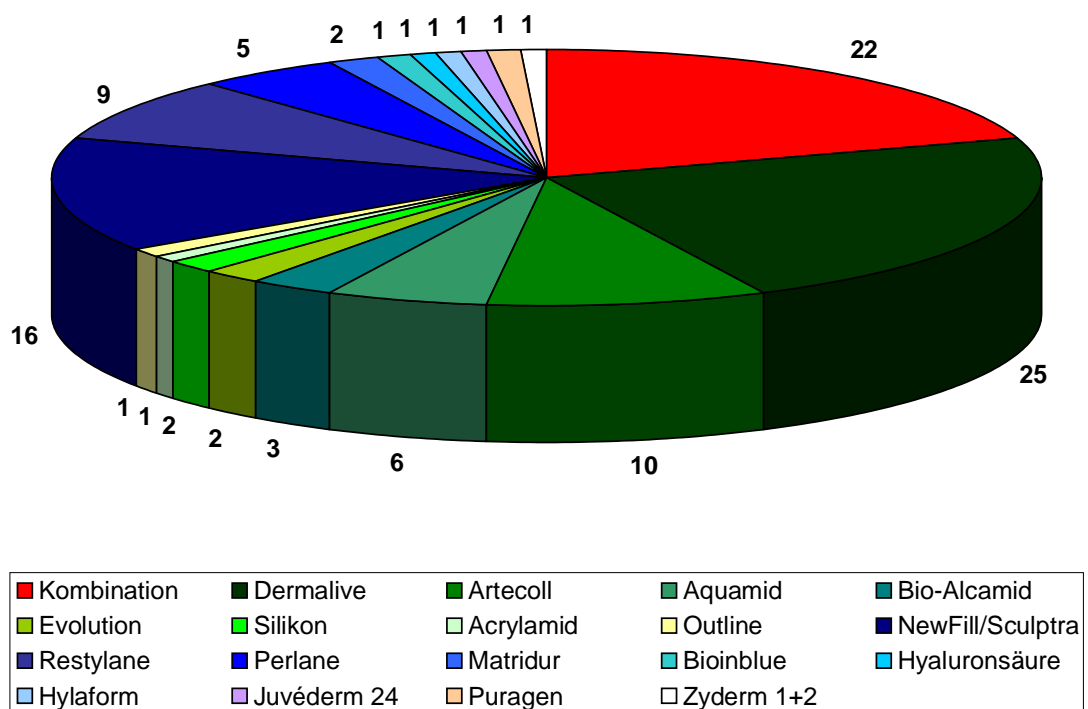


Abbildung 2 Graphische Darstellung der Anzahl der erfassten Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien (Stand August 2007)

4.3.1 Aufnahmemodus

Die meisten Patienten (43,5%) wurden durch ein persönliches Patienteninterview im IFS-Studienzentrum bzw. ein telefonisches Patienteninterview (39,1%) erfasst. Einige Patienten (13,0%) wurden durch vorhandene anamnestische Unterlagen des Hausarztes erfasst. In zehn (43,5%) Fällen konnte eine photographische Dokumentation durchgeführt werden. Im Vergleich zur HA-Population wurden mehr Patienten persönlich erfasst.

Aufnahmemodus	PLA-Patienten		HA-Patienten	
	N	%	N	%
persönlich	10	43,5	7	35,0
telefonisch	9	39,1	9	45,0
nach Aktenlage	3	13,0	2	10,0
durch Melder	1	4,5	1	5,0
unbekannt	0	0,0	1	5,0

Tabelle 11 Aufnahmemodus

4.3.2 Behandler und Melder der eingeschlossenen Patientenpopulation

Die Behandler der 22 eingeschlossenen Patienten waren hauptsächlich Dermatologen (68,2% bei den PLA-Patienten sowie 50,0% bei den HA-Patienten).

Fachrichtung Behandler	PLA-Patienten		HA-Patienten	
	N	%	N	%
Chirurgie	1	4,6	2	10,0
Dermatologie	15	68,2	10	50,0
Gynäkologie	0	0,0	1	5,0
HNO	1	4,6	1	5,0
MKG	1	4,6	0	0,0
Plastische Chirurgie	2	9,1	2	10,0
unbekannt	2	9,1	4	20,0

Tabelle 12 Fachrichtung der Behandler

Unter den meldenden Ärzten vertreten die Dermatologen ebenfalls die größte Fraktion (81,8%). Es wurden auch Fallmeldungen von einem Chirurgen und einem HNO-Arzt registriert. Weiterhin konnte durch Meldungen über das Webportal und über die Pressemitteilung jeweils ein Patient aufgenommen werden.

Fachrichtung Melder	PLA-Patienten		HA-Patienten	
	N	%	N	%
Chirurgie	1	4,6	0	0,0
Dermatologie	18	81,8	13	65,0
HNO	1	4,6	0	0,0
Plastische Chirurgie	0	0,0	4	20,0
Meldung durch Patient	0	0,0	1	5,0
durch Anzeige	1	4,6	0	0,0
durch Internet	1	4,6	1	5,0
unbekannt	0	0,0	1	5,0

Tabelle 13 Fachrichtung der Fallmelder

4.3.3 Anzahl mit Polymilchsäure behandelten Patienten

Insgesamt wurden im Rahmen der IFS-Studie 23 Patienten aufgenommen, die die Einschlusskriterien erfüllen.

4.3.3.1 Anzahl der mit Polymilchsäure allein behandelten Patienten

Von insgesamt 23 Patienten mit Polymilchsäure-Behandlung haben 16 Patienten (69,6%) ausschließlich Polymilchsäure-Präparate injiziert bekommen.

4.3.3.2 Anzahl der mit Polymilchsäure und anderen Präparaten behandelten Patienten

Von insgesamt 23 Patienten mit Polymilchsäure-Behandlungen haben sieben Patienten (30,4%) neben der Injektion mit Polymilchsäure auch andere Füllmaterialien injiziert bekommen.

4.3.3.2.1 Anzahl der mit Polymilchsäure und mit anderen resorbierbaren Füllmaterialien behandelten Patienten

Es wurden sechs Patienten (26,1%) mit Polymilchsäure und anderen resorbierbaren Füllmaterialien (Zyplast, Reviderm, Restylane, Matridur, Hylaform, Zyderm I, Juvéderm) behandelt.

4.3.3.2.2 Anzahl der mit Polymilchsäure und mit anderen nichtresorbierbaren Füllmaterialien behandelten Patienten

Ein Patient (4,3%) wurde mit Polymilchsäure und einem anderen nichtresorbierbaren Füllmaterial (Evolution) behandelt.

4.3.4 Anzahl der mit Hyaluronsäure behandelten Patienten

Insgesamt wurden 20 Patienten mit Hyaluronsäurepräparaten (Restylane, Perlane, Matridur, Juvéderm, Hylaform, Hyaluronsäure, Puragen) behandelt.

4.3.5 Häufigkeit der Behandlung

4.3.5.1 Häufigkeit der Behandlung bei mit Polymilchsäure behandelten Patienten

Insgesamt wurden 37 Behandlungssitzungen bei 22 Patienten durchgeführt, dies entspricht 1,68 Behandlungen pro Patient.

4.3.5.2 Häufigkeit der Behandlung bei mit Hyaluronsäure behandelten Patienten

Insgesamt wurden 22 Behandlungssitzungen bei 20 Patienten durchgeführt, dies entspricht 1,1 Behandlungen pro Patient.

4.3.6 Alter und Geschlecht

Als Berechnungsgrundlage zur Ermittlung der Altersdemographie wurde das Alter zum Zeitpunkt des Interviews verwendet.

4.3.6.1 Alter der eingeschlossenen Patientenpopulation

Das durchschnittliche Alter der 22 eingeschlossenen PLA-Patienten beträgt 47,82+-12,65 (Stabw.) Jahre, während die HA-Population mit 51,65+-10,81 (Stabw.) Jahre etwa durchschnittlich vier Jahre älter ist.

Alter	PLA-Patienten	HA-Patienten
Mittelwert	47,82	51,65
Standardabweichung	12,65	10,81

Tabelle 14 Vergleich Alter zwischen PLA und HA Patienten (ns)

Der t-Test ergab auf Basis eines Signifikanzniveaus von 1% einen nicht signifikanten Zusammenhang (p: 0,3). Damit besteht ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.3.6.2 Geschlecht der eingeschlossenen Patientenpopulation

Mit Ausnahme eines Studienteilnehmers in der PLA-Population sind alle eingeschlossenen Patienten weiblich.

Geschlecht	PLA-Patienten		HA-Patienten	
	N	%	N	%
weiblich	21	95,5	20	100,0
männlich	1	4,6	0	0,0

Tabelle 15 Geschlecht

4.3.7 Ort der Behandlung der eingeschlossenen Patientenpopulation

Die Behandlung erfolgte bei Patienten mit alleiniger Polymilchsäure-Behandlung am häufigsten in der Umgebung einer Praxis (81,8%) sowie in der Klinik (9,1%). Bei der HA-Population wurden die meisten Behandlungen in der Praxis des niedergelassenen Arztes durchgeführt (65,0%).

Ort der Behandlung	PLA-Patienten		HA-Patienten	
	N	%	N	%
Klinik	2	9,1	2	10,0
Institut	0	0,0	0	0,0
Praxis	18	81,8	13	65,0
unbekannt	2	9,1	5	25,0

Tabelle 16 Ort der Behandlung

4.4 WEITERFÜHRENDE ANALYSE

4.4.1 Analyse der Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure

Bei der Auswertung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure steht die Charakterisierung der Reaktion sowie der Ausprägungsgrad im Vordergrund. Weiterhin wurde die Latenzzeit zwischen letzter als ursächlich angesehener Behandlung und erster unerwünschter Nebenwirkung charakterisiert und die Dauer der Unverträglichkeitsreaktion vom Auftreten der ersten Reaktion bis zur Abheilung analysiert. Häufig persistierten die Reaktionen noch zum Ende des Erfassungsrahmens bzw. zum Interviewzeitpunkt, so dass hier noch keine weitere, abschließende Beurteilung erfolgen konnte.

4.4.1.1 Analyse der Art und des Schweregrades

4.4.1.1.1 Analyse der Art und des Schweregrads bei der Polymilchsäure-Population

4.4.1.1.1.1 Auswertung nach Patient

Eine Knotenbildung war unter den Unverträglichkeitsreaktionen am häufigsten vertreten (22 Patienten), gefolgt von Verfärbung (acht Patienten), Juckreiz (vier Patienten) und persistierende Schwellung (vier Patienten).

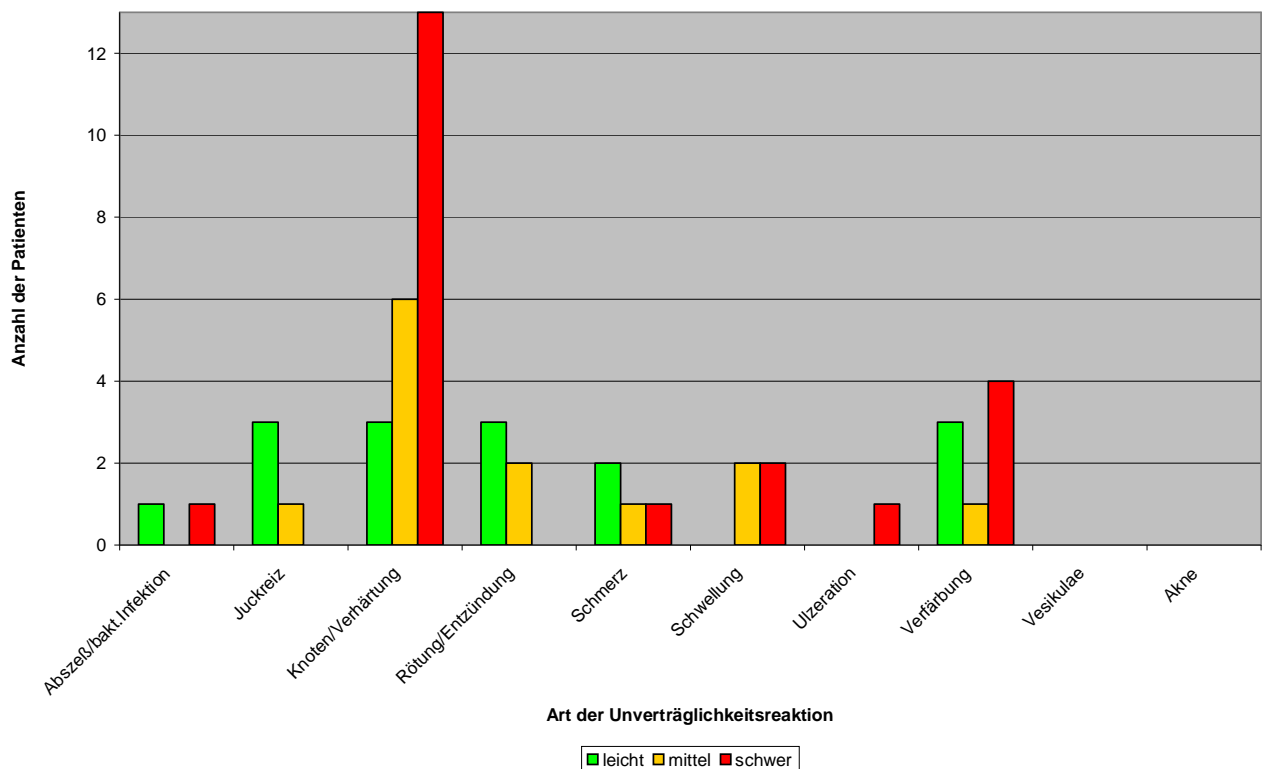


Abbildung 3 Patientenbezogene Verteilung der Schweregrade auf die Unverträglichkeitsreaktionen (PLA)

13 Patienten waren von Unverträglichkeitsreaktionen mit leichter Intensität betroffen, zehn Patienten von Unverträglichkeitsreaktionen mit mittlerer Intensität und 14 Patienten von Unverträglichkeitsreaktionen mit schwerer Intensität.

4.4.1.1.1.2 Auswertung nach Arealen

Insgesamt sind 107 verschiedene Unverträglichkeitsreaktionen (67,7%) bei 158 behandelten Arealen aufgetreten, wobei 53 Areale (33,5%) betroffen waren. 32 Unverträglichkeitsreaktionen sind leicht (29,9%), 28 Unverträglichkeitsreaktionen sind mittelschwer (26,2%) und 47 Unverträglichkeitsreaktionen sind schwer (43,9%). Es sind durchschnittlich 4,86 Unverträglichkeitsreaktionen pro behandelten Patienten aufgetreten.

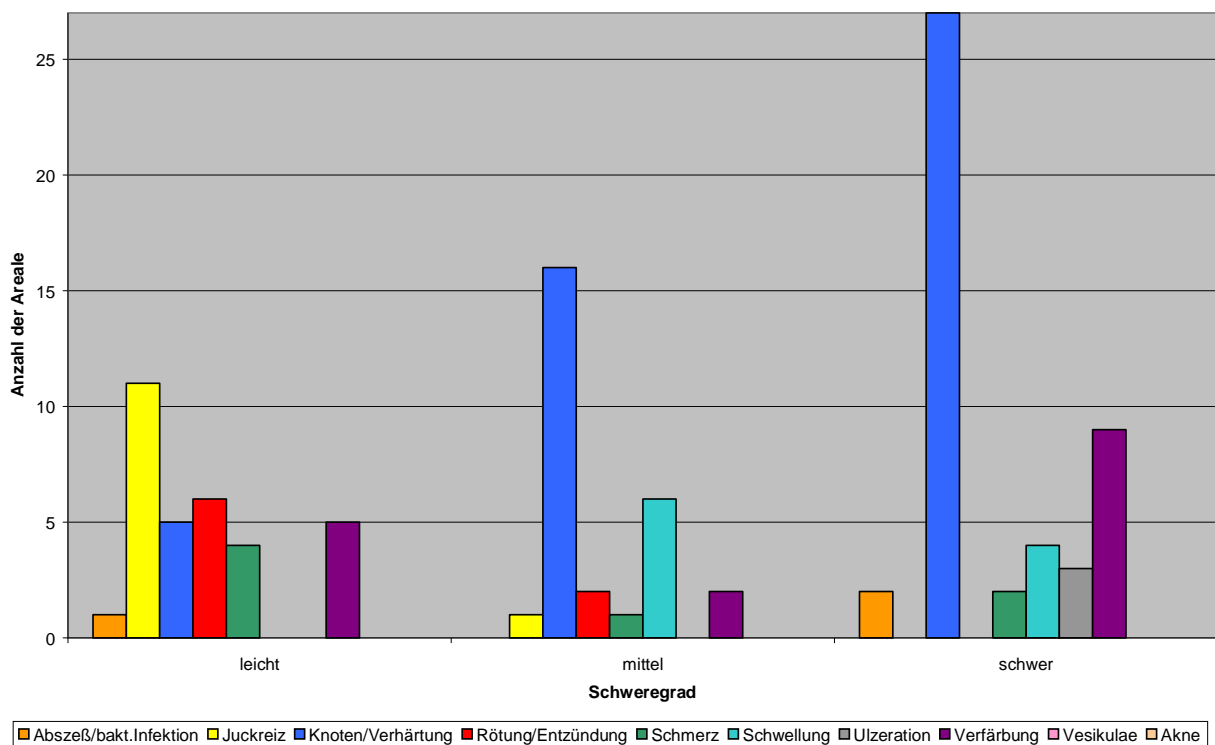


Abbildung 4 Arealbezogene Verteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf die Intensitäten (PLA)

Eine Knotenbildung war unter den Unverträglichkeitsreaktionen am häufigsten vertreten (44,9%), gefolgt von Verfärbung (15,0%), Juckreiz (11,2%) und persistierende Schwellung (9,3%).

Die häufigste Unverträglichkeitsreaktion mit leichter Intensität war Juckreiz (34,4%), gefolgt von Rötung und Entzündung (18,8%) und Knotenbildung (15,6%). Die häufigsten

Unverträglichkeitsreaktionen mit mittlerer Intensität waren Knotenbildung (57,1%) sowie Schwellung (21,4%). Als häufigste Unverträglichkeitsreaktionen mit schwerer Intensität wurden Knotenbildung (44,9%) und Verfärbungen (15,0%) angegeben.

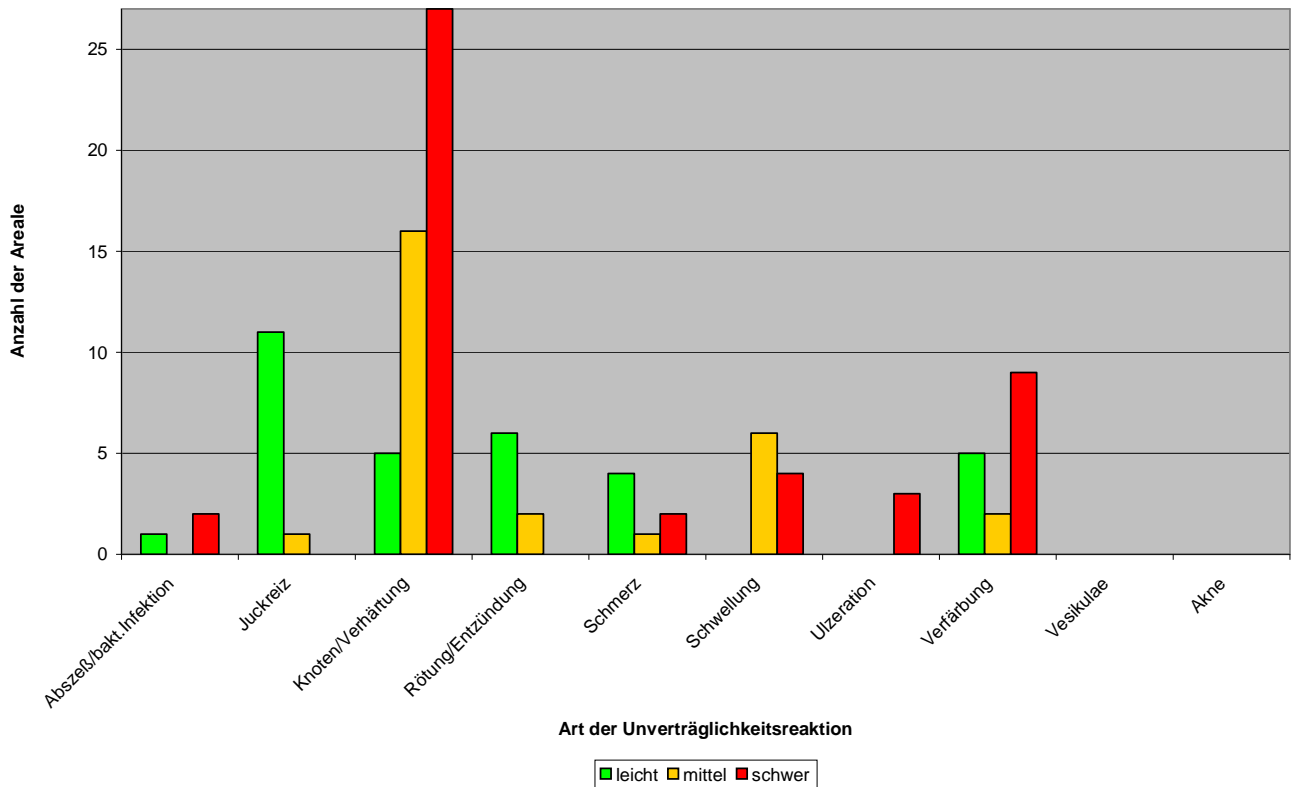


Abbildung 5 Arealbezogene Verteilung der Schweregrade auf die Unverträglichkeitsreaktionen (PLA)

4.4.1.1.2 Analyse der Art und des Schweregrads bei Hyaluronsäure-Popularion

4.4.1.1.2.1 Auswertung nach Patienten

Rötungen und Entzündungen (16 Patienten) sind die häufigste Unverträglichkeitsreaktion, gefolgt von persistierender Schwellung (14 Patienten), Knoten und Verhärtungen (elf Patienten) sowie Verfärbung (sieben Patienten).

14 Patienten waren von Unverträglichkeitsreaktionen leichter Intensität betroffen, elf Patienten von Unverträglichkeitsreaktionen mittlerer Intensität und elf Patienten von Unverträglichkeitsreaktionen schwerer Intensität.

4.4.1.1.2.2 Auswertung nach Arealen

Insgesamt sind 125 verschiedene Unverträglichkeitsreaktionen (160,9%) bei 64 behandelten Arealen aufgetreten, wobei 46 Areale (71,9%) betroffen waren. 39 Unverträglichkeitsreaktionen (31,2%) sind leicht, 39 Unverträglichkeitsreaktionen (31,2%) sind mittelschwer und 47 Reaktionen (47,4%) sind schwer. Es sind durchschnittlich 6,25 Unverträglichkeitsreaktionen pro behandelten Patienten aufgetreten.

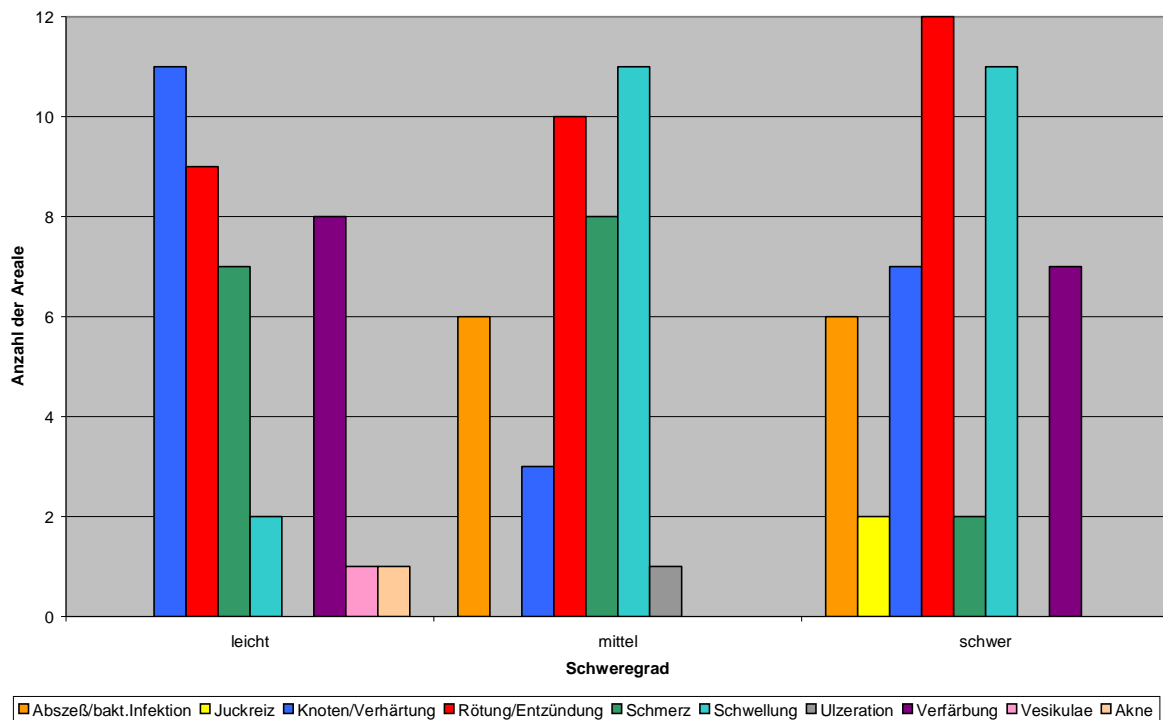


Abbildung 6 Arealbezogene Verteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf die Intensitäten (HA)

Rötungen und Entzündungen (24,8%) sind die häufigste Unverträglichkeitsreaktion, gefolgt von persistierender Schwellung (19,2%) und Knotenbildungen (16,8%) sowie Verfärbung (12,0%).

Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen mit leichter Intensität sind die Knotenbildung (28,2%), Rötung und Entzündung (23,1%) und Verfärbung (20,5%). Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen mit mittlerer Intensität sind persistierende Schwellung (28,2%), Rötung und Entzündung (25,6%) sowie Schmerz (20,5%). Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen von schwerer Intensität sind Rötung und Entzündung (25,5%), persistierende Schwellung (23,4%) und Knotenbildung (14,9%).

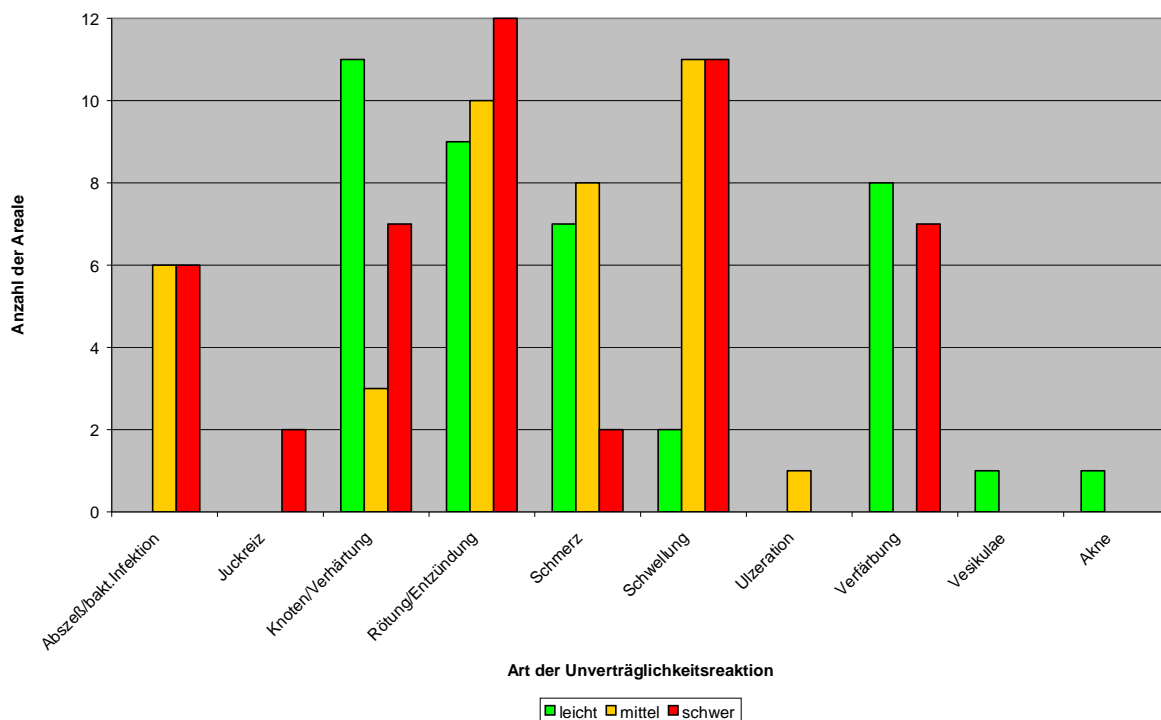


Abbildung 7 Arealbezogene Verteilung der Schweregrade auf die Unverträglichkeitsreaktionen (HA)

Art/Schweregrad	Art der UAW	Schweregrad			Gesamt
		leicht	mittel	schwer	
Abzeß/bakt. Infektion	PLA-Patienten	1	0	2	3
	HA-Patienten	0	6	6	12
Juckreiz	PLA-Patienten	11	1	0	12
	HA-Patienten	0	0	2	2
Knoten/Verhärtungen	PLA-Patienten	5	16	27	48
	HA-Patienten	11	3	7	21
Rötung/Entzündung	PLA-Patienten	6	2	0	8
	HA-Patienten	9	10	12	31
Schmerz	PLA-Patienten	4	1	2	7
	HA-Patienten	7	8	2	17
Schwellung	PLA-Patienten	0	6	4	10
	HA-Patienten	2	11	11	24
Ulzeration	PLA-Patienten	0	0	3	3
	HA-Patienten	0	1	0	1
Verfärbung	PLA-Patienten	5	2	9	16
	HA-Patienten	8	0	7	15
Bläschen	PLA-Patienten	0	0	0	0
	HA-Patienten	1	0	0	1
Akne	PLA-Patienten	0	0	0	0
	HA-Patienten	1	0	0	1

Tabelle 17 Tabellarische Übersicht zu den Unverträglichkeitsreaktionen nach Arealen: Vergleich der PLA zur HA-Population

Art/Schweregrad	Art der UAW	Schweregrad			Gesamt
		leicht	mittel	schwer	
Abzeß/bakt. Infektion	PLA-Patienten	1	0	1	2
	HA-Patienten	0	3	4	7
Juckreiz	PLA-Patienten	3	1	0	4
	HA-Patienten	0	0	1	1
Knoten/Verhärtungen	PLA-Patienten	3	6	13	22
	HA-Patienten	6	2	3	11
Rötung/Entzündung	PLA-Patienten	3	2	0	5
	HA-Patienten	5	6	5	16
Schmerz	PLA-Patienten	2	1	1	4
	HA-Patienten	4	3	2	9
Schwellung	PLA-Patienten	0	2	2	4
	HA-Patienten	2	7	5	14
Ulzeration	PLA-Patienten	0	0	1	1
	HA-Patienten	0	1	0	1
Verfärbung	PLA-Patienten	3	1	4	8
	HA-Patienten	4	0	3	7
Vesiculae	PLA-Patienten	0	0	0	0
	HA-Patienten	1	0	0	1
Akne	PLA-Patienten	0	0	0	0
	HA-Patienten	1	0	0	1

Tabelle 18 Tabellarische Übersicht zu den Unverträglichkeitsreaktionen nach Patienten: Vergleich der PLA- zur HA-Population

Chi-Quadrat-Test (nach Fisher)	p-Wert
Knoten/Verhärtungen	0,0756
Rötung/Entzündung	0,362
Verfärbung	1

Tabelle 19 Abhängigkeitstest von Schweregraden der UW der PLA- und HA-Patienten

Im Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest (nach Fisher) kann hinsichtlich der untersuchten Qualitäten Knotenbildung, Rötung/Entzündung und Verfärbung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

4.4.1.2 Dauer bis zum Auftreten der Unverträglichkeitsreaktion

Die Latenzzeit bis zum Auftreten der ersten Unverträglichkeitsreaktion ist in der PLA-Population etwa dreimal länger im Vergleich zur HA-Population.

Latenzzeit	PLA-Patienten	HA-Patienten
Mittelwert	6,00	1,80
Standardabweichung	5,84	4,51

Tabelle 20 Latenzzeit zwischen letzter Behandlung und erster Unverträglichkeitsreaktion

Der t-Test zur Latenzzeit der UAW ergab auf Basis eines Signifikanzniveaus von 1% einen signifikanten Zusammenhang (p: 0,0009). Damit besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.4.1.3 Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen

Die Unverträglichkeitsreaktionen der PLA-Population dauern durchschnittlich 14,14+-13,81 (Stabw.) Monate an. Bei zwei Patienten waren die Unverträglichkeitsreaktionen zum Interviewzeitpunkt abgeheilt.

Dauer der UAW	PLA-Patienten	HA-Patienten
Mittelwert	14,32	7,10
Standardabweichung	10,13	13,44

Tabelle 21 Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen

Der t-Test zur Dauer der UAW ergab auf der Basis eines Signifikanzniveaus von 1% einen signifikanten Zusammenhang (p: 0,0018). Damit besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

4.4.1.4 Anzahl der Behandlungen und Auftreten der Unverträglichkeitsreaktionen im zeitabhängigen Verlauf von 2000-2007

4.4.1.4.1 Anzahl der Behandlungen und Auftreten der Unverträglichkeitsreaktion bei Patienten mit Polymilchsäure-Behandlung

Seit dem Jahr 2001 fällt die Anzahl der Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen bis zum Jahr 2007 fast sukzessive ab.

Korrelierend verhält sich auch die Entwicklung der in der PLA-Population registrierten Anzahl der behandelten Patienten. Die Anzahl der mit Polymilchsäure behandelten Patienten mit unerwünschten Reaktionen nimmt im Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2004 zunächst stark ab, um nach einem kurzen Aufwärtstrend von 2005 bis 2007 wieder abzufallen.

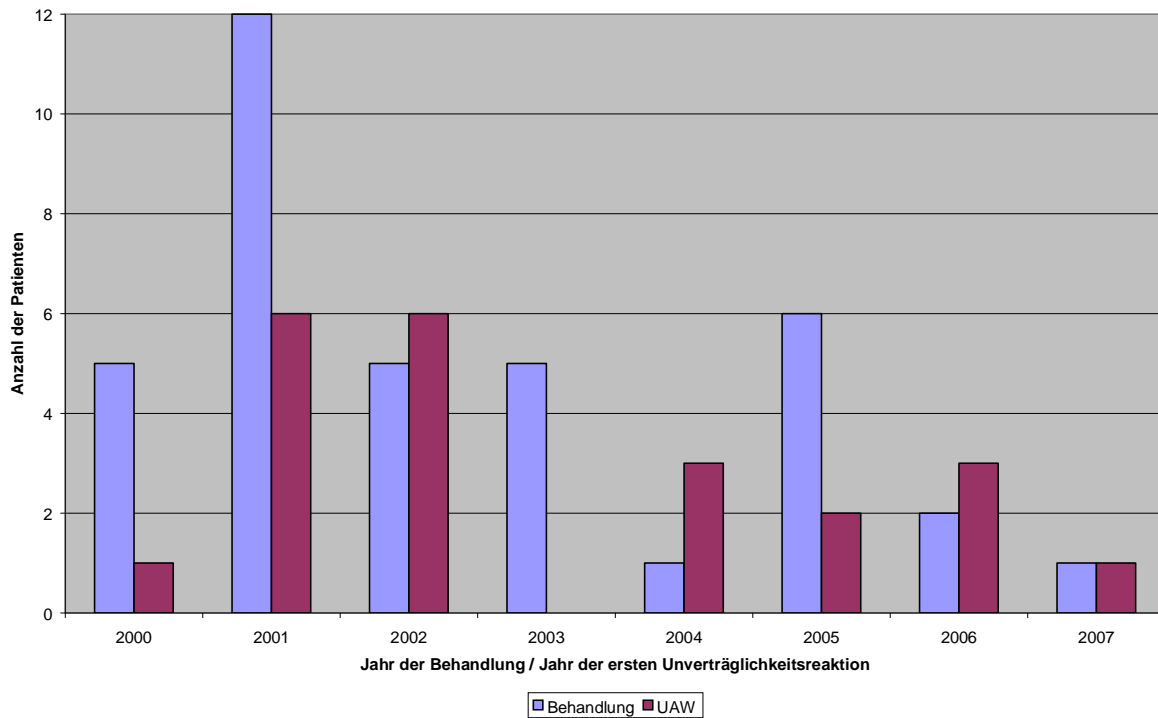


Abbildung 8 Anzahl der Behandlungen und Auftreten der ersten Unverträglichkeitsreaktion (PLA)

4.4.1.4.2 Anzahl der Behandlungen und Auftreten der Unverträglichkeitsreaktion bei Patienten mit Hyaluronsäure-Behandlung

Im Vergleich zur PLA-Population ergibt sich im Beobachtungszeitraum ein recht homogenes Feld an behandelten Patienten. Diese Daten korrelieren aufgrund der festgestellten geringen Latenzzeit direkt mit der Anzahl der Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen im gleichen Beobachtungszeitraum.

Für diese Auswertung wurden zwei Patienten ausgenommen, die bereits 1998 und 1999 Behandlungen erhalten hatten.

Im Vergleich zur PLA-Population ergibt sich ein relativ konstantes Level an Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen im beobachteten Zeitraum.

In dieser Auswertung sind zwei Patienten ausgenommen, die 1999 Unverträglichkeitsreaktionen zeigten.

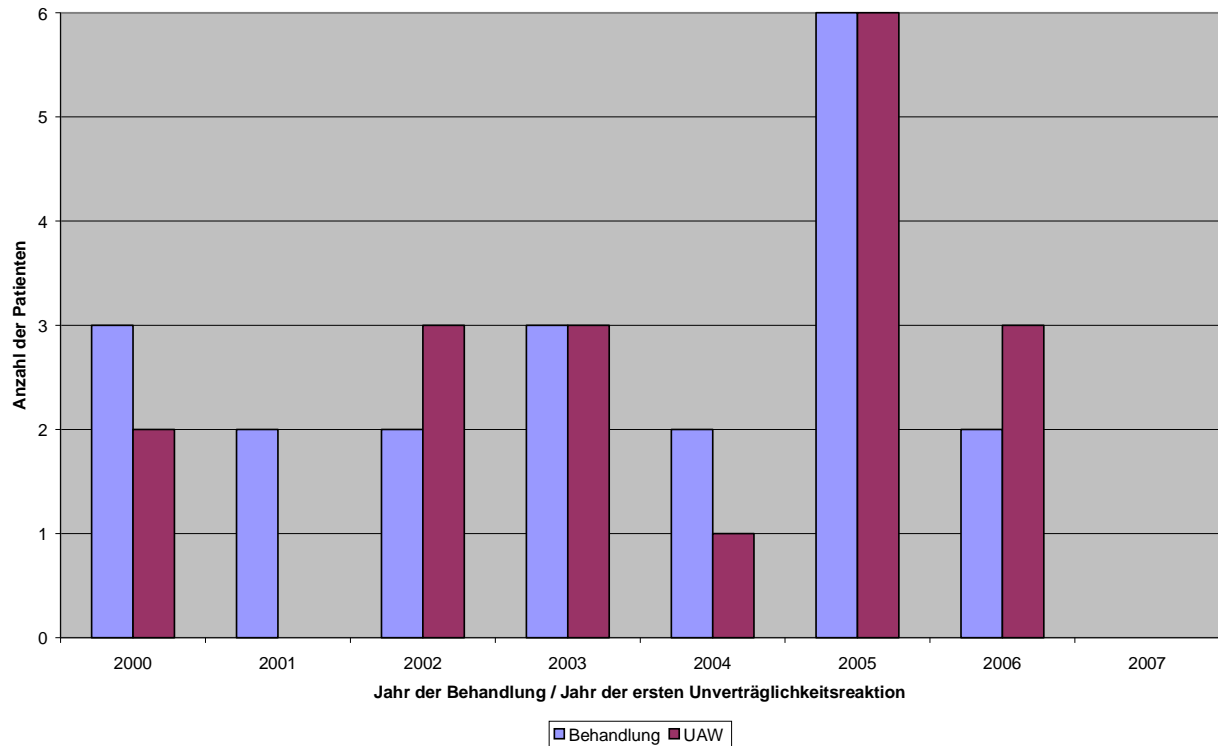


Abbildung 9 Auftreten der Unverträglichkeitsreaktionen bei der HA-Population

Da keine Behandlungsdaten für die Berliner Bevölkerung vorliegen, wurden die Behandlungsdaten der ASAPS aus dem Jahr 2006 auf die Berliner Population bezogen unter der Annahme, dass die Verkaufszahlen bzw. die Behandlungshäufigkeit für Polymilchsäure und Hyaluronsäure in Deutschland und den USA ähnlich sind, um somit näherungsweise eine Inzidenz der Behandlungshäufigkeit schätzen zu können.

Produkt	Behandlungszahlen USA (2006) /Bevölkerung USA (2006)	Umgerechnete Behandlungszahlen Berlin /Bevölkerung Berlin (2007)	Anzahl der erfassten Patienten in Berlin (2006)	Geschätzte Inzidenz für Knotenbildung
PLA	44.696/ 300.000.000	507/ 3.400.000	3	0,59%
HA	1.593.554/ 300.000.000	18061/ 3.400.000	1	0,005%

Tabelle 22 Geschätzte Inzidenzen der Knotenbildung

4.4.2 Analyse möglicher Risikofaktoren

4.4.2.1 Häufigkeit von Vorerkrankungen

Zur Untersuchung möglicher Risikofaktoren, die die Entstehung von Unverträglichkeitsreaktionen begünstigen oder beschleunigen könnten, wurden verschiedene Einflussfaktoren wie vorhandene Vorerkrankungen, die Medikamenteneinnahme, Raucher- und Schwangerschaftsstatus zum Zeitpunkt der Injektion der Füllmaterialien untersucht.

4.4.2.1.1 Häufigkeit von Vorerkrankungen bei Polymilchsäure

Bei 22 erfassten Patienten, die mit Polymilchsäure-Präparaten behandelt wurden, ist bei einem Patienten eine Verdachtsdiagnose auf ein Mammakarzinom gestellt worden. Weiterhin fanden sich sieben Patienten mit allergischer Rhinitis sowie fünf Patienten mit Kontaktekzemen und zwei Patienten mit Allergien auf Medikamente. Eine Patientin hat eine diagnostizierte Rheumatische Arthritis (siehe 5.3). Vier Patienten leiden an Akne.

In der HA-Population haben von 18 eingeschlossenen Patienten acht Allergien auf Medikamente, während nur zwei eine allergische Rhinitis angeben. Sechs Patienten bekommen Kontaktekzeme. In der Population hat ein Patient eine reaktive Polyarthritis und ein Patient leidet unter M. Basedow. Anamnestisch wurden keine Malignome ermittelt.

4.4.2.2 Medikamenteneinnahme

Die Untersuchung der Medikamenteneinnahme ergab in beiden Populationen für vergleichbare Präparate keinen signifikanten Unterschied. In der PLA-Population wurden darüber hinaus wesentlich mehr Medikamente und mehr verschiedene Wirkstoffe eingenommen, als in der HA-Population.

4.4.2.3 Raucherstatus

Innerhalb der PLA-Population gibt es wesentlich mehr Patienten mit Raucheranamnese (68,2%) als es Nichtraucher gibt. Auffällig ist, dass in beiden Populationen der Anteil an Patienten mit Raucheranamnese (64,3%) wesentlich erhöht ist. Bei drei Patienten ist der Raucherstatus unbekannt.

Raucherstatus	PLA-Patienten		HA-Patienten	
	N	%	N	%
Nichtraucher	6	27,3	6	30,0
ehemaliger Raucher	5	22,7	5	25,0
Raucher	10	45,5	7	35,0
unbekannt	1	4,6	2	10,0

Tabelle 23 Raucherstatus

4.4.2.4 Schwangerschaft

In der PLA-Population geben 33,3% der Patientinnen an, schon mindestens einmal schwanger gewesen zu sein. 19,0% der Patientinnen waren noch nie schwanger gewesen. Bei der HA-Population sind 35,0% der Patientinnen schon mindestens einmal und 30,0% noch nie schwanger gewesen. Keine der Patientinnen war zum Zeitpunkt der Injektion eines Füllmaterials oder dem Auftreten einer Nebenwirkung schwanger.

Schwangerschaft	PLA-Patienten		HA-Patienten	
	N	%	N	%
ja	7	33,3	7	35,0
nein	4	19,0	6	30,0
unbekannt	10	47,6	7	35,0

Tabelle 24 Schwangerschaftsstatus

4.4.3 Analyse der therapeutischen Ansätze

4.4.3.1 Therapiearten bei Unverträglichkeitsreaktionen

Grundsätzlich steht bei Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien nur eine begrenzte Auswahl an therapeutischen Regimes zur Verfügung. Die Anwendung von Steroiden, 5-Fluoruracil, Allopurinol, Antibiotika, Massagen oder chirurgischer Entfernung ist etabliert.

Am häufigsten wurde bei den PLA-Patienten bis zum Interviewzeitpunkt auf eine spezifische Therapie verzichtet (40,9%), bzw. wenn therapiert wurde, wurden Steroide injiziert (13,6%).

Bei den HA-Patienten wurde ebenfalls häufig eine abwartende Haltung eingenommen bzw. auf eine Therapie verzichtet (30,0%), Steroide (10,0%) oder Ultraschall (10,0%) verwendet sowie Antibiotika (5,0%) als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Steroiden (10,0%) angewendet.

Therapiearten	PLA-Patienten		HA-Patienten	
	N	%	N	%
keine	9	40,9	6	30,0
5-FU(Monotherapie)	1	4,5	0	0,0
5-FU, Chloramphenicol	1	4,5	0	0,0
5-FU, Volon A-Injektion, Ekzision	1	4,5	0	0,0
Defektfüllung	1	4,5	0	0,0
Ekzision (Monotherapie)	1	4,5	0	0,0
Kenalog (Monotherapie)	1	4,5	0	0,0
Massage, Allopurinol, inj.Steroide	1	4,5	0	0,0
Steroide (Monotherapie)	3	13,6	2	10,0
Steroide + AB	2	9,0	2	10,0
Steroide + 5-FU	1	4,5	0	0,0
AB (Monotherapie)	0	0,0	1	5,0
Abszeßspaltung + AB	0	0,0	1	5,0
Abszeßspaltung + AB + Zinkpaste + Zugsalbe	0	0,0	1	5,0
Ultraschall	0	0,0	2	10,0
Kühlung	0	0,0	1	5,0
Inzision, Tavanic, Clont, Clindamycin	0	0,0	1	5,0
Steroide, Chinin, OP, Farbstofflaser	0	0,0	1	5,0
Steroide, OP, Defektfüllung	0	0,0	1	5,0
Clindamycin, Amoxicillin, Cortison	0	0,0	1	5,0

Tabelle 25 Therapiearten

4.4.3.2 Therapieerfolg (Outcome)

Die Patienten wurden im IFS-Interview zur Einschätzung des Therapieerfolges befragt. Erfolgte keine Therapie, wurden die Patienten zur Einschätzung der Veränderung des Befundes vom Auftreten der Unverträglichkeitsreaktion bis zum Zeitpunkt des Interviews befragt. Diese Einschätzung wurde in verschiedene Kategorien eingeteilt, die von 1=abgeheilt, 2=abgeheilt mit Restzustand, 3=gebessert, 4=gleich bleibend bis 5=verschlimmert reichten.

Ein Großteil der Patienten in der PLA-Population gibt keine Veränderung der Unverträglichkeitsreaktionen an (68,2%), während 22,7% der Meinung sind, der Zustand hätte sich verbessert. Bei 4,5% der befragten Ergebnisse ist die Unverträglichkeitsreaktion mit Restzustand abgeheilt. Insgesamt geben 27,2% der Beurteilungen mindestens eine Verbesserung des Befundes an.

Bei der HA-Population geben die meisten Patienten (30,0%) an, die Unverträglichkeitsreaktion habe sich gebessert oder die Abheilung des Befundes sei eingetreten (25,0%), 15,0% geben eine Abheilung mit Restzustand an. Insgesamt geben 70,0% der Beurteilungen mindestens eine Verbesserung des Befundes an.

Outcome	PLA-Patienten		HA-Patienten	
	N	%	N	%
abgeheilt	0	0,0	5	25,0
abgeheilt mit Restzustand	1	4,5	3	15,0
gebessert	5	22,7	6	30,0
gleich bleibend	15	68,2	4	20,0
verschlimmert	0	0,0	1	5,0
unbekannt	1	4,5	1	5,0

Tabelle 26 Outcome zum Interviewzeitpunkt

5 DISKUSSION

5.1 MATERIAL UND METHODEN

5.1.1 Studiendesign

Die IFS-Studie ist als Register konzipiert. Dies ist bei seltenen Ereignissen und einer variable Latenzzeit von der Injektion des Füllmaterials bis zum Auftreten der ersten unerwünschten Reaktion das einzige probate Studiendesign. Eine Kohortenstudie beispielsweise von allen mit PLA-behandelten Patienten wäre nur unter erheblichem Aufwand möglich.

Risikofaktoren müssen deshalb retrospektiv erfasst werden. Damit liegt wie bei allen retrospektiven Studien ein Detektionsbias vor, dass wir durch eine sehr genaue und strukturierte Erfassung (s. 5.1.3) versucht haben zu minimieren. Ein weiterer Nachteil des retrospektiven Designs ist das Fehlen einer Kontrollpopulation, die behandelt wurde, bei der aber keine Reaktion aufgetreten ist, für die eingetretenen Ereignisse, sodass kein direkter Vergleich im Sinne einer Fall-Kontroll-Studie möglich gewesen ist. Der Vergleich mit der HA-Population ist ein Hilfskonstrukt. Er wird unter der Hypothese durchgeführt, dass die Reaktionsprofile der beiden Präparategruppen unterschiedlich sind, da bei der HA Gruppe mehr akute als subakute Reaktionen auftreten. Ähnliche Risikofaktoren beider Gruppen können mit diesem Konstrukt nicht erkannt werden.

5.1.2 Datenerfassung und Qualitätssicherung

Um die Datenerfassung zu erleichtern, wurde der Fragebogen zur Phase 2 der IFS-Studie vereinfacht und eindeutiger gestaltet. Durch den Ersatz von Freitextfeldern durch vorgegebene Felder zum Ankreuzen wurde nicht zuletzt auch die Dateneingabe bei der Fallerfassung vereinfacht.

Die Detailliertheit des Fragebogens stößt jedoch an die Grenzen der Dokumentationspraxis der Ärzte. Bei den Kollegen, die Unverträglichkeitsreaktionen ihrer Patienten therapieren, lagen die Behandlungs- und Unverträglichkeitsdaten zumeist nicht so detailliert vor wie es für den Fragebogen wünschenswert gewesen wäre. Die Ärzte, die das ursprüngliche Material injiziert hatten, konnten selten die für uns wichtigen Informationen (Chargennummer des injizierbaren Füllmaterials, verwendete Verdünnung) bereitstellen.

Die Befragung der Patienten gestaltete sich meistens problemlos, obwohl auch hier die tagesgenaue Dokumentation von Behandlungsdaten oder Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen selten war. Dasselbe gilt für die Dokumentation der aktuell eingenommenen Medikation oder den eigenen Impfstatus.

Die Einschätzung des Schweregrades der Unverträglichkeitsreaktion bei telefonischen Interviews konnte nur anhand von beispielsweise Größen- und Ausdehnungsvergleichen vorgenommen werden oder anhand einer Fotodokumentation der Unverträglichkeitsreaktionen. Zukünftig soll ein Bilderatlas kategorisierter Unverträglichkeitsreaktionen der bisher fotodokumentierten Patienten sowohl bei telefonischen als auch bei persönlichen Patienteninterviews eine objektivere Bestimmung des Schweregrades der Unverträglichkeitsreaktion möglich machen.

5.2 ERGEBNISSE

5.2.1 Facharztansprechen

Insgesamt wurde im Verlauf der Phase 2 der IFS-Studie eine Rückmeldequote von 57,3% erzielt. Die höchsten Quoten wurden erwartungsgemäß bei den am meisten mit diesem Stoffgebiet erfahrenen Dermatologen (64,6%) und Plastischen Chirurgen (60,0%) erzielt. Die Plastischen Chirurgen hatten auch in der Phase 2 anteilmäßig das höchste Interesse an einer Kooperation mit unserem Studienzentrum (83,3%). Immerhin noch 53,3% der Dermatologen, also mehr als jeder zweite angeschriebene Dermatologe, wollte ebenfalls an unserer Studie teilnehmen. Im Zusammenhang mit der nach wie vor hohen Meldebereitschaft von Unverträglichkeitsreaktionen der Ärzte und einem hohem Informationsinteresse (22,6% aller angeschriebenen Ärzte und 43,0% der Dermatologen) am Fortschritt unserer Studie kann man auf die Aktualität der Problematik schließen.

Das zusätzliche Anschreiben der HNO-Ärzte hat sich nicht bewährt. Allein 40,0% der kontaktierten HNO-Ärzte geben an, keine Behandlungen mit Füllmaterialien durchzuführen sowie 14,3%, keine Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien zu behandeln. Hierfür spricht auch, dass keiner der PLA und HA Patienten durch einen HNO-Arzt dem Register gemeldet wurde.

5.2.2 Pressemitteilung

Die Pressemitteilung wurde mit dem Ziel veröffentlicht, den bisher auf die angeschriebenen, niedergelassenen Fachärzte beschränkten Bekanntheitsgrad der IFS-Studie nicht nur in den Praxen zu etablieren, sondern die Berliner Bevölkerung direkt anzusprechen. Mit insgesamt 19 Rückmeldungen scheint dieses Ziel auch erreicht worden zu sein. Jedoch ist die Pressemitteilung in den Medien und folglich bei der Zielgruppe zu großen Teilen nicht richtig interpretiert worden, sodass wir 68,4% der erfassten Anrufe aufgrund der Anzeige in einem ersten Ausschlußverfahren nicht berücksichtigen konnten. 31,6% der erfassten Anrufe konnten eingeschlossen werden. Durch Probleme bei der erneuten Kontaktierung der eingeschlossenen

Patientenpopulation und weiter bekannt werdende Ausschlusskriterien mussten weiter 15,8% aufgegeben werden, sodass wir 15,8% erfolgreich befragen konnten. Hiervon war ein Patient mit Polymilchsäure behandelt worden.

Es hat sich gezeigt, dass die Herausgabe einer Pressemitteilung durchaus das Potential bietet, zusätzliche Patienten für die IFS-Studie zu rekrutieren. Eine Möglichkeit, die Erfassungsrate zu erhöhen wäre, den Anzeigentext zukünftig einfacher und klarer verständlich zu gestalten.

5.2.3 Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure

Auf PLA sind unterschiedliche Reaktionstypen bekannt, akute, subakute und verzögerte. Als akute Reaktionen sind Rötungen, Einblutungen und Schwellungen bekannt.

Unter oder nach Behandlung sind Rötungen^{8, 10, 16, 17, 19} sowie Einblutungen^{8, 10, 17, 18, 23}, die jedoch sich innerhalb einiger Tage zurückbilden, nicht selten. Transiente Schwellungen^{8, 16, 18, 19} gehören auch zu den akuten Reaktionen auf Polymilchsäure. Mest et al. berichten auch von akuten Schmerzen bei Behandlung¹⁸. All diese unerwünschten Wirkungen sind per definitionem nicht in unserem Register erfasst worden.

Erfasst wurden subakute und verzögerte Reaktionen. Die häufigsten patientenbezogenen Unverträglichkeitsreaktionen waren bei der PLA-Population mit 100 % die Knotenbildung. Damit unterschied sich diese Population deutlich von der HA Population wo Rötung und Entzündung mit 80,0 % vorherrschten und eine Knotenbildung nur mit 55,0 % genannt wurde.

Trat eine Knotenbildung bei den PLA-Patienten auf wurde diese mit 59,1 % häufiger als schwer beurteilt als bei den HA-Patienten (hier 27,3%). In der HA-Gruppe wurden vermehrt Rötung und Entzündung (31,3%) und Schwellung (35,7%) mit schwer beurteilt. Am häufigsten waren aber die mittelschweren Ausprägungen (Rötung und Entzündung: 37,5%, Schwellung: 50,0%). Der Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest nach Fisher ergibt für die untersuchten Qualitäten Knotenbildung, Rötung/Entzündung sowie Verfärbung allerdings einen nicht signifikanten Unterschied, was sicherlich ursächlich an der nach wie vor geringen Fallzahl liegt, die es nur ermöglicht sehr große Unterschiede zu erfassen. Zusammenfassend stellt sich eine Situation dar, in der Knotenbildung eher eine schwere Unverträglichkeitsreaktion bei PLA ist und Entzündungen und Schwellungen eher als schwerere Unverträglichkeitsreaktion bei Hyaluronsäure gelten könnte, wobei jedoch in Einzelfällen auch nach HA sehr schwere unerwünschte Wirkungen auftreten können²⁴.

Unerwünschte Wirkungen auf PLA traten mit 6,00+-5,84 (Stabw.) Monaten für die Polymilchsäure-Gruppe im Vergleich zu 1,80+-4,51 (Stabw.) Monate für die HA-Gruppe

verzögert auf. Der zugehörige t-Test war signifikant auf Basis eines Signifikanzniveaus von 1% und bestätigt diesen Unterschied.

Eine Knotenbildung auf PLA ist auch aus anderen Veröffentlichungen mit 13,1% bis 44 % bekannt^{2, 8, 10, 16, 18}. Valantin et al. untersuchten in der VEGA-Study 50 Patienten mit medikamentenassoziierter Lipoatrophie, von denen 22 (44%) subkutane, tast- aber nicht sichtbare Knotenbildung entwickelten. Bei sechs Patienten lösten sich diese Knotenbildungen in der 96. Woche auf.¹⁰ Um die Sicherheit von Polymilchsäure bei mehrmaliger Anwendung bei medikamenten -assoziierter Lipoatrophie zu untersuchen, werteten Mest et al. die Daten von 99 Patienten aus. Auch in dieser Studie ist die häufigste Unverträglichkeitsreaktion die subkutane Knotenbildung in 13 Patienten (13,1%), die im Abstand von drei bis vier Monaten nach der ersten Behandlung auftraten, in zwei Fällen bereits im ersten Monat. In sieben Fällen lösten sich die Knoten innerhalb der folgenden sechs Monate wieder auf¹⁸.

Woerle et al. werteten in einer großen Fallstudie 300 Patienten aus, die mit Polymilchsäure behandelt wurden. 3% der Patienten hatten eine medikamenten-assozierte Lipoatrophie. In 10% der gesamten untersuchten Population entwickelten sich zwischen 1999-2002 subkutane Knoten, die sich ohne Behandlung innerhalb der folgenden 12-24 Monate wieder auflösten⁸. Eine klinisch relevante Knotenbildung wurde auch bei Patienten beobachtet, die zwischen 2000 und 2003 aus ästhetischer Indikation heraus behandelt wurden. Von ca. 30.000 Behandlungen wurden 45 Fälle mit hauptsächlich als granulomatöse Knotenbildung definierte Unverträglichkeitsreaktion an den Hersteller gemeldet. Diese Reaktionen traten in einem Zeitraum zwischen sechs bis zwölf Monaten nach Behandlung auf²⁵. Die Daten unseres Patientengut bestätigen die Daten aus der Literatur. Jedoch zeigen sie auch deutlich, dass trotz der Empfehlung einer erhöhten Verdünnung, weiterhin unerwünschte Reaktionen auf PLA auftreten können.

Um was für eine Reaktion handelt es sich bei der Knotenbildung? Am ehesten um eine Fremdkörperreaktion. Nach Lombardi wird diese durch Fibrosierung und unterschiedlich großen, lichtdurchlässigen und doppelbrechenden Partikeln charakterisiert. Die „klassischen“ Fremdkörpergranulome (CFBG) unterscheiden sich nach seinen Angaben in vier Subtypen, die charakteristisch für bestimmte Füllmaterialien (Artecoll®, Dermalive®, NewFill®, Bioplastique®) sind, wobei für Polymilchsäure der Typ 3 ist. Weiterhin gibt es die CMG (cystic and macrophagic granuloma), die bei Injektion von flüssigem Silicon entstehen²¹.

Neben der Einteilung von Lombardi existiert eine weitere Klassifikation nach Duranti et al., die sich auf die Ausprägung der Fremdkörperreaktion konzentriert.²⁶

Auch Vochelle et al. machten eigene Erfahrungen bezüglich der Entwicklung von schwer therapierbaren Fremdkörpergranulomen (u.a. granulomatöse Reaktion mit Riesen- und Epitheloidzellinfiltrat, zystische, doppelbrechende Aussparungen).¹⁷ Da eine histopathologische Untersuchung bei den meisten der von uns erfassten Patienten nicht durchgeführt wurde, können wir diese Ergebnisse nicht diskutieren.

Die Bildung von granulomatösen Formationen gilt als selten und soll nach verschiedenen Autoren zwischen 0,01-0,1% variieren¹⁶. Lemperle et al. gehen bei 4353 zwischen 2000 und 2005 untersuchten Patienten von einer Rate von ca. 0,25%²⁰ aus. Hier muss jedoch klar gesagt werden, dass es sich bei all diesen Daten um grobe Schätzungen handelt, da die einzelnen Behandlungszahlen nicht zu Verfügung stehen. Die von uns errechnete Inzidenzzahlen aufbauend auf den US-Daten liegen mit 0,59% für die PLA-Population und 0,005% für die HA-Population, so dass von diesen Daten auszugehen wäre, dass mit Hyaluronsäure seltener Nebenwirkungen assoziiert sind.

5.2.4 Risikofaktoren

5.2.4.1 Injektionstechnik / Verdünnung

In der wissenschaftlichen Literatur gibt es einige Autoren, die die falsche Injektionstechnik oder Injektionstiefe als Ursache von Unverträglichkeitsreaktionen wie Knotenbildungen mit verantwortlich machen. Jedoch gibt es hier wenig evidenzgesichertes Wissen. Detaillierte Anweisungen um eine Knotenbildung zu vermeiden basieren mehr auf Expertensicht als auf wissenschaftlichen Daten^{6, 7, 27}.

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich bislang keine größeren Studien zum Einfluss von Anwenderfaktoren auf die Entwicklung von Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure. Lemperle et al. beschreiben persistierende Rötung auch nach Wochen oder als späte Komplikation als Folge zu oberflächlicher Injektion.² Innerhalb der IFS-Studie wurde der Zusammenhang zwischen der Injektionstechnik und Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen nicht weiter verfolgt, da eine retrospektive Befragung der Patienten bereits in der Pilotstudie keine zufrieden stellenden Ergebnisse brachte und die korrekte Behandlung durch den behandelnden Arzt in diesem Studiendesign schwer bis gar nicht überprüfbar ist. Um den Einfluss der Injektionstechnik auf die Entwicklung von Unverträglichkeitsreaktionen zu überprüfen, müsste man ein prospektives Studiendesign mit sehr hohen Fallzahlen entwerfen.

Mit der Übernahme des Vertriebs und der Produktion durch Aventis im Jahr 2004 wurden auch neue Anwendungsempfehlungen zur Injektion veröffentlicht. Es wird empfohlen, Polymilchsäure mit einer Verdünnung von 5 ml anstatt der bisher 3 ml Verdünnung anzuwenden. Weiterhin ist eine ausschließliche subkutane Injektion indiziert, eine superfizielle, intra- oder tiefermale Injektion wird nicht mehr empfohlen. Es wird weiterhin nicht empfohlen, unterhalb des Wangenbeins überlappende Injektionen auszuführen. In Arealen, die einer stärkeren Volumenauffüllung bedürfen, sind 1 ml-Injektionen (z.B. Kinn) oder 0,05 ml in der Schläfenregion empfohlen. Zur Vermeidung von Knotenbildung wird die ausführliche Massage der behandelten Areale direkt nach der Injektion und durch den Patienten empfohlen²⁸.

Woerle et al. fanden bei der Untersuchung ihres Patientenkollektivs von 1999-2004 heraus, dass die Anzahl der subkutanen Knotenbildung von 1999-2002 von 10% mit Anwendung der 3 ml-Verdünnung auf unter 1% sank, nachdem die Verdünnung nach 2002 auf 5% angehoben wurde⁸. Burgess et al. machten ähnliche Erfahrungen bei der Knotenbildung mit einer 3 ml-Verdünnung von PLA und berichten überdies von Problemen bei der Anwendung⁹. Lowe empfiehlt, die Injektion in Arealen mit dünner Haut wie der Oberlippe auf 6-8 ml Verdünnung anzusetzen²⁹. Eine zu starke Konzentration hatte in einem Fallbericht aus drei Fällen eine Zunahme der Unverträglichkeitsreaktionen verursacht²⁸.

Die Anwendungspraktiken differieren scheinbar von der offiziellen Empfehlung und sind erfahrungsbedingt. Lowe selber praktiziert regelmäßig mit 4 ml Verdünnung und 1 ml 1% Xylocain und hat damit sehr gute Erfahrungen gemacht¹⁶. Woerle et al. benutzten 3 ml Verdünnung und 2 ml 1% Lidocain⁸, während Vochelle et al. 3 ml Verdünnung für tiefe Injektionen befürworten und 5 ml Verdünnung für oberflächliche Injektion¹⁷.

Die Ergebnisse der IFS-Studie, die sich ja auf die verzögerte Knotenbildung beziehen, zeigen einen Rückgang der erfassten Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen. Dies könnte für einen Erfolg der empfohlenen höheren Verdünnung sprechen. Um definitive Aussagen zur Inzidenz dieser Unverträglichkeitsreaktionen machen zu können, wäre es jedoch notwendig die Verkaufszahlen der Präparate zu kennen.

5.2.4.2 Vorerkrankungen

Die Anzahl der dokumentierten Vorerkrankungen ist auch was die allergischen Erkrankungen oder Autoimmunerkrankungen angeht, gegenüber der Vergleichspopulation der Hyaluronsäurepatienten nicht signifikant verschieden. Auch kann man zur Zeit keine

Rückschlüsse auf die Entwicklung von Unverträglichkeitsreaktionen bilden, da bisher die hierfür notwendige Fallzahl zu gering ist. In der wissenschaftlichen Literatur gibt es keine Studien über Zusammenhänge zwischen Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure und bestehenden Vorerkrankungen. Lemperle et al. erwägen einen vorsichtigen Umgang mit Patienten mit Autoimmunerkrankungen, chronischen Hauterkrankungen oder eingeschränkter Immunkompetenz². In unserem Patientengut fand sich eine Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, hier einer rheumatoiden Arthritis (siehe Anlage mit Diskussion).

5.2.4.3 Medikamenteneinnahme

Die Untersuchung der medikamentösen Therapie der untersuchten Patientenpopulationen lässt keine Rückschlüsse auf einen signifikanten Unterschied zu. Inwieweit eine Medikamenteneinnahme das Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen triggern oder hemmen kann, ist weitgehend unklar. Hierzu gibt es nur wenige Untersuchungen in der wissenschaftlichen Literatur. Aus Fallberichten gibt es Hinweise, dass durch Interferon sarkoidale Granulome getriggert werden können³⁰.

Eine immunsuppressive Therapie kann sich wie bei einem immunkomprimierten Patienten entsprechend auswirken. Knotenbildungen als häufigste Unverträglichkeitsreaktion bei immunsupprimierten oder -komprimierten Patienten werden primär als nicht-entzündlich postuliert/beschrieben⁷. Die meisten Knotenbildungen unserer PLA-Patienten waren nicht-entzündlich, obwohl die untersuchten Patienten nicht immunsupprimiert sind, sodass dieser klinische Umkehrschluss, weniger Entzündung bei immunsuppressiver Therapie so nicht stehen bleiben kann und man davon ausgehen kann, dass es bei einer PLA Behandlung bei einem Teil der Patienten zu einer nicht entzündlichen Knotenbildung kommt.

5.2.4.3 Zigarettenkonsum

Bezüglich des Rauchverhaltens fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden ausgewerteten Gruppen. Da Rauchen mit den Zeichen einer beschleunigten Hautalterung verbunden ist, wäre in unserem Patientengut sogar ein höherer Anteil an Rauchern zu erwarten.

5.2.4.4 Kombinationspatienten

Es ist nahe liegend, dass eine Behandlung mit mehreren Füllmaterialien in denselben Arealen ein möglicher Risikofaktor für eine stärker ausgeprägte Unverträglichkeitsreaktion sein kann. Bisher sind jedoch in der wissenschaftlichen Literatur keine Vorkommnisse beschrieben worden, die Rückschlüsse erlauben könnten, mehrere injizierbare Füllmaterialien würden in einem Areal

schwerwiegendere Unverträglichkeitsreaktionen verursachen. Lemperle ist der Ansicht, weder die Injektion eines temporären Füllers auf einen bereits existierenden permanenten Füller noch die Injektion eines semipermanenten oder permanenten Füllers auf einen existierenden temporären Füller hätte bisher zu Interferenzen im Sinne des Auftretens einer Unverträglichkeitsreaktion geführt³¹. Lemperle schreibt dazu, dass eine Interferenz zwischen zwei verschiedenen Füllern aufgrund verschiedener chemischer Strukturen unwahrscheinlich sei².

Dieser Eindruck bestätigt sich auch bei der Betrachtung der bisherigen Ergebnisse der untersuchten Patientenpopulation. Der Vergleich der ausschließlich mit Polymilchsäure behandelten Patienten zur Gruppe der Patienten, die neben PLA auch andere resorbierbaren Füllmaterialien injiziert bekamen, ergab sehr ähnliche Ergebnisse, sodass die Populationen zusammengefasst werden konnten.

5.2.5 Therapeutische Ansätze

Die Unverträglichkeitsreaktionen von etwa einem Drittel der PLA- und HA-Populationspatienten wurden nicht behandelt. Dies kann daran liegen, dass die vorhandenen Knoten von dieser Patientengruppe als leicht beurteilt wurden und der Patient/behandelnde Arzt aufgrund der nicht klar definierten Behandlungsrichtlinien zur Knotenbildung von einer Behandlung absah.

Die häufigsten Therapieversuche wurden mit Steroidpräparaten in Monotherapie bei drei Patienten (13,6% der Therapieansätze) der PLA-Gruppe und zwei Patienten (10,0% der Therapieansätze) der HA-Gruppe durchgeführt. Weiterhin wurden Therapieversuche mit Monotherapie unter intrakutanem 5-Fluoruracil sowie Kombinationen aus Steroid und 5-FU sowie chirurgische Exzisionen bei der PLA-Gruppe unternommen. Bei der HA-Gruppe wurden auch Antibiotika eingesetzt.

In der wissenschaftlichen Literatur finden sich nur wenige Quellen, die sich mit den Therapieregimes bei Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien, insbesondere Polymilchsäure, beschäftigen. Intraläsionale Injektion von Kortikosteroiden (Triamcinoloneactonid bis zu 40 mg, Methyl-Prednisolon bis 60 mg, Bethamethason bis 5 mg) werden häufig zur Behandlung von Schwellungen oder granulomatösen Strukturen beschrieben^{2, 16, 17, 20}. Lemperle empfiehlt für die Granulombehandlung die periläsionale Injektion von Kortikosteroiden². Die Dosierungsangaben unterscheiden sich von Autor zu Autor. Die Anwendung von Methylprednisolon ist bei den meisten Autoren auf bis zu 40 mg beschränkt,

während Lowe et al. auch bis zu 60 mg Prednisolon einsetzen¹⁶. Intraläsionale Kortikosteroide sind jedoch wegen der Gefahr einer Haut- und Unterhautatrophie nicht zur langfristigen Anwendung geeignet^{2,20}.

Aufbauend auf der Kortikosteroidtherapie werden verschiedene Kombinationstherapien vorgeschlagen, die als mehr oder minder erfolgversprechend gelten. Vochelle et al. schreiben, dass die Kombinationstherapie aus Kortikosteroiden und 5-Fluoruracil zu Hautatrophie führen kann und im Allgemeinen zeitlich begrenzte Besserung der Symptomatik brachten¹⁷. Gleichzeitig schlagen sie die Durchführung mit einer 20 MHz Echographie vor. Einige Patienten aus der untersuchten Patientenpopulation der IFS-Studie wurden mit 5-Fluoruracil und einem Kortikosteroid behandelt. Auch antibiotisch wirksame Medikamente können immunmodulatorisch wirken und werden in der Literatur als Therapiebestandteil erwähnt. Vochelle et al. beschreibt die Anwendung von Tetracyclin und Antimalariatherapeutika, allerdings überzeugen die Ergebnisse nicht richtig¹⁷. Die Daten verdeutlichen, dass zur Therapie der unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien keine wirklich guten Daten vorliegen. Hier wären Investor-Initiated-Trials wünschenswert.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Injizierbare Füllmaterialien sind ein fester Bestand der Behandlungsoptionen in der Ästhetischen Dermatologie. Obwohl ihre Anwendung als sehr sicher gilt, können sie schwere Unverträglichkeitsreaktionen verursachen. Polymilchsäure (PLA) ist als NewFill® bereits seit 1999 auf dem europäischen Markt als semipermanentes Füllmaterial eingeführt und wird seit 2004 unter dem Namen Sculptra® vermarktet. PLA muss vor der Anwendung mit Aqua dest. verdünnt werden. PLA gehört zu dem verzögert abbaubaren injizierbaren Füllmaterialien. Durch die PLA-Partikel erfolgt eine Stimulierung der Neokollagenese. Bei einer übermäßigen Stimulierung kann es zu einer verstärkten Fremdkörperreaktion kommen, die als Knotenbildung imponiert. Als eine Ursache der Knotenbildung wird eine unzureichende Verdünnung der PLA genannt.

Methoden

Unter Zuhilfenahme der Datenbank der Berliner Ärztekammer wurden niedergelassene Kollegen und Klinikärzte verschiedener Facharztgruppen (Dermatologen, plastische Chirurgen, chirurgische Ärzte, HNO-Ärzte und MKG-Chirurgen) angeschrieben und zur Teilnahme an der IFS-Studie gebeten und mögliche bekannte Unverträglichkeitsreaktionen bei Patienten innerhalb eines Zeitraumes nicht länger als zwei Jahre retrospektiv sowie auch zukünftig zu melden. Zusätzliche Patienten wurden aus einer dermatologischen Praxis in München gemeldet. Die Patientendaten wurden mittels eines standardisierten Fragenbogens erfasst. Außerdem wurde stets eine Fotodokumentation der Unverträglichkeitsreaktionen angestrebt. Die deskriptive Auswertung konzentrierte sich auf die Beschreibung der Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure. Patienten, die ausschließlich Polymilchsäure injiziert bekamen und Patienten, die neben Polymilchsäure auch andere Füllmaterialien injiziert bekamen, wurden in getrennten Gruppen ausgewertet. Weiterhin erfolgte, um Unterschiede zwischen verschiedenen Materialien zu demonstrieren, eine univariate Auswertung zu einer Kontrollgruppe mit Hyaluronsäure (HA) behandelten Patienten.

Ergebnisse

Von insgesamt 583 kontaktierten Fachärzten erhielten wir 334 (57,3%) Rückmeldungen. Die untersuchte Patientenpopulation, die mit Polymilchsäure behandelt wurden, umfasste 23 Patienten. Hiervon wurden 16 Patienten ausschließlich mit Polymilchsäure behandelt, sechs

Patienten mit Polymilchsäure und anderen resorbierbaren Füllmaterialien und ein Patient mit Polymilchsäure und anderen nicht resorbierbaren Füllmaterialien, der nicht weiter evaluiert wurde. Der Alterdurchschnitt der 22 ausgewerteten PLA-Patienten lag bei $47,82 \pm 12,65$ (Stabw.) Jahren. Die häufigste Unverträglichkeitsreaktion auf Polymilchsäure war die Knotenbildung bei 22 Patienten in der Polymilchsäure-Gruppe. In der Hyaluronsäuregruppe ($51,65 \pm 10,81$ Stabw. Jahre) war bei 16 Patienten Rötung/Entzündung die häufigste Reaktion. Insgesamt gehörten die Knotenbildungen bei PLA und die entzündlichen Erscheinungen bei HA zu den schwerwiegendsten Reaktionen. Die Latenzzeit zwischen der Behandlung und dem Auftreten der ersten Unverträglichkeitsreaktion betrug $6,00 \pm 5,84$ (Stabw.) Monate für die Polymilchsäure-Gruppe und $1,80 \pm 4,51$ (Stabw.) Monate für die HA-Gruppe. Im Gegensatz zu den unerwünschten Wirkungen auf HA, die konstant blieben, kam es der Empfehlung einer erhöhten Verdünnung der PLA im Jahr 2004 zu einem Rückgang der Meldungen von unerwünschten Wirkungen auf PLA.

Bei der Untersuchung von Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme und Rauchverhalten konnten keine wesentlichen anderen Einflussfaktoren auf die Bildung von Unverträglichkeitsreaktionen isoliert werden. Für eine abschließende Bewertung ist allerdings die untersuchte Fallzahl nach wie vor zu gering.

Die PLA ist damit ein Präparat, das schwere verzögerte unerwünschte Reaktionen, vor allem Knotenbildung auslösen kann. Eine erhöhte Verdünnung des Präparates auf 5 ml scheint das Risiko von schweren Reaktionen zu vermindern, wenn man davon ausgeht, dass die Zahl der Behandlungen konstant geblieben ist. Dieses Präparat sollte weiter sorgfältig auf das Nutzen/Schadensverhältnis beobachtet werden.

7 ANHANG

7.1 EINZELFALLBERICHTE

7.1.1 IFS-Fallnummer 129

Es handelt sich um eine 57-jährige Patientin mit seit September 1983 bekannten Rheumatoiden Arthritis. Sonst sind keine weiteren Vorerkrankungen bekannt. Die Patientin bekommt seit Erstdiagnose regelmäßig eine Steroidtherapie, seit 2001 bis zum Juni 2006 erhielt sie regelmäßig Leflunomid und nimmt seit 2004 Oxycodon ein. Im August 2005 erhielt sie für zwei Monate eine Methotrexatbehandlung.

Die Patientin wurde im Juli 2003 mit NewFill® in der Glabella, beidseitigen Nasolabialfalten und unterhalb beider Mundwinkelregionen in Kinnnähe behandelt.

Neben einer persistierenden Schwellung an der Glabella mittlerer Ausprägung und leichter, persistierender Rötung im Juli 2004 entwickelte die Patientin zusätzlich nasolabial linksseitig schwere Knoten, die stark verfärbten. Nasolabial linksseitig sowie am Kinn rechtsseitig entwickelte sich im Juli 2004 ein schwerer Abszeß, der im Januar 2006 eruptierte und schwere Ulzera hinterließ.

Nasolabial rechtsseitig entwickelten sich im Juli 2004 schwere Granulome und eine persistierende mittelschwere Entzündung. Im August 2006 bildete sich in diesem Areal ein schwerer Abszeß.

Die Therapieversuche mit Kombinationsbehandlungen aus Steroiden und 5-Fluoruracil scheiterten. Das Outcome zum Interviewzeitpunkt am 16.08.2006 zeigte keine Verbesserung. Der Befundstatus wurde als gleich bleibend eingestuft.

7.1.1.1 Diskussion

Der beschriebene Fall wirft insofern Fragen auf, als dass die beschriebenen Reaktionen für eine Behandlung mit Polymilchsäure ausserordentlich schwerwiegend ausfallen. Hier vermutet man zunächst einen Zusammenhang mit der bestehenden Rheumatoiden Arthritis. Gleichzeitig wurde die Patientin während des Injektionszeitraumes antiphlogistisch und immunsuppressiv behandelt. Rotunda beschreibt 2006, dass immunsupprimierte HIV-Patientin zu kleinen, nichtentzündlichen Knotenbildungen neigen. Immunkompetente Patienten bilden eher entzündliche, größere Granulome. Unsere Patientin – obwohl immunsupprimiert – verhält sich eher wie eine immunkompetente Patientin. Eine vergleichbare Patientin fand sich nicht in der Literatur.

Aufgrund der vorhandenen Erkenntnislage könnte vermutet werden, dass ein aufgrund der Rheumatoiden Arthritis aktiviertes Immunsystem dazu neigen könnte, bei weiteren injizierten Fremdstoffen eine heftigere Unverträglichkeitsreaktion auszulösen. Lemperle vermutet, dass injizierte Mikrosphären die Bildung von Granulationsgewebe anfeuert, schließt aber eine überschießende Reaktion bei Rheumatoider Arthritis aus. Bei normaler Wundheilung sei nach Lemperle eine rheumatoide Arthritis keine Kontraindikation für injizierbare Füllmaterialien²⁰.



Abbildung 10 IFS-Patient Nr. 129 mit multipler Knoten- und Abszeßbildung am 16.08.2006

7.1.2 IFS-Fallnummer 141

Es handelt sich um einen 39 Jahre alten tätowierten Patienten mit seit 1988 bekannter HIV-Infektion. Seit 2000 ist darüber hinaus eine Hepatitis C-Infektion bekannt. Im Dezember 2006 wurde die Gallenblase entfernt. Weitere Vorerkrankungen sind nicht bekannt. Der Patient erhält gegen die HIV-Infektion seit März 2004 Abacavir, Efavirenz und Lamivudin. Gabapentin sowie weitere Antidepressiva werden seit 2005 regelmäßig eingenommen. Außerdem besteht seit März 2006 eine Therapie gegen die Hepatitis C-Infektion mit Ribavirin und Interferon-alpha.

Der Patient wurde jeweils 2005 gegen das Influenza-Virus und jeweils 2006 gegen Influenza und Hepatitis A/B geimpft.

Krähenfüße und Wangenareal wurden jeweils beidseitig im Februar 2005, Februar 2006, Januar 2007 und am 21. Februar 2007 mit Sculptra® behandelt.

Der Patient berichtet, dass seit dem 23. Februar 2007 neben einer leichten Rötung beidseits der Wangen diese stark geschwollen sind und sich eine leichte bläuliche Verfärbung des Areals eingestellt hat. Außerdem entwickelten sich erhabene, plateauförmige, nicht-entzündliche Verhärtungen im Wangenbereich, die links stark und rechts mittelgradig ausgeprägt sind. Im Bereich der Schläfen bildeten sich mittelgradige, ebenfalls plateauförmige, nicht-entzündliche Verhärtungen. Dieselben Verhärtungen bildeten sich in einem tätowierten Areal am rechten Unterarm. Diese Verhärtungen sowie die restliche Symptomatik besserte sich bis zum Patienteninterview im April 2007 unter Antibiotikatherapie mit Doxycyclin 100 mg, Clindamycin, Minocyclin 100 mg und Urbason-Behandlung. Der Patient berichtete ausserdem, dass die Symptomatik sich bei emotionalen Reizzuständen verschlechtert.

7.1.2.1 Diskussion

In der Literatur sind kutane sarkoidale Reaktionen auf Interferon in Monotherapie oder zusammen mit Ribavirin bei bestehender Hepatitis C-Infektion in mehreren Einzelfallberichten beschrieben³²⁻³⁵. Neben sarkoidaler Reaktion in Narben oder tätowierten Arealen finden sich mittlerweile auch zwei Berichte auf sarkoidale Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien³⁰. Descamps et al. beschreiben zwei Patientinnen mit chronischer Hepatitis C unter Interferon-alpha- und Ribavirin-Therapie³⁰. Im ersten Fall entwickelte die 48-jährige Patientin ein infiltratives Ödem in der Meso- und Nasolabialregion, wo etwa fünf Jahre zuvor ein nicht weiter identifizierbares nicht-resorbierbares Füllmaterial injiziert wurde. Histologisch wurden silikonähnliche Granulome festgestellt. Weiterhin entwickelten sich feste, palpable Knoten an den Beinen. Eine Steroidtherapie mit 1 mg/kg Prednisolon ergab initial gute Ergebnisse. Weiterhin beschreiben Descamps et al. eine 64-jährige Patientin mit Hyaluronsäureinjektion im März 2001. Nach Hepatitis C-Diagnose wurde im November 2002 eine Therapie mit Interferon und Ribavirin eingeleitet, woraufhin sich im März 2003 eine Schwellung mit Fremdkörperreaktion in den Injektionsarealen entwickelte. Nach Absetzen der Medikation verbesserten die sich Symptome. Nachdem Interferon und Ribavirin aufgrund einer Leberzirrhose wieder angesetzt wurden, flammten die Symptome wieder auf, wobei eine Probebiopsie eine kutane Sarkoidose und ein Thorax-CT Hinweise auf eine pulmonale Sarkoidose mit Lymphadenopathie ergaben. Eine Kortisontherapie mit Prednisolon (1 mg/kg) führte innerhalb von einem Jahr zur restlosen Abheilung der Läsionen.

Der oben beschriebene Patient aus dem IFS-Fallregister zeigt deutliche Parallelen zu den Fallberichten von Descamps, so dass aufgrund der typischen Klinik (Knotenbildung im Bereich des injizierten Füllmaterials und der Tätowierung) trotz fehlender Biopsie eine sarkoidale Fremdkörperreaktion auf Polymilchsäure getriggert durch die Interferontherapie am wahrscheinlichsten erscheint.

Die Ursachen für eine systemische oder begrenzte sarkoidale Reaktion bei Interferon-Therapie sind im Einzelnen bisher nicht geklärt. Interferon hat auf mehrere Teile des Immunsystems einen stimulierenden Einfluss. So gilt es als Förderer der Aktivität von natürlichen Killerzellen, Makrophagen, der Zytokinsynthese und der T-Helferzellaktivität³⁰.



Abbildung 11 IFS-Patient Nr. 141 mit plateauförmigen Verhärtungen in beiden Wangenarealen

7.2 Pressemitteilung

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

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

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

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

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

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

- Länger als vier Wochen anhaltende Verfärbung der Haut
- Abszessbildung
- Offene Wunden (Ulzerationen)
- Knotenbildung

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

Prof. Dr. med. B. Rzany
Campus Charité Mitte
Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
Division of Evidence Based Medicine in Dermatology
10117 Berlin

Berlin, im Januar 2006

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. GÄCD. Neue Statistik der Schönheitsoperationen - Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland e.V. präsentiert Zahlen von 2005 - Männer holen stark auf. Pressemitteilung der GÄCD 2006.
2. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M. [Complications after dermal fillers and their treatment]. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2006;38:354-69.
3. Naoum C, Dasiou-Plakida D. Dermal filler materials and botulin toxin. *International journal of dermatology* 2001;40:609-21.
4. Lemperle MDPDG, Morhenn MDVV, Charrier MDU. Human Histology and Persistence of Various Injectable Filler Substances for Soft Tissue Augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2004.
5. Homicz MR, Watson D. Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Facial Plast Surg* 2004;20:21-9.
6. Humble G, Mest D. Soft tissue augmentation using sculptra. *Facial Plast Surg* 2004;20:157-63.
7. Rotunda AM, Narins RS. Poly-L-lactic acid: a new dimension in soft tissue augmentation. *Dermatologic therapy* 2006;19:151-8.
8. Woerle B, Hanke CW, Sattler G. Poly-L-lactic acid: a temporary filler for soft tissue augmentation. *J Drugs Dermatol* 2004;3:385-9.
9. Burgess CM, Quiroga RM. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;52:233-9.
10. Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, et al. Polylactic acid implants (New-Fill)(R) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. *Aids* 2003;17:2471-7.
11. Wiest LG. History and use of fillers for treating wrinkles. *Der Hautarzt* 2007;58:224-31.
12. Rzany B HM, Lenzen C, Mett R, Rohde D, Rudolphi H, Sommer B. Anwendung von Polymilchsäure (New-Fill®) in der Ästhetischen Medizin: Ergebnisse des ersten deutschen Konsensustreffens an der Charité. *Ästhetische Dermatologie* 2004;3.
13. Cheonis N. New-Fill to treat facial wasting. *Beta* 2002;15:10-5.
14. Vleggaar D, Bauer U. Facial enhancement and the European experience with Sculptra (poly-l-lactic acid). *J Drugs Dermatol* 2004;3:542-7.
15. Surgery TASfAP. Cosmetic Surgery National Data Bank Statistics 2006. New York City; 2006.
16. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg* 2005;31:1616-25.
17. Vochelle D. The use of poly-L-lactic acid in the management of soft-tissue augmentation: a five-year experience. *Seminars in cutaneous medicine and surgery* 2004;23:223-6.
18. Mest DR, Humble G. Safety and efficacy of poly-L-lactic acid injections in persons with HIV-associated lipoatrophy: the US experience. *Dermatol Surg* 2006;32:1336-45.
19. Vleggaar D. Facial volumetric correction with injectable poly-L-lactic acid. *Dermatol Surg* 2005;31:1511-7; discussion 7-8.
20. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy D. Granuloma after all dermal fillers. In. San Diego, CA, USA, Paris, France, Frankfurt am Main, Germany, Regensburg, Germany; 2007.

21. Lombardi T, Samson J, Plantier F, Husson C, Kuffer R. Orofacial granulomas after injection of cosmetic fillers. Histopathologic and clinical study of 11 cases. *J Oral Pathol Med* 2004;33:115-20.
22. Zielke H, Wolber L, Wiest L, Rzany B. Risk profiles of different injectable fillers: results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study). *Dermatol Surg* 2008;34:326-35; discussion 35.
23. Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, et al. A randomized open-label study of immediate versus delayed poly-lactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. *HIV medicine* 2004;5:82-7.
24. Roßner F RnM, Kahl C, Rzany B. Klinisches Spektrum unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien: Fallberichte aus dem Berliner Register. *Kosmetische Medizin* 2006:4-8.
25. De Maio M RB. *Injectable Fillers in Aesthetic Medicine*. Heidelberg: Springer; 2006.
26. Duranti F, Salti G, Bovani B, Calandra M, Rosati ML. Injectable hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. A clinical and histological study. *Dermatol Surg* 1998;24:1317-25.
27. Vleggaar D. Poly-L-lactic acid: consultation on the injection techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20 Suppl 1:17-21.
28. Beljaards RC, de Roos KP, Bruins FG. NewFill for skin augmentation: a new filler or failure? *Dermatol Surg* 2005;31:772-6; discussion 6.
29. Lowe NJ. Dispelling the myth: appropriate use of poly-L-lactic acid and clinical considerations. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20 Suppl 1:2-6.
30. Descamps V, Landry J, Frances C, Marinho E, Ratziu V, Chosidow O. Facial Cosmetic Filler Injections as Possible Target for Systemic Sarcoidosis in Patients Treated with Interferon for Chronic Hepatitis C: Two Cases. *Dermatology* 2008;217:81-4.
31. Lemperle G, Rullan PP, Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:92S-107S.
32. Eberlein-Konig B, Hein R, Abeck D, Engst R, Ring J. Cutaneous sarcoid foreign body granulomas developing in sites of previous skin injury after systemic interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C. *Br J Dermatol* 1999;140:370-2.
33. Wendling J, Descamps V, Grossin M, et al. Sarcoidosis during combined interferon alfa and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2002;138:546-7.
34. Werchniak AE, Cheng SX, Dhar AD, Klaus SN. Sarcoidosis presenting as tattoo changes in a patient undergoing treatment with interferon-alpha and ribavirin. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:547-8.
35. Nawras A, Alsolaiman MM, Mehboob S, Bartholomew C, Maliakkal B. Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2002;47:1627-31.

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1 resorbierbare, temporäre injizierbare Füllmaterialien (Liste nicht vollständig).....	10
Tabelle 2 resorbierbare, semipermanente injizierbare Füllmaterialien	10
Tabelle 3 nichtresorbierbare, permanente injizierbare Füllmaterialien (Liste nicht vollständig)	11
Tabelle 4 Kombinationen aus resorbierbaren und nichtresorbierbaren injizierbaren Füllmaterialien	11
Tabelle 5 Ergebnisse des Jahresberichtes 2006 der ASAPS.....	14
Tabelle 6 Studienübersicht zur Untersuchung von Poly-L-Milchsäure als injizierbares Füllmaterial.	15
Tabelle 7 Einteilung der Fremdkörpergranulome nach Lombardi et al. (2004)	17
Tabelle 8 Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure: Fallserien	18
Tabelle 9 Unverträglichkeitsreaktionen auf Polymilchsäure: Fallberichte	19
Tabelle 10 Ergebnisse der Facharztanschriften.....	31
Tabelle 11 Aufnahmemodus.....	34
Tabelle 12 Fachrichtung der Behandler	34
Tabelle 13 Fachrichtung der Fallmelder.....	34
Tabelle 14 Vergleich Alter zwischen PLA und HA Patienten (ns).....	36
Tabelle 15 Geschlecht.....	36
Tabelle 16 Ort der Behandlung.....	36
Tabelle 17 Tabellarische Übersicht zu den Unverträglichkeitsreaktionen nach Arealen: Vergleich der PLA zur HA-Population	41
Tabelle 18 Tabellarische Übersicht zu den Unverträglichkeitsreaktionen nach Patienten: Vergleich der PLA- zur HA-Population.....	42
Tabelle 19 Abhängigkeitstest von Schweregraden der UW der PLA- und HA-Patienten.....	42
Tabelle 20 Latenzzeit zwischen letzter Behandlung und erster Unverträglichkeitsreaktion	42
Tabelle 21 Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen.....	43
Tabelle 22 Geschätzte Inzidenzen der Behandlungshäufigkeit	45
Tabelle 23 Raucherstatus.....	46
Tabelle 24 Schwangerschaftsstatus	47
Tabelle 25 Therapiearten.....	48
Tabelle 26 Outcome zum Interviewzeitpunkt	49

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 Ergebnisse des Facharztanschreibens 32

Abbildung 2 Graphische Darstellung der Anzahl der erfassten Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien (Stand August 2007)..... 33

Abbildung 3 Patientenbezogene Verteilung der Schweregrade auf die Unverträglichkeitsreaktionen (PLA)..... 37

Abbildung 4 Arealbezogene Verteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf die Intensitäten (PLA) 38

Abbildung 5 Arealbezogene Verteilung der Schweregrade auf die Unverträglichkeitsreaktionen (PLA)..... 39

Abbildung 6 Arealbezogene Verteilung der Unverträglichkeitsreaktionen auf die Intensitäten (HA)40

Abbildung 7 Arealbezogene Verteilung der Schweregrade auf die Unverträglichkeitsreaktionen (HA) 41

Abbildung 8 Anzahl der Behandlungen und Auftreten der ersten Unverträglichkeitsreaktion (PLA) 44

Abbildung 9 Auftreten der Unverträglichkeitsreaktionen bei der HA-Population 45

Abbildung 10 IFS-Patient Nr. 129 mit multipler Knoten- und Abszeßbildung am 16.08.2006 62

Abbildung 11 IFS-Patient Nr. 141 mit plateauförmigen Verhärtungen in beiden Wangenarealen 64

11 ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

Ich, Florian Roßner, erkläre an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Unerwünschte Wirkungen auf ein injiziertes Polymilchsäurepräparat: Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

12 DANKSAGUNG

Zur Erstellung dieser Dissertationsschrift bedanke ich mich für die vertrauensvolle Zusammenarbeit bei der erfolgreichen Fortführung des IFS-Registers bei Herrn Mathias Roßner.

Ein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc.M. (Leiter dEBM) für den großen persönlichen Einsatz und exzellenter Betreuung auf meinem Weg zur Dissertation.

Danken möchte ich auch Frau Dr. med. Christina Kahl (ehem. IFS-Projektleiterin) und Frau Vanessa Hartmann (IFS-Projektleiterin) für die begleitende Betreuung und konstruktive Kritik während meiner Arbeit.

Bedanken möchte ich mich beim gesamten Team der dEBM für die gute, atmosphärische Zusammenarbeit, insbesondere geht mein Dank hierbei an Herrn Ricardo Erdmann (Med. Dokumentar) für die maßgebliche Mitarbeit an der Neugestaltung und Betreuung des IFS-Registers und an Herrn Tobias Gottermeier (Fotomedienlaborant) für die gute Zusammenarbeit bei der Erstellung der Fotodokumentation für den IFS-Register.

Nicht zuletzt sollte Frau Dr. Luitgard Wiest besondere Erwähnung finden, die sich schon seit mehreren Jahren regelmäßig um die wertvolle Ergänzung des IFS-Registers bemüht und verdient gemacht hat.

13 LEBENS LAUF

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