

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

DISSERTATION

**Unterschiede von injizierbaren Füllermaterialien
hinsichtlich ihrer Risikofaktoren und unerwünschten Wirkungen**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jesse Christopher Ang
aus Surabaya, Indonesien

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	11
1.1	Einführung.....	11
1.1.1	Die Suche nach ewiger Jugend.....	11
1.1.2	Injizierbare Füllermaterialien.....	11
1.1.3	Unerwünschte Wirkungen von Füllermaterialien.....	12
1.2	Historischer Hintergrund	12
1.2.1	Erste Füllermaterialien	12
1.2.2	Paraffin.....	12
1.2.3	Silikon.....	13
1.2.4	Kollagen.....	14
1.2.5	Dermalive	15
1.3	Aktuell verwendete Füllermaterialien	16
1.3.1	Hyaluronsäure (HA)	16
1.3.2	Poly-L-Lactic-Säure (PLA)	16
1.3.3	Polyacrylamide (PA)	16
1.4	Dokumentation von unerwünschten Wirkungen.....	17
1.4.1	Andere deutsche Register	17
1.4.2	IFS-Fallregister	17
1.4.3	Forschungslücke.....	17
1.5	Forschungsaufgabe	18
1.5.1	Frage und Forschungshypothesen	18
1.5.2	Forschungsobjekt	18
2	KONZEPTION UND METHODEN.....	19
2.1	Forschungsdesign	19
2.1.1	Datenbank des IFS-Fallregisters	19
2.1.2	Operationalisierung: Füllermaterialgruppen	19
2.1.3	Operationalisierung: UaWs	21
2.1.4	Operationalisierung: Risikofaktoren.....	21
2.2	Durchführung.....	24
2.2.1	Rahmenbedingungen	24
2.2.2	Datenerhebung	24
2.2.3	Datenauswertung	24

3	ERGEBNISSE	25
3.1	Fallbeschreibung	25
3.1.1	Patienten	25
3.1.2	Füllermaterialien	25
3.1.3	Behandler.....	26
3.2	Untersuchung der UaWs	26
3.2.1	Schmerz	27
3.2.2	Rötung / Entzündung.....	27
3.2.3	Schwellung	27
3.2.4	Knoten/Verhärtung	28
3.2.5	Juckreiz	28
3.2.6	Verfärbung	28
3.2.7	Abszess	29
3.3	Untersuchung der Risikofaktoren.....	29
3.3.1	Allergie	29
3.3.2	Vitamine + Mineralstoffe.....	30
3.3.3	Chronische Hauterkrankungen	31
3.3.4	Blutverdünnende Medikamente.....	32
3.3.5	Autoimmunerkrankung.....	33
3.3.6	Krebserkrankungen.....	34
3.3.7	Rauchen	35
3.3.8	Sonstige Erkrankungen	36
4	DISKUSSION	38
4.1	Methoden.....	38
4.1.1	Datenerhebung	38
4.1.2	Datenauswertung	38
4.2	Unterschiede in unerwünschten Wirkungen.....	39
4.2.1	Hochsignifikante Unterschiede.....	39
4.2.2	Signifikante Unterschiede.....	39
4.2.3	Keine Signifikanzen.....	40
4.3	Verteilung von Risikofaktoren unter den verschiedenen Füllermaterialgruppen	40
4.3.1	Allergie	40
4.3.2	Vitamine	41
4.3.3	Chronische Hauterkrankungen	41
4.3.4	Blutverdünnende Medikamente.....	42
4.3.5	Autoimmunerkrankung.....	43

4.3.6	Krebserkrankung	43
4.3.7	Rauchen	43
4.3.8	Sonstige Erkrankung	44
5	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	45
5.1	Beantwortung der Forschungsfragen	45
5.2	Mögliche weitere Risikofaktoren.....	45
5.3	Mögliche Sicherheitsfaktoren.....	47
6	LITERATURVERZEICHNIS	48
7	ANHANG	55
7.1	Eidesstattliche Erklärung	55
7.2	Curriculum Vitae	56

Abkürzungsverzeichnis

Maßeinheiten

σ_x	Standardabweichung
\bar{x}	Arithmetisches Mittel
N_j	Absolute Zahl
f_j	Relative Häufigkeit

Institutionen

BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
dEBM	Division of Evidence Based Medicine
FDA	Food and Drug Administration (USA)

Sonstige

BTX	Botulinumtoxin
IFS	Injectable Filler Safety
HEMA	Hydroxyethylmethacrylat
EMA	Ethylmethacrylat
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
HNO	Hals-Nasen-Ohr
HA	Hyaluronsäure
NASHA	Nichtanimalische stabilisierte Hyaluronsäure
PA	Polyacrylamid
PLA	Poly-L-Milchsäure
UaW	Unerwünschte Wirkung
ASS	Acetylsalicylsäure
Ca	Karzinom
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
NSAR	nichtsteroidalen Antirheumatika
IFN	Interferon
CD	Cluster of Differentiation
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HAARD	High Active Anti Retroviral Drugs

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allergietypen	21
Tabelle 2: Risikofaktor-Gruppen mit Untergruppen	23
Tabelle 3: Alter der Patienten	25
Tabelle 4: Füllermaterialgruppen gesamt	25
Tabelle 5: Behandler	26
Tabelle 6: Art der UaWs	26
Tabelle 7. Varianz bei UaW Schmerz.....	27
Tabelle 8. Varianz bei UaW Rötung / Entzündung.....	27
Tabelle 9. Varianz bei UaW Schwellung	27
Tabelle 10. Varianz bei UaW Knoten/Verhärtung.....	28
Tabelle 11. Varianz bei UaW Juckreiz.....	28
Tabelle 12. Varianz bei UaW Verfärbung.....	28
Tabelle 13. Varianz bei UaW Abszessen	29
Tabelle 14. Allergien	29
Tabelle 15. Allergien nach Füllermaterialgruppen	30
Tabelle 16. Vitame (Mehrfachnennungen).....	30
Tabelle 17. Supplementeneinnahme nach Füllermaterialgruppen.....	31
Tabelle 18. Vitame (Patienten).....	31
Tabelle 19. Chronische Hauterkrankungen.....	31
Tabelle 20. Chronische Hauterkrankungen nach Füllermaterialgruppen	32
Tabelle 21. Blutverdünnende Medikamente	32
Tabelle 22. Blutverdünnende Medikamente nach Füllermaterialgruppen.....	33
Tabelle 23. Autoimmunerkrankung	34
Tabelle 24. Autoimmunerkrankung nach Füllermaterialgruppen.....	34
Tabelle 25. Krebserkrankungen	35
Tabelle 26. Rauchen	35
Tabelle 27. Rauchen nach Füllermaterialgruppen (unbekannt rausgenommen).....	35
Tabelle 28. Sonstige Erkrankungen (Mehrfachnennungen).....	36
Tabelle 29. Sonstige Erkrankungen nach Füllermaterialgruppen	36

Die Medizin ist die vornehmste aller Wissenschaften.

Hippocrates, 460 bis etwa 377 v. Chr.

Abstract

Obwohl injizierbare Füllermaterialien gemeinhin als sicher gelten, werden mit ihrer vermehrten Anwendung und den damit vermehrt auftretenden unerwünschten Wirkungen dieses UaWs und damit möglicherweise verbundenen Risikofaktoren zunehmend thematisiert. Aufgrund der Seltenheit dieser Reaktionen war es bisher schwer statistisch signifikante Aussagen zu diesen Reaktionen und möglichen Risikofaktoren zu machen. Das Berliner Register bietet erstmals hinreichend große Fallzahlen, um Signifikanzen zu untersuchen.

Es wurden 238 Patienten des IFS-Fallregisters hinsichtlich signifikanter Unterschiede der Risikofaktoren und UaWs in vier verschiedenen Füllermaterialgruppen (Hyaluronsäurepräparate, Dermalive (HEMA/EMA), Poly-L-Lactic-Säure und Polyacrylamidpräparate) statistisch analysiert. Dazu wurden univariate Datenanalysen und inferenzstatistische Untersuchungen mithilfe des Chi-Quadrat-Tests und ANOVA durchgeführt.

Die UaWs: Schmerz und Verfärbungen variieren hochsignifikant zwischen den verschiedenen Füllermaterialgruppen. Dabei tritt Schmerz als UaW bei Polyacrylamidpräparaten am häufigsten, hingegen bei Dermalive am seltensten auf. Zudem zeigen Polyacrylamidpräparate deutlich weniger Verfärbungen als andere Gruppen. Signifikante Zusammenhänge ergeben sich zwischen Füllermaterialgruppen und den UaWs Schwellungen, Knoten/Verhärtungen und Juckreiz. Die höchsten Ausprägungen für die UaWs Schwellungen und Knoten/Verhärtungen zeigen Poly-L-Lactic-Säure-Präparate, bei Juckreiz ist die Fallzahl nicht optimal für eine fundierte Aussage. Bezüglich der möglichen Risikofaktoren für UaWs auf injizierbare Füllermaterialien reichen die Daten noch nicht zur Ermittlung von Signifikanzen aus. Die Datenauswertung ergab jedoch deutliche Zusammenhänge zwischen einzelnen Füllermaterialgruppen und Risikofaktoren.

Die Daten der IFS-Studie erlauben die unerwünschten Reaktionen und ihre möglichen Risikofaktoren besser zu charakterisieren. Signifikante Unterschiede konnten zwischen Füllermaterialgruppen und der Art der UaWs festgestellt werden. Die von uns untersuchten Risikofaktoren scheinen zudem mit einzelnen Füllermaterialgruppen in Zusammenhang zu stehen.

Differences of injectable filler materials in terms of their risk factors and adverse reactions

Although injectable filler materials are generally considered to be safe, the risk factors are increasingly discussed, due to its expanding application and increased incidence of adverse effects. Because of the rarity of these reactions, it was difficult to make statistically significant statements for these reactions and possible risk factors. Now the Berlin register offers sufficiently large sample sizes to investigate statistical significance.

238 patients in the IFS case register were statistically analyzed for significant differences in risk factors and adverse reaction in four different filler material groups (hyaluronic acid products, Dermalive (HEMA / EMA), poly-L-lactic acid and Polyacrylamid products). Therefore univariate data analysis and statistical inference investigations were performed using the Chi-square test and ANOVA.

The adverse reaction 'pain' and 'discoloration' vary significantly between the different filler material groups. 'Pain' occurs most frequently as adverse reaction caused by Polyacrylamid products, on the contrary Dermalive causes the least 'pain'. In addition, Polyacrylamid products show significantly less 'discoloration' than other groups. Significant associations exist between the filler material groups and the adverse reactions 'swelling', 'nodulation'/'induration' and 'itching'. The highest occurrences for the adverse reaction: 'swelling' and 'nodulation'/'induration' is in poly-L-Lactic acid products. For 'itching' the number of cases is not sufficient for a significant statement. The collected data are not yet sufficient to determine significancies regarding the possible risk factors for adverse reaction on injectable filler materials. However, the data analysis revealed a trend of correlation between individual-filler material groups and risk factors.

A better characterization of the adverse reactions and risk factors is permitted by the data of the IFS study. Significant differences were found between filler material groups and the nature of adverse reactions. The examined risk factors in the study seem to be associated with various filler material groups.

Keywords: Injectible filler – dermal filler – adverse reaction – risk factors – side effects

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

1.1.1 Die Suche nach ewiger Jugend

Schon in der Antike wurde nach den Quellen ewiger Jugend gesucht, wie es beispielsweise in Herodotus² oder im Alexanderroman geschildert wird. Diese Gedanken fanden sowohl im Orient, hier besonders in der syrischen Literatur, wie auch im Okzident Verbreitung.³ So ist Kleopatra bis heute bekannt für ihre Milchbäder; ihr Buch über Schönheit ist allerdings verschollen.⁴ Das Streben nach der ewigen Jugend wird im Mittelalter von der byzantinischen Kaiserin Zoe Porphyrogenita (978-1050) verkörpert. Historische Quellen überliefern übereinstimmend, dass ihre Hauptbeschäftigung die Herstellung von kosmetischen Essenzen, Medikamenten und Parfüms war, um ihre Schönheit zu erhalten.⁵ In der Renaissance wird Schönheit und ihre Erhaltung intensiv in der Kunst thematisiert. Ein Beispiel dafür ist das Gemälde „Der Jungbrunnen“ von Lucas Cranach dem Älteren.⁶

Seit dem letzten Jahrhundert sind neben Kosmetikprodukten minimal invasive Behandlungen auf den Markt gekommen, die dem Hautalterungsprozess entgegenwirken und damit die Schönheit erhalten sollen. Zu ihnen zählen Botulinumtoxin (BTX), Peelings, Laserbehandlungen oder auch Füllermaterialien.

1.1.2 Injizierbare Füllermaterialien

Besonders injizierbare Füllermaterialien erfreuen sich zunehmender Beliebtheit. Sie finden Einsatz bei der Behandlung von Falten und Narben wie auch zum Ausgleich von Asymmetrien und zur Volumensubstitution z.B. bei HIV-Patienten, die im Rahmen ihrer HAARD-Therapie unter einer Lipodystrophie mit Bildung von Hohlwangen im Gesichtsbereich leiden. Beliebt sind Füllermaterialien, weil sie minimal invasiv sind, sofort sichtbare Resultate bedingen, praktisch keine Rekonvaleszenzzeiten aufweisen und damit zu einer hohen Patientenzufriedenheit führen. Injizierbare Füllermaterialien, genannt auch Filler, Dermal Filler, Injectable Filler, Aesthetic Filler, Soft Tissue Augmentation oder Soft Tissue Filler sind Medizinprodukte. Sie können anhand ihres Ursprungs in biologisch abbaubare und nicht biologisch abbaubare Füllermaterialien unterteilt werden. Biologisch abbaubare, auch temporäre bzw. reversible Füllermaterialien genannt, haben eine begrenzte Wirkdauer und werden innerhalb von Monaten bis wenigen Jahren abgebaut. Sie können humanen Ursprungs sein, so genannte Homografts, oder können bakterielle oder tieri-

sche Herkunft haben, auch Xenografts genannt (Donator und Akzeptor sind von verschiedenen Arten). Ferner werden davon synthetische Materialien unterschieden.⁷ Die nicht biologisch abbaubaren permanenten Füllermaterialien haben per definitionem eine langfristige Wirkdauer.⁸

1.1.3 Unerwünschte Wirkungen von Füllermaterialien

Füllermaterialien sind Medizinprodukte.⁹ Sie gelten gemeinhin als sicher, denn nur wenige Fälle von UaWs sind bekannt. Kommt es zu Komplikationen, werden diese vielfach mit schlechter Patienten- oder Arealselektion bzw. Injektionstechnik erklärt.¹⁰ So gibt es selbst auf den Beipackzetteln der Produkte wenig Hinweise auf deren UaWs.¹¹ Doch mit der Zunahme der Verwendung von injizierbaren Füllermaterialien treten nunmehr auch die unerwünschten Wirkungen in den Fokus. Nach Sclafani und Fagien sind diese UaWs nach sofortigen (0-2 Tag), frühen (3-14 Tag) und späten (>14 Tag) Reaktion zu kategorisieren.¹⁰

1.2 Historischer Hintergrund

1.2.1 Erste Füllermaterialien

Den Anfang der Geschichte der Füllermaterialien bilden nicht diese Materialien im eigentlichen Sinne, sondern autogenes Fettgewebe aus dem Oberarm, das erstmals 1893 von Neuber bei einem Patienten transplantiert wurde, um seine Gesichtspartien zu füllen.^{12,13,14}

1.2.2 Paraffin

Entdeckt wurde Paraffin von Ludovic von Reichenbach (1788-1869), einem deutschen Chemiker.¹⁵ Als Füllermaterial in Form von Vaseline (einem Schweröl-Paraffin-Gemisch) wurde es erstmals 1899 vom österreichischen Chirurgen Robert Gersuny verwendet, um den Hodensack eines jungen Mannes aufzufüllen, der in Folge einer tuberkulösen Epididymitis reseziert worden war.^{12,13,16} Vaseline erschien als ideales Füllermaterial für multiple Anwendungsfelder, da sein Schmelzpunkt bei 40°C liegt, im viskosen Zustand nahezu keine Irritationen auslöst und beim Abkühlen leicht formbar ist. Da die reguläre Körpertemperatur unterhalb des Schmelzpunktes liegt, wurde davon ausgegangen, dass es sich als Festkörper im Körper halten ließe – dabei blieben aber hohes Fieber oder Sonneneinstrahlung unberücksichtigt, die das Produkt verflüssigten

und fragmentierten.¹⁵ Deshalb verwendete Eckstein anstelle von Vaseline reines Paraffin mit einem Schmelzpunkt von 65°.¹⁵

Die Paraffininjektion brachte allerdings auch technische Probleme mit sich, zumal eine Sterilisation schwierig war. Eine Lokalanästhesie mit Kokain verursachte unerwünschte Schwellungen und wurde nur im Falle einer zu schmerzhaften Injektion im Pharynxbereich angewandt. Das Produkt im Schmelzpunkt zu spritzen führte mitunter zu Verbrennungen. Damit Paraffin bis zur Verhärtung an der Injektionsstelle lokalisiert blieb, wurden für das Erhitzen und die Injektion spezielle Instrumente entwickelt. Die UaWs dieses ersten Füllermaterials waren zahlreich: toxische Reaktionen, Entzündungsreaktionen bei übermäßiger Injektion, Infektion und Gewebnekrosen, Unter- bzw. Überkorrekturen, Infiltration benachbarter Strukturen, Rötung oder Hyperästhesie der Injektionsstelle, aber auch progressive Diffusion der injizierten Masse, Reaktionen der Bindehaut, Vergilbung und Verdickung der Haut sowie Geschwüre konnten auftreten.^{17,18} Nachdem Heidingsfeld 1906 auf dem 9. Kongress der DDG in Bern über Paraffinome, d.h. verzögerte chronische Inflammationen¹⁹ (siehe Abbildung 1) berichtet hatte, erlosch zunehmend das Interesse an Paraffin zur Weichteilaugmentation in der westlichen Welt.²⁰ Nach dem Ersten Weltkrieg – bis hinein in die 1950er Jahre – wurden Paraffininjektionen nur noch im Nahen Osten vorgenommen.¹⁹



Abbildung 1: Paraffinoma. Quelle: unbekannt

Wegen seiner Risiken und UaWs spielt Paraffin heute keine Rolle mehr als Füllermaterial. Allerdings sind immer noch die UaWs der Paraffininjektion zu beobachten, dieses Füllermaterial eine Latenzzeit von mehreren Jahrzehnten haben kann.¹⁷

1.2.3 Silikon

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts experimentierte der britische Chemiker Kipping mit Silicium-Kohlenstoffverbindungen. Doch obwohl ihm das Material wissenschaftlich interessant erschien, sah er keine Anwendungsfelder.^{21,22}

Im Zweiten Weltkrieg wurde Silikon als Isolierflüssigkeit, genannt Dow Corning 200 Fluid, von den USA für militärische Zwecke verwendet. Große Mengen davon wurden allerdings aus einem japanischen Hafen zur kosmetischen Behandlung gestohlen – japanische Prostituierte sollten

mithilfe dieses Füllermaterials ein westlicheres Aussehen bekommen, um für amerikanische Soldaten attraktiver zu sein.^{23,24 25} Aufgrund dieser Ereignisse wurde zum einen das Füllermaterial vom Hersteller selbst zum Dow Corning 360 Fluid speziell für medizinische Zwecke weiterentwickelt und von der Food and Drug Administration (FDA) 1965 unter Dow Corning MDX4-4011 als Füllermaterial anerkannt.²³ Zum zweiten entwickelte der japanische Arzt Sakurai die Sakurai-Formel, ein Pflanzenöl-Silikon-Gemisch auf Basis des Dow Corning 200 Fluid, die die Migration des Silikons verringern sollte. Letztere führte allerdings zu starken UaWs wie Granulomen, Pneumonien und Knötchen²⁶ (siehe Abbildung 2), da es verunreinigt und nicht für medizinische Zwecke geeignet war.^{27,23 25}

Die ersten Silikonoma wurden 1966 medizinisch dokumentiert, die größtenteils auf verunreinigtes Material und seine Migration zurückgeführt wurden.²⁷ Daneben gab es weder Standardisierungen noch Leitlinien für Mengenangaben oder Empfehlungen für Injektionsintervalle, was die angemessene Handhabung des Produktes erschwerte, sodass Silikonbehandlungen im Laufe der Zeit als problematisch eingestuft wurden.²⁶

Heutzutage wird Silikon nur noch off-label benutzt. Das medizinische Silikon 1000 oder Adato Sil Ol 5000 wird als retinale Tamponade in der vitreoretinalen Chirurgie verwendet.²⁶ Die Silikonpartikel haben eine irreguläre Oberfläche und können nicht von Makrophagen phagozytiert werden, was Granulome und lokale Fibrosen verursacht.^{22,8} Aufgrund dieses erwarteten Effekts entwickelte Norman Orentrich die Mikrodroplet-Technik, indem tröpfchenweise Silikon injiziert wird. Nach ungefähr einem Monat kapselt eine Fibroblasten- und Kollagenschicht die Mikrodroplets ein. Nach drei bis sechs Monaten werden Riesenzellen und Makrophagen eingekapselt, um die Kollagenablagerung anzuregen. Nach neun Monaten hat sich Bindegewebe um die Implantationsstelle gebildet.^{21,8,26}

1.2.4 Kollagen

Die ersten kollagenen Füllermaterialien sind Xenografts bovinem Ursprungs: 1958 gewannen Gross und Kirk ein festes Gel aus frischer Kalbshaut durch Kollagenerhitzung.^{28,12} 1977 wurden die ersten erfolgreichen dermalen Implantationen bei Ratten mit humanem, Kaninchen- und Rattenkollagen durchgeführt. Die ersten Injektionen von bovinem Kollagen wurden kurz danach zur Korrektur von Aknenarben, subkutanen Atrophien und Faltenbildung bei 28 Patienten durchgeführt.^{28,12,29} 1981 wurde injizierbares Bovinkollagen unter dem Handelsnamen Zyderm (Kollagen

Corporation, Santa Barbara, CA) als erste Gewebeaugmentation von der FDA für die medizinische Anwendung zugelassen, da nur wenige UaWs dokumentiert worden waren.^{28,12} Bovinkollagene Füllermaterialien galten seitdem beinahe zwei Jahrzehnte lang als Goldstandard für Füllermaterialien in den USA.^{14,12} 1983 wurden Zyderm II von der FDA zugelassen, 1985 Zyplast.²⁸ Melvin Elson entwickelte einen doppelten Hauttest, um sowohl den Schweregrad als auch die Häufigkeit von UaWs des Bovinkollagens zu verringern.¹² Um auf diese komplexen Hauttests zu verzichten und das Antigenitätsrisiko zu reduzieren wurden zunehmend humankollagene Füllermaterialien entwickelt. 2003 genehmigte die FDA CosmoDerm I, CosmoDerm II, and CosmoPlast.²⁸

Kollagen war und ist aufgrund der möglichen immunologischen Reaktionen, des obligatorischen Hauttests für Bovinkollagen und seiner temporären Wirkdauer nur eingeschränkt einsetzbar. Mit der Entwicklung neuerer Füllermaterialien, hier vor allem der Hyaluronsäurepräparate, die langlebiger sind und keine Hauttests brauchen, nahm das Interesse an Kollagen ab.³⁰ Auf dem Europäischen und US-Markt sind keine Kollagenprodukte mehr erhältlich.



Abbildung 2: UaWs nach Injektion von Silikon und Öl. Quelle: Photographs by Saigo-Sinopix/Rex Features

1.2.5 Dermalive

Dermalive kam 1998 in Frankreich auf den Markt, wurde aber schon nach wenigen Monaten europaweit vertrieben.³¹ Es ist ein Methylmetacrylat mit Hyaluronsäure-Gemisch, das zur Korrektur von natürlichen oder erworbenen Volumendefekten sowie zur Faltenbehandlung eingesetzt wird.³² Ein Hauttest ist nicht notwendig. Als Ursachen für UaWs werden hauptsächlich kontraindizierte Areale angegeben wie oberflächliche Dermis, Lippenrot, periorbitale Areale, quere Stirnfalten, vertikale periorale Falten oder Areale, in denen ein anderes Füllermaterial bereits Anwendung fand.³² Dermalive wurde 2010 wieder vom Markt genommen.³²

1.3 Aktuell verwendete Füllermaterialien

1.3.1 Hyaluronsäure (HA)

1934 entdeckten die Wissenschaftler Meyer und Palmer Hyaluronsäure, als sie Substanzen aus einem Kuhauge isolierten. Der Name leitet sich von ‚hyalos‘ (griechisch Glas) und dem in der Substanz enthaltenen Uron-Zucker ab.³³ 2003 kam das erste Hyaluronsäure-Füllermaterial mit FDA Zulassung für ästhetische Zwecke auf den Markt und verdrängte schnell kollagene Füllermaterialien aufgrund seiner Vorteile.^{7,19} Hyaluronsäure hat sowohl geringere Produktionskosten als Kollagen als auch eine längere Wirkdauer, wenn es vernetzt angewendet wird.⁸ Die Wahrscheinlichkeit einer immunologischen Reaktion gilt als sehr niedrig, weshalb ein Hauttest nicht durchgeführt werden braucht.^{34,24} Verschiedenste Varianten dieses Füllermaterials bekamen bisher die FDA-Zulassung.¹⁹ Allerdings ist die verbleibende Konzentration von Vernetzungsmolekülen ein Risikofaktor.²⁴ Ein weiterer Risikofaktor ist die Hypersensitivität auf aviäre Füllermaterialien wie Hylaform, das aus Hühnerkamm³⁰ gewonnen wird und daher ein höheres Risiko als die NASHA (non-animal, stabilized, hyaluronic acid) haben.¹⁹ Die häufigsten UaWs sind Rötungen, Schwellungen, Schmerzen und Blutergüsse, die in der Regel aber nur wenige Tage anhalten.³⁵

1.3.2 Poly-L-Lactic-Säure (PLA)

Polymilchsäure (PLA) wurde erstmalig 1954 als Polymer aus Milchsäuremonomeren von französischen Chemikern synthetisch hergestellt und bereits in den 1960er Jahren in der Medizin eingesetzt.³⁶ 1999 wurde das PLA-Produkt NewFill für Narben und Falten in Europa zugelassen.³⁷ 2004 gab die FDA PLA unter dem Namen Sculptra zur Behandlung der Gesichtslipoatrophie bei HIV frei.^{36,38} Es wurden allerdings bald schon unmittelbar nach der Injektion sowie verzögert auftretende teils nicht sicht- aber tastbare subkutane Knötchen und Granulome dokumentiert.³⁹ Letztere sind seit einer höheren Verdünnung von PLA deutlich seltener aufgetreten.⁴⁰

1.3.3 Polyacrylamide (PA)

Ende der 1980er Jahre wurden Polyacrylamid-Gele wie Royamid als Füllermaterial von Kebuladze und Kollegen in der Sowjetunion erstmalig eingesetzt.⁴¹ 1999 wurde Polyacrylamid in der Europäischen Union zugelassen.⁴¹ Allerdings betrug die Häufigkeit der UaWs laut einer Studie 20,7% (52 von 228 behandelten Patienten), wovon die meisten eine temporäre Folge der Injekti-

on waren und nur 1% verzögert auftraten.⁴² In anderen Berichten wird eine höhere Auftretenshäufigkeit tastbarer Verhärtungen angegeben.⁴³

1.4 Dokumentation von unerwünschten Wirkungen

1.4.1 Andere deutsche Register

Neben dem IFS-Fallregister führt zur Zeit Ziah Taufig, Plastischer Chirurg in Köln nach eigenen Angaben ein Register, über dessen Inhalt er Vorträge hält, jedoch keine Daten publiziert. Lediglich bei einer Botox-Studie ist er als Co-Autor erwähnt.⁴⁴

Ein weiteres Register führt Christoph Lenzen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurg in Bonn. Auch er hat keine Veröffentlichungen zu seinem Register, aber zu anderen Studien in den 1980er und 90er Jahren.

1.4.2 IFS-Fallregister

Das Berliner Injectable-Filler-Safety-Study-Fallregister ist eine deskriptive epidemiologische Studie, die seit 2003 Patienten mit verzögerten UaWs nach Füllermaterialinjektion erfasst. Ziel der IFS-Studie ist die Dokumentation von UaWs auf injizierbare Füllermaterialien sowie die Ermittlung von spezifischen Sicherheits- und Risikoprofilen.⁹ Die Datenbank umfasst derzeit 238 Patienten.

1.4.3 Forschungslücke

Bisher erfolgten innerhalb des IFS-Registers Veröffentlichungen zu UaWs bei resorbierbaren⁹ und nicht-resorbierbaren¹¹ Füllermaterialien und zu einzelnen Substanzen wie PLA⁴⁵, Dermalive³², Hyaluronsäure⁴⁶ und PA⁴⁷. Als mögliche wiederholt genannte Risikofaktoren wurden Allergien, Vorerkrankungen, Rauchen, Medikamenteneinnahme, Lokalisation, Injektionstechnik sowie Kombinations- und Mehrfachinjektionen genannt. Gemeinsam ist den Arbeiten allerdings die kleine Fallzahl zwischen 16 und 45 Patienten, die bisher keine ausführlicheren statistischen Auswertungen erlaubte. Mittlerweile liegt mit 238 Patienten eine hinreichend große Datenbank

vor, die innerhalb dieser Arbeit inferenzstatistisch nach (1) der Art der UaWs und (2) möglichen Risikofaktoren im Hinblick auf verschiedene Füllermaterialien ausgewertet werden kann.

1.5 Forschungsaufgabe

1.5.1 Frage und Forschungshypothesen

Die sich aus den bisherigen Ausführungen ergebenden Forschungsfragen lauten also wie folgt:

1. Welche Unterschiede und Gemeinsamkeiten weisen Füllermaterialien hinsichtlich ihrer UaWs auf?
2. Inwiefern unterscheiden sich die Hinweise auf Risikofaktoren bei verschiedenen Füllermaterialien?

Forschungshypothesen können daher folgendermaßen aufgestellt werden:

- H_1 : Es können Zusammenhänge zwischen Füllermaterialien und spezifischen UaWs ausgemacht werden
- H_0 : Es können keine Zusammenhänge zwischen Füllermaterialien und spezifischen UaWs ausgemacht werden

- H_2 : Es können Zusammenhänge zwischen Füllermaterialien und möglichen Risikofaktoren ausgemacht werden
- H_0 : Es können keine Zusammenhänge zwischen Füllermaterialien und möglichen Risikofaktoren ausgemacht werden

1.5.2 Forschungsobjekt

Diese Studie schließt sämtliche im IFS-Fallregister dokumentierte Fälle ein; zum Zeitpunkt der Auswertung sind es 238 Patienten (Stand Mai 2013). Dabei werden mögliche bisher in der Literatur erwähnte Risikofaktoren dermalen Füllermaterialien, die zu kutanen UaWs führen können, berücksichtigt. Eine deskriptive und eine inferenzstatistische Analyse sollen Hinweise auf Gemeinsamkeiten und Unterschiede der UaWs bezüglich der jeweiligen Füllermaterialgruppen geben sowie deren Risikofaktoren ermitteln.

2 KONZEPTION UND METHODEN

2.1 Forschungsdesign

2.1.1 Datenbank des IFS-Fallregisters

Das IFS-Fallregister bestand anfangs aus zwei Teilen. Der erste war als populationsbezogene epidemiologische Fallstudie angelegt, für die UaWs injizierbarer Füllermaterialien im Berliner Raum dokumentiert wurden. Ein zweiter, nicht populationsbezogener Teil, umfasste auch Nicht-Berliner Patienten vor allem auch aus einer dermatologischen Praxis in München. Aufgrund fehlender Angaben zur Risikopopulation und der kleinen Fallzahl konnten aber keine populationsbezogenen Aussagen gemacht werden, sodass später Patienten aus beiden Teilen zusammengelegt und zusammen ausgewertet wurden wurden.⁴⁸

Einschlusskriterien für das IFS-Register sind verzögerte UaWs, die in einem eindeutigen Zusammenhang mit einer spezifischen Füllermaterialbehandlung stehen. Zu den UaWs zählen länger als zwei Wochen persistierende Farbveränderungen, Hyperpigmentierungen oder andere Verfärbungen, Erytheme, Schwellungen, Schmerzen, Juckreiz sowie länger als drei Wochen persistierende entzündliche und nicht entzündliche Verhärtungen bzw. Knötchenbildungen, Ulzerationen, Abszessbildungen oder lokale Nekrosen. Kombinationspatienten, d.h. Patienten, die innerhalb eines Areals mit mehreren injizierbaren Füllermaterialien behandelt wurden, werden nicht berücksichtigt, wenn die UaWs nicht eindeutig auf ein spezifisches Füllermaterial zurückgeführt werden können.⁴⁹

2.1.2 Operationalisierung: Füllermaterialgruppen

Da die in der Datenbank erfassten Präparate sehr unterschiedliche Zusammensetzungen haben und ähnliche Inhaltsstoffe unter verschiedensten Handelsnamen vertrieben werden, erscheint es sinnvoll, Füllermaterialgruppen anhand ähnlicher Zusammensetzungen zu bilden, die jeweils eine ausreichend große Fallzahl für die Untersuchung auf Signifikanzen umfassen.

Füllermaterial-Gruppe 1: Hyaluronsäure (HA)

Bei diesem temporären Füllermaterial handelt es sich um lineare Polysaccharide in der Dermis aller Säugetierarten. Sie hat wasserbindende Eigenschaft, die die Hydrierung der Haut begünstigt und den Hautturgor verbessert.¹² Als Füllermaterial wird sie quervernetzt,

um ihren Abbau hinauszuzögern, ihre Wirkung lässt aber nach ca. einem Jahr nach.²⁴ Zu den Handelsnamen der Hyaluronsäure-Füller zählen u.a. Alayna, Belotero, Belotero intense, Dermyal, Hylaform, Hyaluronsäure (o.n.A.), Juvederm, Matridix, Matridur, Puragen, Restylane, Restylane Perlane, Reviderm, Varioderm und Glytone.

Füllermaterial-Gruppe 2: Poly-L-Lactic-Säure (PLA)

Charakteristisch für dieses semipermanente Füllermaterial ist sein biokompatibles, abbaubares, synthetisches Polymer aus der Gruppe der α -Hydroxy-Säuren. Es besteht aus PLA-Mikrosphären (1–63 μm), Karboxymethylzellulose-Karbonat, Mannitol und sterilem Wasser zur Injektion.^{13,36} Unter diese Gruppe fallen NewFill bzw. Sculptra – dasselbe Produkt, das unter zunächst unter NewFill später und Sculptra vertrieben wird.

Füllermaterial-Gruppe 3: Dermalive (Methacrylat und Hyaluronsäure-Gemisch)

Dermalive ist ein permanentes Füllermaterial mit resorbierbaren und nicht-resorbierbaren Anteilen. Die darin enthaltene Hyaluronsäure wird mit Acrylhydrogel, Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) und Ethylmethacrylat (EMA) zu gleichen Teilen angereichert. Die Partikel sind 45 bis 65 μm groß.^{12,32} Diese Füllermaterial-Gruppe besteht nur aus einem einzigen Handelspräparat.

Füllermaterial-Gruppe 4: Polyacrylamide (PA)

PA besteht zu 97,5% aus Wasser und 2,5% aus vernetztem Polyacrylamid, das durch Quervernetzung von Acrylamid- und N,N-Methylenbisacrylamid-Monomeren gewonnen und wird zu den permanenten Füllermaterialien zählt.⁵⁰ Diese Gruppe schließt die Handelspräparate Aquamid, Evolution, Outline und Polyacrylamid ein.

Füllermaterial-Gruppe 5: Sonstige

Hierunter zählen alle weiteren Füllermaterialien, die keiner der vier Gruppen zugeordnet werden können. Füllermaterialien dieser Gruppe werden nicht weiter in die Untersuchung einbezogen, da die Fallzahl der verschiedenen hierunter subsumierten Inhaltsstoffe jeweils zu klein wäre, um statistisch sinnvolle Auswertungen durchzuführen.

2.1.3 Operationalisierung: UaWs

Die in der IFS-Studie erfassten verzögert aufgetretenen UaWs sind Schmerz (zu unterscheiden vom Injektionsschmerz), Rötung/Entzündung, Schwellung, Knoten/Verhärtung, Juckreiz, Verfärbung, Abszess und Andere, wobei in der Kategorie „Andere“ sonstige UaWs erfasst sind, die handschriftlich eingetragen werden konnten. Quantifiziert werden die Merkmale nach der Intensität leicht, mittel und schwer.

2.1.4 Operationalisierung: Risikofaktoren

Die Bestimmung der Risikofaktoren erfolgt auf Grundlage der in der IFS-Studie aufgenommenen qualitativen Merkmale. Dabei werden zusätzlich Untergruppen gebildet, die – wo es die Fallzahl erlaubt – einzeln ausgewertet werden.

Risikofaktor-Gruppe 1: Allergie

Eine Allergie ist definiert als übermäßige Immunreaktion gegenüber Umweltstoffen. Allergische Reaktionen werden durch Mechanismen der angeborenen (unspezifischen) und adaptiven (spezifischen) Immunität vermittelt.⁵¹ Nach der Klassifikation von Coombs & Gell lassen sich vier Typen pathophysiologischer Mechanismen unterscheiden.⁵² Die Typen 1 bis 3 sind eine Antikörper-vermittelte, der Typ 4 eine T-Zell-vermittelte Reaktion. In dieser Arbeit werden der Typ 1 und der Typ 4 berücksichtigt. Typ 1 ist die anaphylaktische Reaktion, eine Sofortreaktion nach Antigenkontakt durch IgE-Antikörper auf Mastzellen und basophilen Granulozyten, Typ 4 die T-Zell-vermittelte verzögerte Reaktion nach 12 bis 72 Stunden. Typ 2 und 3 (zytotoxische Reaktion und Immunkomplexreaktion) werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt, da es klinisch praktisch unmöglich ist, diese zu differenzieren. Diese Typen werden unter der Gruppe 5 (Autoimmunerkrankungen) zusammengefasst.

Tabelle 1: Allergietypen

Typ 1	Typ2	Typ 3	Typ 4
Überempfindlichkeit vom Soforttyp	Zytotoxische Reaktion	Immunkomplex-medierte Reaktion	Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ
	(erfasst unter Gruppe 5)		

Risikofaktor-Gruppe 2: Vitamine und Mineralstoffe

Die in der IFS-Studie am häufigsten erfassten Vitamine und Mineralstoffe sind Vitamin A, B, C und E sowie Magnesium, Calcium und Zink. Darüber hinaus sind selten auch Ginseng oder andere Mineralstoffe wie Eisen und Selen dokumentiert, die in der Untergruppe „Sonstige“ zusammengefasst werden. Mehrfachnennungen sind möglich, uneindeutige Nennungen („Brausetabletten“) ausgeschlossen.

Risikofaktor-Gruppe 3: Chronische Hauterkrankungen

Zu den in der IFS-Studie erfassten chronischen Hauterkrankungen zählen übermäßige Narbenbildung, Akne, Psoriasis und die atopische Dermatitis (hier zusammengefasst mit dem atopischen Ekzem). Dokumentiert wurden zudem Rosazea, Vitiligo, Urtikaria, Hand- und Fußekzem und das seborrhoische Ekzem, die aber aufgrund der geringen Fallzahl nicht einzeln, sondern nur in der Untergruppe „Sonstige“ einbezogen werden können.

Risikofaktor-Gruppe 4: Blutverdünnende Medikamente

Zur letzten Gruppe wird die ständige Einnahme von ASS oder Ibuprophen gezählt, um Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Einnahme erfolgte DABEI sowohl zum Zeitpunkt der Behandlung als auch beim Auftreten der UaWs. Unter „Sonstige“ fallen Macumar, Clopidogrel, Excedrin und „unbekannt“.

Risikofaktor-Gruppe 5: Autoimmunerkrankung

Die in der IFS-Studie erfassten Autoimmunerkrankungen beziehen sich auf entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, kollagene Colitis), Schilddrüsenerkrankungen (Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Basedow, Hyper- und Hypothyreose) und Arthritiden (reaktive Polyarthritis, rheumatische Arthritis, unsp. Arthritis). Aufgrund der sehr geringen Fallzahl wurden andere Autoimmunerkrankungen (z.B. multiple Sklerose, Lichen Sclerosus) unter „Sonstige“ subsumiert.

Risikofaktor-Gruppe 6: Krebserkrankung

Die Untergruppen dieser sechsten Risikofaktor-Gruppe sind das Zervixkarzinom, Brustkrebs und das Ovarialkarzinom. Unter „Sonstige“ sind Basaliom, Akustikusneurinom, Schilddrüsenkarzinom und „unbekannt“ zusammen genommen.

Risikofaktor-Gruppe 7: Rauchen

Diese Gruppe wurde nach der gängigen Unterteilung entsprechend der WHO in leichte (0-9 Zigaretten täglich), moderate (10-19 Zigaretten täglich) und starke Raucher (20 und mehr Zigaretten täglich) unterteilt⁵³, sowie in ehemalige Raucher, Nichtraucher und „unbekannt“.

Risikofaktor-Gruppe 8: Sonstige Erkrankung

In der IFS-Studie wurden zudem sonstige Erkrankungen erfasst, die aufgrund der Fallzahl und der Tatsache, dass es in der Literatur Hinweise auf deren Risikoeigenschaften gibt, wie folgt gebündelt werden: Hyperlipidämie, Hypertonie, HSV, Eisenmangelanämie, Hepatitis A,B, oder C und HIV. Sonstige Erkrankungen, die nicht den o.a. Gruppen zugeordnet werden konnten wie z.B. Grippe, Migräne oder Depressionen bleiben in der weiteren Besprechung unberücksichtigt.

Tabelle 2: Risikofaktor-Gruppen mit Untergruppen

Risikofaktor-Gruppe	Untergruppen
1. Allergie	Typ 1, Typ 4, Typ 1 + 4, Allergie undefiniert
2. Vitamine und Mineralstoffe	Vitamin A, Vitamin B, Vitamin C, Vitamin E, Multivitamin, Magnesium, Calcium, Zink, Sonstige
3. Chronische Hauterkrankungen	Übermäßige Narbenbildung, Akne, Psoriasis, atopische Dermatitis, Sonstige
4. Blutverdünnende Medikamente	ASS, Ibuprophen, ASS + Ibuprophen, Sonstige
5. Autoimmunerkrankung	entzündliche Darmerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Arthritiden, Sonstige
6. Krebserkrankung	Zervix-Ca, Mamma-Ca, Ovarial-Ca, Sonstige
7. Rauchen	leichte Raucher, moderate Raucher, starke Raucher, ehemalige Raucher, Unbekannt
8. Sonstige Erkrankung	Hyperlipidämie, Hypertonie, HSV, Eisenmangelanämie, Hepatitis A, B oder C, HIV

2.2 Durchführung

2.2.1 Rahmenbedingungen

Die Durchführung der IFS-Studie wurde von der Ethik-Kommission der Charité Campus Mitte am 23.06.2003 genehmigt und hat seit 01.04.2003 238 Patienten erfasst.^{48,49} Die initiale Kontaktaufnahme mit behandelnden Ärzten erfolgte über eine Adressenliste der Berliner Ärztekammer. So konnten sämtliche Berliner Fachkliniken und die in Berlin niedergelassenen Fachärzte für Dermatologie, HNO, MKG sowie für Plastische Chirurgie telefonisch und/oder per Post kontaktiert werden. Die Fallerfassung erfolgte entweder persönlich im Institut, per Telefon oder durch externe Kollegen. Mit dem Anstieg des Bekanntheitsgrades des Berliner Registers erfolgten auch Meldungen außerhalb Berlins.

2.2.2 Datenerhebung

Die Datenerfassung erfolgte mithilfe eines standardisierten Fragebogens. Erfasst wurden neben den Stammdaten, der Behandlungen mit Füllermaterialien und daraus resultierende UaWs weitere Erkrankungen, Therapien, Schwangerschaften, der Raucherstatus, andere ästhetische Verfahren und Sonstiges. Im Pretest wurde der Fragebogen anhand bereits bekannter Patienten mit UaWs durch zwei unabhängige Interviewer validiert. Die doppelte Dateneingabe erfolgte jeweils durch einen Mitarbeiter des ISF-Studienteams und eine unabhängige Drittperson (Doktorand). Die Daten wurden, wo möglich, durch Photos, Ultraschallbilder und Histologiebefunde ergänzt.

2.2.3 Datenauswertung

Mithilfe univariater Datenanalysen sollen Auftretenshäufigkeiten vergleichbar und Merkmalszusammenhänge erkennbar gemacht werden. Dargestellt werden Kontingenz, Mittelwert und Standardabweichung.^{48,54} Inferenzstatistisch werden Unterschiedshypothesen auf Nominalniveau mithilfe des Chi-Quadrat-Tests überprüft, wie auch mithilfe varianzanalytischer Berechnungen (ANOVA), um Signifikanzen bzgl. der Unterschiede der verschiedenen Füllermaterialgruppen zu ermitteln.

3 ERGEBNISSE

3.1 Fallbeschreibung

3.1.1 Patienten

Zwischen Januar 1999 und Mai 2013 wurden insgesamt 238 Patienten erfasst, davon 16 männliche und 222 weibliche. Die meisten Patienten waren zwischen 50 und 59 Jahre alt.

Tabelle 3: Alter der Patienten

Alter der Patienten y(j)	j	N_j	f_j
20-29	1	5	0,02
30-39	2	43	0,18
40-49	3	66	0,27
50-59	4	89	0,38
60-69	5	27	0,11
70-79	6	6	0,03
Keine Angabe	7	2	0,01
Summe		238 = N	1,0

3.1.2 Füllermaterialien

Insgesamt wurden 40 verschiedene Handelsnamen registrierter Füllermaterialien erfasst. Hyaluronsäure und Dermalive sind mit jeweils über 20% am häufigsten dokumentiert worden, knapp ein Viertel aber auf Sonstige, wie Tabelle 4 zeigt.

Tabelle 4: Füllermaterialgruppen gesamt

Füllermaterialgruppen	j	N_j	f_j
GP 1 HA	1	62	0,27
GP 2 PLA	2	36	0,15
GP 3 D	4	54	0,22
GP 4 PA	3	23	0,10
GP 5 S	5	63	0,26
Summe		238 = N	1,0

3.1.3 Behandler

Behandler können unterschieden werden in Ärzte mit vermutlicher ästhetischer Qualifikation, wozu Plastische Chirurgen, MKG-Chirurgen, HNO-Ärzte und Dermatologen zählen. Daneben wurden auch Ärzte ohne vermutliche ästhetische Qualifikation erfasst, d.h. Allgemeinmediziner, Chirurgen, Ophtalmologen, Gynäkologen und Zahnmediziner. Zudem wurden auch Nichtmediziner wie Heilpraktiker, Kosmetiker und Studenten als Behandler erfasst. Die Gruppe der Ärzte mit ästhetischer Qualifikation war am größten, 6% aller erfassten Fälle wurden allerdings auch von Nichtmediziner behandelt, wie in Tabelle 5 zu sehen ist.

Tabelle 5: Behandler

Behandler	j	N_j	f_j
Arzt mit ästh. Qualifikation	1	169	0,71
Arzt ohne ästh. Qualifikation	2	29	0,12
Keine Ärzte	3	15	0,06
Keine Angabe	7	25	0,11
Summe		238 = N	1,0

3.2 Untersuchung der UaWs

Tabelle 6: Art der UaWs

UaW	N	GP1 HA			GP2 D			GP3 PLA			GP4 PA		
		N_j	\bar{x}	σ_x	N_j	\bar{x}	σ_x	N_j	\bar{x}	σ_x	N_j	\bar{x}	σ_x
Schmerz	134	49	1,79	0,72	50	1,36	0,48	11	1,45	0,82	24	2,00	0,83
Rötung/Entzündung	212	96	1,90	0,84	75	1,83	0,78	16	1,56	0,63	25	2,12	0,60
Schwellung	221	93	2,24	0,78	71	1,87	0,86	17	2,29	0,85	40	2,23	0,62
Knoten/Verhärtung	325	102	1,96	0,80	163	2,21	0,75	99	2,22	0,74	51	2,06	0,78
Juckreiz	91	14	1,93	0,83	37	1,32	0,67	18	1,17	0,51	22	1,45	0,51
Verfärbung	173	48	1,85	0,94	80	2,04	0,75	19	1,95	0,97	26	1,35	0,48
Abszess	62	34	2,34	0,60	9	2,33	0,71	6	2,00	0,89	13	1,92	0,64

Bei $df=3$, $\alpha=0,05$, $1-\beta=0,8$ und mittlerer Effektgröße ($f=0,25$) würde der optimale Stichprobenumfang pro Gruppe bei $n=45$ liegen bzw. gesamt $N=3 \times 45=135$. Dort, wo $N \leq 134$ ist, erhöht sich unweigerlich das Risiko eines β -Fehlers. Die UaW Narbenbildung wurde ausgeschlossen, da die Stichprobe zu klein war ($n=1$). Auf der Grundlage der deskriptiven Daten

kann nun eine Berechnung von Mittelwertsunterschieden zwischen den verschiedenen Füllmaterialgruppen mithilfe der ANOVA durchgeführt werden.

3.2.1 Schmerz

Tabelle 7. Varianz bei UaW Schmerz

Quelle der Variation (Q.d.V.)	Quadratsumme (QS)	Freiheitsgrade (df)	Varianz (σ^2)	F-Wert (F)	Signifikanz (p)
FG 1-4	8,530	3	2,843	6,292**	0,001
Fehler	58,742	130	0,452		
Total	67,271	133			

Die Ergebnisse zu UaW Schmerz zeigen, dass das Auftreten von Schmerz als UaW hochsignifikant zwischen den verschiedenen Füllmaterialgruppen variiert.

3.2.2 Rötung / Entzündung

Tabelle 8. Varianz bei UaW Rötung / Entzündung

Q.d.V.	QS	df	σ^2	F	p
FG 1-4	3,300	3	1,100	1,807	0,147
Within	126,647	208	0,609		
Total	129,947	211			

Bezüglich der UaW Rötung / Entzündung ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Füllmaterialgruppen.

3.2.3 Schwellung

Tabelle 9. Varianz bei UaW Schwellung

Q.d.V.	QS	df	σ^2	F	p
FG 1-4	6,750	3	2,250	3,635*	0,014
Fehler	134,296	217	0,619		
Total	141,046	220			

Das Auftreten von Schwellung variiert signifikant zwischen den verschiedenen Füllermaterialgruppen.

3.2.4 Knoten/Verhärtung

Tabelle 10. Varianz bei UaW Knoten/Verhärtung

Q.d.V.	QS	df	σ^2	F	p
FG 1-4	5,040	3	1,680	2,879*	0,036
Fehler	239,850	441	0,584		
Total	244,890	444			

Die UaW Knoten/Verhärtungen variiert signifikant zwischen den verschiedenen Füllermaterialgruppen, sodass auch hier die H_0 verworfen werden kann.

3.2.5 Juckreiz

Tabelle 11. Varianz bei UaW Juckreiz

Q.d.V.	QS	df	σ^2	F	p
FG 1-4	5,154	3	1,718	4,271**	0,007
Fehler	35,000	87	0,402		
Total	40,154	90			

Für die UaW Juckreiz ist wahrscheinlich die H_0 zu verwerfen, da sie hochsignifikant zwischen Füllermaterialgruppen zu variieren scheint. Allerdings ist der Stichprobenumfang nicht optimal, sodass das Risiko eines β -Fehlers erhöht ist.

3.2.6 Verfärbung

Tabelle 12. Varianz bei UaW Verfärbung

Q.d.V.	QS	df	σ^2	F	p
FG 1-4	9,481	3	3,160	4,915**	0,003
Fehler	108,663	169	0,643		
Total	118,144	172			

Die UaW Verfärbung variiert hochsignifikant zwischen den Füllermaterialgruppen.

3.2.7 Abszess

Tabelle 13. Varianz bei UaW Abszessen

Q.d.V.	QS	df	σ^2	F	p
FG 1-4	2,059	3	0,686	1,606	0,198
Fehler	24,789	58	0,427		
Total	26,847	61			

Für die UaW Abszess bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Füllermaterialgruppen. Da der Stichprobenumfang allerdings nicht optimal ist, besteht sowieso das Risiko eines β -Fehlers.

3.3 Untersuchung der Risikofaktoren

3.3.1 Allergie

Der Anteil der erfassten Patienten mit Allergien liegt bei 45% der Stichprobe. Allein 17% fallen auf den Allergietyp 1, 14% auf Typ 4 und 10 % aus einer Kombination aus Typ 1 und 4. Die wenigsten Allergien sind bei der Behandlung mit Hyaluronsäure und Polyacrylamid dokumentiert. Die höchste Allergierate hat Dermalive mit 52%, wobei 26% allein auf Allergietyp 4 entfallen.

Tabelle 14. Allergien

RG 1-Untergruppen	j	Füllermaterialien gesamt	
		N_j	f_j
Allergietyp 1	1	41	0,17
Allergietyp 4	2	34	0,14
Allergietyp 1+4	3	23	0,10
Allergie undefiniert	4	8	0,03
Keine Allergie	5	132	0,56
Summe		238 = N	1,0

Tabelle 15. Allergien nach Füllermaterialgruppen

RG 1- Untergruppen	j	GP1 HA		GP2 D		GP3 PLA		GP4 PA		GP5 S	
		N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j
Allergietyp 1	1	12	0,19	10	0,18	4	0,11	3	0,13	10	0,16
Allergietyp 4	2	7	0,12	14	0,26	4	0,11	2	0,09	6	0,09
Allergietyp 1+4	3	5	0,08	2	0,04	4	0,11	2	0,09	10	0,16
Allergie undef.	4	1	0,01	2	0,04	3	0,08	2	0,09	3	0,05
Keine Allergie	5	37	0,60	26	0,48	21	0,59	14	0,60	34	0,54
Summe		62=N	1,0	54=N	1,0	36=N	1,0	23=N	1,0	63=N	1,0

Homogenitätstest	
Prüfwert	2,506
Df	4 Allergietypen zusammengenommen
p-Wert	0,406
α	0,05

Wird allerdings ein Homogenitätstest durchgeführt zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen spezifischen Füllermaterialien-Gruppen und Allergietypen.

3.3.2 Vitamine + Mineralstoffe

Bei der Risikogruppe Vitamine/Mineralstoffe waren Mehrfachnennungen möglich. Es stellt sich heraus, dass ein Drittel der Patienten Supplemente einnahmen, dabei die wenigsten in der Poly-L-Lactic-Säure-Gruppe (17,4%), die meisten bei Dermalive (38,9%). Die meisten einzelnen Supplemente wurden ebenfalls bei Dermalive eingenommen (77,8%), während es bei PA nur 26,1% sind. Die Zahlen sind allerdings zu klein, um Aussagen über einzelne Vitamine oder Mineralstoffe machen zu können.

Tabelle 16. Vitamine (Mehrfachnennungen)

RG 2-Untergruppen	j	Füllermaterial gesamt	
		N _j	f _j
Vitamin A	1	41	0,18
Vitamin B	2	34	0,16
Vitamin C	3	23	0,11
Vitamin E	4	8	0,04

Multivitamin	5	20	0,09
Magnesium	6	19	0,09
Calcium	7	17	0,08
Zink	8	10	0,05
Sonstige	9	44	0,20
Summe		216 = N	1,0

Tabelle 17. Supplementeneinnahme nach Füllermaterialgruppen

RG 2	j	GP1 HA		GP2 D		GP3 PLA		GP4 PA		GP5 S	
		N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j
Summe		62= N	1,0	54= N	1,0	36= N	1,0	23= N	1,0	63=N	1,0

Tabelle 18. Vitamine (Patienten)

RG 2	j	Füllermaterial gesamt	
		N _j	f _j
Patienten mit Supplementen	1	81	0,34
Patienten ohne Supplemente	2	157	0,66
Summe		238 = N	1,0

3.3.3 Chronische Hauterkrankungen

Chronische Hauterkrankungen treten bei 22,3 % der erfassten Patienten gleichmäßig über die einzelnen Füllermaterialgruppen verteilt auf. Bis auf zwei Werte sind auch die Untergruppen gleichmäßig verteilt: Dermalive hat 7,4% Patienten mit übermäßiger Narbenbildung (andere: 0%-2,8%), bei PLA finden sich 11,1% Patienten mit Akne (andere: 3,7% - 6,3%).

Tabelle 19. Chronische Hauterkrankungen

RG 3-Untergruppen	j	Füllermaterial gesamt	
		N _j	f _j
Übermäßige Narbenbildung	1	11	0,05
Akne	2	15	0,06
Psoriasis	3	9	0,04
Atopische Dermatitis	4	7	0,03
Sonstige	5	11	0,05

Keine chronische Hauterkrankung	6	185	0,77
Summe		238 = N	1,0

Tabelle 20. Chronische Hauterkrankungen nach Füllermaterialgruppen

RG 3- Untergruppen	j	GP1 HA		GP2 D		GP3 PLA		GP4 PA		GP5 S	
		N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j
Überm. Narb.	1	1	0,02	4	0,07	1	0,03	0	0,00	5	0,08
Akne	2	3	0,05	2	0,04	4	0,11	1	0,04	5	0,08
Psoriasis	3	2	0,03	0	0,00	1	0,03	1	0,04	4	0,07
Atop. Dermatitis	4	2	0,03	0	0,00	0	0,00	2	0,08	2	0,03
Sonstige	5	4	0,06	1	0,02	0	0,00	0	0,00	2	0,03
Keine chr. H.	6	50	0,81	47	0,87	30	0,83	19	0,84	45	0,71
Summe		62 = N	1,0	54 = N	1,0	36 = N	1,0	23 = N	1,0	63 = N	1,0

Homogenitätstest

Prüfwert	4,9658	
Df	4	Chronische Hauterkrankungen zusammengenommen
p-Wert	0,406	
α	0,05	

Wird hier ein Homogenitätstest durchgeführt, bestätigt er den ersten Eindruck. Es gibt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen bestimmten Füllermaterialien und chronischen Hauterkrankungen.

3.3.4 Blutverdünnende Medikamente

Dieser Risikofaktor betrifft lediglich 5,5% der erfassten Patienten, d.h. Medikationen dieser Art wurden vergleichsweise selten eingenommen. Daher ist auch keine Aussage über die Verteilung möglich.

Tabelle 21. Blutverdünnende Medikamente

RG 4-Untergruppen	j	Füllermaterial gesamt	
		N _j	f _j
ASS	1	10	0,04

Ibuprofen	2	2	0,01
ASS + Ibuprofen	3	1	0,0
Sonstige blutverdünnende Medikation	4	5	0,02
Keine blutverdünnende Medikation	5	220	0,92
Summe	238 = N		1,0

Tabelle 22. Blutverdünnende Medikamente nach Füllermaterialgruppen

RG 4- Untergruppen	j	GP1 HA		GP2 D		GP3 PLA		GP4 PA		GP5 S	
		N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j	N _j	f _j
ASS	1	1	0,02	4	0,07	2	0,06	1	0,04	4	0,06
Ibuprofen	2	0	0,00	0	0,00	1	0,02	1	0,04	0	0,00
ASS + Ibu- prophen	3	1	0,02	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Sonstige blutv. Medikation	4	1	0,02	0	0,00	2	0,06	1	0,04	1	0,02
Keine blutv. Medikation	5	59	0,94	49	0,93	31	0,86	20	0,88	58	0,92
Summe		62 = N 1,0		53 = N 1,0		36 = N 1,0		23 = N 1,0		63 = N 1,0	

Homogenitätstest

Prüfwert	3,1302
Df	4 Alle blutverd. Medikamente zusammengenommen
p-Wert	0,5363
α	0,05

Wird trotz der kleinen Fallzahl ein Homogenitätstest durchgeführt, so zeigt sich keine Anhaltspunkte für einen möglichen signifikanten Zusammenhang zwischen bestimmten Füllermaterialien und blutverdünnender Medikamente.

3.3.5 Autoimmunerkrankung

Dokumentierte Autoimmunerkrankungen betreffen 8,4% der erfassten Patienten. Für einzelne Füllermaterialgruppen dieses Risikofaktors sind keine Aussagen möglich, da nie mehr als drei Erfassungen vorliegen.

Tabelle 23. Autoimmunerkrankung

RG 5-Untergruppen	j	Füllermaterial gesamt	
		N_j	f_j
Entzündliche Darmerkrankung	1	5	0,02
Schilddrüsenerkrankung	2	38	0,16
Arthritiden	3	6	0,03
Sonstige	4	2	0,01
Keine Autoimmunerkrankung	5	187	0,78
Summe		238 = N	1,0

Tabelle 24. Autoimmunerkrankung nach Füllermaterialgruppen

RG 5- Untergruppen	j	GP1 HA		GP2 D		GP3 PLA		GP4 PA		GP5 S	
		N_j	f_j	N_j	f_j	N_j	f_j	N_j	f_j	N_j	f_j
Entz. Darmerk.	1	0	0,00	2	0,04	1	0,03	2	0,09	0	0,00
Schilddrüsener.	2	9	0,15	9	0,17	9	0,25	5	0,22	5	0,08
Arthritiden	3	1	0,02	0	0,00	2	0,05	1	0,04	2	0,03
Sonstige	4	0	0,00	0	0,00	1	0,03	0	0,00	1	0,01
Keine Autoim.	5	52	0,83	43	0,79	23	0,64	15	0,65	55	0,87
Summe		62 = N	1,0	54 = N	1,0	36 = N	1,0	23 = N	1,0	63 = N	1,0

Homogenitätstest

Prüfwert	5,9815
Df	4 Autoimmunerkrankungen zusammengenommen
p-Wert	0,2006
α	0,05

Auch hier kann H_0 nicht verworfen werden, es scheint keinen signifikanten Zusammenhang zwischen bestimmten Füllermaterialien und blutverdünnenden Medikamenten zu geben.

3.3.6 Krebserkrankungen

Bezüglich Krebserkrankungen als Risikofaktor zeigt sich eine gleichmäßige Gesamtverteilung, die insgesamt 6,7% der erfassten Patienten betrifft. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden keine Füllermaterialgruppen unterschieden.

Tabelle 25. Krebserkrankungen

RG 6-Untergruppen	j	Füllermaterial gesamt	
		N_j	f_j
Cervix-Ca	1	4	0,02
Mamma-Ca	2	3	0,01
Ovarial-Ca	3	2	0,01
Sonstige	4	7	0,03
Keine Krebserkrankungen	5	222	0,93
Summe		238 = N	1,0

3.3.7 Rauchen

Die Gesamtzahl der Raucher (inkl. ehemalige) beträgt gut zwei Drittel der erfassten Fälle.

Tabelle 26. Rauchen

RG 7-Untergruppen	j	Füllermaterial gesamt	
		N_j	f_j
Ehemalige Raucher	1	56	0,24
Leichte Raucher	2	31	0,13
Moderate Raucher	3	40	0,17
Starke Raucher	4	38	0,16
Unbekannt	5	8	0,03
Nichtraucher	6	65	0,27
Summe		238 = N	1,0

Tabelle 27. Rauchen nach Füllermaterialgruppen (unbekannt rausgenommen)

RG 7- Untergruppen	j	GP1 HA		GP2 D		GP3 PLA		GP4 PA		GP5 S	
		N_j	f_j	N_j	f_j	N_j	f_j	N_j	f_j	N_j	f_j
Ehemalige R.	1	14	0,23	16	0,29	10	0,28	1	0,04	15	0,24
Leichte R.	2	9	0,14	7	0,13	3	0,08	3	0,13	9	0,14
Moderate R.	3	8	0,13	8	0,15	7	0,19	8	0,35	9	0,14
Starke R.	4	11	0,18	9	0,17	6	0,17	2	0,09	10	0,16
Nichtraucher	6	16	0,26	13	0,24	9	0,25	9	0,39	18	0,29
Summe		58 = N	1,0	53 = N	1,0	35 = N	1,0	23 = N	1,0	61 = N	1,0

Homogenitätstest		
Prüfwert	11,684	
Df	8	Raucher zusammengenommen
p-Wert	0.1659	
α	0,05	

Durch den Homogenitätstest zeigt sich, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen bestimmten Füllermaterialgruppen und Rauchen gibt.

3.3.8 Sonstige Erkrankungen

Unter den sonstigen Erkrankungen tritt am häufigsten Hypertonie mit 34% auf, gefolgt von HSV und Hepatitis mit jeweils 16%.

Tabelle 28. Sonstige Erkrankungen (Mehrfachnennungen)

RG 8-Untergruppen	j	Füllermaterial gesamt	
		N_j	f_j
Hyperlipidämie	3	5	0,12
Hypertonie	4	13	0,34
HSV	5	6	0,16
Eisenmangelanämie	6	4	0,11
Hepatitis A,B, oder C	7	6	0,16
HIV	8	4	0,11
Summe		38 = N	1,0

Tabelle 29. Sonstige Erkrankungen nach Füllermaterialgruppen

RG 8- Untergruppen	j	GP1 HA		GP2 D		GP3 PLA		GP4 PA		GP5 S	
		N_j	f_j	N_j	f_j	N_j	f_j	N_j	f_j	N_j	f_j
Hyperlipidämie		4	0,31	0	0,00	1	0,13	0	0,00	0	0,00
Hypertonie		4	0,31	5	0,72	2	0,25	0	0,00	2	0,20
HSV		3	0,24	1	0,14	1	0,12	0	0,00	1	0,10
Eisenmangelan- ämie		0	0,00	1	0,14	0	0,00	0	0,00	3	0,30
Hepatitis A,B		1	0,07	0	0,00	2	0,25	1	1,0	3	0,30

oder C										
HIV	1	0,07	0	0,00	2	0,25	0	0,00	1	0,10
Summe	13 = N	1,0	7 = N	1,0	8 = N	1,0	1 = N	1,0	10 = N	1,0

4 DISKUSSION

Aufbauend auf den Daten der Injectabe-Filler-Safety Studie erfolgte erstmal eine umfassende Datenauswertung zu möglichen Risikofaktoren UaW-Reaktionen und Unterschiede in der Art der UaWs zwischen den einzelnen Füllermaterialien.

4.1 Methoden

4.1.1 Datenerhebung

Bei seltenen verzögert auftretenden Ereignissen ist die retrospektive Datenerfassung die einzig mögliche Vorgehensweise. Retrospektive Befragungen haben darüber hinaus einen relativ geringen Aufwand und sind ethisch unbedenklich. Zudem kann zeitnah mit der Datenerhebung und -auswertung begonnen werden. Durch die Verwendung eines einheitlichen Fragebogens wird versucht Vergleichbarkeit und Standardisierung zu erreichen. Nachteilig ist allerdings die eingeschränkte Datenqualität. Es kann nur hypothesenprüfend vorgegangen werden, denn die Daten liefern keine eindeutigen Belege für Ursache-Wirkungszusammenhänge, sodass auch Risikofaktoren und UaWs nicht klar auseinanderzuhalten sind. Hinzu kommt die Fehleranfälligkeit aufgrund von Erinnerungs- oder Dokumentationslücken.⁵⁵

4.1.2 Datenauswertung

Die deskriptive Analyse gibt einen Überblick über ein bisher unbearbeitetes Forschungsfeld und empfiehlt sich als Vorstudie für weitere Erhebungen. Sie ist sinnvoll zur Ermittlung der Merkmalshäufigkeiten. Die grafische Datenaufbereitung in Diagrammen und Häufigkeitstabellen macht die Ergebnisse für die wissenschaftliche und interessierte Öffentlichkeit zugänglich.

Die inferenzstatistische Vorgehensweise kann darüber hinaus Hypothesen prüfend vorgehen und Unterschiede zwischen Gruppen untersuchen. Der Chi-Quadrat-Test setzt Klassen > 5 voraus, was in den vorliegenden Stichproben kein Problem darstellte. Die ANOVA ermöglicht den Vergleich mehrerer Gruppen und hat eine höhere Teststärke als der Chi-Quadrat-Test, da die Fehlervarianz verringert wird. Es können hiermit Unterschiedshypothesen statistisch transparent überprüft werden. In einem weiteren Schritt könnten weitere strukturprü-

fende Verfahren, z.B. eine Regressionsanalyse zur Vorhersage von Kriteriumsvariablen durch Prädiktorvariablen herangezogen werden.

4.2 Unterschiede in unerwünschten Wirkungen

4.2.1 Hochsignifikante Unterschiede

Das Auftreten von Schmerz im Verlauf der UaW variiert hochsignifikant zwischen den verschiedenen Füllermaterialgruppen. Schon die deskriptive Analyse in Tabelle 5 legt dies nahe, da die Mittelwerte von GP D ($\bar{x} = 1,36$ mit $\sigma_x = 0,48$) und GP4 PA ($\bar{x} = 2,00$ mit $\sigma_x = 0,83$) weit auseinander lagen. Dabei erscheint PA als die Füllermaterialgruppe mit dem häufigsten und D mit dem seltensten Auftreten. In weiteren Untersuchungen könnten hierfür die Gründe eruiert werden. Schmerz kann hier entweder für eine starke entzündliche Reaktion und / oder eine Gefäßokklusion sprechen.

Ebenfalls hochsignifikante Variationen finden sich beim Auftreten von Verfärbungen. Dabei erscheinen die größten Unterschiede zwischen GP PA ($\bar{x} = 1,35$ mit $\sigma_x = 0,48$) und GP D ($\bar{x} = 2,04$ mit $\sigma_x = 0,75$). So treten u.U. bei PA weniger Verfärbungen als in den anderen Gruppen auf, da das Material tiefer injiziert wird.

4.2.2 Signifikante Unterschiede

Signifikanzen ergaben sich bei drei weiteren UaWs. Das Auftreten von Schwellung variiert signifikant zwischen Füllermaterialgruppen, wobei GP D ($\bar{x} = 1,87$ mit $\sigma_x = 0,78$) die niedrigste und GP PLA ($\bar{x} = 2,29$ mit $\sigma_x = 0,85$) die höchste Ausprägung hat. Dies kann an der unterschiedlichen Materialbeschaffenheit liegen. Bei PLA sind Schwellungen in der Literatur als häufige Nebenwirkung bereits seit längerem bekannt, da der Wirkstoff mit Aqua ad stark verdünnt wird und Natriumcarboxymethylcellulose als Lösungsmittel zur besseren Verteilung von Wasser Bestandteil des Präparates ist.⁴⁵

Signifikante Variationen zwischen Füllermaterialgruppen betreffen auch das Auftreten von Knoten/Verhärtungen. Die schwächste Ausprägung ist bei GP HA ($\bar{x} = 1,96$ mit $\sigma_x = 0,80$) zu finden, die stärkste bei GP PLA ($\bar{x} = 2,22$ mit $\sigma_x = 0,74$). Dies korreliert mit der Beobachtung,

das die PLA der einzig ernst zunehmende Kollagenstimulator ist, so dass bei oberflächigen Injektionen um das injizierte Material bei niedriger Verdünnung eine Neokollagenese initiiert wird, die sich als Knoten äußert.

Juckreiz variierte als dritte UaW signifikant zwischen den verschiedenen Füllermaterialgruppen. Da allerdings die Fallzahl nicht optimal war, ist hier das Risiko eines β -Fehlers erhöht, sodass Aussagen erst bei einer größeren Stichprobe gemacht werden sollten.

Da wenige dieser Unterschiede bislang nicht in der Literatur erwähnt sind, könnten hier neue Forschungsaufgaben liegen.

4.2.3 Keine Signifikanzen

Keine signifikanten Unterschiede waren zwischen Füllermaterialgruppen bzgl. Rötung/Entzündung und bzgl. Abszess auszumachen, auch wenn die deskriptive Analyse dies bei Rötung/Entzündung hätte vermuten lassen, da die Gruppen auf den ersten Blick stark in ihren Mittelwerten variierten (z.B. GP3 PLA $\bar{x} = 1,56$ und GP4 PA $\bar{x} = 2,12$).

4.3 Verteilung von Risikofaktoren unter den verschiedenen Füllermaterialgruppen

4.3.1 Allergie

Auch wenn kein signifikanter Zusammenhang zwischen Füllermaterialien und Allergietypen festgestellt werden kann, erscheint ein Anteil von 45% mit Allergien des Typs 1 und 4 recht hoch. Leider liegen keine Daten über das Allergiefkommen der Grundgesamtheit vor, sodass hier hilfsweise die Werte für die deutsche Bevölkerung herangezogen werden. Der Bevölkerungsanteil mit einer klinischen Allergiemanifestation liegt bei 30.9%.⁵⁶ Zudem sind in Deutschland etwa 15% bis 25% der Bevölkerung von atopischen Krankheiten betroffen.⁵⁷

Da keine signifikanten Unterschiede bzgl. eines Risikofaktors Allergie festgestellt werden konnten, kann möglicherweise auch davon ausgegangen werden, dass Allergien bzw. eine Allergieveranlagung für die beschriebenen UaWs - die primär Fremdkörperreaktionen sind - keine Rolle spielen. Jedoch kann es auch in Einzelfällen zum Auftreten von entzündlich-

allergischen Reaktionen z.B. auf Kollagen²⁹, Hyaluronsäurepräparaten^{58,59} bzw. Füllermaterial allgemein⁶⁰ kommen. Eine Vortestung am Unterarm ist bereits bei Kollagenprodukten vorgeschrieben.⁶¹

4.3.2 Vitamine

Die sehr kleine Fallzahl lässt keine Aussage zu einzelnen Supplementen zu. Auch ohne die Verteilung in der Grundgesamtheit zu kennen, erscheint ein Anteil von Patienten, die Vitamine und/oder Mineralstoffe einnehmen, mit 34% recht hoch. Diese deckt sich allerdings mit Beobachtungen von Heller und Kollegen sowie Broughton und Kollegen, die jeweils erhöhte Supplementeinnahmen in der ästhetischen Medizin feststellten¹: „Herbal medicines and supplements displayed greater prevalence in the cosmetic surgery population than in the population at large.“^{64,65}

Zwei Patienten gaben an, Ginsengpräparate zu nehmen. Diese sind wie auch Ginkgoprodukte Antikoagulationen, sodass hier ein möglicher Risikofaktor vermutet werden könnte.⁶⁵ Andere Supplemente wie Johanniskraut, das das Leberenzym CYP3A4 beeinflusst, könnten theoretisch ebenfalls einen Risikofaktor darstellen. Dem gegenüber könnten vor oder nach der Behandlung eingenommene Präparate wie Arnica Montana, Bromelin oder Vitamin K Ekchymosen verhindern, hierzu gibt es zur Zeit aber keine bzw. nur kleinere kontrollierte Studien.⁶⁶ Eine Studie von Norred ergab, dass die präoperative Supplementeinnahme Effekte bei der Gerinnung (40,5%), beim Blutdruck (32,7%), Herz-Kreislauf (20%) hervorbrachte sowie eine sedative Wirkung hatte (16,7%), Elektrolyte oder Diurese beeinflusste (8,9%) oder in Kombination mit verschreibungspflichtigen Medikamenten bekanntermaßen schädliche Wirkungen verursachte (22,8%).⁶⁷

4.3.3 Chronische Hauterkrankungen

Chronische Hauterkrankungen treten bei 22,3% der erfassten Patienten auf, dabei in ungefähr gleicher Verteilung bei den einzelnen Füllermaterialgruppen. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Nicht statistisch auswertbar aufgrund der geringen

¹ Dem gegenüber schwanken die Angaben zu präoperativen Vitamineinnahmen stark und werden zwischen 15% - 51% angesetzt.

Fallzahl, aber durchaus interessant, sind zwei Beobachtungen: Zum einen gaben 7,4% Patienten der Füllermaterialgruppe Dermalive übermäßige Narbenbildung als UaW an (andere Gruppen: 0% - 2,8%). Es finden sich dafür keine Hinweise in der Literatur. Dokumentiert ist lediglich übermäßige Narbenbildung, die durch zu oberflächliche Platzierung von Kollagen und Polymethacrylat hervorgerufen wurde, vielfach in Gesichtsregionen wie Krähenfüsse, Glabella, Wangen, Nasolabialfalten, Mundwinkel, Lippen, Kinn und Hals.⁶⁸ Möglicherweise steht die Narbenbildung auch in Zusammenhang mit den bekannten knotigen Verhärtungen auf das Präparat und/oder operativen Eingriffen. Dies kann nicht völlig ausgeschlossen werden, da die Befragung zu einem Zeitpunkt erfolgte, wo die UaWs bereits bestanden. Zum zweiten finden sich bei der PLA-Gruppe 11,1% Patienten mit Akne (andere Gruppe: 3,7% - 6,3%), was möglicherweise daran liegt, dass PLA häufiger zur Behandlung von Aknenarben verwendet worden sein könnte.⁶⁹

4.3.4 Blutverdünnende Medikamente

Da die Fallzahl zu klein ist, konnte keine fundierte statistische Untersuchung durchgeführt werden. Zudem ist diese Kategorie nicht uneindeutig, da sie sich in der Erfassung mit Supplementen (z.B. Gingko) überschneidet. Es scheint darüber hinaus aber auch keine Anhaltspunkte für Unterschiede zwischen den Füllermaterial-Gruppen zu geben. Spezifische Erwähnung als Risikofaktor von verzögert auftretenden UaWs haben blutverdünnende Medikamente bisher noch nicht gefunden. Allerdings gibt es Hinweise in der Literatur, dass eine orale Antikoagulation wie ASS, nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), Vitamin E, Omega-3 Fischöl, Ginseng, Gingko, Kava-kava, Johanniskraut, die 10 Tage vor oder nach einem invasiven Eingriff – wie z.B. auch einer gewöhnlichen Injektion – genommen wurde, das Risiko von zeitnah auftretenden Ekchymosen erhöhen kann.⁶⁵

Da blutverdünnende Medikamente mehr Blutergüsse bedingen, sollten sie vor Behandlung abgefragt werden, um Risiken zu minimieren. Zudem bedarf es einer Risikoabwägung, inwiefern blutverdünnende Medikamente vor und nach der Injektion abgesetzt werden könnten.

4.3.5 Autoimmunerkrankung

Eine Autoimmunerkrankung betrifft im Durchschnitt 8,4% der Patienten, allerdings können aufgrund der kleinen Fallzahl keine Aussagen zu einzelnen Füllermaterial-Gruppen gemacht werden, es deutet aber auch nichts auf mögliche signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen hin.

Eine Erwähnung von Autoimmunerkrankungen als Risikofaktor für die als immunologische Geschehen verstandenen UaWs findet sich besonders in der aktuellen Literatur. Verschiedene Studien zu lokalen oder generalisierten Hypersensitivitätsreaktionen, autoimmunmedierte Granulome, und Sarkoidose ähnliche Erscheinungen sind mittlerweile publiziert worden.⁷⁰ Dabei wird postuliert, dass die meisten Füllermaterialien eher als Adjuvants denn als direkter T-Zellenaktivator fungieren.⁷⁰ Trigger für die pathologische immunvermittelte Reaktion können eine Infektion, Vakzine oder lokale Traumata sein.⁷¹ Später auftretende Papeln und Knoten könnten auf eine granulomatöse Reaktion hindeuten.^{72,73}

4.3.6 Krebserkrankung

Krebserkrankungen gaben 6,7% der erfassten Patienten an. In der Literatur findet sich kein Hinweis auf Krebserkrankungen als Risikofaktor, wohl aber als UaWs. Brongo et al. berichtet über einen 37-jährigen Patienten, der nach Injektion von Bovinkollagen ein Keratoakanthom entwickelte.⁷⁴ Dies kann aber anhand unserer Daten nicht bestätigt werden.

4.3.7 Rauchen

Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen bestimmten Füllermaterialien und Rauchen festgestellt werden. Allerdings erscheint ein Anteil von nur 27,3% Nichtraucher, dafür aber 69,3% Raucher und ehemalige Raucher überproportional im Vergleich zur deutschen Bevölkerung mit 54% Nichtraucher, 19% ehemaligen und 27% Rauchern (der Anteil von Rauchern in der Grundgesamtheit kann nicht ermittelt werden).^{75,76}

Der hohe Anteil an Rauchern im Fallregister ist höchstwahrscheinlich mit dem unerwünschten Effekt des Rauchens, nämlich vorzeitige Hautalterung und erhöhte Faltenbildung, die unabhängig von Sonneneinstrahlung und Alter verursacht wird, zu erklären^{2, 78,77}.

4.3.8 Sonstige Erkrankung

Die am häufigsten genannte sonstige Erkrankung war Hypertonie mit 33%. Die Datenlage ist allerdings uneindeutig aufgrund der Möglichkeit der Mehrfachnennungen und dem explorativen Charakter der Fragestellung; es gibt jedoch Hinweise. So findet sich eine verstärkte Granulombildung in der Literatur zu Füllermaterial bei vorliegenden HIV und Hepatitis C Infektionen. Knötchen in der Injektionsstelle bei HIV infizierten Patienten sind vergleichsweise häufig bei der Injektion von PLA.⁷⁹ Darüber hinaus berichten López-Pestaña und Kollegen über eine Patientin mit Hepatitis C, die sarkoidose Granulome in den Arealen nach Artecoll-Injektion entwickelte. Die Interferon und Ribavirin-Therapie wurde dabei als Risikofaktor eingestuft.^{80,81, 82} So sehen auch Fischer und Kollegen Füllermaterialien als Kontraindikation einer α -interferon Therapie.⁸³ Patienten mit Sarkoidose oder HCV-Infektion, die α -Interferon erhalten, sollten daher von Füllermaterialinjektion, insbesondere von solchen Materialien mit einer Kollagenstimulation, wie PLA, ausgeschlossen werden.⁸²

² Eine niederländische Fall-Kontroll-Studie zur Messung des Ausmaßes der Elastose und Teleangiektasien bei Rauchern und Nichtrauchern ergab, dass Wahrscheinlichkeit mit der Anzahl der gerauchten Zigaretten steigt.⁷⁷

5 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

5.1 Beantwortung der Forschungsfragen

Innerhalb dieser Arbeit konnten erstmals über 200 Patienten mit UaWs erfasst und bezüglich möglicher Risikofaktoren und UaWs inferenzstatistisch ausgewertet werden.

Bezogen auf UaWs konnten hochsignifikante Unterschiede zwischen den Füllermaterialgruppen Hyaluronsäure, PLA, Dermalive und PA bezüglich Schmerz und Verfärbungen ausgemacht werden, sowie signifikante Unterschiede zwischen den Füllermaterialgruppen bezogen auf Schwellungen, Knoten/Verhärtungen und Juckreiz, d.h. unterschiedliche Materialien können unterschiedliche Reaktionen hervorrufen. Auch hier wären weitere nicht zur epidemiologische sondern auch immunologische Untersuchungen wichtig.

Statistisch konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Füllermaterial-Gruppen (Hyaluronsäure, PLA, Dermalive und PA) und Risikofaktoren ausgemacht werden: Allergien, Supplementeinnahme, chronische Hauterkrankungen, Autoimmunerkrankungen, Krebserkrankungen, Rauchen und sonstige im IFS-Register erfasste Erkrankungen verteilen sich über die verschiedenen Füllermaterial-Gruppen hinweg gleich, sodass in allen Fällen die H_0 erst einmal beibehalten werden sollte, d.h. diese Risikofaktoren gelten gleichermaßen für alle Füllermaterialien. Hier bedarf es sicherlich noch der Erfassung von weiteren Patienten, um noch differenzierter weitersuchen zu können. Wünschenswert wäre hier auch eine Kontrollgruppe aus nichtbehandelten Patienten.

5.2 Mögliche weitere Risikofaktoren

Interessant ist, dass die größte erfasste Altersgruppe mit UaWs zwischen 50-59 Jahren liegt. Da keine Daten zur Behandlungspopulation vorliegen ist ein Vergleich nicht einfach. Aufgrund der langen Latenzzeit zwischen Behandlung und UaW – wie bei Dermalive – ist jedoch durchaus vorstellbar, dass hier eine Verschiebung zu den älteren Patienten stattfindet.

Die Injektion an sich scheint in vielerlei Hinsicht UaWs bedingen zu können, sodass sie als Risikofaktor gelten kann, der jedoch in unserem retrospektiven Studiendesign nicht erfasst werden konnte. Spekulationen über falsche Injektionstechnik und -menge, Erfahrungsmangel im Umgang mit dem Material, Materialverunreinigungen und immunologische Ursprünge haben verschiedene Autoren geäußert.^{68,84,85} Eine falsche Injektionstechnik oder Injektionste-

fe wird wiederholt als Ursache von UaWs wie Knotenbildungen gesehen^{3, 87,88,36,89}. Da eine ‚rapid injection technique‘ mehr Blutergüsse aufgrund der Gewebedehnung und Traumata bedingt⁸⁷ wird wiederholt eine ‚low-pressure injection‘ empfohlen.⁹⁰ Daran anschließend wird minimales Füllervolumen empfohlen, um die Gewebeausdehnung gering zu halten und damit das Risiko für Ödeme, Rötung und lokale Temperaturerhöhung zu minimieren.^{90,91} Drittens kann die ungeeignete Platzierung von Füllermaterial Schwellungen und Knoten verursachen und eine zu superfizielle Platzierung den Tyndall-Effekt⁴ begünstigen, wie bei HA festgestellt wurde.³⁵ Lemperle und Kollegen beschreiben persistierende Rötung auch nach Wochen oder als späte Komplikation als Folge zu oberflächlicher Injektion.⁶⁸ Darüber hinaus werden kleinere Nadeln empfohlen, insbesondere in der Glabellaregion, um das Risiko von iatrogener Blindheit und Nekrosen zu minimieren.⁹⁰ Zuletzt legen Entzündungen an der Injektionsstelle, die länger als zwei Wochen andauern oder bei denen Antibiotikagaben nicht anschlagen, ein Mykobakteriumerreger nahe,⁹² denn multiple entzündliche Knoten entsprechend einer Injektionsstelle könnten einen Verdacht auf kontaminiertes Produkt wecken.⁹³

Ein weiterer möglicher Risikofaktor könnte der Behandler selbst sein: „Today, information on aesthetic surgery is not limited to an exclusive group of injectors any more, but multidisciplinary interest: also gynecologists and dentists offer wrinkle treatment.⁷“ Nicht nur fachfremde Ärzte, sondern auch einschlägige Fachärzte müssten differenziert betrachtet werden: Obwohl Dermatologen 48% aller kosmetischen Prozeduren in den USA durchführen,⁹⁴ haben nur 15,2% von den aktuellen Absolventen 10 oder mehr Füllermaterialbehandlungen während ihrer Ausbildung durchgeführt.⁹⁵

Multiplen Füllermaterialien in einer Region wurden zwar im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht, aber die die IFS-Studie konnte bereits belegen, dass sie in einer Region nicht häufiger UaWs verursachen als einzelne Füllermaterialien.⁹⁶ Allerdings sollen UaWs, wenn sie daraufhin auftreten, chronischer und schwerwiegender verlaufen.⁷⁰

³ Carruthers bringt dies – wenn auch nicht unumstritten – auf den Punkt: „The aesthetic benefit the patient achieves with temporary fillers is 90 % technique and 10 % substance. With permanent fillers, it’s 99 % technique.“⁸⁶

⁴ „Inappropriate or superficial placement is one of the most frequent reasons for patient dissatisfaction. Too superficial placement of HA in the dermis can result in a Tyndall effect, which is a blue discoloration caused by the refraction of light from the clear gel visible superficially in the skin.“³⁵

5.3 Mögliche Sicherheitsfaktoren

Nicht nur Risiko-, sondern auch Sicherheitsfaktoren könnten im weiteren Verlauf der Studien untersucht werden. So erscheint die Reinheit des Präparates entscheidend für seine Verträglichkeit.⁹⁷ Die Einnahme von Arnica Montana, Bromelin oder Vitamin K pre oder post der Behandlung könnte möglicherweise Ekchymosen verhindern.⁶⁶ Studien belegten bereits, dass flexible stumpfe Plastikkanülen für die Injektion von Füllermaterialien Blutung, Ekchymosen, Schmerzen und Schwellungen signifikant reduziert haben durch weniger perkutane Punktion und Gewebetrauma.⁹⁸ Das Entzündungsrisiko bei der Injektion von Füllermaterial kann zudem deutlich reduziert werden, indem die Injektionsstelle ausreichend mit antibakterieller Lösung oder Alkohol gereinigt wird. Sinnvoll erscheint es auch, Patienten mit labialem Herpes simplex-Virus eine antivirale Prophylaxe vor einer perioralen Injektion zu verabreichen.⁹⁹

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Hippocrates. The Oath and Law of Hippocrates. In: Eliot CW New York: P.F. Collier & Son; 1909.
2. Herodotus. Herodotus. 22.
3. Douglas TP. Misconceptions and Myths Related to the Fountain of Youth and Juan Ponce de Leon's 1513 Exploration Voyage. New World Explorers, Inc.
4. Garrett G. Beauty Secrets of the Bible: The Ancient Arts of Beauty & Fragrance. 2007:72.
5. Panas M, Poulakou-Rebelakou EK, N, Vassilopoulos D. The Byzantine Empress Zoe Porphyrogenita and the quest for eternal youth. *J Cosmet Dermatol.* 2012;11:245-248.
6. Hartlaub GF. Lukas Cranach d. Ä., Der Jungbrunnen, 1549. Berlin: Gebr. Mann; 1943
7. de Maio M, Rzany B. *Injectable Fillers in Aesthetic Medicine.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2006
8. Gilbert E, Hui A, Waldorf HA. The Basic Science of Dermal Fillers: Past and Present. Part 1: Background and mechanism of action. *Journal of Drugs in Dermatology.* 2012;11:1059-1068.
9. Wölber L. Sicherheit von resorbierbaren injizierbaren Füllmaterialien in der ästhetischen Dermatologie - Ergebnisse der Injectable-Filler-Safety-Study [dissertation]. Berlin: Charité; 2007.
10. Sclafani AP, Fagien S. Treatment of Injectable Soft Tissue Filler Complications. *Dermatologic Surgery.* 2009;35:1672-1680.
11. Zielke H. Unerwünschte Wirkungen auf nichtresorbierbare injizierbare Füllmaterialien in der ästhetischen Dermatologie - Ergebnisse der Injectable-Filler-Safety-Study [dissertation]. Berlin: Charité; 2008.
12. Klein AW, Elson ML. The History of Substances for Soft Tissue Augmentation. *Dermatologic Surgery.* 2000;26:1096-1105.
13. Wiest LG. Historie und Anwendung der Filler zur Faltenbehandlung. *Hautarzt.* 2007;58:224-231.
14. Baumann L, Kaufman J, Saghari S. Collagen Fillers. *Dermatologic Therapy.* 2006;19:134-140.
15. Glicenstein J. The first 'fillers', vaseline and paraffin. From miracle to disaster. *Annales de chirurgie plastique esthétique.* 2007;52:157-161.

16. Kontis TC, Rivkin A. The History of Injectable Facial Fillers. *Facial Plastic Surgery*. 2009;25:67-72.
17. Di Benedetto G, Pierangeli M, Scalise A, Bertani A. Paraffin oil injection in the body: an obsolete and destructive procedure. *Ann Plast Surg*. 2002;49:391-396.
18. Urbach F, Wine SS, Johnson WC, Davies RE. Generalized paraffinoma (sclerosing lipogranuloma). *Arch Dermatol*. 1971;103:277-285.
19. Kim JE, Sykes JM. Hyaluronic acid fillers: history and overview. *Facial Plast Surg*. 2011;27:523-528.
20. Heidingsfeld ML. Histo-pathology of paraffin prosthesis. *J Cutan*. 1906;22:513-521.
21. Hexsel DM, Hexsel CL, Iyengar V. Liquid Injectable Silicone: History, Mechanism of Action, Indications, Technique, and Complications. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*. 2003;22:107-114.
22. Duffy DM. Liquid Silicone for Soft Tissue Augmentation: Histological, Clinical, and Molecular Perspectives. In: Klein AW, editor. *Tissue Augmentation in Clinical Practice*. New York, London: Taylor and Francis; 2006. p. 141-238.
23. Chasan PE. The History of Injectable Silicone Fluids for Soft-Tissue Augmentation. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007;120:2034-2040.
24. Solish N, Beer K. Hyaluronic Acid: Basic Science. In: Jones D, editor. *Injectable Fillers: Principles and Practice*. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010. p. 19-26.
25. Prather CL. Liquid Injectable Silicone. In: Jones D, editor. *Injectable Fillers: Principles and Practice*. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010. p. 75-90.
26. Narins RS, Beer K. Liquid injectable silicone: a review of its history, immunology, technical considerations, complications, and potential. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:77S-84S.
27. Humble G, Mest D. Soft Tissue Augmentation Using Silicone: An Historical Review. *Facial Plastic Surgery*. 2004;20:181-184.
28. Carruthers J, Carruthers A. Evolence and Evolence Breeze. In: Jones D, editor. *Injectable Fillers: Principles and Practice*. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010. p. 43-53.
29. Klein AW, Glogau RG. Injectable Collagen. In: Klein AW, editor. *Tissue Augmentation in Clinical Practice*. New York, London: Taylor and Francis; 2006. p. 63-82.
30. Kontis TC. Contemporary Review of Injectable Facial Fillers. *JAMA Facial Plast Surg*. 2013;15:58-64.
31. Bergeret-Galley C, Latouche X, Illouz YG. The Value of a New Filler Material in Corrective and Cosmetic Surgery: DermaLive and DermaDeep. *Aesthetic Plast Surg*. 2001;25:249-255.

32. Roßner M. Kutane unerwünschte Wirkungen von injiziertem Hydroxyethylmethacrylat und Ethylmethacrylat in Hyaluronsäure (Dermalive®) [dissertation]. Berlin: Charité; 2010.
33. s.r.l. R. Hyaluronic Acid. 2013
34. Larsen NE, Pollak CT, Reiner K, Leshchiner E, Balazs EA. Hylan gel biomaterial: dermal and immunologic compatibility. *J Biomed Mater Res.* 1993;27:1129-1134.
35. Jones D, Flynn TC. Hyaluronic Acid: Clinical Applications. In: Jones D, editor. *Injectable Fillers: Principles and Practice.* New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010. p. 158-174.
36. Rotunda AM, Narins RS. Poly-L-lactic acid: a new dimension in soft tissue augmentation. *Dermatol Ther.* 2006;19:151-158.
37. Woerle B, Hanke CW, Sattler G. Poly-L-lactic acid: a temporary filler for soft tissue augmentation. *J Drugs Dermatol.* 2004;3:385-389.
38. Ezzat WH, Keller GS. The use of poly-L-lactic acid filler in facial aesthetics. *Facial Plast Surg.* 2011;27:503-509.
39. Dijkema SJ, van der Lei B, Kibbelaar RE. New-Fill injections may induce late-onset foreign body granulomatous reaction. *Plasr Reconstr Surg.* 2005;115:76-78.
40. Sherman RN. Sculptra: the new three-dimensional filler. *Clin Plast Surg.* 2006;33:539-550.
41. Niechajev I. Lip enhancement: surgical alternatives and histologic aspects. *Plast Reconstr Surg.* 2000;105:1173-1183.
42. von Buelow S, von Heimburg D, Pallua N. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for facial soft-tissue augmentation. *Plast Reconstr Surg.* 2005;116:1137-1146.
43. Broder KW, Cohen SR. An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast Reconstr Surg.* 2006;118:7S-14S.
44. Prager W, Huber-Vorländer J, Taufig Z et al. Botulinum toxin type A treatment to the upper face: retrospective analysis of daily practice. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology.* 2012;5:53-58.
45. Roßner F. Unerwünschte Wirkungen auf ein injiziertes Polymilchsäurepräparat: Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie [dissertation]. Berlin: Charité; 2010.
46. Schorner N. Unerwünschte Wirkungen auf injizierbare Hyaluronsäurepräparate: Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie [dissertation]. Berlin: Charité; 2012.
47. Heursen E-M. Unerwünschte Wirkungen polyacrylamid- und polyalkimidhaltiger injizierbarer Füllmaterialien: Ergebnisse aus der Injectable-Filler-Safety-Studie [dissertation]. Berlin: Charité; 2013.

48. Rossner F, Rossner M, Hartmann V, Erdmann R, Wiest LG, B. R. Decrease of reported adverse events to injectable polylactic acid after recommending an increased dilution: 8-year results from the Injectable Filler Safety study. *J Cosmet Dermatol*. 2009;8:14-18.
49. Zielke H, Wölber L, Wiest L, Rzany B. Risk profiles of different injectable fillers: results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study). *Dermatol Surg*. 2008;34:326-335.
50. Karim RB, de Lint CA, van Galen SR et al. Long-term effect of polyalkylimide gel injections on severity of facial lipoatrophy and quality of life of HIV-positive patients. *Aesthetic Plast Surg*. 2008;32:873-878.
51. Averbeck M, Gebhardt C, Emmrich F, Treudler R, Simon JC. Immunologic principles of allergic disease. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2007;5:1015-1028.
52. Fritsch P. *Dermatologie Venerologie*. Springer; 2004:63.
53. Scollo MM, Winstanley MH. Tobacco in Australia: Facts and issues. 2012;4th
54. Bortz J, Döring N. *Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler*. Heidelberg: Springer; 2005
55. Lukas-Nülle M, Ahrens D, Güntert B. Retrospektive versus prospektive Krankheitskostenstudien – Eine Analyse am Beispiel chronischer Schmerzpatienten. *Gesundh ökon Qual manag*. 2007;12:247-252.
56. Blomme K, Tomassen P, Lapeere H, Huvenne W. Prevalence of Allergic Sensitization versus Allergic Rhinitis Symptoms in an Unselected Population. *Int Arch Allergy Immunol*. 2013;160:200-207.
57. Bundes Gd. *Spezialbericht Allergien*. 2000
58. Leonhardt JM, Lawrence N, Narins RS. Angioedema acute hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid. *Dermatol Surg*. 2005;31:577–579.
59. Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg*. 2005;31:893–897.
60. Cosatti M, Fernández Romero DSJ, MC, Malbrán A. Facial angioedema after filler injections. Description of five cases (artikle in Spanisch). *Medicina (B Aires)*. 2010;70:513-517.
61. Klein AW. Skin filling. Collagen and other injectables of the skin. *Dermatol Clin*. 2001;19:491-508.
62. Leung JM, Dzankic S, Manku K, Yuan S. The prevalence and predictors of the use of alternative medicine in presurgical patients in five California hospitals. *Anesth Analg*. 2001;93:1062-1068.

63. Tsen LC, Segal S, Pothier M, Bader AM. Alternative medicine use in presurgical patients. *Anesthesiology*. 2000;93:148-151.
64. Heller J, Gabbay JS, Ghadjar K et al. Top-10 list of herbal and supplemental medicines used by cosmetic patients: what the plastic surgeon needs to know. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117:436-445.
65. Broughton Gn, Crosby MA, Coleman J, Rohrich RJ. Use of Herbal Supplements and Vitamins in plastic surgery: A practical Review. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:48e-66e.
66. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev*. 2003;8:359-377.
67. Norred CL. A follow-up survey of the use of complementary and alternative medicines by surgical patients. *AANA J*. 2002;70:119-125.
68. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M. Komplikationen nach Faltenunterspritzung und ihre Behandlung. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2006;38:354-369.
69. Fife D. Practical evaluation and management of atrophic acne scars: tips for the general dermatologist. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4:50-57.
70. Alijotas-Reig J, Fernández-Figueras MTP, L. Inflammatory, immune-mediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum*. 2013
71. Christen U, von Herrath G. Infections and autoimmunity. Good or bad? *J Immunol*. 2005;174:7481-7486.
72. Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg*. 2005;11:1616-1625.
73. Christensen L, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg*. 2005;29:34-48.
74. Brongo S, Moccia LS, Nunziata V, D'Andrea F. Keratoacanthoma arising after site injection infection of cosmetic collagen filler. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4:429-431.
75. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Rauchgewohnheiten der Bevölkerung 2005. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2006
76. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Rauchgewohnheiten der Bevölkerung 2008. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2009
77. Kennedy C, Bastiaens M, Bajdik C, Willemze R, Westerndor R, Bouwes Bavinck J. Effect of smoking and sun on the aging skin. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;120:548-554.
78. Koh JS, Kang H, Choi SW, Kim HO. Cigarette smoking associated with premature facial wrinkling: image analysis of facial skin replicas. *Int J Dermatol*. 2002;41:21-27.

79. Bassichis B, Blick G, Conant M, Condoluci D, Echavez M, Eviatar J. Injectable poly-L-lactic acid for human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: cumulative year 2 interim analysis of an open-label study (FACES). *Dermatol Surg.* 2012;38:1193-1205.
80. López-Pestaña A, Tuneu A, Lobo C, Zubizarreta J. Sarcoid granulomas in facial cosmetic filler material: induction by interferon- α and ribavirin in a patient with hepatitis C. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:746-747.
81. Hurst EA, Mauro T. Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 2005;141:865-868.
82. Descamps V, Landry J, Francès C, Marinho E, Ratzu 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;217:81-84.
83. Fischer J, Metzler G, Schaller M. Cosmetic permanent fillers for soft tissue augmentation: a new contraindication for interferon therapies. *Arch Dermatol.* 2007;143:507-510.
84. Wolfram D, Tzankov A, Piza-Katzer H. Surgery for foreign body reactions due to injectable fillers. *Dermatology.* 2006;13:300-304.
85. Thyssen JP, Christensen LH, Zachariae COC. Cosmetic soft-tissue augmentation treatment. *Ugeskrift for laeger.* 2007;23:198-201.
86. Carruthers J. The History of Cosmetic Dermal Fillers. Review of Long-Lasting Dermal Fillers. 2006;2:6-23.
87. Glogau RG, Kane MAC. Effect of Injection Techniques on the Rate of Local Adverse Events in Patients Implanted with Nonanimal Hyaluronic Acid Gel Dermal Fillers. *Dermatol Surg.* 2008;34:105-109.
88. Humble G, Mest D. Soft tissue augmentation using sculptra. *Facial Plast Surg.* 2004;20:157-163.
89. Vlegaar D. Poly-L-lactic acid: consultation on the injection techniques. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:17-21.
90. Lazzeri D, Agostini T, Figus M, Nardi M, Pantaloni M, Lazzeri S. Blindness following Cosmetic Injections of the Face. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2012;129:995-1012.
91. Pollack S. Some new injectable dermal filler materials: Hylaform, Restylane, and Artecoll. *J Cutan Med Surg.* 1999;3:27-35.

92. Palm MD, Butterwick KJ, Goldman MP. Mycobacterium chelonae infection after fractionated carbon dioxide facial resurfacing (presenting as an atypical acneiform eruption): case report and literature review. *Dermatol Surg.* 2010;36:1473-1481.
93. Cox SE, Adigun CG. Complications of injectable fillers and neurotoxins. *Dermatologic Therapy.* 2011;24:524–536.
94. Housman TS, Hancox JG, Mir MR et al. What specialties perform the most common outpatient cosmetic procedures in the United States? *Dermatol Surg.* 2008;34:1-7.
95. Lee EH, Nehal KS, Dusza SW, Hale EK, Levine VJ. Procedural dermatology training during dermatology residency: a survey of third-year dermatology residents. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:475-483.
96. Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, BeckerWegerich P, Wiest L, Rzany B. Adverse reactions caused by consecutive injections of different fillers in the same facial region: risk assessment based on the results from the injectable filler safety study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:907-912.
97. Wohlrab W, Neubert RHH, Wohlrab J. *Trends in Clinical and Experimental Dermatology (Vol. 3).* Aachen: Shaker Verlag; 2004
98. Zeichner JA, Cohen JL. Use of blunt tipped cannulas for soft tissue fillers. *J Drugs Dermatol.* 2012;11:70-72.
99. Sánchez-Carpintero I, Candelas D, Ruiz-Rodríguez R. Dermal fillers: types, indications, and complications. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:381-393.

7 ANHANG

7.1 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Jesse Christopher Ang, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Unterschiede von injizierbaren Füllermaterialien hinsichtlich ihrer Risikofaktoren und unerwünschten Wirkungen selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

7.2 Curriculum Vitae

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