

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

DISSERTATION

**Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien
in der ästhetischen Dermatologie**

Ergebnisse der Injectable Filler Safety (IFS) – Studie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Frank Bachmann
aus Kiel

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. B. Rzany

2. Prof. Dr. med. M. Heckmann

3. Priv.-Doz. Dr. med. J. Faulhaber

Datum der Promotion: 18. November 2011

| | |
|---|-----------|
| Einleitung | 4 |
| Injizierbare Füllmaterialien..... | 4 |
| Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien..... | 5 |
| Pathogenese der unerwünschten Reaktionen | 5 |
| Zielstellung..... | 6 |
| Patientenpopulation, Methodik und Fragestellung | 6 |
| Injectable Filler Safety (IFS) – Studie | 6 |
| Subpopulationen..... | 7 |
| Fragestellung der einzelnen Analysen..... | 7 |
| Ergebnisse der einzelnen Analysen | 8 |
| Zusammenfassung der publizierten Artikel | 9 |
| Das Spektrum der Unverträglichkeitsreaktionen nach Behandlung mit injizierbaren Füllmaterialien im Bereich der Glabella..... | 9 |
| Behandlung unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien (Treatment of Adverse Reactions to Injectable Fillers (TARIF) - Studie) | 10 |
| Unverträglichkeitsreaktionen nach konsekutiver Injektion verschiedener Füllmaterialien in ein und dieselbe Gesichtsregion | 11 |
| Literatur | 13 |
| Anteilerklärung | 17 |

Zusammenfassung

I. Einleitung

Behandlungen mit injizierbaren Füllmaterialien und mit Botulinumtoxin A (BoNT-A) dominieren die ästhetische Dermatologie (GÄCD 2008). Die Behandlungen gelten im Allgemeinen als sicher. Trotzdem können in einzelnen Fällen unerwünschte Reaktionen mit erheblicher Beeinträchtigung des Patienten auftreten (Zielke et al. 2007). Die unerwünschten Reaktionen schließen unter anderem Blauverfärbungen (Tyndall Effekt) nach zu oberflächlicher Injektion von Hyaluronsäure (Eppley BL 2006, Gladstone HB 2007, Johl SS 2006, Hirsch RJ 2007), persistierende knotige Fremdkörperreaktionen (Christensen L 2005, Broder KW 2006, Eppley BL 2006, Gladstone HB 2007, Johl SS 2006, Wiest LG 2007, Hirsch RJ 2007) und vaskuläre Komplikationen mit Nekrosen wie z.B. im Bereich der Glabella (Glaich AS 2006, Eppley BL 2006, Gladstone HB 2007, Wiest LG 2007, Hirsch RJ 2007, Narins RS 2006, Hanke CW 1991) ein. Die Mechanismen, die zur Entstehung unerwünschter Reaktionen auf Füllmaterialien führen, sind nur zum Teil bekannt.

Auf dem deutschen Markt sind mehr als 60 verschiedene injizierbare Füllmaterialien zugelassen (Rauch L und Ruzicka T 2004). Alle diese Produkte sind CE zertifiziert und damit als Medizinprodukt zugelassen. Die CE Zertifizierung erfordert keine klinisch kontrollierten Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit, so dass solche für die meisten der auf dem Markt erhältlichen Präparate fehlen. Zudem sind die wenigen kontrollierten klinischen Studien zur Erfassung der Sicherheit und Effektivität von Füllmaterialien meist relativ kurz und auf einige Hundert Patienten begrenzt, so dass seltene (1:1000 bis 1:10000) und spät auftretende Reaktionen nicht erfasst werden. Die meisten Daten basieren auf Herstellerangaben (DeLustro F 1987, Friedman PM 2002), retrospektiven Patientenkohorten (Zielke H 2007), Fallserien (Romo T 2001, Lemperle G 1998) und Einzelfallberichten (Zielke H 2007).

a. Injizierbare Füllmaterialien

Injizierbare Füllmaterialien können aufgrund ihrer Eigenschaften klassifiziert werden. Die Einteilung von De Boule et al. hinsichtlich der Abbaubarkeit klassifiziert die injizierbaren Füllmaterialien in (1) temporäre resorbierbare Stoffe (z.B. Rinder- und Schweinekollagen, Hyaluronsäure), (2) semipermanente resorbierbare Materialien (z.B. Polymilchsäure), (3) permanente reversible Verbindungen (z.B. erweiterte

Polytetrafluoroethylene) und schließlich (4) permanente nichtresorbierbare Stoffe (z.B. Silikon, Polymethylmethacrylate, Methylpolysiloxanpartikel) (De Boulle K 2004). Eine andere Einteilung nach dem Ursprung der Materialien in autologe (körpereigene), homologe (hergestellt aus menschlichem Spendergewebe), heterologe (xenologe, aus einer fremden Spezies erstellt) und alloplastische (synthetische) Stoffe ist ebenfalls möglich (Wiest LG 2007).

b. Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien

Es existieren nur wenige Daten zur Inzidenz unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien. Die Häufigkeit von Fremdkörpergranulomen wird auf 0,01 bis 1 % für alle Präparate (Lemperle G 2006) bzw. auf 1,6% bei nichtresorbierbaren Füllmaterialien geschätzt (Swissmedic 2003). Unsere Registerdaten ermöglichen eine grobe Schätzung der Inzidenzen auf 0,01 bis 3,0% (Zielke H 2007).

Christensen teilt die Nebenwirkungen auf injizierbare Füllmaterialien nach dem Zeitpunkt des Auftretens ein. Für die resorbierbaren Materialien wurden überwiegend kurzfristige und mittelfristige Beschwerden berichtet (Christensen L 2005), während lang anhaltende Reaktionen wie schwere ulzerierende und granulomatöse Unverträglichkeitsreaktionen vor allem nach Injektion nicht resorbierbarer Materialien entstehen (Lombardi T 2004, Lemperle G 2003, Sidwell RU 2004).

Zu den kurzfristigen unerwünschten Reaktionen gehören Schmerzen, Ödeme, Hämatome, Juckreiz und Gefäßverschlüsse. Sie entstehen innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen post injectionem und klingen gewöhnlich spontan nach ein bis zwei Wochen ab. Nach einer Gefäßembolie kann es zu einer Nekrose und Narbenbildung kommen. Diese Veränderungen sind irreversibel. Mittelfristige Nebenwirkungen sind Knotenbildungen, Schwellungen, Fistelbildungen, Ulzerationen, Entzündungen, Gewebeschäden und Narbenbildungen. Sie entstehen zwei bis zwölf Monate nach Injektion. Zu den langfristigen Nebenwirkungen werden die teils schmerzhaften Verhärtungen oder Knoten (Fremdkörpergranulome) als auch die bereits erwähnte Narbenbildung gezählt. Diese Veränderungen bestehen meist über viele Jahre oder sind irreversibel.

c. Pathogenese der unerwünschten Reaktionen

Innerhalb weniger Stunden nach Injektion eines Fremdmaterials ins Gewebe laufen eine Reihe immunologischer Reaktionen ab, die es ermöglichen, dass einerseits das

eingebraachte Material als fremd erkannt und andererseits im Gewebe isoliert sowie ggf. entfernt wird. Diese Reaktionen entsprechen dem normalen Heilungs- und Vernarbungsprozess (Nicolau PJ 2007).

Für die Entwicklung unerwünschter Reaktionen auf die Füllmaterialien werden verschiedene Ursachen diskutiert. Das Präparat selbst hat einen Einfluss auf die Immunreaktion des Organismus, wobei die Größe der nichtresorbierbaren Füllmaterialpartikel (Gelb H 1994) und das Volumen, die Oberflächenstruktur (Lemperle G 2003), die chemische Zusammensetzung sowie die elektrische Ladung (Nicolau PJ 2007) von Bedeutung sind. Die Immunität des Patienten wie z.B. die Neigung zu Allergien und Autoimmunerkrankungen (Wiest LG 2007, Honig J and Fricke M J 2005) stellen ein erhöhtes Risiko und damit zum Teil Kontraindikationen dar. Darüber hinaus spielt die Erfahrung des Arztes eine große Rolle, da eine zu oberflächliche Injektion, ein Zuviel an Material im Sinne einer Überkorrektur und / oder die Auswahl einer falschen Lokalisation beispielsweise zu Verfärbungen, tastbaren und sichtbaren Knoten, Narben (Lemperle G 2003) und auch Granulomen (Lemperle G 1998, Lemperle G 1995) führen kann. Einige Autoren sehen eine bakterielle Verunreinigung des Präparats oder der Punktionsstelle (Mikrofilmtheorie) als ursächlich für mittel- und langfristige Unverträglichkeitsreaktionen, insbesondere in Form von Fremdkörpergranulomen (Christensen L 2005, Karim RB 2006).

II. Zielstellung

Ziel dieser Dissertation waren einerseits die Untersuchung der Häufigkeit und Art der unerwünschten Reaktionen in der Glabella, einem Behandlungsareal, für welches insbesondere schwer verlaufende vaskuläre Komplikationen in der Literatur beschrieben worden sind, andererseits die Darstellung des Risikos unerwünschter Reaktionen aufgrund der Kombination verschiedener Füllmaterialien in einem Behandlungsareal sowie eine Auswertung unterschiedlicher Behandlungsmethoden dieser unerwünschten Reaktionen im Blick auf Sicherheit und Wirksamkeit.

III. Patientenpopulation, Methodik und Fragestellung

a. Injectable Filler Safety (IFS) – Studie

Die IFS – Studie ist eine teils populationsbasierte epidemiologische Querschnittsstudie zur Erfassung unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien. Die Studienpopulation rekrutiert sich aus dem Berliner Raum sowie zunehmend auch von

außerhalb Berlins. Das Register wurde durch die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin zugelassen (Zielke H 2007, Rossner F 2006, Rossner F 2009, Rossner M 2009).

Um in das Register aufgenommen werden zu können, mussten die Patienten (1) mit einem injizierbaren Füllmaterial behandelt worden sein und (2) in mindestens einem der behandelten Areale eine Reaktion entwickelt haben, die (3) mindestens zwei Wochen anhielt und (4) nicht auf eine Überkorrektur zurückzuführen war.

Die Daten wurden einerseits durch Ärzte des Berliner Registers und andererseits durch niedergelassene Ärzte außerhalb der Klinik mittels eines standardisierten Fragebogens erhoben. Unerwünschte Reaktionen wurden klinisch definiert und anhand eines standardisierten Atlases für klinische Symptome wie z.B. Rötung oder Knotenbildung erfasst. Die Beurteilung der Intensität erfolgte anhand einer 3-Punkte-Skala von 1 = milde bis 3 = schwere Ausprägung der Symptome.

b. Subpopulationen

Die Subpopulationen, die zur Beantwortung der unterschiedlichen Fragestellungen analysiert worden sind, wurden aus der Studienpopulation des Berliner Registers rekrutiert. Aufgrund der verschiedenen Zeitpunkte der Datenerhebung war auch die Studienpopulation des Berliner Registers hinsichtlich der Anzahl der eingeschlossenen Patienten in den drei Studien nicht gleich.

IV. Fragestellung der einzelnen Analysen

Für die erste Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die im Bereich der Glabella behandelt und in diesem Areal unerwünschte Reaktionen nach Injektion eines Füllmaterials entwickelt haben. Dabei konnten die Patienten auch in anderen Arealen behandelt worden sein und reagiert haben. Mit Hilfe der Studie sollte einerseits die Art und Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen in diesem speziellen Behandlungsareal untersucht und andererseits die Häufigkeit der in der Literatur beschriebenen schweren vaskulären Komplikationen dargestellt werden.

Die Behandlung unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien ist erfahrungs- und eminenzbasiert. Bisher konnten keine klinisch kontrollierten, evidenzbasierten Behandlungsstrategien etabliert werden. Ziel der zweiten Analyse war daher die Erfassung des Ansprechens unterschiedlicher Therapieregime. Die Patienten der IFS-Studie wurden ein zweites Mal kontaktiert und, wenn möglich, interviewt und

untersucht, um den Erfolg einer Therapie, d.h. die Änderung der Intensität einer Unverträglichkeitsreaktion vom Zeitpunkt der Erst- zur Zweiterfassung zu dokumentieren. Diese Patientensubpopulation wurde anhand der injizierten Produkte und der erfolgten Therapie analysiert. Die Therapieregime wurden in medikamentöse, chirurgische oder kombinierte medikamentös-chirurgische Therapie unterteilt; in einigen Fällen erfolgte keine Therapie.

Einige Autoren postulieren, dass die Kombination verschiedenartiger Füllmaterialien in einem Behandlungsareal wie z.B. die Nasolabialfalten, das Risiko für Unverträglichkeitsreaktionen erhöht. Für die dritte Analyse wurden entsprechend diejenigen Patienten aus dem Berliner Register eingeschlossen, die in einem Behandlungsareal konsekutiv mit unterschiedlichen Füllmaterialien behandelt worden sind. Um die Ursächlichkeit beschreiben bzw. das für die unerwünschte Reaktion ursächliche Füllmaterial identifizieren zu können, wurden die Latenz, d.h. die Zeit zwischen Injektion des Materials und Auftreten der Reaktion und die klinischen Symptome in die Bewertung einbezogen. Zur Berechnung der Zeit zwischen Injektion und Reaktion wurden die letzte Injektion für abbaubare (Hyaluronsäure und Kollagen) und verzögert abbaubare (Poly-L-Milchsäure) sowie die erste Injektion für nicht-abbaubare Füllmaterialien berücksichtigt.

V. Ergebnisse der einzelnen Analysen

Ergebnisse und detaillierte Beschreibung der Studien (1) zu den unerwünschten Reaktionen im Bereich der Glabella wurden in dem Artikel „The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study“ in dem Journal Dermatologic Surgery im Oktober 2009, (2) zu der Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen im Artikel „The current state of treatment of adverse reactions to injectable fillers“ im Journal Dermatologic Surgery im November 2010 und (3) zum Risiko unerwünschter Reaktionen aufgrund der konsekutiven Injektion unterschiedlicher Füllmaterialien in ein Behandlungsareal im Artikel „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“ im Journal der European Academy of Dermatology and Venereology im November 2010 publiziert.

VI. Zusammenfassung der publizierten Artikel

a. Das Spektrum der Unverträglichkeitsreaktionen nach Behandlung mit injizierbaren Füllmaterialien im Bereich der Glabella

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study. *Dermatol Surg.* 2009 Oct;35 Suppl 2:1629-34.

In der Literatur werden schwere vaskuläre Reaktionen nach Injektion von Füllmaterialien in die Glabella berichtet. Wir wollten die Häufigkeit dieser vaskulären Komplikationen sowie das Spektrum unerwünschter Reaktionen im Bereich der Glabella untersuchen. Für diese Analyse wurden Patienten eingeschlossen, die Unverträglichkeitsreaktionen auf injizierbare Füllmaterialien im Bereich der Glabella zeigten. Die Analyse war deskriptiv.

48 von 139 registrierten Patienten wurden im Bereich der Glabella behandelt, von denen 40 Unverträglichkeitsreaktionen in dieser Region zeigten. Alle Patienten waren weiblich. Die häufigsten Reaktionen waren Knoten und Verhärtungen (72,5%), gefolgt von Rötung und Entzündung (57,5%), Schwellung (47,5%), Schmerzen (35%), Verfärbungen (30%), Juckreiz (12,5%), Abszessbildung (10%) und Ulzerationen (2,5%). Zwei Patienten, die mit Hyaluronsäure behandelt wurden, zeigten Abszesse (2/2) und Ulzerationen (1/2), die als Zeichen einer vaskulären Komplikation eingeschätzt wurden. Die unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien im Bereich der Glabella unterschieden sich nicht signifikant von denen anderer Regionen, und die Art der Unverträglichkeitsreaktionen schienen von der Klasse des Füllmaterials abhängig zu sein. Vaskuläre Komplikationen waren mit 2 von 40 oder 5% der Patienten aus der Subpopulation dieser Studie selten. Treten vaskuläre Komplikation auf, so ist das frühzeitige Erkennen und adäquate Handeln, z.B. die Injektion von Hyaluronidase bei Hyaluronsäurepräparaten, ausschlaggebend, um irreversible Folgen wie Narbenbildung und Gewebedefekte zu verhindern.

b. Behandlung unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien (Treatment of Adverse Reactions to Injectable Fillers (TARIF) - Studie)

Sperling B, Bachmann F, Hartmann V, Erdmann R, Wiest L, Rzany B. The current state of treatment of adverse reactions to injectable fillers. *Dermatol Surg.* 2010 Nov;36 Suppl 3:1895-904.

In der Literatur wird eine Vielzahl unterschiedlicher Therapieansätze zur Behandlung unerwünschter Reaktionen auf Füllmaterialien beschrieben. Bisher fehlen jedoch standardisierte Untersuchungen und Studien zu diesem Thema. Zum besseren Verständnis der vorhandenen Therapiemöglichkeiten haben wir die Therapieansätze und – ergebnisse der Patienten aus unserem Register ausgewertet und mit der vorhandenen Literatur korreliert. Für die Auswertung wurden Patienten aus dem Berliner Register erneut einbestellt, um zu einem zweiten Zeitpunkt den Schweregrad der Reaktionen und die durchgeführten Therapien zu erfassen.

41 Patienten konnten in diese Studie eingeschlossen werden. Die zweite Befragung erfolgte durchschnittlich 26 Monate (6 bis 61 Monate) nach der Erstbefragung. Alle Patienten waren weiblich. 85% der Patienten erhielten aufgrund der Unverträglichkeitsreaktionen mindestens eine Behandlung (41% kombinierte medikamentöse und operative, 34% rein medikamentöse und 10% rein operative Therapie), während sich 15% nicht behandeln ließen. Steroide und Antibiotika waren die am häufigsten eingesetzten Medikamente.

Was waren die wichtigsten Ergebnisse dieser Auswertung? Nicht alle unerwünschten Reaktionen sind behandelt worden. Die Entscheidung für oder gegen eine Therapie war einerseits von der Schwere der Reaktion und andererseits von dem injizierten Füllmaterial abhängig. Die unbehandelten Patienten zeigten vor allem mild ausgeprägte Reaktionen, während Patienten mit mäßigen bis schweren Unverträglichkeitsreaktionen eine größere Bereitschaft zur Durchführung auch chirurgischer Behandlungen zeigten. Unerwünschte Reaktionen aufgrund abbaubarer Füllmaterialien verlaufen weniger schwerwiegend, was einerseits auf den natürlichen Abbauprozess und andererseits auf das bessere Ansprechen der Therapien zurückzuführen sein könnte. Nicht vergessen werden sollte, dass auch unerwünschte Behandlungsfolgen auf die Behandlung unerwünschter Reaktionen auf Füllmaterialien auftreten können (z.B.

Fettgewebsnekrose nach Injektion eines Glukokortikosteroids) und dass sie für Patienten und Ärzte zusätzliche Probleme darstellen. Die meisten unerwünschten Behandlungsreaktionen (z.B. Narbenbildung) entstanden nach chirurgischen Eingriffen. Ein chirurgischer Eingriff (d.h. eine Exzision von z.B. Fremdkörpergranulomen) sollte nicht der erste therapeutische Schritt sein. Eine kombinierte Therapie (d.h. eine medikamentöse Therapie und ein chirurgischen Eingriff) zeigte ein signifikant besseres Ansprechen. Jedoch sollte nicht vergessen werden, dass es sich hier um deskriptive Daten handelt, d.h. diese Daten können nur Hypothesen generieren, die in klinischen Studien bestätigt werden müssen.

Erfreulich ist, dass alle unerwünschten Reaktionen – mit und ohne Behandlung – sich verbesserten. Die signifikant höhere Verbesserung zeigt sich in der Kohorte der therapierten Patienten. Jedoch ist hier zu sagen, dass es sich dabei auch um Patienten mit schweren Reaktionen handelte, so dass bei einem numerischen Schweregradscore nicht überraschend mit der größten Verbesserung zu rechnen ist.

c. Unverträglichkeitsreaktionen nach konsekutiver Injektion verschiedener Füllmaterialien in ein und dieselbe Gesichtsregion

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Becker-Wegerich 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. 2010 Nov 4.

In der Literatur wird ein erhöhtes Risiko für das Auftreten unerwünschter Reaktionen mit der Kombination verschiedener injizierbarer Füllmaterialien in einem Gesichtsareal in Verbindung gebracht. Wir haben die Häufigkeit unerwünschter Reaktionen auf Füllmaterialien sowie die Zeit bis zum Auftreten der Reaktionen in Arealen, die mit mindestens zwei verschiedenen Füllmaterialien behandelt worden sind, analysiert und mit denen verglichen, die nur mit einem Präparat behandelt wurden. Die Analyse war deskriptiv und alle Fälle wurden individuell diskutiert.

13,7% der Patienten (22 von 161) aus dem Berliner Register wurden mit mindestens zwei unterschiedlichen Füllmaterialien in einem Areal behandelt, in dem anschließend unerwünschte Reaktionen auftraten, und alle Patienten waren weiblich. Diese Zahl entspricht weitgehend unseren Erfahrungen aus der Ästhetik-Sprechstunde an der

Charité, in der circa 15% der Patienten mehr als ein Füllmaterial in ein und demselben Areal erhalten haben.

Bei nur 3,7% aller Patienten der IFS-Studie bzw. 6 der 22 Patienten dieser Subpopulation traten unerwünschte Reaktionen in einem mit mindestens zwei unterschiedlichen Füllmaterialien behandelten Areal innerhalb kurzer Zeit auf. Bei dieser Subpopulation könnte es sich um eine Patientengruppe handeln, bei denen die Kombination verschiedener Füllmaterialien in einem Areal unerwünschte Reaktionen ausgelöst hat.

Unsere Daten zeigten insgesamt kein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung von Unverträglichkeitsreaktionen aufgrund der konsekutiven Injektion unterschiedlicher Füllmaterialien in ein Areal. Jedoch wird es umso schwieriger, das ursächliche Füllmaterial zu identifizieren, je mehr unterschiedliche Füllmaterialien in ein Areal injiziert worden sind.

VII. Literatur

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Becker-Wegerich 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*. 2010 Nov 4.

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study. *Dermatol Surg*. 2009 Oct;35 Suppl 2:1629-34.

Broder KW, Cohen SR. An overview of permanent and semipermanent fillers. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118; 7S-14S

De Boule K. Management of complications after implantation of fillers. *J Cosmet Dermatol*, 2004. 3(1): p. 2-15

DeLustro F, et al. Reaction to injectable collagen: results in animal models and clinical use. *Plast Reconstr Surg*, 1987. 79(4): p. 581-94.

Eppley BL, Dadvand B. Injectable soft-tissue fillers: clinical overview. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118; 98e-106e.

Christensen L. Adverse Reactions to Injectable Soft Tissue Permanent Fillers. *Aesthetic Plast Surg*, 2005. 29: p. 34-48.

Friedman PM, et al. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg*, 2002. 28(6): p. 491-4.

GÄCD. Neue Statistik der Schönheitsoperationen Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland e.V. präsentiert Zahlen von 2008. Pressemitteilung der GÄCD [www.document] 2008. URL <http://www.gacd.de/presse/pressemitteilung/> (last accessed: 26 April 2010).

Gelb H, et al. In vivo inflammatory response to polymethylmethacrylate particulate debris: effect of size, morphology, and surface area. *J Orthop Res*, 1994. 12(1): p. 83-92.

Gladstone HB, Cohen JL. Adverse effects when injecting facial fillers. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Mar;26(1):34-9.

Glaich AS, Cohen JL, Goldberg LH. Injection necrosis of the glabella: protocol for prevention and treatment after use of dermal fillers. *Dermatol Surg*. 2006 Feb;32(2):276-81.

Hanke CW, Higley HR, Jolivette DM, Swanson NA, Stegman SJ. Abscess formation and local necrosis after treatment with Zyderm or Zyplast collagen implant. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:319–26.

Hirsch RJ, Brody HJ, Carruthers JD. Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. *J Cosmet Laser Ther*. 2007 Sep;9(3):182-5.

Honig J and Fricke M. [Soft tissue enhancement with injectable fillers for correction of age related folds and wrinkles]. *Zentralbl Chir*, 2005. 130(6): p. 514-25.

Johl SS, Burgett RA. Dermal filler agents: a practical review. *Curr Opin Ophthalmol*. 2006 Oct;17(5):471-9

Karim RB, et al. Complications of polyalkylimide 4% injections (Bio-Alcamid): a report of 18 cases. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2006. 59(12): p. 1409-14.

Lemperle G, Morhenn V, and Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg*, 2003. 27(5): p. 354-66; discussion 367.

Lemperle G, Romano JJ, and Busso M. Soft tissue augmentation with artecoll: 10- year history, indications, techniques, and complications. *Dermatol Surg*, 2003. 29(6): p. 573-87; discussion 587.

Lemperle G, Gauthier-Hazan N, and Lemperle M. PMMA-Microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles: refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg*, 1998. 22(5): p. 356-65.

Lemperle G, Gauthier-Hazan N, and Lemperle M. PMMA microspheres (Artecoll) for skin and soft-tissue augmentation. Part II: Clinical investigations. *Plast Reconstr Surg*, 1995. 96(3): p. 627-34.

Lemperle G, Rullan PP, and Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications. *Plast Reconstr Surg*, 2006. 118(3 Suppl): p. 92S-107S.

Lombardi T, et al. Orofacial granulomas after injection of cosmetic fillers. Histopathologic and clinical study of 11 cases. *J Oral Pathol Med*, 2004. 33(2): p. 115-20.

Narins RS, Jewell M, Rubin M, Cohen J, Strobos J. Clinical conference: management of rare events following dermal fillers-focal necrosis and angry red bumps. *Dermatol Surg*. 2006 Mar;32(3):426-34

Nicolau PJ. Long-lasting and permanent fillers: biomaterial influence over host tissue response. *Plast Reconstr Surg*, 2007. 119(7): p. 2271-86.

Rauch L and Ruzicka T. [Aesthetic dermatology. Botulinumtoxin A and soft tissue augmentation]. *Hautarzt*, 2004. 55(7): p. 621-9

Romo T, 3rd, Baskin JZ, and Sclafani AP. Augmentation of the cheeks, chin and pre-jowl sulcus, and nasolabial folds, in *Facial Plast Surg*. 2001. p. 67-78.

Rossner M, Rossner F, Bachmann F, Wiest L, Rzany B. Risk of severe adverse reactions to an injectable filler based on a fixed combination of hydroxyethylmethacrylate and ethylmethacrylate with hyaluronic acid. *Dermatol Surg*. 2009 Feb;35 Suppl 1:367-74.

Rossner F, Rossner M, Hartmann V, Erdmann R, Wiest LG, Rzany B. 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 Mar;8(1):14-8.

Rossner F, Rossner M, Kahl C, Rzany B. Klinisches Spektrum unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien: Fallberichte aus dem Berliner Register. *Kosmetische Medizin*. 2006;27; 4-8.

Sidwell RU, et al. Localized granulomatous reaction to a semi-permanent hyaluronic acid and acrylic hydrogel cosmetic filler. *Clin Exp Dermatol*, 2004. 29(6): p. 630-2.

Sperling B, Bachmann F, Hartmann V, Erdmann R, Wiest L, Rzany B. The current state of treatment of adverse reactions to injectable fillers. *Dermatol Surg*. 2010 Nov;36 Suppl 3:1895-904.

Swissmedic, Nicht resorbierbare Injektionspräparate zur Faltenkorrektur – Stand 30.11.2002. *Swissmedic J*, 2003(2): p. 92-95.

Wiest LG [History and use of fillers for treating wrinkles]. *Hautarzt*, 2007. 58(3): p. 224-31.

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 Mar;34(3):326-35; discussion 335. Epub 2007 Dec 20.

Anteilserklärung

Frank Bachmann hatte folgenden Anteil an den vorgelegten Publikationen:

Publikation 1:

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Becker-Wegerich 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. 2010 Nov 4

70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Vorschlag des Themas, Kontrolle und Auswertung der Daten, Zusammenfassung der Daten, Federführung beim Schreiben der Publikation

Publikation 2:

Sperling B, Bachmann F, Hartmann V, Erdmann R, Wiest L, Rzany B. The current state of treatment of adverse reactions to injectable fillers. Dermatol Surg. 2010 Nov;36 Suppl 3:1895-904

20 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Unterstützung von Frau Sperling bei der Durchführung der Arbeit in allen Aspekten

Publikation 3:

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study. Dermatol Surg. 2009 Oct;35 Suppl 2:1629-34.

70 Prozent

Beitrag im Einzelnen: Vorschlag des Themas, Kontrolle und Auswertung der Daten, Zusammenfassung der Daten, Federführung beim Schreiben der Publikation

Prof. Dr. med. Berthold Rzany
betreuender Hochschullehrer

Frank Bachmann
Promovend

Curriculum vitae

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

Komplette Publikationsliste

1) Originalarbeiten und Reviews

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Rzany B. Consecutively injected fillers in the same region do not pose an increased risk for adverse reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Apr 26. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04052.x.

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Becker-Wegerich 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*. 2010 Nov 4. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03878.x

Sperling B, **Bachmann F**, Hartmann V, Erdmann R, Wiest L, Rzany B. The current state of treatment of adverse reactions to injectable fillers. *Dermatol Surg*. 2010 Nov;36 Suppl 3:1895-904. doi: 10.1111/j.1524-4725.2010.01782.x

Bachmann F, Nast A, Sterry W, Philipp S. Safety and efficacy of the tumor necrosis factor antagonists. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Mar;29(1):35-47. Review

Krezdorn N, Hartmann V, **Bachmann F**, Nast A, Rzany B. [Esthetic dermatology for students: good acceptability of a new voluntary seminar]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Apr;8(4):281-3. German.

Rzany B, Becker-Wegerich P, **Bachmann F**, Erdmann R, Wollina U. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *J Cosmet Dermatol*. 2009 Dec;8(4):317-23.

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions after treatment with injectable fillers in the glabellar region: results from the Injectable Filler Safety Study. *Dermatol Surg*. 2009 Oct;35 Suppl 2:1629-34.

Hartmann V, **Bachmann F**, Plaschke M, Gottermeier T, Nast A, Rzany B. Hand augmentation with stabilized hyaluronic acid (Macrolane VRF20 and Restylane Vital, Restylane Vital Light). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010 Jan;8(1):41-4. Epub 2009 Oct 9. English, German.

Rossner M, Rossner F, **Bachmann F**, Wiest L, Rzany B. Risk of severe adverse reactions to an injectable filler based on a fixed combination of hydroxyethylmethacrylate and ethylmethacrylate with hyaluronic acid. *Dermatol Surg*. 2009 Feb;35 Suppl 1:367-74.

Bachmann F, Schumacher AF, Philipp S. Stellenwert der Biologika im Praxisalltag, *ÄP Dermatologie/Allergologie 4_2009*, Review paper on biologics in daily praxis)

Bachmann F, Rzany B. Aesthetic medicine of the male: Use of injectable hyaluronic acid preparations for wrinkle- and volume augmentation. *Kosmetische Medizin* (ISSN 1430-4031), 2008, vol. 29, no2: 66-74

Bachmann F, Rzany B. Botulinumtoxin-A-Präparate – aut idem? *DERM* (14) 2008

2) Buchbeiträge

De Maio M, Rzany B. The Male Patient in Aesthetic Medicine. Springer, Berlin; Auflage: 1 (Juli 2009). ISBN-10: 3540790454

- Chapter 2 The Ageing Process in Men
- Chapter 5 Common Hair Problems: Dandruff and Androgenetic Alopecia

3) Abstracts

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Becker-Wegerich P, Wiest L, Rzany B. Adverse reactions due to consecutive injections of different fillers in the same facial region: Risk assessment based on the results from the Injectable Filler Safety (IFS) – study. COSMODERM XVI The International Aesthetic Dermatology Congress of ESCAD European Society for Cosmetic & Aesthetic Dermatology. Supplement. Kosmetische Medizin 2010: 61

Hartmann V, Sperling B, **Bachmann F**, Erdmann R, Wiest L, Rzany B. Treatment of adverse reactions to injectable fillers (TARIF): the current state. COSMODERM XVI The International Aesthetic Dermatology Congress of ESCAD European Society for Cosmetic & Aesthetic Dermatology. Supplement. Kosmetische Medizin 2010: 56

Bachmann F, Kokolakis G, Sterry W, Philipp S. Faster response and better tolerability of fumaric acid esters in treating plaque-psoriasis using a modified dosing regime. PSO 2010 - Congress of the Psoriasis International Network. Paris 2010

Bachmann F, Groß D, Schumacher AF, Schaaf J, Philipp S. Case documentation of the treatment of psoriasis vulgaris with a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet® ointment). 2nd World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2009: 22

4) Poster

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Becker-Wegerich P, Wiest L, Rzany B. Adverse reactions due to consecutive injections of different fillers in the same facial region: Risk assessment based on the results from the Injectable Filler Safety (IFS) – study. COSMODERM XVI The International Aesthetic Dermatology Congress of ESCAD European Society for Cosmetic & Aesthetic Dermatology.

Hartmann V, Sperling B, **Bachmann F**, Erdmann R, Wiest L, Rzany B. Treatment of adverse reactions to injectable fillers (TARIF): the current state. COSMODERM XVI The International Aesthetic Dermatology Congress of ESCAD European Society for Cosmetic & Aesthetic Dermatology.

Bachmann F, Kokolakis G, Sterry W, Philipp S. Faster response and better tolerability of fumaric acid esters in treating plaque-psoriasis using a modified dosing regime. PSO 2010 - Congress of the Psoriasis International Network. Paris 2010

Bachmann F, Groß D, Schumacher AF, Schaaf J, Philipp S. Case documentation of the treatment of psoriasis vulgaris with a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet® ointment). 2nd World Psoriasis & Psoriatic Arthritis Conference 2009

Bachmann F, Groß D, Schumacher AF, Schaaf J, Philipp S. Case documentation of the treatment of psoriasis vulgaris with a fixed combination of calcipotriol and betamethasone dipropionate (Daivobet® ointment). 18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology. Berlin 2009

Bachmann F, Manasterski M, Longin C, Scholz C, Tiemann M, Herbst H, Sterry W, Philipp S. Endogenous reactivation of latent EBV-infection after treatment with efalizumab for 1 ½ years. 18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology. Berlin 2009

Bachmann F, Erdmann R, Hartmann V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions after the treatment with injectable fillers in the glabella region: Results from the Injectable Filler Safety (IFS) – study. 18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology. Berlin 2009

Bachmann F, Manasterski M, Longin C, Scholz C, Tiemann M, Herbst H, Sterry W, Philipp S. Endogene Reaktivierung einer latenten EBV-Infektion nach der Behandlung mit Efalizumab (Raptiva®) über 1 ½ Jahre. 45. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Dresden 2009

Bachmann F, Schumacher F, Sterry W, Philipp S. Die Behandlung mit Fumarsäureestern bei einem Patienten mit multiplen Substanzabusus. 45. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Dresden 2009

Bachmann F, Erdmann R, Rossner M, Rossner F, Heursen EM, Schorner N, Hartmann V, Rzany B. Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien im Bereich der Glabella: Ergebnisse der Injectable Filler Safety (IFS) – Studie. DDG 2009

Philipp S, Hauptmann P, Popp G, Thaci D, Bräu B, Sterry W, **Bachmann F**. Patients with moderate to severe disease show rapid improvement in the quality of life during infliximab therapy, independently to severity of disease and previous systemic treatment. 5th EADV Spring Symposium, Istanbul 2008.

Bachmann F, Erdmann R, Rossner M, Rossner F, Heursen EM, Schorner N, Hartmann V, Rzany B. Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien im Bereich der Glabella: Ergebnisse der Injectable Filler Safety (IFS) – Studie. 81. Jahrestagung der Norddeutschen Dermatologischen Gesellschaft. Lübeck 2008

5) Vorträge

Bachmann F, **Rzany B**. How to survive in the European filler world: choosing the right filler on the basics on efficacy and safety. 8th EADV Spring Symposium. Carlsbad 2011

Bachmann F. Psoriasis – alte Fakten, neue Daten. 6. Konzept – Kurs Spondylarthritiden (SpA). Berlin 2011

Bachmann F. Interdisziplinäre Therapie der Psoriasis in der Charité. Berlin 2011

Bachmann F. Traditional systemic treatment of psoriasis: Efficacy, Safety, and Management. International Psoriasis Council 2010 Fall Psoriasis Symposium. Berlin 2010

Bachmann F. Management of psoriasis with traditional treatments. Wyeth Psoriasis Preceptorship. Berlin 2010

Bachmann F. Biologika in der Dermatologie. Trainingskurs für Praxismitarbeiter in der Rheumatologie. Berlin 2010

Bachmann F. Briakinumab - a new antipsoriatic molecule. Meeting of the German-Italian Society of Dermatology. Symposium Augustanum, Berlin 2010.

Bachmann F. Erdmann R, Hartman V, Wiest L, Rzany B. The spectrum of adverse reactions in the glabella region: results from the Injectable Filler Safety (IFS) – study. Junior Member Session. 18th Congress of the European Academy of Dermatology and Venerology. Berlin 2009

Bachmann F, Erdmann E, Schorner N, Heursen EM, Becker-Wegerich P, Wiest L Rzany B. Aktuelle Ergebnisse zur Erfassung unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien. 45. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Dresden 2009

Bachmann F, Rzany B. Ästhetische Dermatologie. Neue Erkenntnisse, Verfahren und Techniken – Praktische Hinweise zu konkreten Vorgehensweisen. GOLD Workshop – Galderma – Optimale Diagnostik und Therapie in der Dermatologie.

Bachmann F. Aktuelle Daten aus dem Berliner Filler-Register. 3. Konsensuskonferenz Dermal Fillers. Wiesbaden 2008.

Bachmann F. Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien im Bereich der Glabella: Ergebnisse der Injectable Filler Safety (IFS) – Studie. 81. Jahrestagung der Norddeutschen Dermatologischen Gesellschaft. Lübeck 2008

Erklärung

„Ich, Frank Bachmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien in der ästhetischen Dermatologie: Ergebnisse der Injectable Filler Safety (IFS) – 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.“

Berlin, 05.05.2011

Danksagung

Ohne die Hilfe und den Rat anderer wäre diese Arbeit schwer möglich gewesen. Mein herzlicher Dank gilt hier insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany, der mich bei meiner Arbeit stets engagiert und äußerst kompetent betreute. Er stand mir mit Rat und Unterstützung hilfreich zur Seite, regte stets zum Mit- und Weiterdenken und zur Diskussion an. Herr Prof. Dr. med. Berthold Rzany führte mich nicht nur an das Thema, sondern auch an die Denkart der wissenschaftlichen Arbeit und der Epidemiologie heran und war stets Vorbild durch Engagement, Motivation und seine herausragende Persönlichkeit.

Ich danke der gesamten Arbeitsgruppe der Injectable Filler Safety (IFS) - Studie. Dabei möchte ich insbesondere Herrn Ricardo Erdmann für die Unterstützung bei den statistischen Auswertungen und der Datenbank, Frau Vanessa Hartmann für die Hilfe bei der Koordination des Registers und Frau Berit Sperling für ihre gute Zusammenarbeit danken. Ich danke auch Frau Luitgard Wiest und Frau Petra Becker-Wegerich stellvertretend für die vielen Ärzte, die die betroffenen Patienten unserem Register zugewiesen haben. Ohne diese Unterstützung wäre ein derartiges Projekt unmöglich. Natürlich danke ich auch unseren Patienten, durch deren Teilnahme dieses Register lebt und wächst und derartige Analysen erst ermöglicht.

Weiterhin danke ich Frau Dr. med. Sandra Philipp und Herrn Prof. Dr. Dr.-Ing. Jürgen Lademann. Beide haben mich durch ihre Korrekturen und Empfehlungen bei der Zusammenfassung meiner Arbeiten hilfreich unterstützt.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir nicht nur meine Ausbildung ermöglicht, sondern auch meine Neugier und Kreativität geweckt und gefördert haben, meinem Bruder, weil er mir immer Freund, Vorbild und Bruder ist (Geschwister werden mich verstehen) und meiner Freundin, die mich unterstützt und ausgehalten, aufgemuntert und liebevoll umsorgt hat.