

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

DISSERTATION

Unerwünschte Wirkungen auf injizierbare Hyaluronsäurepräparate: Ergebnisse
der Injectable Filler Safety-Studie

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nadin Schorner

aus Jena

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. B. Rzany
 2. Priv.- Doz. Dr. med. Ö. Göktas
 3. Priv.- Doz. Dr. med. M. Podda

Datum der Promotion: 07.09.2012

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 EINLEITUNG	7
2 GRUNDLAGEN	9
2.1 MEDIZINPRODUKTE	9
2.2 EINTEILUNG INJIZIERBARER FÜLLMATERIALIEN	10
2.3 BEKANNTE UNVERTRÄGLICHKEITSREAKTIONEN	14
2.4 HYALURONSÄURE.....	15
2.4.1 Aufbau und Struktur	15
2.4.2 Metabolismus.....	19
2.4.3 Darstellung einzelner Hyaluronsäurepräparate.....	20
2.4.4 Indikationen für Hyaluronsäure	21
2.4.5 Unverträglichkeitsreaktionen.....	22
3 FRAGESTELLUNG	24
3.1 SICHERHEIT IN DER ANWENDUNG INJIZIERBARER HYALURONSÄURE	24
4 MATERIAL UND METHODEN	25
4.1 STUDIENDESIGN	25
4.1.1 Studienaufbau	25
4.1.2 Studiendauer	25
4.1.3 Studienpopulation	25
4.1.4 Falldefinition (allgemein)	25
4.2 ZEITLICHER ABLAUF DER IFS-STUDIE (PHASE 3)	27
4.3 GENEHMIGUNG DURCH DIE ETHIKKOMMISSION.....	28
4.4 DATENERFASSUNG	28
4.4.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen	28
4.4.2 Fallmeldung und Fallaufnahme	28
4.4.3 Fallerfassungsbögen.....	29
4.4.3.1 Antwortfax	29
4.4.3.2 Meldefax	30
4.4.3.3 Fragebogen.....	30
4.4.3.4 Deckblatt	32
4.4.3.5 Fotodokumentation	33
4.4.4 Dokumentation und Datenschutz.....	33

INHALTSVERZEICHNIS

4.5 RÜCKMELDUNG AN DIE TEILNEHMENDEN ÄRZTE	34
4.6 STATISTISCHE ANALYSE.....	34
4.6.1 Verwendete Software	34
4.6.2 Deskriptive Statistik	34
4.7 MASSNAHMEN ZUR SICHERUNG DER QUALITÄT	35
5 ERGEBNISSE	37
5.1 ERGEBNISSE DER FACHARZTANSCHREIBEN.....	37
5.2 ANALYSE DER PATIENTENPOPULATION	39
5.2.1 Melder der Patientenpopulation	43
5.2.2 Behandler der Patientenpopulation	43
5.2.3 Herkunft der Patientenpopulation	43
5.2.4 Art der Fallaufnahme	44
5.2.5 Häufigkeit der Behandlungen mit Hyaluronsäure	44
5.2.6 Alter und Geschlecht	46
5.2.6.1 Alter der eingeschlossenen Patientenpopulation	46
5.2.6.2 Geschlecht der eingeschlossenen Patientenpopulation.....	46
5.2.7 Körpergröße und Körpergewicht.....	47
5.2.7.1 Körpergröße der eingeschlossenen Patientenpopulation	47
5.2.7.2 Körpergewicht der eingeschlossenen Patientenpopulation.....	47
5.3 WEITERFÜHRENDE AUSWERTUNGEN	47
5.3.1 Analyse der Unverträglichkeitsreaktionen auf Hyaluronsäure.....	47
5.3.1.1 Analyse der Art der unerwünschten Wirkung	47
5.3.1.1.1 Auswertung nach Patient	47
5.3.1.1.2 Auswertung nach Arealen.....	50
5.3.1.2 Dauer bis zum Eintreten der unerwünschten Wirkung.....	57
5.3.1.3 Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen der erfassten Patientenpopulation	60
5.3.1.4 Verlauf der Behandlungen mit Hyaluronsäure.....	60
5.4 ANALYSE MÖGLICHER RISIKOFAKTOREN.....	60
5.4.1 Häufigkeit von Vorerkrankungen.....	60
5.4.1.1 Allergien	61
5.4.1.2 Vorerkrankungen	61
5.4.1.3 Nikotinkonsum der erfassten Patientenpopulation	63
5.4.1.4 Schwangerschaftsstatus der erfassten Patientenpopulation	63

INHALTSVERZEICHNIS

5.5 ANALYSE THERAPEUTISCHER ANSÄTZE	63
5.5.1 Therapiearten bei Unverträglichkeitsreaktionen	63
5.5.2 Therapieverlauf.....	64
6 DISKUSSION	70
6.1 MATERIAL UND METHODEN	70
6.1.1 Studiendesign	70
6.1.2 Datenerfassung und Qualitätssicherung	70
6.2 ERGEBNISSE.....	71
6.2.1 Facharztansprechen, Patientenrekrutierung	71
6.2.2 Unverträglichkeitsreaktionen auf Hyaluronsäure.....	71
6.2.3 Risikofaktoren	76
6.2.3.1 Injektionstechnik	76
6.2.3.2 Das Präparat an sich	76
6.2.3.3 Vorerkrankungen.....	77
6.2.3.4 Medikamenteneinnahme	77
6.2.3.5 Zigarettenkonsum.....	77
6.2.4 Größe und Gewicht	78
6.2.5 Patientengut.....	78
6.2.6 Therapieansätze	78
6.2.7 Verlauf der unerwünschten Wirkungen	80
7 ZUSAMMENFASSUNG	82
8 LITERATURVERZEICHNIS	84
9 TABELLENVERZEICHNIS	86
10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	87
11 GRAPHIKVERZEICHNIS.....	88
12 ERKLÄRUNG AN EIDESSTATT	89
13 DANKSAGUNG	90
14 LEBENS LAUF	91

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BDDE	Butandioldiglycidether
BDG	Berliner Dermatologische Gesellschaft
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BTX	Botulinumtoxin
CD	Cluster Of Differentiation
CE	Communauté Européenne
CRF	Case Report Form
DEO	Diepoxy
Dtl	Deutschland
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
GÄCD	Gesellschaft für Ästhetische Chirurgie Deutschland
GAG	Glykosaminoglykan
HA	Hyaluronsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohren
I.c.	Intracutan
IFS	Injectable Filler Safety
KDa	Kilodalton
KV	Kassenärztliche Vereinigung
MKG	Mund-Kiefer-Gesicht
MPG	Medizinproduktegesetz
MS	Microsoft
NASHA	Nichtanimalische stabilisierte Hyaluronsäure
NLF	Nasolabialfalten
O.g.	Oben genannt(e)
SAS	Statistical Analysis System (Software)
SPSS	Statistical Product and Service Solutions (Software)
UaW	Unerwünschte Wirkung

1 EINLEITUNG

Nicht nur in Deutschland und anderen Industrieländern, sondern auch in Schwellen- und Entwicklungsländern nimmt die Bedeutung des individuell bewerteten, überwiegend alltäglich vorgegebenen, zum Teil imaginären, Schönheitsideales zu. Unterstrichen wird dieser Prozess durch die tägliche Konfrontation mit diesem Ideal in den modernen Medien. Damit kommt es bewusst oder unbewusst zu einer alltäglichen Auseinandersetzung mit diesem Ideal, das wesentlich durch die sichtbaren Körperorgane bestimmt wird.

Die Haut als das größte Organ des Menschen, insbesondere die Gesichtshaut, tritt sichtbar in Kontakt zur Umwelt und lässt einen Teil an individueller Persönlichkeit widerspiegeln. Mit unserer Haut, vor allem des Gesichtes kommunizieren wir nonverbal mit unserer Umwelt.

Schönheit und Alter sind miteinander verknüpft. Und ob man es mag oder nicht, vielfach wird das Schönheitsideal durch den ‚jungen‘ Menschen geprägt. Anhand von Analysen der demographischen Entwicklung in den Industrieländern wird für die nächsten Jahrzehnte eine deutliche Zunahme des Anteils der über 65-jährigen Menschen in der Bevölkerung vorausgesagt (7,10,25). Mit der Aussage korrelierend wird eine steigende Anzahl der Konsumenten von Füllmaterialien und anderer ästhetischer Interventionen in dieser Altersklasse prognostiziert (25).

So lässt sich jetzt schon eine deutliche Zunahme des Einsatzes von injizierbaren Füllmaterialien und Botulinumtoxin (BTX) zur Faltenbehandlung neben der Anwendung invasiverer Eingriffe im Gesichtsbereich wie Schönheitsoperationen und Laserbehandlungen verzeichnen (11,19,27,28,39). Dabei zeigt insbesondere die Unterspritzung mit Füllmaterialien eine Entwicklung, die immer mehr in den Vordergrund rückt (11,19,27,28,39).

Eine Vielzahl der verwendeten Füllmaterialien stellen Hyaluronsäurepräparate dar. Als resorbierbare Substanz liegt Hyaluronsäure als physiologischer Grundbaustein im tierischen und menschlichen Organismus vor. Indikationen zur Anwendung von stabilisierter Hyaluronsäure als injizierbares Füllmaterial stellen die Korrektur mimischer Falten im Gesichtsbereich sowie der Ausgleich altersbedingter Volumendefekte dar (3,6,8,9,11). Das Vorliegen von Hyaluronsäure als natürliche Substanz begünstigt u.a. die Wahl dieses Füllmaterials bei Arzt und Patient. Vielfach werden diese Präparate, obwohl sie ja auch modifiziert sind und sein müssen, nicht als

EINLEITUNG

Fremdmaterial empfunden. Dennoch können im Rahmen der Unterspritzung mit Hyaluronsäure unerwünschte Wirkungen, teilweise schweren Ausmaßes, auftreten.

2003 wurde die Injectable Filler Safety - Studie (IFS - Studie) der Charité, zunächst als Pilotstudie, gegründet. Seit Herbst 2009 läuft die vierte Phase der Studie. Ziel der IFS-Studie ist es, nach Sammeln von Informationen über einen Zeitraum mehrerer Jahre, valide Aussagen im Hinblick auf die Risikoabschätzung der einzelnen Füllmaterialien treffen zu können. Die Daten der IFS-Studie werden regelmäßig ausgewertet. Das Vorliegen zahlreicher Erfassungsdaten zu den unterschiedlichen Füllmaterialien erlaubt es, diese Aussage, u.a. bezogen auf Hyaluronsäurepräparate, zu betrachten.

Die vorliegende Dissertation präsentiert die Widerspiegelung der gewonnenen Daten und Ergebnisse zu den bei Patienten aufgetretenen unerwünschten Wirkungen, die ausschließlich auf die Injektion mit Hyaluronsäure als Füllmaterial zurückzuführen sind. Die Untersuchung der Daten, v.a. im Hinblick auf die Art und Intensität der verschiedenen unerwünschten Wirkungen liefert anhand wissenschaftlicher Aufarbeitung weiter führende Ansätze in Bezug auf die Fragestellung zur Sicherheit dieser Gruppe von Füllmaterialien.

2 GRUNDLAGEN

2.1 MEDIZINPRODUKTE

Die in Deutschland erhältlichen Füllmaterialien sind keine Arzneimittel sondern Medizinprodukte. Medizinprodukte dienen der vom Hersteller oder Anwender zugewiesenen medizinischen Zweckbestimmung, die nicht durch eine pharmakologische, immunologische Wirkung oder durch Metabolismus erreicht wird.

Die auf Bundesebene festgelegten Regelungen über Definition, Klassifikation und den Umgang mit Medizinprodukten beschreibt das Medizinproduktegesetz (MPG). Hiernach handelt es sich um Medizinprodukte bei „alle[n] einzeln oder miteinander verbundene[n] verwendeten Instrumente[n], Apparate[n], Vorrichtungen, Stoffe[n] und Zubereitungen aus Stoffen oder anderen Gegenstände[n] einschließlich der für ein einwandfreies Funktionieren des Medizinproduktes eingesetzten Software, die vom Hersteller zur Anwendung für Menschen mittels ihrer Funktion zum Zwecke

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

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

Beispiele für Medizinprodukte sind medizinisch-technische Geräte, Implantate, Produkte zur Injektion, Infusion, Transfusion und Dialyse, humanmedizinische Instrumente, Dentalprodukte, Verbandstoffe, Sehhilfen und Produkte zur Empfängnisregelung sowie In-vitro-Diagnostika.

Die Erfassung und Bewertung von Risiken und Nebenwirkungen der Medizinprodukte übernimmt das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (16).

1993 wurden durch die Europäische Union (EU) europäische Sicherheits- und Qualitätsstandards in der Richtlinie (93/42/EWG) erlassen. Demnach ist der Vertrieb sowie die Produktion von Medizinprodukten innerhalb der EU nur erlaubt, wenn sie eine CE-Kennzeichnung besitzen.

GRUNDLAGEN

Voraussetzung für die Vergabe von CE-Zertifizierungen ist die Erfüllung bestimmter Anforderungen, die in den Richtlinien 90/385/EWG, 93/68/EWG, 98/79/EG und 93/42EWG zum Schutz von Patienten, Anwendern sowie von Dritten festgelegt sind. Des Weiteren müssen alle Medizinprodukte anhand eines Konformitätsbewertungsverfahren überprüft werden, das sich auf die Entwicklung, Produktion, Verpackung und den Vertrieb der Produkte bezieht. Grundsätzlich wird anhand der Richtlinie 93/42EWG eine Differenzierung der Medizinprodukte in drei Klassen vorgenommen, beginnend mit der risikoärmsten Klasse (I, IIa, IIb, III) (16).

Die Klasse I beschreibt Medizinprodukte, die nicht invasiv angewendet werden, durch die keine Körperflüssigkeiten transportiert werden und bei denen kein vorhersehbares Risiko einer Erkrankung besteht. Medizinprodukte, die der Klasse IIa angehören, finden kurzzeitig, maximal 30 Tage, Anwendung in natürlichen Körperöffnungen. Das Anwendungsrisiko ist gering. Solche der Klasse IIb finden chirurgisch invasive Anwendung in Körperöffnungen über längere Zeit, d.h. über 30 Tage. Sie bringen ein erhöhtes methodisches Risiko mit sich. Ein hohes Gefahrenpotential zeigen Medizinprodukte, die der Klasse III angehören. Sie stellen chirurgisch invasive Produkte dar, mit denen an Herz, zentralem Nerven- oder Kreislaufsystem gearbeitet wird. U.a. beinhaltet diese Klasse Implantate mit einer biologischen oder pharmakologischen Wirkung (16,20).

Injizierbare Füllmaterialien sind der Klasse IIb/III (hohes/sehr hohes Risiko) zugeordnet. Für die Zulassung sind nicht zwingend klinisch kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit belegen, notwendig. Der Hersteller kann zum Beispiel anhand von Literaturanalysen die geforderten Sicherheits- und Qualitätsnachweise liefern. Unter Beteiligung einer Prüf- und Zertifizierungsstelle erfolgt die Konformitätsbewertung der jeweiligen Medizinprodukte. Diese Stellen sind als unabhängige Unternehmen tätig und sind bevollmächtigt, den Hersteller bzw. den Vertreiber anhand der Anforderungen der Gesetzeslage zu prüfen, nach den jeweiligen Normen zu zertifizieren und die erforderlichen Bescheinigungen zu erteilen. Erfolgt jedoch eine klinische Prüfung, wird sie bei der zuständigen Landesbehörde angemeldet.

In den USA erfolgen die Zertifizierung und die Zulassung der Füllmaterialien auf dem Markt durch die FDA (19,25,30).

2.2 EINTEILUNG INJIZIERBARER FÜLLMATERIALIEN

Injizierbare Füllmaterialien zeigen hinsichtlich ihrer Resorbierbarkeit ein unterschiedliches Verhalten. Grundsätzlich werden resorbierbare und nichtresorbierbare Füllmaterialien voneinander unterschieden (3). Für beide Gruppen injizierbarer Füllmaterialien gibt es weitere

GRUNDLAGEN

Aufteilungen. Resorbierbare Füllmaterialien können unterteilt werden in temporäre sowie semipermanente Füllmaterialien, wobei temporäre Füllmaterialien sich durch eine schnellere Resorption abgrenzen lassen. Semipermanente Füllmaterialien zeichnen sich durch länger persistierendes Verhalten aus. Die Gruppe der nichtresorbierbaren Füllmaterialien unterteilt sich in permanente Füllmaterialien sowie in die Kombination aus permanenten und resorbierbaren Füllmaterialien.

Resorbierbare Füllmaterialien zeigen in ihrem Aufbau überwiegend Substanzen, die der menschliche Organismus sowohl selbst synthetisieren als auch abbauen kann. Die beiden bisher am meisten verwendeten resorbierbaren Füllmaterialien sind Kollagen- und Hyaluronsäurepräparate. Hyaluronsäure stellt den Fokus dieser Dissertation dar. Durch den resorbierenden Effekt der Füllmaterialien zeigen sich die Ergebnisse der Faltenbehandlung sowie die der Volumenauffüllung der Haut als nicht dauerhaft (3). Um den gewünschten Volumeneffekt beizubehalten, sind in Abhängigkeit des Füllmaterials mehrere Behandlungen notwendig (4,30). Um dem Effekt vorzeitiger Resorption entgegen zu wirken, werden in der Herstellung der Füllmaterialien den Molekülen teilweise Quervernetzungen eingefügt, so dass deren Abbau erschwert- und die gewünschte verlangsamte Resorption des Füllmaterials erreicht wird (8,30).

Bezüglich der Herkunft resorbierbarer Füllmaterialien erfolgt eine Klasseneinteilung. Autologe Klassen stammen von derselben Person, homologe Klassen von derselben Spezies und xenologe Klassen von einer fremden Spezies, wie z.B. Bakterium, Schwein oder Rind (8,16). Eine weitere Klasse hinsichtlich der Herkunft stellen synthetisch aufbereitete Füllmaterialien dar (16).

GRUNDLAGEN

Tabelle 1: Herkunft resorbierbarer temporärer Füllmaterialien (Auswahl)

Klasse	Herkunft	Material	Handelsnamen (Auswahl)
autolog	human (eigen) (Fibroblastenkultur)	Kollagen	Isologen [®] , Autologen [®]
xenolog	bovin	Kollagen	Zyplast ^{®*} , Zyderm ^{®*}
	porcin	Kollagen	Evolve ^{®*}
	avian	Hyaluronsäure	Hylaform ^{®*}
	bakteriell	Hyaluronsäure	Restylane [®] , Perlane [®] , Juvederm [®] , Surgiderm [®] , Matridur ^{®*} , Belotero [®] , Teosyal [®]
	bakteriell	Hyaluronsäure + Dextran	Reviderm [®] , Matridex ^{®*} , Hylan Dex [®]
homolog	human (fremd)	Kollagen	Cymetra [®] , Dermalogen [®] Alloderm [®]
	human (Fibroblastenkultur)	Kollagen	CosmoDerm [®] , CosmoPlast [®]

*nicht mehr auf dem Markt erhältlich

Die semipermanenten resorbierbaren Füllmaterialien werden synthetisch hergestellt. Der gewünschte Hauteffekt bleibt länger erhalten als nach einmaliger Applikation mit temporären resorbierbaren Füllmaterialien. Die Füllmaterialien bewirken eine Bindegewebestimulierung um das Implantat herum. Es kommt zu einer Verdickung der Dermis durch gezielte Provokation einer lang anhaltenden Fremdkörperreaktion.

GRUNDLAGEN

Tabelle 2: Herkunft resorbierbarer semipermanenter Füllmaterialien (Auswahl)

Klasse	Herkunft	Material	Handelsnamen (Auswahl)
synthetisch	nichttierisch	Kalziumhydroxyapatit	Radiesse™ (Radiance FN™)
synthetisch	nichttierisch	Poly-L-Milchsäure	Sculptra™ (früher NewFill®)

Bei den nichtresorbierbaren Füllmaterialien findet die synthetische Aufbereitung Anwendung. Die Herstellung synthetischer Polymere trägt dazu bei, dass das applizierte Material nicht abgebaut werden kann. Analog zu den semipermanenten resorbierbaren Füllmaterialien wird das Bindegewebe um das Implantat herum stimuliert.

Tabelle 3: Nichtresorbierbare permanente Füllmaterialien (Auswahl)

Klasse	Herkunft	Material	Handelsnamen (Auswahl)
synthetisch	nichttierisch	Polyacrylamid	Evolution®, Aquamid®, Outline®
synthetisch	nichttierisch	Silikon	Silikon 1000®, Bioplastique®, Silicex®
synthetisch	nichttierisch	Polyalkylamid	Bio-Alcamid®

Bei Füllmaterialien, die eine Kombination aus resorbierbarem sowie nichtresorbierbarem Anteil darstellen, kommt im zeitnahen Abstand zur Applikation der resorbierbare Anteil zum Überwiegen, gefolgt von der nichtresorbierbaren Komponente. Nachdem der resorbierbare Teil des Materials abgebaut ist, wird der Hauteffekt vom nichtresorbierbaren Anteil aufrecht erhalten. Auch bei diesen Füllern steht die Bindegewebestimulierung um das Implantat herum im Vordergrund.

Tabelle 4: Füllmaterialien in Kombination aus resorbierbarem- und nichtresorbierbarem Anteil

Resorbierbare Komponente	Nichtresorbierbare Komponente	Handelsnamen (Auswahl)
Kollagen (bovin)	Polymethylmethacrylat	Artefill [®] /Artecoll [®]
Hyaluronsäure (bakteriell)	Hydroxyethylmethacrylat	DermaDeep*, Dermalive ^{®*}

* Nicht mehr auf dem Markt erhältlich.

2.3 BEKANNTE UNVERTRÄGLICHKEITSREAKTIONEN

In der Mehrheit der Behandlungen mit injizierbaren Füllmaterialien treten keine Unverträglichkeitsreaktionen (UaWs) nach der Applikation auf (22). Generell aber können sich UaWs nach Injektion aller auf dem Markt erhältlichen Füllmaterialien einstellen. Kommt es zum Auftreten dieser Reaktionen, zeigen sie ein großes Gesamtspektrum und können sich als schwerwiegend erweisen, sodass die Patienten einen Arzt konsultieren müssen. Dabei können die Art sowie das Ausmaß der UaWs individuell teilweise sehr unterschiedlich ausgeprägt sein (21). Bis heute gibt es auf dem Markt kein injizierbares Füllmaterial, welches den Anforderungen an ein ideales Füllmaterial entsprechen könnte. Das ideale Füllmaterial sollte sicher, biokompatibel, ortständig und resistent gegenüber Phagozytose sein, volumenauffüllend wirken sowie nichtinfektiöse, antiallergische und nichtentzündliche Eigenschaften aufweisen (3). Weitere Ansprüche an ein ideales Füllmaterial sind eine nichtteratogene- sowie nichtkarzinogene Wirkung des Füllmaterials.

Die Literatur gibt größtenteils nur Daten geringen Umfangs zu dem Auftreten von Unverträglichkeitsreaktionen wider. Die Rate spät auftretender Fremdkörpergranulome variiert innerhalb der Füllmaterialien und kann zwischen 1:100 bis 1:10000 Patienten liegen (21). Noch immer stellt sich die Behandlung solcher Unverträglichkeitsreaktionen auf Füllmaterialien als eine enorme therapeutische Schwierigkeit dar. Sie deuten darauf hin, bereits bei beginnenden Entzündungsreaktionen systemisch mit Steroiden sowie Antibiotika zu behandeln. Die Verwendung von Antibiotika als prophylaktische Maßnahme zeigt einen Rückgang bezüglich der Ausbreitung der Infektion bzw. eine Verhinderung von Superinfektionen. Nekrotische Gesichtsareale können durch hyperbare Oxygenierung und lokale Applikation von Nitroglycerin als Creme therapiert werden, vorzugsweise in Kombination mit Steroiden und Antibiotika. Eine in der Wissenschaft noch junge Therapieoption stellt die Behandlung mit Calcineurin-Inhibitoren dar. Jedoch sind diesbezüglich nur Einzelfälle beschrieben worden. In Abhängigkeit zum Ausmaß sowie zur genauen Lokalisation der UaW muss als Therapie eine chirurgische Intervention in Erwägung gezogen werden (33).

GRUNDLAGEN

2.4 HYALURONSÄURE

Hyaluronsäure (HA) ist ein resorbierbares temporäres Füllmaterial und findet sich im Organismus neben der Grundsubstanz des Bindegewebes als natürlicher Bestandteil der Haut (4,27,30), Faszien (30) sowie der extrazellulären Matrix (8) wieder. HA trägt entscheidend zur Stabilität der Extrazellulärflüssigkeit im Organismus bei und hält somit die Homöostase aufrecht (34). Neben der Synovia der Gelenke enthalten u.a. der Glaskörper des Auges sowie hyaline Knorpel einen Großteil an HA (30). HA reagiert mit Oberflächenrezeptoren, überwiegend mit CD44, und ist somit an der Regulation der Zelladhäsion, -migration und -proliferation beteiligt (16,34). Erstmals wurde HA 1934 aus dem Glaskörper eines Rinderauges isoliert (30). HA ist eine wasserklare visköse Flüssigkeit, die von Fibroblasten gebildet wird (16). Hyaluronsäure zeigt keine Spezifität gegenüber verschiedenen Spezies, d.h. es gibt keine antigene Spezifität für Spezies oder Gewebe, sodass eine Hauttestung bezüglich auftretender Allergien nicht zwingend notwendig ist (27,30).

Tabelle 5: Vorkommen der Hyaluronsäure (43)

Gewebetyp	Konzentration (mg/l) oder Menge
Hahnenkamm	7,5
Kammerflüssigkeit des Auges	0,1-0,4
Synovialflüssigkeit	3-4
Nabelschnur	3
Hyaliner Knorpel	1mg/g Trockengewicht
Haut eines Erwachsenen	7-8 g Gesamtmenge, 50% der gesamten HA
Dermis	0,5
Epidermis	2-4
Matrix von Keratinozyten	4
Streptokokken-Submerskultur	bis zu 8g/l Kultur
Menschlicher Urin	2

2.4.1 Aufbau und Struktur

Hinsichtlich ihrer chemischen Struktur stellt HA ein Grundgerüst in Form eines nichtsulfoierten Glykosaminoglycan-polysaccharids dar, das aus alternierenden β -1,3-verknüpften Disaccharideinheiten besteht, welche sich aus β -1,4-verknüpften N-Acetyl-D-Glucosamin- und β -D-Glucuronsäure-Monomeren zusammensetzen (11,30,34,42). Das dem Polymer zugrunde

GRUNDLAGEN

liegende Disaccharid ist die Hyalobiuronsäure. Demnach ist HA ein Glykosaminoglykan (GAG).

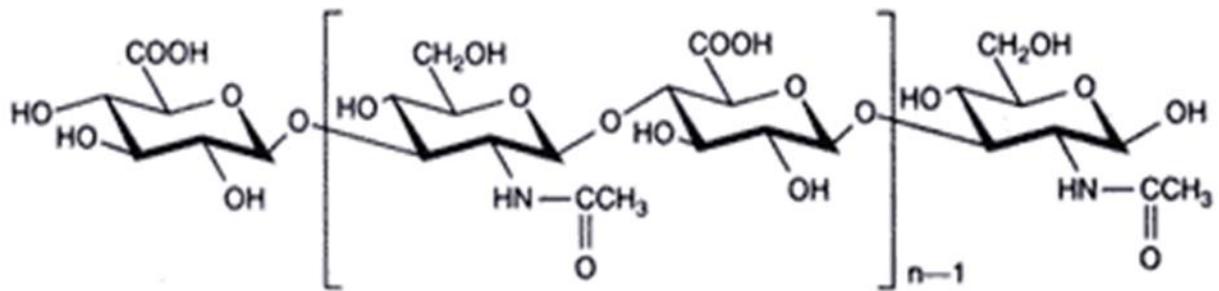


Abbildung 1: Strukturformel Hyaluronsäure (38)

Das Molekulargewicht beträgt zwischen 103 und 104 kDa (16,39), bei einer Größe bis zu 25 μ m (42). Überwiegend wird HA an der Innenseite der Plasmamembran gebildet, die Synthese im Golgi-Apparat macht nur einen geringfügigen Teil aus (42). Während der Synthese ist HA nichtkovalent an ein Protein gebunden (42). Bei einem physiologischen pH-Wert liegt HA überwiegend als linksdrehende Doppelhelix vor (42).

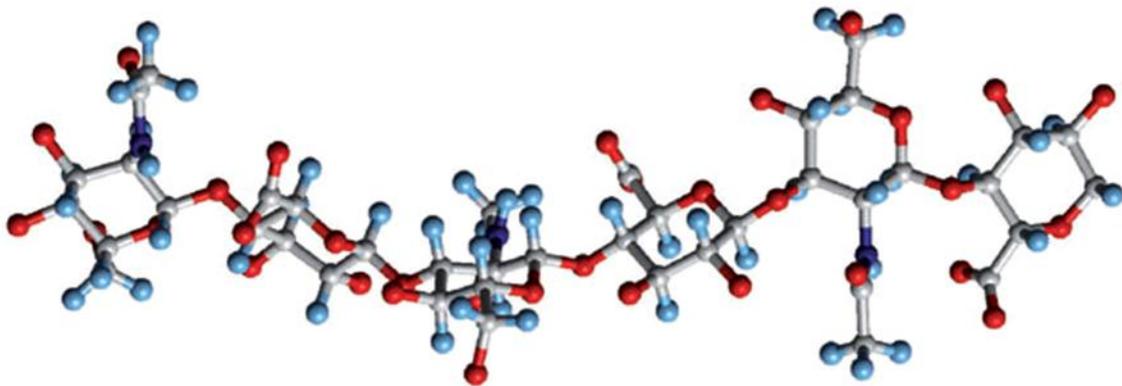


Abbildung 2: Kugel-Stab-Modell eines Ausschnittes des HA-Moleküls (42)

Bilderklärung: grau: Kohlenstoffatome, rot: Sauerstoffatome, hellblau: Wasserstoffatome, dunkelblau: Stickstoffatome

GRUNDLAGEN

HA kann tierischer Herkunft sein oder durch Streptokokkenfermentation gewonnen werden. Zum überwiegenden Teil bilden der humanpathogene *Streptococcus pyogenes* sowie der tierpathogene *Streptococcus equi* eine HA-Kapsel (43).

Diese Kapsel übernimmt u.a. die Funktion eines Virulenzfaktors (43). Aufbauend auf der HA-Kapsel kann die so gewonnene HA durch biotechnische Fermentation zur völlig identischen HA des menschlichen Organismus aufbereitet werden. Dieser biotechnologische Fortschritt war der Medizinentwicklung ein großer Zugewinn, denn seit Anfang der 80er Jahre stieg zunehmend die Nachfrage an HA zu therapeutischen Zwecken, vor allem in den Fachdisziplinen Augenheilkunde und Orthopädie (43). Ein weiterer Vorteil der aufbereiteten HA liegt darin, dass sie frei von infektiösem Material, wie z.B. Hepatitis- oder HI-Viren ist (43).



Abbildung 3: Tuschepräparat von *Streptococcus equi* nach 4-stündiger Kultivierung (43)

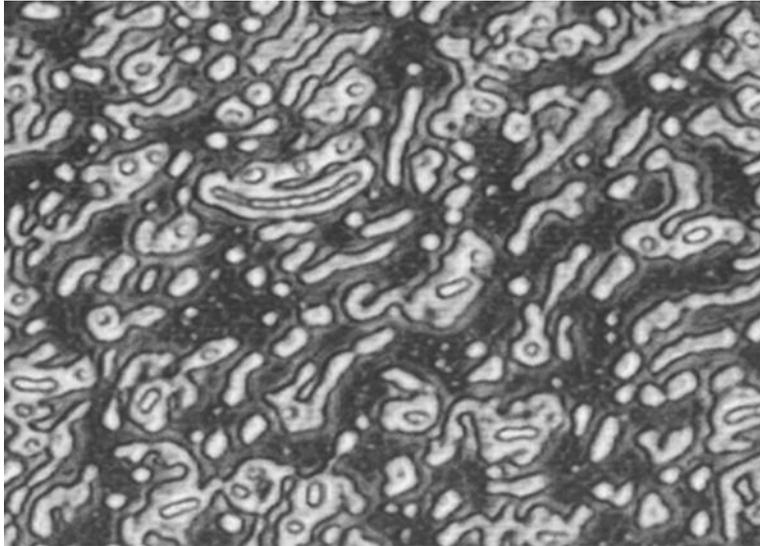


Abbildung 4: Streptococcus equi nach 15-stündiger Kultivierung (43)

In der Präparataufbereitung zu Füllmaterialien überwiegt die Gewinnung von HA durch Streptokokkenfermentation (11). Ein Präparat tierischer Herkunft ist auf dem Markt nicht mehr erhältlich. Grundsätzlich kann HA unvernetzt oder quervernetzt vorliegen (16). In der Mehrzahl der in der Praxis verwendeten Produkte wird die Struktur des Polysaccharids durch Einfügung mehrerer Quervernetzungen gebildet, was die verzögerte Resorption bedingt. Somit können die in der ästhetischen Medizin als Füllmaterialien verwendeten Präparate sowohl native als auch durch Einfügung von Quervernetzungen, synthetisch modifizierte HA enthalten. Hinsichtlich des Aufbaus kann einphasige von mehrphasiger HA unterschieden werden (16). Einphasige Präparate beinhalten lediglich vernetzte bzw. unvernetzte HA, es kommt zu keiner Mischung (16). Mehrphasige Präparate hingegen stellen zumeist eine Mischung aus vernetzter HA und unvernetzter HA dar (16). Als Vernetzungsmittel wird überwiegend Butandioldiglycidether (BDDE) verwendet, gefolgt von Formaldehyd, Vinyl-Sulfon und Diepoxy (DEO) (16). Bei unzureichender Reinigung der stabilisierten HA können durch die Vernetzungsmittel schwere entzündliche Nebenwirkungen auftreten (16). Ein in der Aufbereitung der Präparate junges Verfahren beschreibt die Herstellung einer 3-D-Matrix. Dieses Verfahren ermöglicht eine zusätzliche Vernetzung noch offener Bindungen im Molekül durch das Hinzugeben kurzer Molekülketten zu den ursprünglich vorliegenden Molekülketten (16).

Eine weitere Eigenschaft der HA besteht in der ausgeprägten Hydrophilität, sodass HA stark wasserbindend wirkt (27,30). Ein Gramm HA kann maximal sechs Liter Wasser binden (30). Medizinisch von Nutzen ist diese Eigenschaft im Rahmen der Therapie, z.B. in Form der Schockbehandlung sowie der Volumensubstitution (30). Die einzelnen HA-Füllmaterialien

GRUNDLAGEN

unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Partikelgröße, ihrem Molekulargewicht, der Konzentration von HA-Partikeln pro Millimeter, der Viskoelastizität sowie in der Querverknüpfung (27,30).

2.4.2 Metabolismus

Die Synthese an der Innenseite der Plasmamembran erfolgt durch die Verknüpfung der aktivierten UDP-Glucuronsäure und von UDP-N-Acetylglucosamin durch die membranständige Hyaluronsäure-Synthetase (43). Besonders ausgeprägt findet sich dieser Vorgang in den dermalen Fibroblasten und den epidermalen Keratinozyten (43). HA wird enzymatisch durch Hyaluronidasen metabolisiert (3,34,43). Hyaluronidasen sind Endoglykosidasen, die im Menschen überwiegend in der Leber vorkommen (34).

An dem zellulären Abbau der HA sind sowohl membrangebundene als auch intrazelluläre Hyaluronidasen beteiligt (43). Sie spalten die HA durch Hydrolyse als Endohydrolasen an der β -1,3-glykosidischen- bzw. β -1,4-glykosidischen Bindung zu gesättigten Oligosacchariden mit D-Glucuronsäure am nichtreduzierten Ende und N-Acetyl-D-Glucosamin am reduzierten Molekülende (43). Exoglykosidasen zerlegen die Produkte des HA-Abbaus wieder in Monosaccharide, damit sie dem Zellmetabolismus wieder zugeführt werden können (43). Als Endprodukte entstehen in der Leber Kohlendioxid und Wasser. Für diese Reaktion sind Eisen und Ascorbinsäure entscheidende Kofaktoren (30). Die Halbwertszeit natürlicher HA im Gewebe beträgt ein bis zwei Tage (30). Aus dem Blutkreislauf wird HA binnen weniger Minuten entfernt und anschließend über Endozytose in den Sinus-Zellen durch Lysosomen abgebaut (43). Die vollständige Resorption quervernetzter Moleküle erfolgt im zeitlichen Rahmen von 3 Monaten und kann bis zu 24 Monate andauern (3,30). Je mehr Querverbindungen das HA-Molekül aufweist, umso zeitintensiver ist deren Abbau, was in kommerzieller Hinsicht zugleich zunehmend an Bedeutung gewinnt (17). Bei Überkorrekturen und unerwünschten Reaktionen auf Hyaluronsäure steht als Therapieoption die Injektion von Hyaluronidase, welche die injizierte HA in kürzerer Zeit aufspaltet und somit zur beschleunigten Resorption beiträgt, zur Verfügung.

2.4.3 Darstellung einzelner Hyaluronsäurepräparate

Tabelle 6: Häufig in Deutschland verwendete Hyaluronsäurepräparate (Auswahl)

HA- Präparat	Präparat- aufbau/ Vernetzung	Präparat- zusammen- setzung (1ml) (12)	Her- kunft	Her- steller	Markt- ein- führung	CE- Zerti- fi- zier- ung
Hylaform ^{®*}	Aviane Hyaluronäure, Quervernetzung mit Divinylsulfon	·5,5mg Hylan B Gel [®] ·8,5mg Natriumchlorid (NaCl) ·1ml Aqua ad injectionem	Hahnenkamm (21)	Pharm-Allergan GnbH, Ettlingen, Dtl.	1996	1995
Belotero [®] (Soft/Basic/ Intense)	Nicht-tierische über 1,4-Butandiolglycidether (BDDE) quervernetzte monophasische Hyaluronsäure	·retikuliertes Natrium-Hyaluronat (20mg/ml/ 22,5mg/ml/ 25,5mg/ml) ·Phosphatpuffer pH 7	Streptokokken (Streptococcus equi) (21)	Merz GmbH & Co, KgaA, Frankfurt/M, Dtl.	2004	2004
Juvederm [®] (18/24/30)	Nicht-tierische über 1,4-Butandiolglycidether (BDDE) quervernetzte monophasische Hyaluronsäure	·retikulierte HA (18mg/g/ 24mg/g/ 30mg/g) ·Phosphatpuffer pH 7,2	Streptokokken (Streptococcus equi) (21)	Corneal Ästhetik GmbH, Bamberg, Dtl.	2000	2000
Restylane [®]	Nicht-tierische über 1,4-Butandiolglycidether (BDDE) quervernetzte Hyaluronsäure	·20mg (~100000 Gelpartikel) nicht-animalische stabilisierte HA (NASHA) ·1ml physiologische Kochsalzlösung	Streptokokken (Streptococcus equi) (11,21)	Q-Med AB, Uppsala, Schweden	1996	1996

GRUNDLAGEN

Surgiderm® (18/24/30)	Nicht-tierische über 1,4-Butandiodi-glycidether (BDDE) quervernetzte monophasische in 3-D-Matrix-Struktur vorliegende HA	·retikulierte HA (18mg/g/ 24mg/g/ 30mg/g) ·Phosphatpuffer pH 7,2	Strepto- kokken (Strepto- coccus equi) (21)	Corneal Ästhetik GmbH, Bamberg, Dtl.	2004	05/ 2005
Puragen®	Nicht-tierische durch DXL-TM- Quervernetzung synthetisierte biphasische Hyaluronsäure	·20mg Natrium- Hyaluronat ·8,5mg NaCl ·0,22mg Dinatriumhydro- genphosphat- dihydrat ·0,045mg Natriumdihydro- genphosphatdi- hydrat ·1ml Aqua ad Injectionem	Strepto- kokken (Strepto- coccus equi) (21)	Mentor Medical System B.V.	2001	2005
Matridur®*	Nicht-tierische über 1,4-Butandiodi- glycidether (BDDE) quervernetzte Hyaluronsäure	·25mg Na- Hyaluronat quervernetzt (Hylan Gel) ·25mg Na- Hyaluronat ·12,25mg Hypromellose ·3,3mg L(+)-Milchsäure ·6,9mg (NaCl) ·0,6mg Natrium- monohydrogen- phosphatdihy- drat ·1ml Aqua ad injectionem	Strepto- kokken (Strepto- coccus equi) (21)	BioPolymer GmbH & Co. KG, Siershahn, Dtl.	2004	2004

*Nicht mehr auf dem deutschen Markt erhältlich

2.4.4 Indikationen für Hyaluronsäure

Anhand der vielfältig biologischen Bedeutung von HA für die Haut, sowie deren physikochemischen Eigenschaften, ist die intrakutane Injektion als eine ideale Antiaging-Behandlung zu sehen (43). Im Jahre 1996 wurde HA erstmalig anhand injizierbarer Füllmaterialien zur Faltenbehandlung im Gesichtsbereich eingesetzt (2). Im Rahmen dieser

GRUNDLAGEN

Behandlung wird die hohe Wasserbindungskapazität der HA als deren bedeutendste Eigenschaft genutzt. Neben der Behandlung mimischer Falten rückten zunehmend die Aufbesserung altersbedingter Volumendefekte, die Lippenaugmentation sowie die Behandlung von Aknenarben in den Vordergrund (3,16,26) und gehören bis heute zu den bedeutendsten Indikationen. Neben einem Nutzen in der ästhetischen Medizin dient HA aufgrund seiner biologischen Vielfalt zu therapeutischen Zwecken in der Augenheilkunde sowie bei operativen Eingriffen in der Orthopädie, u.a. zum Aufbau von Knorpel- und Knochengewebe (14,43).

2.4.5 Unverträglichkeitsreaktionen

Nach Unterspritzung mit HA zeigen sich im Allgemeinen wenige unerwünschte Wirkungen (1). Dennoch gibt es vereinzelt stark ausgeprägte Hauterscheinungen, die im Zusammenhang mit der Injektion der HA stehen (26). Die aus der Literatur hervorgehenden Angaben zu den Qualitäten der UaWs beschränken sich zumeist auf die Haut, sodass eine Überschreitung auf andere Organe sehr selten beobachtet wird (22).

Prinzipiell werden frühe von späten Reaktionen unterschieden (21). Als häufigste bekannte frühzeitige Unverträglichkeitsreaktionen werden Rötung und Schwellung beschrieben (4,11,26,27,32).

Tabelle 7: Einteilung möglicher Komplikationen nach Injektion mit Füllmaterialien (21)

Frühe Nebenwirkungen	Spätkomplikationen
Rötung, Erythem	Chronische Entzündung, Fremdkörper-Granulome, Spätödem
Schwellung, Hämatom	Spätallergie (Typ IV)
Ecchymosis, Hämatom	Knoten, Granulome
Akute Allergie (Soforttyp)	Asymmetrie
Schmerz, Verfärbung	Dislokation, Ausbreitung
Unter- oder Überkorrektur	Hypertrophe Narbenbildung
Infektion, Hautnekrose	Teleangiektasien
Herpes nach Lippenaugmentation	

Spätkomplikationen sind überwiegend Reaktionen wie chronische Rötungen im Areal der Unterspritzung, Fremdkörpergranulome und Allergien vom Typ IV (21). Zusätzlich werden Knotenbildung und Granulome beschrieben (26,27).

GRUNDLAGEN

Granulome entstehen infolge einer chronischen Entzündung mit einhergehender Proliferation von Bindegewebszellen, Kapillaren und Histozyten. Fremdkörpergranulome enthalten neben Fremdkörperpartikeln weiterhin Makrophagen, Granulozyten sowie periphere Lymphozyten. Das histologische Korrelat stellt somit eine entzündlich granulomatöse Fremdkörperreaktion mit der Anhäufung von Eosinophilen dar (44).

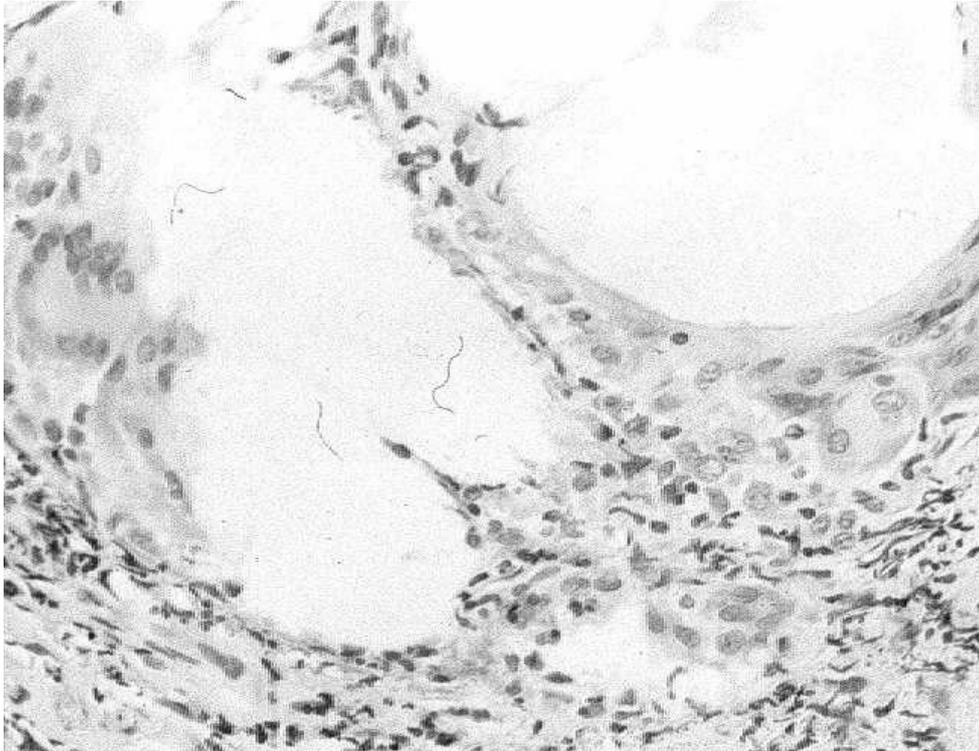


Abbildung 5: Granulom mit Anhäufung von Eosinophilen nach Hylaform® (43)

3 FRAGESTELLUNG

3.1 SICHERHEIT IN DER ANWENDUNG INJIZIERBARER HYALURONSÄURE

In der IFS-Studie wurden Patienten mit aufgetretenen unerwünschten Wirkungen nach Injektion mit Füllmaterialien registriert. Im Rahmen der Dissertation sollen die Unverträglichkeitsreaktionen im Hinblick auf Hyaluronsäure (HA) untersucht werden mit dem Ziel, folgende Fragestellungen zu beantworten:

- 1) Bei wie vielen der erfassten Patienten mit unerwünschten Wirkungen erfolgte eine Behandlung mit HA?
- 2) Welches klinische Spektrum zeigen die aufgetretenen unerwünschten Wirkungen nach Injektion mit HA?
- 3) Lassen sich Gemeinsamkeiten der Patienten mit ähnlichen und unterschiedlichen Unverträglichkeitsreaktionen auf Hyaluronsäurepräparate feststellen?
- 4) Welche Unverträglichkeitsreaktionen traten in welchem Zeitrahmen mit welcher Intensität auf?
- 5) Wie groß ist das zeitliche Intervall zwischen der letzten Injektion mit HA und dem ersten Auftreten einer unerwünschten Wirkung?
- 6) Wie lange bestehen die unerwünschten Wirkungen?
- 7) Wie wurden die unerwünschten Wirkungen behandelt?

4 MATERIAL UND METHODEN

4.1 STUDIENDESIGN

4.1.1 Studienaufbau

Die Injectable Filler Safety-Studie ist ein Fallregister für Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien. Die Studie besteht aus einem populationsbezogenen und einem nicht-populationsbezogenen Teil. Der populationsbezogene Teil beschreibt den Anteil der Patienten, die im Berliner Großraum wohnhaft sind. Jährlich wurden Berliner Ärzte mehrerer Fachdisziplinen schriftlich über die IFS-Studie sowie deren Ablauf und Ziel informiert. Parallel dazu wurden die Kollegen gebeten, der IFS-Studie Patienten zu melden, die sich ihnen mit unerwünschten Wirkungen nach Injektion mit Füllmaterialien vorgestellt hatten. In den nicht-populationsbezogenen Teil gehen die erfassten Patienten ein, die in allen weiteren Bundesländern bzw. außerhalb Deutschlands wohnhaft sind. Hier handelt es sich überwiegend um Einzelmeldungen. Eine größere Anzahl von Patienten kam ergänzend auf zwei Praxen, die auf die Behandlung von Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien spezialisiert sind. Hier handelt es sich um Patienten aus dem Münchener Raum (Frau Dr. med. L. Wiest) und dem Großraum Zürich (Frau Dr. med. P. Becker-Wegerich).

4.1.2 Studiendauer

Seit 2003 wurden innerhalb der IFS-Studie 161 Patienten erfasst. Die Phase 3 der IFS-Studie begann am 01.11.2007. Die Gesamtdauer dieser Studienphase betrug ca. zwei Jahre und endete am 30.09.2009. In der Dissertation wurden die Patienten jedoch aller drei Phasen der IFS-Studie berücksichtigt.

4.1.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus allen Patienten des deutschsprachigen- und europäischen Raumes zusammen, die bis zum o.g. Zeitpunkt in der Studie erfasst und befragt wurden.

4.1.4 Falldefinition (allgemein)

Ein Fall im Fallregister entspricht einem Patienten, der nach kutaner Injektion mit einem Füllmaterial zumindest eine unerwünschte Wirkung entwickelt hat. Es musste ersichtlich sein, dass die unerwünschte Wirkung auf die Injektion zurückzuführen war, sodass die Implantation zeitlich gesehen dem Auftreten der unerwünschten Wirkung voraus ging. Folgende unerwünschte Wirkungen wurden erfasst und finden in der Dissertation Berücksichtigung:

MATERIAL UND METHODEN

- Hautverfärbungen und Hyperpigmentierungen, die länger als zwei Wochen persistieren
- Schwellungen und Erytheme, die länger als zwei Wochen anhalten
- Verhärtungen nicht-entzündlicher Pathogenese, die länger als vier Wochen persistieren
- Verhärtungen mit entzündlicher Pathogenese
- Schmerzen im Wundbereich
- Ulzerationen der Haut
- Abszessentwicklungen
- Lokale Nekrosen
- Narbenbildung

Nicht in die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit Akutreaktionen, die weniger als zwei Wochen andauerten. Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, die nicht-entzündliche Depots nach Injektion zeigten ohne das Auftreten von Begleitreaktionen. Patienten, die unerwünschte Wirkungen auf andere ästhetische Verfahren wie z.B. Laser, Peeling, Botulinumtoxin A entwickelten, wurden ebenso nicht ins Fallregister übernommen.

Bei Patienten mit unerwünschten Wirkungen, denen mehrere Füllmaterialien in das jeweils gleiche Areal injiziert wurden, wurde versucht, das für das Auslösen der UaW entsprechende Füllmaterial zu definieren. Dabei wurde zwischen resorbierbaren und nicht-resorbierbaren Füllmaterialien sowie der zeitlichen Abfolge der Injektion unterschieden. Wenn eine Behandlung mit einem resorbierbaren Füllmaterial mindestens 24 Monate einer Behandlung mit einem nicht-resorbierbaren Füllmaterial vorausging und die UaW erst nach der Behandlung mit dem nicht-resorbierbaren Füllmaterial auftrat, wurde aufgrund der Resorbierbarkeit sowie des Metabolismus des resorbierbaren Füllmaterials davon ausgegangen, dass dieses bereits resorbiert war. Somit wurde als auslösendes Füllmaterial das nicht-resorbierbare Füllmaterial dokumentiert.

Diejenigen Patienten, die verschiedene Füllmaterialien in das gleiche Areal injiziert bekamen, ohne dass das zuerst gewählte Füllmaterial zum Zeitpunkt der Behandlung mit einem weiteren Füllmaterial vollständig resorbiert war, wurden als *Kombinationspatienten* zusammengefasst. Die Klassifikation der Kombinationspatienten fand somit bei Patienten Berücksichtigung, bei denen zum Zeitpunkt des Auftretens der UaW aufgrund des teilweise ähnlichen Resorptionsverhaltens der verschiedenen Füllmaterialien keine genauen Rückschlüsse auf die UaW auslösenden Füllmaterialien gezogen werden konnten. Auch wurden die Patienten den

MATERIAL UND METHODEN

Kombinationspatienten zugeordnet, denen am gleichen Behandlungstag mehr als ein Füllmaterial in ein Areal injiziert wurde, wenn sie in diesem Areal entsprechend UaWs entwickelten und sich sicher zurück verfolgen ließ, dass dieser Behandlungstag als der für die UaW ursächliche anzusehen war.

4.2 ZEITLICHER ABLAUF DER IFS-STUDIE (PHASE 3)

November bis Dezember 2007

In diesem Zeitraum erfolgte anhand des Webportals der Berliner Kassenärztlichen Vereinigung (KV) eine gezielte Recherche bezüglich der in Berlin niedergelassenen Fachärzte. Es wurde die Erstellung einer aktuellen Ärzteliste der in Berlin niedergelassenen Ärzte, wie z.B. Dermatologen, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen (MKG), Plastische Chirurgen und Hals-Nasen-Ohren-Ärzte, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von jenen Patienten aufgesucht werden, die nach Injektion mit Füllmaterialien unerwünschte Wirkungen entwickelt haben und diesbezüglich ärztlichen Rat suchen, vorgenommen. Ebenfalls wurde eine Liste der Berliner Kliniken, die über o.g. Fachdisziplinen verfügen, erstellt. Beide Ärztelisten stellten gleichzeitig eine Übersicht über die zu kontaktierenden Ärzte bezüglich weiterer Fallmeldungen dar. Die Erstellung der aktuellen Ärztelisten erfolgte durch Überarbeitung und Abgleichung bereits bestehender Ärztelisten der ersten beiden Phasen der IFS-Studie (Phase 1 und Phase 2) (20).

Januar bis Februar 2008

Basierend auf den Erfahrungen der Phasen 1 und 2 wurde ein informatives Anschreiben an die o.g. Fachärzte sowie an die Fachkliniken dieser Disziplinen in Berlin erstellt und versandt. Neben einer initialen Vorstellung der IFS-Studie beinhaltete das Anschreiben im Rahmen kollegialer Zusammenarbeit eine Aufforderung mit der Bitte, betroffene Patienten bezüglich der Studie zu melden und somit entscheidend an der Datenerhebung beizutragen. Dem Anschreiben war als Anlage ein Antwortfax bezüglich der Auskunft über die Anwendung von Füllmaterialien und dem Beobachten aufgetretener UaWs beigelegt.

Der standardisierte Fragebogen zur Erfassung der unerwünschten Wirkungen wurde gemäß den Überarbeitungen der Phase 2 beibehalten. Es erfolgte eine Aktualisierung und Erweiterung des Webportals für meldende Ärzte und Patienten über das Internet.

MATERIAL UND METHODEN

Januar 2008 bis August 2009

In diesem Zeitraum der Studie erfolgte die Erfassung und Dokumentation rückmeldender Ärzte. Zweimal im Jahr wurden Erinnerungsschreiben mit jeweiligem Studienstand an die o.g. niedergelassen meldewilligen Ärzte verschickt. Kontinuierlich wurden die Patientenbefragungen zu den aufgetretenen unerwünschten Wirkungen anhand des standardisierten Fragebogens sowie die zweimalige separate Eingabe der Patientendaten in die IFS-Datenbank durch zwei Studienmitarbeiter durchgeführt.

4.3 GENEHMIGUNG DURCH DIE ETHIKKOMMISSION

Die Durchführung der IFS-Studie bzw. die weitere Durchführung der Phase 3 wurde am 02.01.2008 formlos von der Ethik-Kommission genehmigt.

4.4 DATENERFASSUNG

4.4.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen

Das Anschreiben beinhaltete eine Information zur IFS-Studie bzw. zum gegenwärtigen Studienstand. Die Kollegen wurden um Zusammenarbeit gebeten mit der Aufforderung, Patienten mit UaWs nach Injektion mit Füllmaterialien zu melden. Als Vorlage diente ein beigefügtes Antwortfax, mit der Option, diesem Anliegen zuzustimmen oder es abzulehnen und zurückzusenden. Eine genaue Dokumentation über die Rückantwort der Kollegen erfolgte kontinuierlich als Fortführung in einer separaten Datenbank, die in den Phasen 1 und 2 der IFS-Studie erarbeitet bzw. überarbeitet wurde. Eine erneute Kontaktierung erfolgte anhand eines wiederholten Anschreibens mit Aktualisierung bisheriger Fallaufnahmen im August und September 2008. Weiterhin wurden kontinuierlich eingehende Rückmeldungen der Ärzte dokumentiert.

4.4.2 Fallmeldung und Fallaufnahme

Die Fallmeldung erfolgte grundsätzlich durch Ärzte oder durch die Patienten selbst. Die niedergelassenen Ärzte tätigten die Fallmeldungen entweder über das Webportal der IFS-Studie oder anhand des ausgefüllten an uns zurück gesendeten Meldefaxes. Eine weitere Variante stellte die interne Fallmeldung von Kollegen im Haus dar, die die Patienten in der dermatologischen Sprechstunde erstmalig bezüglich der UaW betreuten. Die direkte Meldung der Patienten erfolgte telefonisch oder über das o.g. Webportal der IFS-Studie, bzw. per Email an einen Mitarbeiter der IFS-Studie. Im Falle einer Fallmeldung durch einen ärztlichen Kollegen wurden alle Patienten vorab über die Studie informiert und gaben ihr mündliches Einverständnis, sodass

MATERIAL UND METHODEN

ein Mitarbeiter der IFS-Studie Kontakt zu dem Patienten aufnehmen konnte, um das weitere Vorgehen mit dem Patienten zu besprechen. Vor Beginn des Patienteninterviews wurde der Fall im Hinblick auf die Einschlusskriterien durch die Mitarbeiter der IFS-Studie geprüft. Grundsätzlich bestand für die Patienten die Möglichkeit, die Befragung auf anonymer Basis durchführen zu lassen. Im Falle der Erfassung aller persönlichen Daten im Interview wurde stets die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten eingeholt. Die Vorgehensweisen des Interviews waren folgende:

- Fallerfassung während eines Patientenbesuchs im IFS-Studienzentrum durch ein persönliches Gespräch mit einem Mitarbeiter des IFS-Studienteams
- Fallerfassung durch ein persönliches Gespräch in der Praxis oder Klinik des behandelnden bzw. des meldenden Arztes
- Fallerfassung durch den behandelnden Arzt in einem persönlichen Gespräch
- Fallerfassung in einem telefonischen Interview durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienteams

Im Falle einer fehlenden schriftlichen Einverständniserklärung wurden die Patientendaten anonym gehalten und die gesamte Fallaufnahme als anonym registriert. Folgende Vorgehensweisen zur anonymen Fallaufnahme wurden angewendet:

- Fallerfassung durch ein telefonisches Interview zwischen dem behandelnden bzw. meldenden Arzt und einem Mitarbeiter des IFS-Studienteams
- Fallerfassung durch einen Mitarbeiter des IFS-Studienteams anhand der Aktenlage des behandelnden bzw. meldenden Arztes

Zur zusätzlichen Qualitätssicherung und zur Objektivierung der UaWs wurde nach Möglichkeit bei jedem persönlichen Interview im Studienzentrum eine Fotodokumentation der UaWs erstellt, für die der Patient separat sein schriftliches Einverständnis geben musste. Zur Qualitätssicherung wurden den Patientenunterlagen weitere Nebebefunde, Laboruntersuchungen und Histologie-Befunde beigefügt, sofern diesbezüglich eine nähere Diagnostik erfolgt war. Wenn die Fallaufnahme vollständig und erfolgreich abgeschlossen wurde, erhielt der meldende Arzt jeweils 20,00 Euro als Aufwandsentschädigung.

4.4.3 Fallerfassungsbögen

4.4.3.1 Antwortfax

Zweimal im Jahr wurden die niedergelassenen Ärzte der o.g. Fachdisziplinen sowie die Fachkliniken Berlins zur Mitarbeit und Unterstützung der IFS-Studie im Hinblick auf

MATERIAL UND METHODEN

Patientenmeldungen gebeten und sogleich über die aktuelle Studienlage informiert. Dem Anschreiben wurde ein Antwortfax beigelegt, mit der Bitte, dies ausgefüllt zurückzusenden. Folgende Informationen gingen hervor, bzw. wurden erfragt:

- Name, Ort, Datum und Identifikation der Studie
- Identifikation des meldenden Arztes
- Bereitschaft zur Fallmeldung bereits betroffener Patienten? Ja/nein
- Bereitschaft zur Fallmeldung zukünftig betroffener Patienten? Ja/nein
- Behandlung mit injizierbaren Füllmaterialien in den letzten zwei Jahren? Ja/nein
- Aufgetretene Nebenwirkungen auf Füllmaterialien bei selbst behandelten Patienten? Ja/nein?
- E-Mail-Adresse des meldenden Arztes bei Wunsch über Aktualisierung und Verlauf der Studienlage sowie weiterer Informationen

4.4.3.2 Meldefax

Neben dem Antwortfax wurde den Anschreiben ein Meldefax beigelegt, das im Rahmen einer anonymen Fallmeldung ausgefüllt zurück gesendet werden sollte. Es beinhaltete folgende Angaben:

- Ort, Datum und Identifikation der Studie
- Einverständniserklärung des meldenden Arztes zur Teilnahme an der Studie
- Kontaktdaten des meldenden Arztes
- Anonyme Patientendaten (Initialen, Geburtsjahr), Kontaktdaten
- Art der gewünschten Patientenaufnahme (persönlich, telefonisch, Aktenlage)
- Datum und Unterschrift des meldenden Arztes

4.4.3.3 Fragebogen

Anhand des standardisierten Fragebogens zur IFS-Studie (Case Report Form, CRF) erfolgte die Dokumentation des gesamten Patienteninterviews. Der aktuelle Fragebogen wurde während der Phase 2 der IFS-Studie als überarbeitete Auflage der in Phase 1 ursprünglich verwendeten Version entwickelt. Mit Beginn der Phase 3 der Studie erfolgte die Fortführung der schriftlichen Dokumentation anhand dieses Fragebogens. Folgende Angaben wurden mit dem CRF erfasst:

- Ort, Datum und Identifikation der Studie

MATERIAL UND METHODEN

- Identifikation des in die Studie eingeschlossenen Patienten, jeweils durch die Initialen des Vor- und Nachnamens
- Identifikation des Interviewers anhand der Initialen des Vor- und Nachnamens
- Art der Fallaufnahme (persönlich, telefonisch, Aktenlage)
- Identifikation der Fachdisziplin des meldenden Arztes
- Alter, Geschlecht, Körpergröße und Körpergewicht des Patienten
- Status der Fotodokumentation
- Abfrage möglicher Risikofaktoren zur Entwicklung von Unverträglichkeitsreaktionen:
 - Allergien
 - Bestehende Autoimmunerkrankungen
 - Chronische Hauterkrankungen
 - Schilddrüsenerkrankungen
 - Maligne Erkrankungen / Tumorleiden
 - Eingenommene Medikamente für mehr als eine Woche bis zu max. drei Monate vor dem ersten Auftreten der UaW
 - Schwangerschaft
 - Rauchverhalten
- Behandlungen mit anderen dermatologisch-ästhetischen Verfahren (Botulinumtoxin, Laserbehandlung, Peeling, Chirurgische Behandlung)
- Dokumentation der durchgeführten Behandlungen nach:
 - Anzahl aller Behandlungen
 - Einrichtung der Behandlung (Klinik, Praxis, Institut)
 - Fachdisziplin des Behandlers
 - Lokalisation
 - Behandlungsdatum
 - Verwendetes Füllmaterial
- Dokumentation der aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen
 - Lokalisation der unerwünschten Wirkung (Areal, Gesichtshälfte)
 - Qualität der unerwünschten Wirkung: Rötung/Entzündung, Schwellung, Schmerz, Knoten/Verhärtung, Verfärbung, Juckreiz, Abszess, andere unerwünschte Wirkungen

MATERIAL UND METHODEN

- Objektivierung der Intensität der unerwünschten Wirkung: 1=leicht, 2=mittel, 3=schwer
- Zeitpunkt des ersten Auftretens der unerwünschten Wirkung
- Zeitpunkt der Abheilung (Ende) der unerwünschten Wirkung, bzw. anhaltender Status
- Outcome am Tag des Interviews: 1=abgeheilt, 2=abgeheilt mit Restzustand, 3=gebessert, 4=gleich bleibend, 5=verschlimmert
- Bisherige Therapien: 1=Steroide, 2=Steroid+5-Fluoruracil, 3=Allopurinol, 4=sonstige Therapie
- Weitere Kommentarfelder bezüglich folgender Fragen:
 - Gibt es aus Ihrer Sicht eine Ursache/einen Auslöser für das Auftreten der unerwünschten Wirkung?
 - Mit welcher Behandlung sehen Sie einen ursächlichen/zeitlichen Zusammenhang (Zeitpunkt, Produkt)?
- Chargennummer des Produktes
- Kommentarfelder für weitere Notizen
- Interviewdatum, Name des Interviewers, Unterschrift des Interviewers

4.4.3.4 Deckblatt

Bei jedem Patienteninterview wurde neben der Erfassung der CRF-Fragebögen ein Deckblatt zur Aufnahme der Patientenpersonalien beigefügt. Die Daten wurden nur mit Einwilligung der Patienten zur nicht-anonymen Fallaufnahme erhoben. Folgende Angaben wurden erfragt:

- Ort, Datum und Identifikation der Studie
- Vorname und Nachname des Patienten
- Wohnanschrift des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten
- Telefonnummer, Faxnummer, Email Adresse des Patienten
- Auslösendes Füllmaterial (falls bekannt)
- Behandelnder Arzt
- Meldender Arzt

MATERIAL UND METHODEN

4.4.3.5 Fotodokumentation

Die Fotodokumentation der UaWs diente zur weiteren Qualitätssicherung sowie der Objektivierung der Qualität und Intensität der unerwünschten Wirkung. Im Formular der Fotodokumentation wurde separat zur Einverständniserklärung des Interviews die Einwilligung zum Anfertigen von Fotos durch den Fotografen des IFS-Zentrums dokumentiert. Alle Fallaufnahmen, die durch persönliches Erscheinen der Patienten im IFS-Studienzentrum erfolgten, wurden mit Aufklärung und Einverständnis der Patienten fotodokumentiert. Das vorliegende Einverständnis galt des Weiteren der Kontaktaufnahme zu den behandelnden bzw. meldenden Kollegen, falls diese zuvor die UaWs fotografisch dokumentiert hatten, sodass die angefertigten Bilder durch das IFS-Team angefordert werden durften. Folgende weitere Angaben wurden erhoben:

- Ort, Datum und Identifikation der Studie
- Vorname und Name des Patienten
- Wohnanschrift des Patienten
- Telefonnummer des Patienten
- Geburtsdatum des Patienten
- Erfragen bereits vorliegender Fotoaufnahmen
 - Datum der Aufnahme
 - Aufnahmeort (Charité, IFS-Studienzentrum)
 - Aufnahmeart (analog, digital)
- Unterschrift des Fotografen bzw. des IFS-Mitarbeiters
- Unterschrift des Patienten
- Ort und Datum

4.4.4 Dokumentation und Datenschutz

Alle Angaben zur Erfassung der Patientendaten wurden durch den Interviewer an die Patienten gestellt und handschriftlich im CRF notiert. In dem CRF wurden die gesamten Daten anonym festgehalten. Der Fragebogen wurde gemeinsam mit dem Deckblatt und der Einwilligung zur Fotodokumentation in der IFS-Source Data Akte aufbewahrt. In der Source Data Akte wurden zu jedem Fall alle vorhandenen Unterlagen gesammelt. Jedem Fall wurde eine Fallnummer (ID) zugeordnet, die auf allen Unterlagen zur Fallaufnahme verzeichnet wurde. Im Anschluss an das Interview wurden die erhobenen Daten in die Datenbank der IFS-Studie übernommen. Dabei wurden die Fallnummern (IDs) beibehalten.

MATERIAL UND METHODEN

4.5 RÜCKMELDUNG AN DIE TEILNEHMENDEN ÄRZTE

Eine Bekanntgabe des Webportals der IFS-Studie an die niedergelassenen Ärzte erfolgte im Rahmen der regelmäßigen Anschreiben an die Kollegen. Neben allgemeinen Informationen zur IFS-Studie bietet das Webportal eine Übersicht über das IFS-Studienteam, eine Auswahl verschiedener Füllmaterialien mit zugehörigen Herstellern und Studienveröffentlichungen. Darüber hinaus erfolgte eine kontinuierliche Aktualisierung der erfassten Fallzahlen sowie eine Darstellung über die Zahl angeschriebener Ärzte, rückmeldender Ärzte und an der Studie teilnehmender Kollegen. Sowohl für externe Ärzte als auch für Patienten bestand die Möglichkeit, die Vordrucke zur kompletten Fallerfassung einzusehen sowie eine Fallmeldung vorzunehmen.

4.6 STATISTISCHE ANALYSE

4.6.1 Verwendete Software

Zur statistischen Auswertung der gesamten Daten wurde die Software SPSS® statistics Version 17.0 für Windows verwendet. Die Dateneingabe erfolgte in die Microsoft Access Datenbank der IFS-Studie. Zur Erstellung der Diagramme im Rahmen der Dissertation wurden die Programme SPSS® sowie Microsoft Office Excel® in den Versionen 17.0 bzw. 2010 verwendet. Die Textformulierung der Dissertation wurde mit der Software Microsoft Word® in der Version 2010 verwendet.

4.6.2 Deskriptive Statistik

In der Dissertation wurden für die Auswertung nur Patienten berücksichtigt, bei denen die UaWs eindeutig auf die Injektion mit Hyaluronsäurepräparaten zurückzuführen waren. Patienten mit UaWs nach Injektion mehrerer verschiedener Füllmaterialien in ein Areal wurden als Kombinationspatienten registriert und in der Dissertation nicht berücksichtigt. Den Fokus der Ergebnisbeschreibung stellen absolute und relative Häufigkeiten sowie Lokations- und Dispersionsmaße (Mittelwert, Median, Standardabweichung) dar. Die Auswertung der Daten der untersuchten Population umfasst alle allgemeinen, zur Beschreibung der UaWs, relevante Entitäten. (Qualität, Intensität, Dauer) Eingeschlossen in die Auswertung sind mögliche Risikofaktoren zur Entstehung der UaWs. Alle Angaben wurden während des Interviews erfragt und im CRF dokumentiert. Eine Berücksichtigung in der Auswertung fanden folgende Aspekte:

- Fachrichtung des meldenden Arztes
- Art des Patienteninterviews

MATERIAL UND METHODEN

- Anzahl der mit Hyaluronsäure behandelten Patienten
- Anzahl der Behandlungen
- Alter und Geschlecht der Patienten
- Größe und Gewicht der Patienten
- Institution der Behandlung
- Analyse der unerwünschten Wirkungen auf Injektion mit Hyaluronsäure
 - Qualität (Art) der UaW
 - Intensität der UaW
 - Zeitintervall zwischen letzter Behandlung und Auftreten der UaW (Latenzzeit)
 - Dauer der UaWs
- Analyse eventueller Risikofaktoren
 - Allergien
 - Vorerkrankungen
 - regelmäßige Medikamenteneinnahmen
 - Schwangerschaftsstatus bis zur Injektion mit Hyaluronsäure
 - Raucherstatus
- Analyse bisheriger Therapieansätze
 - angewandte Therapieoptionen
 - Therapieerfolg bis zum Tag des Interviews

4.7 MASSNAHMEN ZUR SICHERUNG DER QUALITÄT

Die Qualitätssicherungsmaßnahmen der IFS-Studie wurden mit dem Studienbeginn eingeführt und wurden in den Phasen 2 und 3 fortgeführt. In regelmäßigen Abständen fanden IFS-Teambesprechungen im IFS-Studienzentrum statt. Mit der Erfassung der UaWs beschäftigten sich im gesamten Verlauf zwei Studienmitarbeiter. Beim Interview wurde auf eine vollständige und lückenlose Dokumentation geachtet. Die Dateneingabe in die MS Access-Datenbank nach jedem Interview wurde durch eine Erst- und Zweiteingabe im Hinblick auf die Studienqualität gesichert. Die Ersteingabe wurde zeitnah im Anschluss an das Patienteninterview durch den Interviewer vorgenommen. Der zweite Studienbetreuer führte die Zweiteingabe in Unabhängigkeit zum Interviewer anhand der ausgefüllten Unterlagen durch. In regelmäßigen Abständen wurden die Datensätze der Erst- und Zweiteingabe durch einen dritten Studienmitarbeiter durch ein SAS-Skript auf Kongruenz überprüft. Der Zugang zur Datenbank

MATERIAL UND METHODEN

war nur durch ein persönliches Login möglich. Für weitere Dokumentationen wie z.B. Fotodokumentation, histologische Befunde oder Laborbefunde wurde parallel zur Aufbewahrung der Unterlagen ein Ordner im Computer für jede Fallaufnahme angelegt. Diese Ordner waren allen Studienkollegen jederzeit zugänglich.

5 ERGEBNISSE

5.1 ERGEBNISSE DER FACHARZTANSCHREIBEN

Im Februar 2008 wurden erstmals im Rahmen der Phase 3 der IFS-Studie niedergelassene Berliner Fachärzte sowie Berliner Kliniken mit identischer Fachabteilung schriftlich kontaktiert. Unter den niedergelassenen Kollegen wurden 329 (100%) Kollegen mehrerer Disziplinen angeschrieben, darunter 229 (68,5%) Dermatologen, 58 (17,6%) Mund- Kiefer- Gesichtschirurgen, 22 (6,5%) Ärzte für Hals- Nasen- Ohrenheilkunde und 20 (7,4%) Plastische Chirurgen. Dieses Kollegenkollektiv basiert auf den Kollegen, die sich auf die Anschreiben innerhalb der ersten Phasen des Projektes zurückmeldeten. Im Anschreiben wurden weiterhin Ärzte berücksichtigt, die sich im Anschluss an das vorherige Anschreiben niederließen und somit erstmalig kontaktiert wurden. Parallel zu den niedergelassenen Ärzten erfolgten die Anschreiben an 7 Kliniken (100%) in Berlin, davon an 1 (14,3%) mit Fachabteilung für Dermatologie, 5 (71,4%) Kliniken für plastisch-ästhetische Chirurgie und 1 (14,3%) Klinik mit Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie. Im Zeitraum bis August 2008 trafen 97 (28,9%) Rückantworten der insgesamt 336 Anschreiben ein. Im September 2008 wurde ein zweites Anschreiben in Kombination mit einer Einladung für die jährliche Tagung der Berliner Dermatologischen Gesellschaft (BDG) im Oktober 2008 in Berlin verschickt. Neben den o.g. Berliner Kollegen wurden erstmals Ärzte des Landes Brandenburg hinzugezogen. Insgesamt wurden in diesem Rahmen 647 Berliner und brandenburgische niedergelassene Kollegen kontaktiert. Zeitgleich wurden 44 Kliniken im Raum Berlin und Brandenburg angeschrieben.

ERGEBNISSE

Tabelle 8: Ergebnisse des ersten Facharztanschreibens

	Februar 2008							
	Berlin				Brandenburg			
Facharzt	Angeschriebene Ärzte		Rückmeldende Ärzte		Angeschriebene Ärzte		Rückmeldende Ärzte	
	Anzahl (n)	Prozent	Anzahl (n)	Prozent	Anzahl (n)	Prozent	Anzahl (n)	Prozent
Dermatologie	230	68,5	67	19,9	-	-	-	-
MKG	59	17,6	10	3,0	-	-	-	-
HNO	22	6,5	8	2,4	-	-	-	-
Plast. Chir.	25	7,4	12	3,6	-	-	-	-
Summe	336	100	97	28,9	0	0	0	0

Tabelle 9: Ergebnisse des zweiten Facharztanschreibens

	September 2008			
	Berlin		Brandenburg	
Facharzt	Angeschriebene Ärzte		Angeschriebene Ärzte	
	Anzahl (n)	Prozent	Anzahl (n)	Prozent
Dermatologie	211	35,6	93	94,9
MKG	54	9,1	0	0
HNO	274	46,2	0	0
Plast. Chir.	54	9,1	5	5,1
Summe	593	100	98	100

Für das zweite Anschreiben wurden keine genauen Zahlen der Rückantworten bezüglich der Aussage über zukünftige Fallmeldungen ermittelt, da sich die Mehrzahl der positiven Rückantworten auf die beigelegte Einladung zu der dermatologischen Fortbildungstagung

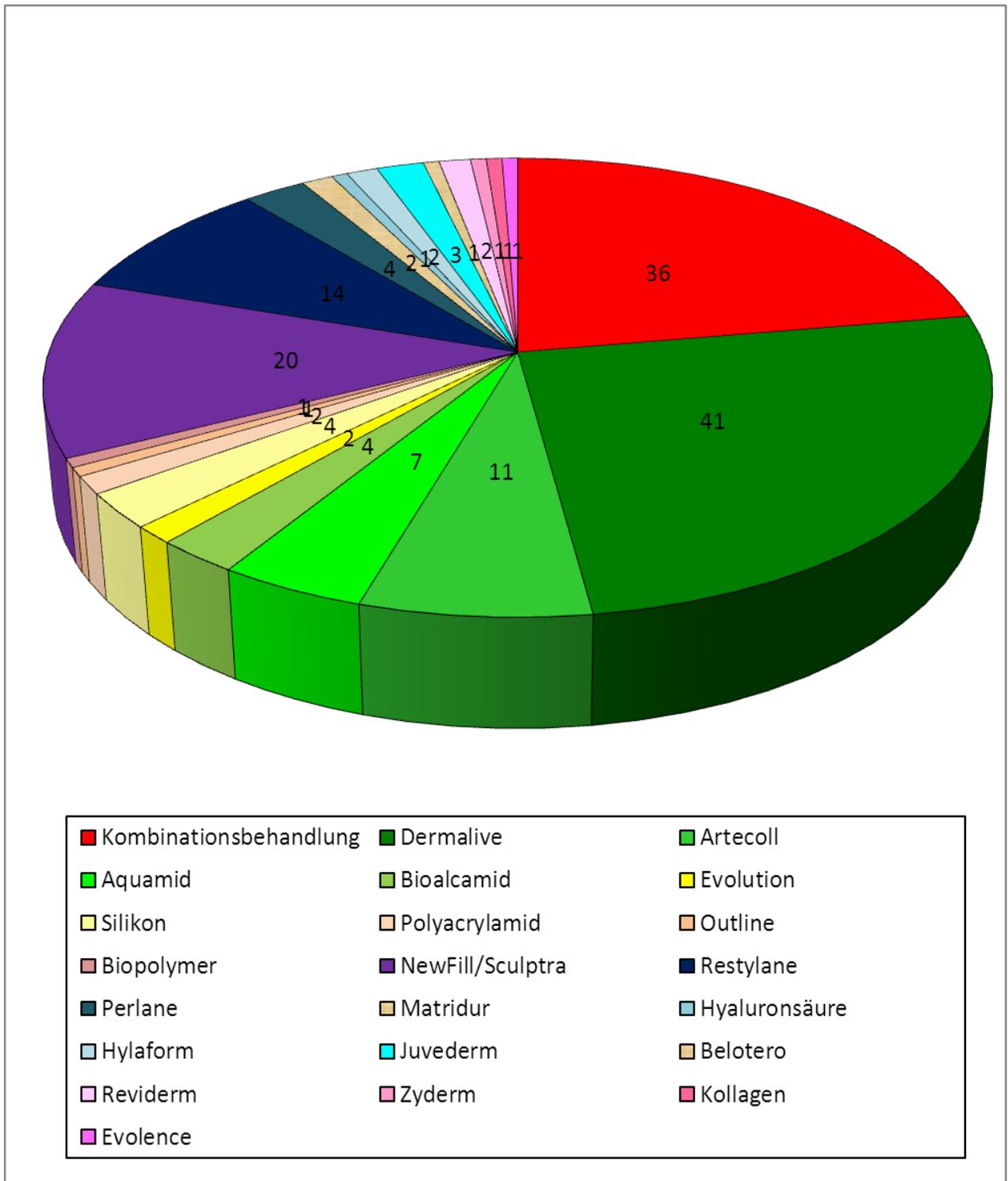
ERGEBNISSE

bezogen hatte. 77 Ärzte (13%) meldeten sich im Hinblick einer Zusage bzw. Absage auf die o.g. beigefügte Einladung zur dermatologischen Jahrestagung zurück. Im Anschluss an die Fortbildung wurden zwei Fallmeldungen durch niedergelassene Kollegen erfasst, die in bisherigen Anschreiben keine Rückantwort gaben.

5.2 ANALYSE DER PATIENTENPOPULATION

Bis zum 31.05.2009 wurden im Fallregister der IFS-Studie 161 (100%) Patienten eingeschlossen. Im Register wurden insgesamt 20 verschiedene Füllmaterialien dokumentiert, auf die die Patienten UaWs entwickelten. Das Spektrum umfasst sowohl permanente als auch temporäre Präparate (Graphik 1).

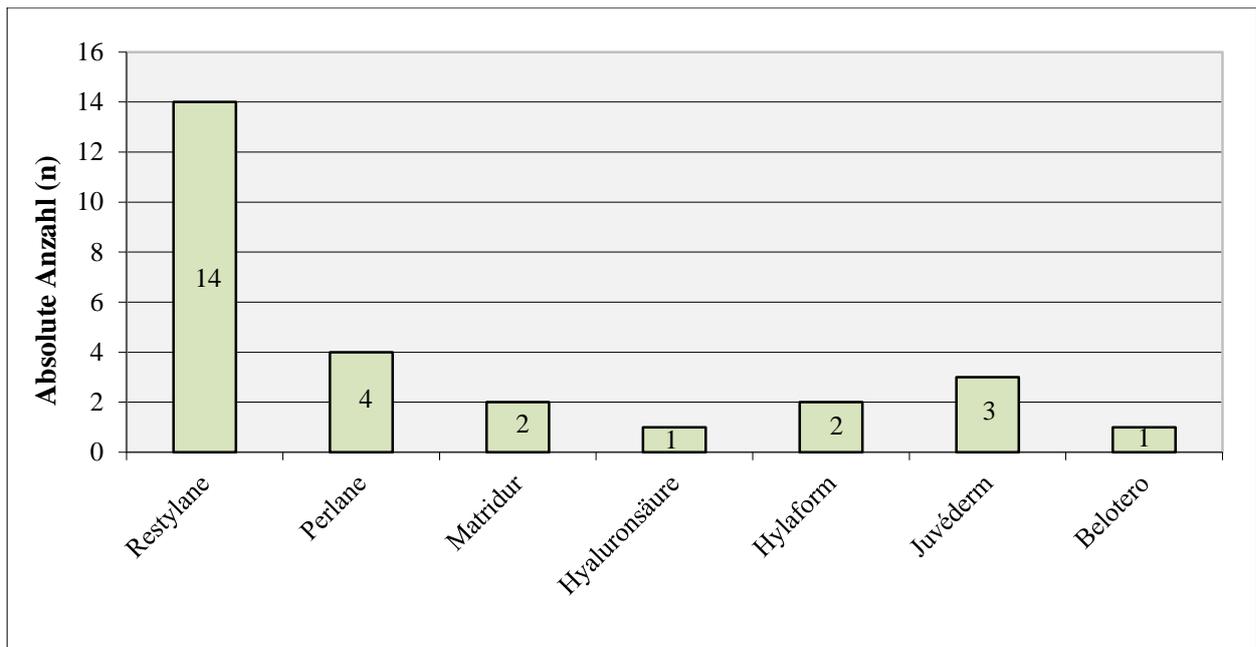
ERGEBNISSE



Graphik 1: Darstellung der Gesamtpopulation nach Injektion mit Füllmaterialien. Die Füllmaterialien sind im Tortendiagramm im Uhrzeigersinn angeordnet. Beginn mit rot (Kombinationspatienten). In der Legende sind die Materialien von links nach rechts pro Zeile zu lesen.

ERGEBNISSE

Von allen Patienten haben 27 (16,7%) Patientinnen UaWs nach der Injektion mit einem Hyaluronsäurepräparat entwickelt. In dieser HA-Patientenpopulation wurde die Mehrheit der Patientinnen (14/27) mit dem Präparat Restylane® behandelt. Diesem schließt sich die Unterspritzung mit Perlane® (4/27) an. Weitere Behandlungen erfolgten mit den Präparaten Juvederm® (3/27), Matridur® (2/27), Hylaform® (2/27), und Belotero® (1/27). Eine Patientin wurde mehrmals mit einem Hyaluronsäurepräparat behandelt, welchem anamnestisch kein eindeutiger Handelsname zugeordnet werden konnte (Graphik 2, Tabelle 10).



Graphik 2: Darstellung der Anzahl der Patienten mit UaWs nach den einzelnen Hyaluronsäurepräparaten

ERGEBNISSE

Tabelle 10: UaW auslösendes Präparat der Patienten

Pat.	Präparat						
	Restylane	Perlane	Matridur	Juvederm	Belotero	Hylaform	HA (nicht weiter spezifiziert)
1	x	-	-	-	-	-	-
2	x	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	x	-
4	-	x	-	-	-	-	-
5	-	x	-	-	-	-	-
6	x	-	-	-	-	-	-
7	x	-	-	-	-	-	-
8	x	-	-	-	-	-	-
9	x	-	-	-	-	-	-
10	x	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	x	-	-	-
12	-	-	x	-	-	-	-
13	-	-	-	-	-	-	x
14	-	x	-	-	-	-	-
15	-	-	x	-	-	-	-
16	-	x	-	-	-	-	-
17	x	-	-	-	-	-	-
18	x	-	-	-	-	-	-
19	x	-	-	-	-	-	-
20	-	-	-	x	-	-	-
21	-	-	-	-	x	-	-
22	x	-	-	-	-	-	-
23	x	-	-	-	-	-	-
24	x	-	-	-	-	-	-
25	-	-	-	x	-	-	-
26	x	-	-	-	-	-	-

ERGEBNISSE

27	-	-	-	-	-	x	-
----	---	---	---	---	---	---	---

ERGEBNISSE

5.2.1 Melder der Patientenpopulation

Der überwiegende Teil der Patientinnen wurde von Dermatologen an die IFS-Studie gemeldet.

Tabelle 11: Verteilung der Melder (Ärzte und Patienten)

ABSOLUTE ANZAHL (N) HA-PATIENTEN	%	DERMATOLOGIE	%	PLAST. CHIRURGIE	%	PATIENT	%
27	100	20	74,1	3	11,1	4	14,8

5.2.2 Behandler der Patientenpopulation

Insgesamt erfolgten unter allen 27 erfassten Patientinnen 47 Einzelbehandlungen (100%).

Davon erfolgten 32 Behandlungen (68,1%) durch Dermatologen. 7 Unterspritzungen (14,9%) wurden von plastischen Chirurgen vorgenommen, gefolgt von 3 Behandlungen (6,4%) durch Chirurgen und 2 Behandlungen (4,3%) durch Allgemeinmediziner. Jeweils 1 Unterspritzung (2,1%) erfolgte durch einen Gynäkologen, Heilpraktiker sowie eine Kosmetikerin (Tabelle 12).

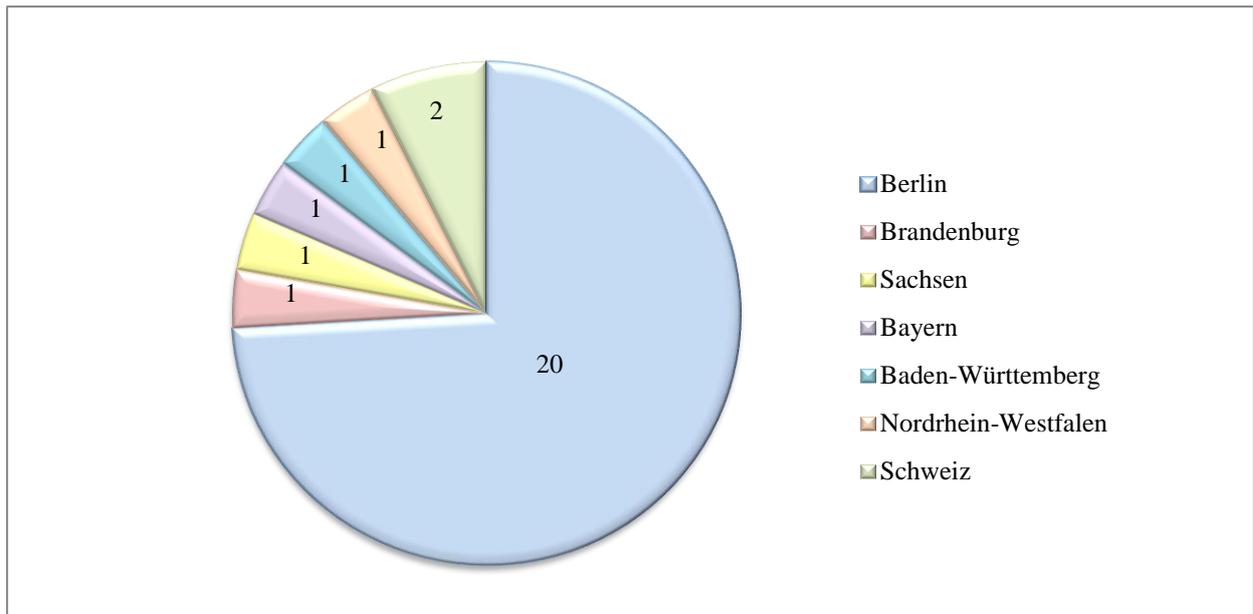
Tabelle 12: Verteilung der Behandler

BEHANDLER	ANZAHL (N) DER BEHANDLUNGEN	PROZENT (%)
Dermatologie	32	68,1
Plastische Chirurgie	7	14,9
Chirurgie	3	6,4
Allgemeinmedizin	2	4,3
Gynäkologie	1	2,1
Heilpraktiker	1	2,1
Kosmetiker	1	2,1

5.2.3 Herkunft der Patientenpopulation

25 Patientinnen (92,6%) sind deutsche Staatsangehörige. 2 Patientinnen (7,4%) haben ihren Wohnsitz in der Schweiz. Unter den 25 deutschen Patientinnen leben 20 Patientinnen (74,1%) in Berlin (Graphik 3).

ERGEBNISSE



Graphik 3: Herkunft der Patientenpopulation

5.2.4 Art der Fallaufnahme

In der Mehrheit der Fälle (16/27 Patientinnen) wurden die Patientinnen telefonisch interviewt, gefolgt von einem persönlichen Patientengespräch (8/27 Patientinnen). Des Weiteren wurden die Daten durch Übertragung der Dokumentation in der Patientenakte des Hausarztes (2/27 Patientinnen) sowie des meldenden Arztes (1/27 Patientinnen) gewonnen (Tabelle 13).

Tabelle 13: Übersicht über die Fallaufnahme der Patienten

GESAMT		TELEFONISCH		PERSÖNLICH		AKTENLAGE		DURCH DEN MELDER	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
27	100	16	59,3	8	29,6	2	7,4	1	3,7

5.2.5 Häufigkeit der Behandlungen mit HA

Die 27 Patientinnen wurden insgesamt in 47 Einzelbehandlungen mit Füllmaterialien behandelt. Dies entspricht durchschnittlich 1,7 Behandlungen pro Patientin. Bis auf eine der Behandlungen wurden alle im Gesichtsareal fokussiert. Bei 1 Patientin erfolgte einmalig (1/47 Behandlungen) am rechten Handrücken die Anwendung mit einem HA-Präparat.

ERGEBNISSE

Tabelle 14: Alter, Geschlecht, Anzahl der Behandlungen und Latenzzeit der Patienten

Patienten-ID	Alter	Geschlecht	Anzahl der Behandlungen	Latenzzeit (Tage)
1	35	weiblich	3	7
2	42	weiblich	1	53
3	50	weiblich	2	2
4	60	weiblich	1	0
5	64	weiblich	1	34
6	61	weiblich	1	10
7	65	weiblich	1	549
8	66	weiblich	1	0
9	49	weiblich	2	9
10	62	weiblich	1	0
11	58	weiblich	1	0
12	44	weiblich	2	4
13	62	weiblich	3	180
14	36	weiblich	1	0
15	53	weiblich	3	61
16	39	weiblich	2	8
17	56	weiblich	1	3
18	52	weiblich	1	7
19	48	weiblich	1	760
20	43	weiblich	3	0
21	37	weiblich	1	30
22	49	weiblich	3	193
23	46	weiblich	4	3
24	41	weiblich	1	1
25	39	weiblich	1	16
26	47	weiblich	4	0
27	56	weiblich	1	26

ERGEBNISSE

43 Anwendungen (43/47) erfolgten mit Hyaluronsäurepräparaten. 4 Behandlungen (4/47) wurden an jeweils zwei unterschiedlichen Behandlungstagen bei zwei der Patientinnen mit dem Kollagenpräparat Cosmoplast[®] durchgeführt. Eine dieser beiden Patientinnen entwickelte nach zweimaliger Behandlung mit Restylane[®] bis zum Jahre 2006 noch im selben Jahr UaWs, bevor sie die Behandlung im Jahre 2007 mit dem Präparat Cosmoplast[®] fortführte. Die zweite der Patientinnen wurde an den Mundwinkeln mit Cosmoplast[®] sowie am rechten Handrücken mit Restylane[®] behandelt und entwickelte daraufhin allein im Handbereich UaWs. Anhand der Rückverfolgung dieser vier Behandlungen zum Tag der Unterspritzung sowie durch die Analyse des Beginnes der UaWs, der Lokalisation der UaWs und des Metabolismus von HA konnte eindeutig Rückschluss darauf gezogen werden, dass die Nebenwirkungen einzig auf die Behandlungen mit HA zurückzuführen sind. Somit gehörten beide Patientinnen der HA-Population an.

Unter allen HA-Behandlungen wurde am häufigsten (21/47 Behandlungen) Restylane[®] verwendet (44,7%). Jeweils 5 Behandlungen erfolgten mit den Präparaten Perlane[®] (5/47 Behandlungen), Juvederm[®] (5/47 Behandlungen) und Matridur[®] (5/47 Behandlungen), gefolgt von 3 Behandlungen mit HA ohne bekannten Handelsnamen (3/47 Behandlungen) sowie 3 Injektionen (3/47 Behandlungen) mit Hylaform[®] und 1 Anwendung mit Belotero[®] (1/47 Behandlungen).

Von den 27 Patientinnen erhielten 16 Patientinnen (16/27) insgesamt eine einmalige Behandlung, 4 Patientinnen (4/27) ließen sich zweimal unterspritzen, 5 Patientinnen (5/27) erfuhren eine dreimalige Anwendung und 2 Patientinnen (2/27) wurden insgesamt viermal behandelt.

5.2.6 Alter und Geschlecht

Als Grundlage zur Berechnung des Alters der Patientinnen wurde das Alter zum Zeitpunkt des Interviews berücksichtigt.

5.2.6.1 Alter der eingeschlossenen Patientenpopulation

Das mittlere Alter der 27 eingeschlossenen Patientinnen beträgt 50,37 Jahre \pm 9,66 Jahre. Die jüngste Patientin war 35 Jahre alt, die älteste 66 Jahre alt.

5.2.6.2 Geschlecht der eingeschlossenen Patientenpopulation

Alle Patientinnen (27/27 Patientinnen) waren weiblich.

ERGEBNISSE

5.2.7 Körpergröße und Körpergewicht

Als Grundlage entscheidend waren die Körpergröße und das Körpergewicht zum Tag des Interviews der Patientinnen.

5.2.7.1 Körpergröße der eingeschlossenen Patientenpopulation

Die durchschnittliche Körpergröße der 27 Patientinnen lag bei $164 \text{ cm} \pm 4,59 \text{ cm}$. Die Patientin mit der geringsten Körpergröße war 158 cm groß. Die maximale Körpergröße lag bei 176 cm.

5.2.7.2 Körpergewicht der eingeschlossenen Patientenpopulation

Das mittlere Körpergewicht aller 27 Patientinnen lag bei $59 \text{ kg} \pm 5,5 \text{ kg}$. Das minimale Gewicht war 48 kg, das maximale Gewicht 70 kg.

5.3 WEITERFÜHRENDE AUSWERTUNGEN

5.3.1 Analyse der Unverträglichkeitsreaktionen auf Hyaluronsäure

Im Fokus der Auswertung der UaWs standen die Art der unerwünschten Reaktion und ihre Intensität. Als weitere Parameter wurden die Zeit zwischen letzter Behandlung und dem Einsetzen der UaWs als Latenzzeit berechnet sowie die Dauer der UaWs. Die Dauer beschreibt den Zeitraum zwischen erstem Auftreten der UaWs bis zum Tag der kompletten Abheilung. In einigen Fällen hielten die UaWs bis zum Tag des Interviews und darüber hinaus an, sodass hier keine abschließende Aussage gemacht werden kann. Als Grundlage zur Berechnung der Dauer bzw. des Endzeitpunktes wurde das Interviewdatum berücksichtigt.

5.3.1.1 Analyse der Art der unerwünschten Wirkung

5.3.1.1.1 Auswertung nach Patient

In der Auswertung wurde berücksichtigt, dass bei der überwiegenden Zahl der Patientinnen mehrere UaWs in teilweise verschiedenen Arealen zugleich auftraten und teilweise von unterschiedlicher Intensität waren (Tabelle 15).

ERGEBNISSE

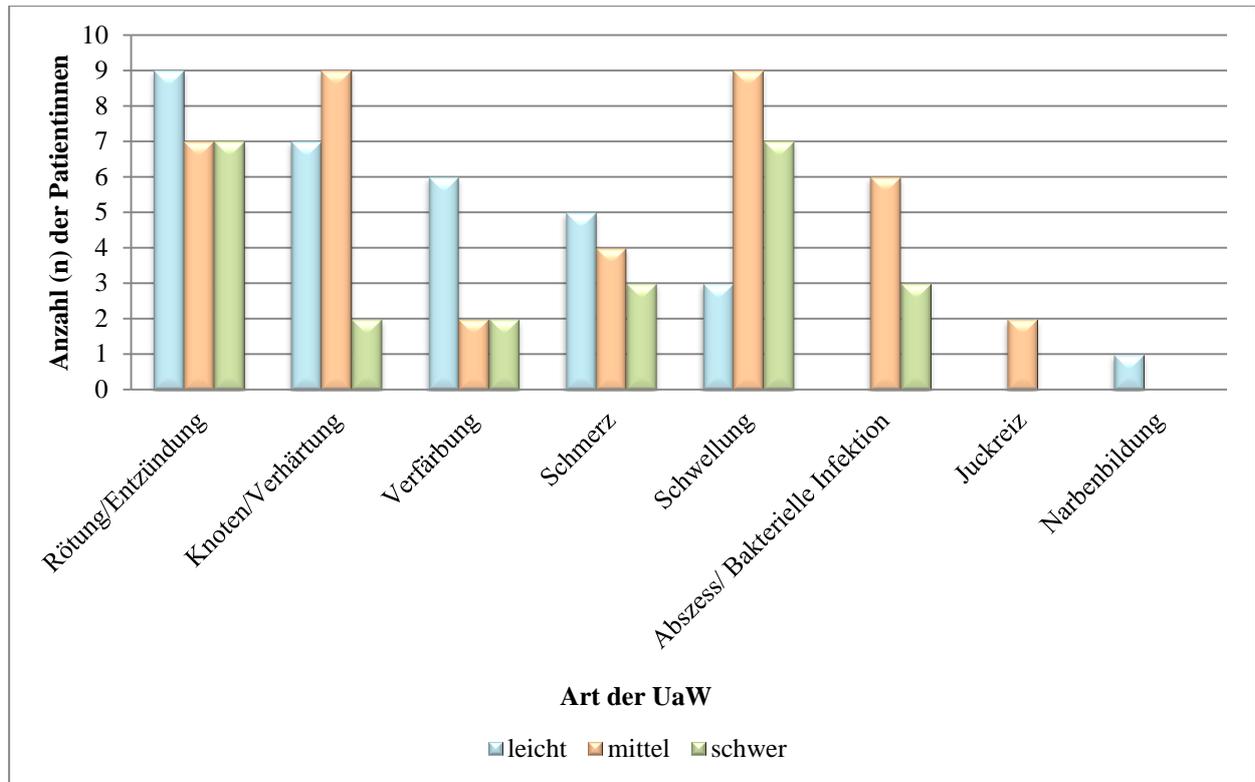
Tabelle 15: UaWs der Patienten

Pat.	Unerwünschte Wirkung							
	Rötung/ Entzündung	Knoten/ Verhärtung	Schwellung	Schmerz	Abszess/ Bakterielle Infektion	Ver- färbung	Narben- bildung	Juck- reiz
1	x	-	-	-	-	x	-	-
2	x	-	-	x	-	-	-	-
3	x	x	x	x	x	x	-	-
4	x	x	-	-	-	-	-	-
5	-	-	x	-	-	-	-	-
6	x	x	x	-	-	-	-	-
7	x	x	x	-	-	x	-	-
8	-	x	x	-	-	-	-	-
9	x	x	x	x	-	-	-	-
10	-	x	-	-	-	x	-	-
11	x	-	-	-	x	-	-	-
12	x	-	x	x	x	-	-	-
13	x	-	x	x	-	-	-	x
14	x	-	x	x	-	-	-	-
15	x	x	x	x	x	-	-	-
16	x	-	x	-	x	-	-	-
17	x	x	-	-	-	x	-	-
18	x	x	x	-	-	-	-	-
19	x	x	x	-	-	-	-	-
20	-	x	-	x	-	x	-	-
21	x	-	x	-	-	-	-	-
22	x	x	x	x	-	x	-	-
23	x	x	-	-	-	x	-	-
24	x	x	x	x	x	x	x	x
25	x	x	x	x	x	x	-	-
26	x	x	x	-	x	-	-	-
27	x	x	x	x	x	-	-	-

ERGEBNISSE

Die Mehrheit der Patientinnen haben eine Rötung und Entzündung entwickelt (23/27), gefolgt von der Entstehung einer Schwellung (19/27) sowie dem Auftreten von Knoten und Verhärtungen (18/27). 12 Patientinnen (12/27) klagten über Schmerzen. Eine lokale Verfärbung der Haut zeigte sich bei 10 Patientinnen (10/27). Bei 9 Patientinnen (9/27) entwickelte sich ein Abszess bzw. eine bakterielle Infektion. Das Auftreten von Juckreiz zeigte sich bei 2 Patientinnen (2/27). 1 Patientin (1/27) zeigte eine Narbenbildung. Die Narbenbildung entwickelte sich sekundär. Als primäre UaWs berichtete die Patientin über Rötung und Entzündungszeichen, Knoten und Verhärtungen, Schwellung, Hautverfärbung, Schmerzen, Juckreiz sowie Abszessbildung bzw. über eine bakterielle Infektion im behandelten Gesichtsareal. Nach Spaltung und Drainage des Abszesses bildete sich in Kombination mit mehrfachem Kratzen aufgrund des Juckreizes eine Narbe. Das Spektrum des Ausprägungsgrades der UaWs erstreckte sich von leichter Intensität über mittlere Intensität bis hin zu schwerer Intensität. Bei Berücksichtigung mehrerer parallel auftretender UaWs pro Patientin zeigten sich unter den 27 Patientinnen insgesamt 39 Unverträglichkeitsreaktionen mittlerer Intensität (41,5%), gefolgt von 31 Reaktionen leichter (33,0%) und 24 Reaktionen schwerer Ausprägung (25,5%). 17 Patientinnen (17/27) ließen sich an den NLF behandeln. Weitere 11/27 Patientinnen ließen sich die Glabella mit HA unterspritzen. Dem folgt die Behandlung der Mundwinkel (7/27 Patientinnen). Seltener behandelte Areale waren die Oberlippe (4/27 Patientinnen), die periorbitale Region (3/27 Patientinnen) und die Stirn (2/27 Patientinnen). Die Anwendung in der Wangenregion und des Handrückens ließ nur je 1 Patientin vornehmen.

ERGEBNISSE



Graphik 4: Patientenbezogene Unverträglichkeitsreaktionen auf HA in Abhängigkeit zu den Intensitäten

5.3.1.1.2 Auswertung nach Arealen

Bei 2 Patientinnen erfolgte zusätzlich, jedoch nicht zeitgleich, die Behandlung mit einem Kollagenpräparat (Cosmoplast®), das bei einer der beiden Patientinnen in einem anderen nicht von dem UaW betroffenen Areal eingesetzt wurde. Die andere Patientin (aus der Schweiz) entwickelte die UaWs nach der Behandlung mit HA und noch vor der darauf folgenden Unterspritzung mit dem Kollagenpräparat Cosmoplast®.

Die Behandlungen der Nasolabialfalten (NLF), der Mundwinkel der Wangen sowie der periorbitalen Region wurden bei allen Patientinnen jeweils in beiden Gesichtshälften zeitgleich vorgenommen. Die Behandlungen sowie die UaWs der Glabellaregion, der Oberlippe und der Stirn wurden nicht separat für beide Gesichtshälften erfasst. Die Anwendung in diesen Arealen erfolgte nur durch eine Unterspritzung im Vergleich zu der symmetrischen Unterspritzung mit zwei Injektionen an einem Tag. Die Lokalisationen der UaWs und Behandlungen in diesen Bereichen wurde als mittig dokumentiert.

ERGEBNISSE

Tabelle 16: Übersicht über die behandelten Areale der Patienten

Pat.	Behandelte Areale								
	NLF	Mundwinkel	Glabella	Stirn	Oberlippe	Kinn	Wangen	Handrücken	Periorbital
1	x	-	-	-	-	-	-	-	-
2	x	-	-	-	-	-	-	-	-
3	x	-	-	x	-	-	-	-	-
4	x	x	-	-	-	-	-	-	-
5	x	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	x	-	-	-	-	-	-
7	x	-	x	-	x	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	x
9	x	-	x	-	x	-	-	-	-
10	x	x	-	-	x	-	-	-	-
11	-	-	x	x	-	-	-	-	-
12	-	x	x	-	-	-	-	-	-
13	-	-	x	-	-	-	-	-	-
14	-	-	x	-	-	-	-	-	-
15	x	-	x	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	x	-	-
17	x	-	-	-	-	x	-	-	-
18	x	-	x	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	x	-	-	-	x
20	x	-	-	-	-	-	-	-	x
21	x	x	-	-	-	-	-	-	-
22	-	x	-	-	-	-	-	x	-
23	x	-	-	-	-	-	-	-	-
24	-	x	x	-	-	-	-	-	-
25	x	-	x	-	-	-	-	-	-
26	x	x	-	-	-	-	-	-	-
27	x	-	-	-	-	-	-	-	-

ERGEBNISSE

Insgesamt traten bei den 27 Patientinnen 167 verschiedene Unverträglichkeitsreaktionen in 121 behandelten Arealen (100%) auf. Darunter fanden sich 61 Areale (50,4%) mit Unverträglichkeitsreaktionen. 53 Unverträglichkeitsreaktionen (31,7%) wiesen eine leichte Intensität auf, 63 Unverträglichkeitsreaktionen (37,8%) zeigten einen mittleren Ausprägungsgrad und 51 Unverträglichkeitsreaktionen (30,5%) waren von schwerer Intensität.

1 Patientin (1/27) ließ sich bereits nach der Behandlung der NLF und dem Auftreten von UaWs im selben Areal nach 21 Monaten ein zweites Mal mit dem gleichen Präparat (Restylane®) behandeln. Neun Tage nach der ersten Behandlung klagte die Patientin über mittelschwere Schmerzen im Bereich der NLF und mittelgradige Knotenbildung und Verhärtung sowie über Schwellung mittlerer Intensität. Die UaWs traten symmetrisch auf. Rechtsseitig schilderte die Patientin im Vergleich zur linken NLF-Region zudem eine schwere Knotenbildung. Alle beschriebenen UaWs entwickelten sich zeitgleich. Die folgende Unterspritzung wurde im Bereich der NLF und parallel dazu in die Oberlippe sowie in die Glabella vorgenommen. Zum Tag des Interviews gab die Patientin nach 3 Jahren und 10 Monaten Dauer der UaWs eine komplette Abheilung der Symptomatik an. Die Therapie erfolgte durch die systemische Gabe von Steroiden und durch chirurgische Intervention.

Eine weitere Patientin (1/27 Patientinnen) erhielt drei Behandlungen mit dem Präparat Juvederm® und zeigte bereits noch am Tag der ersten Anwendung UaWs in Form leichter Schmerzen, leichter Knotenbildung und Verhärtung sowie schwere blau-graue Hautverfärbungen. Auch hier wurden im Rahmen der Erstbehandlung die NLF beider Gesichtshälften unterspritzt. Die weiteren beiden Unterspritzungen erfolgten trotz bestehender UaWs erneut in die NLF und zusätzlich auch in die periorbitale Region. Die UaWs dieser Patientin dauerten 108 Tage an. Am Tag des Interviews gab die Patientin nach erfolgter Therapie mit Hyaluronidase eine Abheilung der UaWs mit einem Restzustand an.

Eine Patientin (1/27 Patientinnen), die bereits nach zweimaliger Behandlung der NLF beider Gesichtshälften über UaWs klagte, tolerierte des Weiteren zwei Unterspritzungen der NLF. Die ersten beiden Unterspritzungen wurden mit Restylane® durchgeführt, die weiteren beiden Anwendungen hingegen mit dem Kollagenpräparat Cosmoplast®. Die Patientin schilderte eine drei Tage nach der Behandlung eingetretene leichte Rötung und Entzündungsreaktion sowie mittelschwere Knotenbildung/Verhärtung und Hautverfärbungen. Alle UaWs zeigten sich symmetrisch, zeitgleich und bereits vor der Behandlung mit Cosmoplast®. Beim Interview beschrieb die Patientin nach 2,5 Jahre bestehenden UaWs eine Abheilung dieser mit einem Restzustand durch die Therapie mit Hyaluronidase.

ERGEBNISSE

In der gesamten HA Population zeigten sich durchschnittlich 6,2 UaWs pro behandelte Patientin.

4/27 Patientinnen entwickelten zusätzlich zu den UaWs in den behandelten Arealen weitere UaWs in nicht-behandelten Arealen. 1/4 Patientinnen wurde einmalig mit dem HA-Präparat Juvederm[®] ausschließlich an der Stirn und im Bereich der Glabella behandelt. Noch am selben Tag zeigten sich in beiden Arealen jeweils eine schwere Rötung und Entzündung sowie ein schwerwiegender antibiotikapflichtiger Abszess bzw. bakterielle Infektion. Zwei Tage später entwickelte sich im Bereich beider Wangen eine schwerwiegende Rötung und Entzündungsreaktion. Die Patientin wurde sofort systemisch mit Steroiden in Kombination mit Antibiotika therapiert. Fünf Tage nach der Unterspritzung wurde die Patientin im Rahmen der IFS-Studie interviewt. In diesem Zeitraum hatte sich das Ausmaß der UaWs zunehmend intensiviert.

2/4 Patientinnen ließen sich mit dem HA-Präparat Matridur[®] behandeln. Bei einer der beiden Patientinnen erfolgte die Erstbehandlung an den Mundwinkeln links- sowie rechtsseitig. Im Anschluss zeigten die Mundwinkel keine Hautveränderungen. In einer zweiten Behandlung wurden erneut die Mundwinkel und parallel dazu die Glabella unterspritzt. Daraufhin zeigte sich vier Tage später eine mittelschwere Abszessbildung periorbital rechtsseitig einhergehend mit einer sich wenige Tage später einstellenden schwer ausgeprägten Schwellung, Rötung sowie starken Schmerzen in diesem Bereich. Zudem entwickelten sich sechs Tage im Anschluss im Bereich der Glabella mäßige Schmerzen und eine jeweils starke Rötung und Schwellung. Neben den gleichen Hautveränderungen zeigte die linke Gesichtshälfte eine starke Ausprägung des Abszesses. Die Therapie erfolgte mit systemisch verabreichten Steroiden und Antibiotika. Am Tag des Interviews schilderte die Patientin eine Abheilung der UaWs mit bestehendem Restzustand.

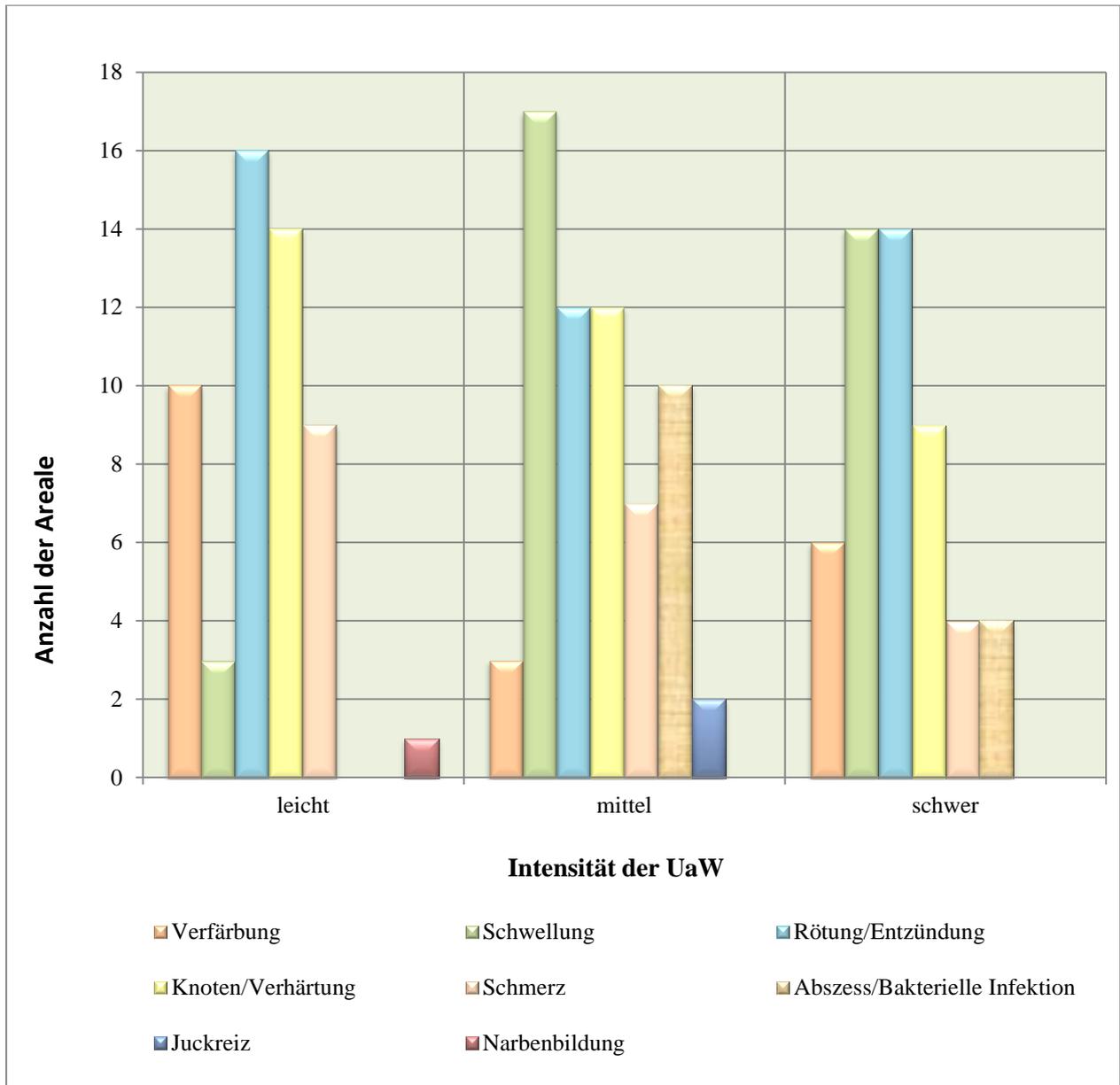
Die zweite Patientin, die mit Matridur[®] behandelt wurde, erhielt drei Anwendungen. Während der ersten beiden Behandlungen wurden die NLF beider Gesichtshälften und die Glabella unterspritzt. In der dritten Anwendung ließ die Patientin ausschließlich die NLF behandeln. Im Anschluss an die dritte Behandlung litt die Patientin nach zwei Monaten an einer mittelgradig ausgeprägten Schwellung im Bereich der Glabella mit einhergehender Rötung gleicher Intensität. Gleichzeitig schilderte die Patientin vorerst mittelstarke Schmerzen, die während des Therapieverlaufes als leicht empfunden wurden. Im Bereich der linken NLF empfand die Patientin leichte Schmerzen, jedoch keine weiteren UaWs. Die NLF der rechten Gesichtshälfte hingegen zeigte eine mittelgradige Rötung und eine leichte Knotenbildung bzw. Verhärtung, die

ERGEBNISSE

sich im weiteren Verlauf stärker entwickelte und als mittelgradig angegeben wurde. Zeitgleich bemerkte die Patientin im rechten Wangenareal eine mittelgradig ausgeprägte Schwellung, einen mittelschweren Abszess, verbunden mit einer Rötung mittlerer Intensität. Die Patientin wurde systemisch mit Steroiden und Antibiotika therapiert, was zur Abheilung der UaWs nach zwei Monaten führte.

Die vierte Patientin (1/4 Patientinnen), die UaWs außerhalb der behandelten Areale bemerkte, wurde an vier Behandlungstagen mit dem HA-Präparat Restylane[®] jeweils in die NLF und Mundwinkel beider Gesichtshälften unterspritzt. An den Mundwinkeln sowie in der Region der rechten NLF zeigten sich keine Hautveränderungen. Die linke NLF zeigte nach elf Tagen jeweils eine schwerwiegende Rötung, Knotenbildung bzw. Verhärtung und Schwellung sowie einen Abszess mittlerer Intensität. Des Weiteren klagte die Patientin über schwerwiegende UaWs in den nicht-behandelten Bereichen der Oberlippe, Glabella und der linken Wangenregion in Form von Schwellungen, Rötungen und Knotenbildungen. Die UaWs an der Oberlippe setzten noch am selben Tag der vierten Behandlung ein. Als weitere UaW wurde eine mittelgradige Abszessentstehung in der linken Wangenregion beschrieben. Die Therapie der UaWs erfolgte mit Hyaluronidase sowie Antibiotika und führte zur sichtbaren Besserung der UaWs.

ERGEBNISSE



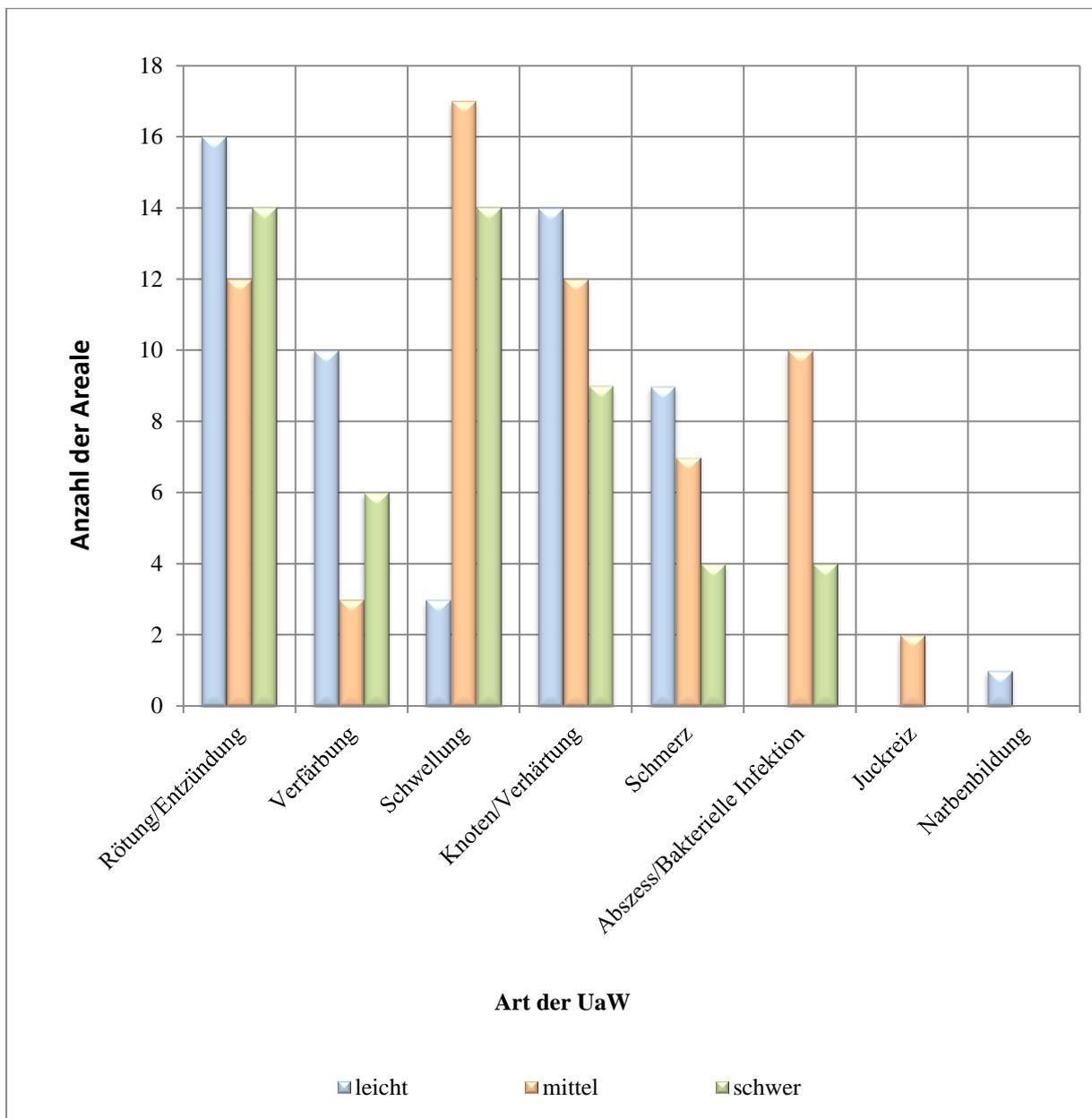
Graphik 5: Arealbezogene Unverträglichkeitsreaktionen in Abhängigkeit zum Schweregrad (HA)

Die Mehrheit der Areale zeigten eine Rötung und Entzündung (68,9%), gefolgt von Knotenbildung und Verhärtung (57,4%) sowie Schwellungen (55,7%). Zu jeweils geringeren Anteilen traten Schmerz (32,8%), lokale Verfärbung der Haut (31,1%) und die Bildung von Abszessen bzw. bakteriellen Infektionen (23,0%) auf. Dem schlossen sich Juckreiz (3,3%) und Narbenbildung (1,6%) an.

Als häufigste Unverträglichkeitsreaktion mit leichter Intensität traten Rötung und Entzündung (30,2%) auf. Diesen folgten die Knotenbildung bzw. Verhärtung (26,4%) und lokale Hautverfärbung (18,9%). Die häufigste UaW mittlerer Intensität zeigten lokale Schwellungen (27,0%). Dem schlossen sich zu jeweils gleichem Anteil das Auftreten von Rötungen und

ERGEBNISSE

Entzündungen (19,0%) sowie von Knotenbildungen bzw. Verhärtungen (19,0%) an. Abszessbildung bzw. bakteriell hervorgerufene Infektionen machten 15,9% aus. Die zumeist aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen von schwerer Intensität waren zu jeweils gleichem Anteil Rötung bzw. Entzündung (27,5%) und Schwellungen (27,5%). Diesen folgte die Knotenbildung bzw. Verhärtung der Haut (17,6%).



Graphik 6: Arealbezogene Verteilung der Intensitäten der Unverträglichkeitsreaktionen (HA)

ERGEBNISSE

5.3.1.2 Dauer bis zum Eintreten der unerwünschten Wirkung

Die Zeitspanne zwischen der letzten bzw. ursächlichen Unterspritzung bis zum ersten Auftreten der UaW stellt die Latenzzeit dar. Unter allen 27 HA-Patientinnen betrug die mittlere Latenzzeit 2,42 Monate \pm 5,91 Monate. Das gesamte Spektrum der Zeitspanne zeigte ein Minimum von 0 Monaten und ein Maximum von 25 Monaten. 18/27 Patientinnen entwickelten die UaWs innerhalb der ersten 20 Tage nach Unterspritzung des Füllmaterials. Bei 10/18 Patientinnen wurde Restylane[®] als Füllmaterial verwendet. 3/18 Patientinnen zeigten UaWs nach der Behandlung mit Perlane[®], weitere 3/18 Patientinnen hingegen nach der Behandlung mit Juvederm[®]. Jeweils 1/18 Patientinnen beobachtete die UaWs nach Behandlung mit Hylaform[®] bzw. Matridur[®]. Überwiegend wurden Rötungen und Entzündungen (15/18 Patientinnen) beschrieben, gefolgt von Knotenbildungen bzw. Verhärtungen und Schwellungen. Verfärbungen wurde in acht Fällen (8/18 Patientinnen) dokumentiert. Weniger als die Hälfte der Patientinnen (7/18 Patientinnen) gaben an, in den ersten zwanzig Tagen im Anschluss an die Behandlung Schmerzen erworben zu haben. Eine behandlungspflichtige Abszessbildung bzw. eine bakterielle Infektion, teilweise schwerer Intensität, trat bei 7 Patientinnen (7/18 Patientinnen) auf. In einem Fall (1/7 Patientinnen) wurde parallel zu der Abszessbildung ein Juckreiz beschrieben. Die Abheilung des Abszesses erfolgte unter leicht ausgeprägter Narbenbildung.

Die genannten UaWs sind in Abhängigkeit zu deren Intensitäten mit Zuordnung zum verabreichten Füllmaterial in den folgenden Tabellen zusammengefasst. Tabelle 17 stellt die Patientinnen dar, deren Latenzzeit unter zwanzig Tage beträgt. Vergleichend dazu gehen aus der Tabelle 18 die Patientinnen hervor, die eine Latenzzeit von über zwanzig Tagen angaben.

ERGEBNISSE

Pat.	Präparat	Rötung/ Entzündung	Verfärbung	Schwellung	Schmerz	Abszess/ Bakt. Inf.	Knoten/ Verhärtung	Juckreiz	Narben- bildung
1	Restylane	leicht	leicht	-	-	-	-	-	-
2	Restylane	mittel	leicht	schwer	mittel	schwer	mittel	-	-
3	Restylane	schwer	-	-	-	-	leicht	-	-
4	Restylane	schwer	-	schwer	-	-	leicht	-	-
5	Restylane	-	-	mittel	-	-	leicht	-	-
6	Restylane	mittel	-	mittel	mittel	-	schwer	-	-
7	Restylane	-	schwer	-	-	-	leicht	-	-
8	Restylane	schwer	-	-	-	schwer	-	-	-
9	Restylane	schwer	-	schwer	schwer	schwer	-	-	-
10	Restylane	leicht	-	schwer	leicht	-	-	-	-
11	Juvederm	leicht	-	leicht	-	mittel	-	-	-
12	Juvederm	mittel	leicht	-	-	-	leicht	-	-
13	Juvederm	schwer	-	schwer	-	-	leicht	-	-
14	Perlane	-	schwer	-	leicht	-	leicht	-	-
15	Perlane	leicht	schwer	-	-	-	schwer	-	-
16	Perlane	mittel	leicht	leicht	schwer	mittel	mittel	mittel	leicht
17	Hylaform	schwer	leicht	schwer	mittel	mittel	mittel	-	-
18	Matridur	schwer	-	schwer	-	mittel	schwer	-	-

Tabelle 17: Latenz kleiner 20 Tage in Abhängigkeit von UaW und Intensität

ERGEBNISSE

Pat.	Präparat	Rötung/ Entzündung	Verfärbung	Schwellung	Schmerz	Abszess/ Bakt. Inf.	Knoten/ Verhärtung	Juckreiz	Narben- bildung
1	Restylane	leicht	-	-	leicht	-	-	-	-
2	Perlane	-	-	mittel	-	-	-	-	-
3	Restylane	leicht	leicht	schwer	-	-	schwer	-	-
4	HA (nicht spezifiziert)	leicht	-	leicht	leicht	-	-	mittel	-
5	Matridur	mittel	-	-	mittel	mittel	mittel	-	-
6	Restylane	leicht	-	mittel	-	-	mittel	-	-
7	Belotero	mittel	-	mittel	-	-	-	-	-
8	Restylane	schwer	mittel	schwer	schwer	-	mittel	-	-
9	Hylaform	leicht	-	mittel	leicht	mittel	mittel	-	-

Tabelle 18: Latenz über 20 Tage in Abhängigkeit von UaW und Intensität

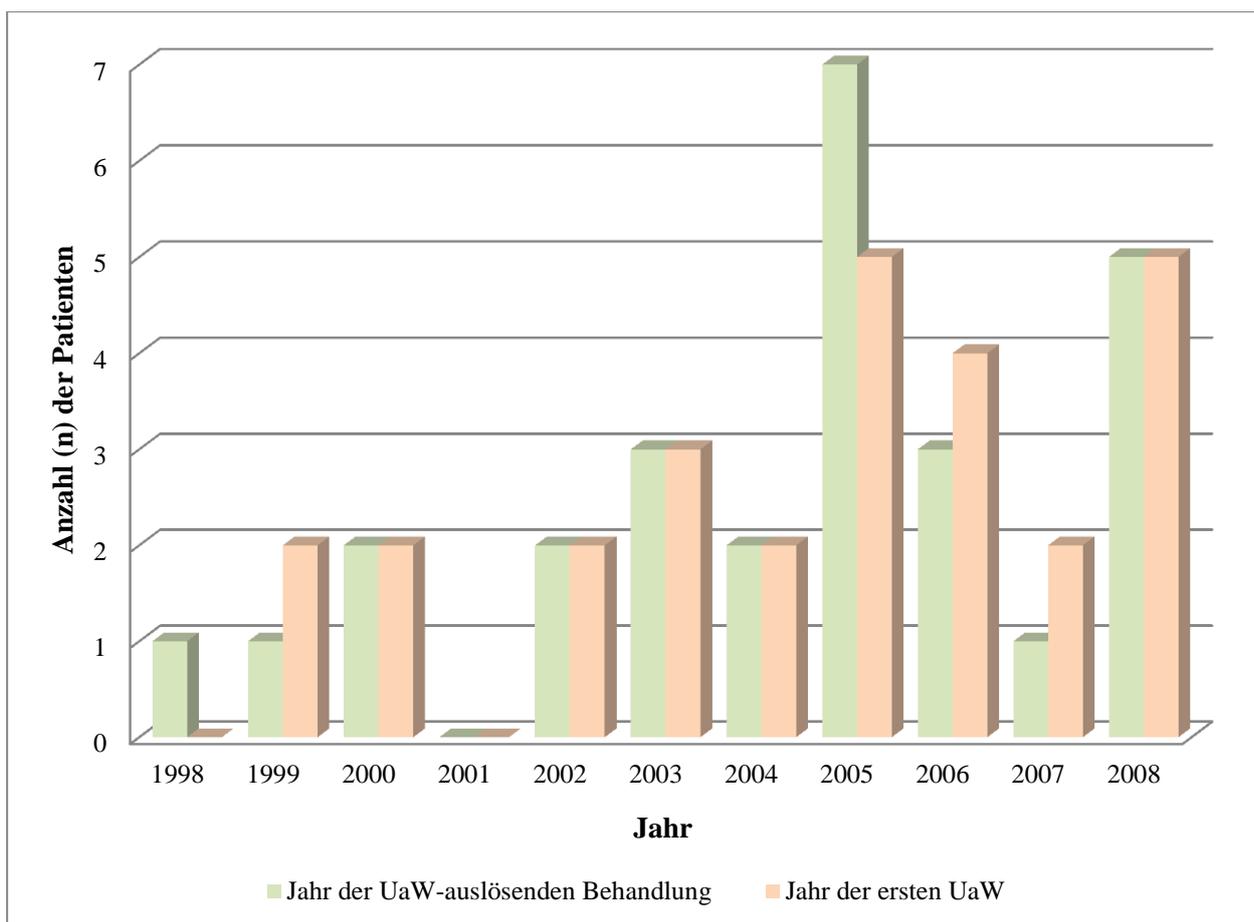
ERGEBNISSE

5.3.1.3 Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen der erfassten Patientenpopulation

Die durchschnittliche Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen lag bei 9,31 Monaten \pm 15,82 Monate. Das Minimum lag bei 0 Monaten, das Maximum hingegen bei 55 Monaten.

5.3.1.4 Verlauf der Behandlungen mit Hyaluronsäure

Das Jahr der die UaW auslösenden Behandlung und das Jahr, indem die unerwünschte Reaktion erfasst wurde, unterschieden sich aufgrund der relativ kurzen Latenzzeit nicht wesentlich. Die Darstellung der UaW auslösenden Behandlungen in jährlicher Aufeinanderfolge sowie die Gegenüberstellung zu dem Jahr, in dem erstmalig eine UaW beobachtet wurde, zeigt Graphik 7.



Graphik 7: Verhältnis vom Jahr der Behandlung zum Jahr der ersten UaW

5.4 ANALYSE MÖGLICHER RISIKOFAKTOREN

5.4.1 Häufigkeit von Vorerkrankungen

Um Faktoren zu untersuchen, die die Entstehung von UaWs begünstigen, wurden bestehende Vorerkrankungen und Allergien der Patienten erfragt sowie der Raucher- und Schwangerschaftsstatus erfasst.

ERGEBNISSE

5.4.1.1 Allergien

Unter allen 27 HA-Patientinnen fanden sich 14 Patientinnen (51,9%), bei denen ein Allergieleiden bekannt war. Bei 9 der 27 Patientinnen (33,3%) lagen parallel mehrere Allergien vor. An einer Medikamentenallergie vom Allergietyp I litten 10/27 Patientinnen (37,0%). Das meist vertretene Allergen unter den Medikamenten war Penicillin. Dem folgten Cephalosporine und Makrolide. Eine Typ-IV-Allergie in Form eines Kontaktekzemes zeigte sich ebenfalls bei 10/27 Patientinnen (37,0%). Nickel war das vom Typ IV überwiegend vertretene Allergen. Bei 3/27 Patientinnen (11,1%) wurden eine allergische Rhinitis sowie bei 2/27 Patientinnen (7,4%) ein bestehendes allergisches Asthma beobachtet. 13 Patientinnen (48,1%) gaben an, keine Allergie aufzuweisen. Allergien, die den Typen II und III zugeordnet werden konnten, waren nicht vertreten.

5.4.1.2 Vorerkrankungen

Bei 11 Patientinnen (40,7%), die auf die Unterspritzung mit Hyaluronsäure UaWs entwickelt hatten, bestand eine Vor- bzw. Begleiterkrankung. Darunter fanden sich 2 Patientinnen, die parallel an mehreren Erkrankungen litten. Anamnestisch fanden sich hier keine überzufälligen Häufigkeiten. 1 Patientin (1/27 Patientinnen) litt an der Erkrankung Morbus Basedow. Da diese als eine Autoimmunerkrankung der Schilddrüse definiert ist und im Patienteninterview sowohl das Vorliegen von Autoimmunerkrankungen als auch von Schilddrüsenerkrankungen separat erfragt wurden, erfolgte die Zuordnung dieser Patientin in beide der genannten Gruppen.

ERGEBNISSE

Tabelle 19: Darstellung der Erkrankungen der ermittelten Patientenpopulation

Zuordnung der im Interview erfragten Krankheiten in Gruppen	Erkrankung	Anzahl (n)	Prozent
Chronische Hauterkrankungen	Akne	2	7,4
	Chronisches Hand- und Fußekzem	1	3,7
	Übermäßige Narbenbildung	1	3,7
Autoimmunerkrankungen	Morbus Basedow	1	3,7*
Schilddrüsenerkrankungen	Morbus Basedow	1	3,7*
Tumorerkrankungen	_____	0	0
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Ventrikuläre Rhythmusstörung	1	3,7
	Hyperlipidämie	1	3,7
	Hypercholesterinämie	1	3,7
	Mitralklappenprolaps	1	3,7
Atemwegserkrankungen	Chronische Bronchitis	1	3,7
	Z.n. Influenza	1	3,7
Neurologische Erkrankungen	Gilles de la Tourette-Syndrom	1	3,7
	Migräne	1	3,7
Erkrankungen des Verdauungstraktes	Chronische Pankreatitis	1	3,7

ERGEBNISSE

Erkrankungen des Blutsystems	Ideopathische Thrombozytopenie	1	3,7
	Varikosis	1	3,7
Sonstige Erkrankungen	Herpes simplex	1	3,7
	Benigner Drehschwindel	1	3,7
	Reaktive Polyarthritis	1	3,7

*identischer Patient

5.4.1.3 Nikotinkonsum der erfassten Patientenpopulation

Unter den 27 HA-Patientinnen befanden sich 11 (40,8%) Raucherinnen, 6 (22,2%) ehemalige Raucherinnen sowie 10 (37%) Nichtraucherinnen. Der mittlere Zigarettenkonsum betrug unter allen Raucherinnen und ehemaligen Raucherinnen 12,9 Zigaretten pro Tag.

5.4.1.4 Schwangerschaftsstatus der erfassten Patientenpopulation

Keine der 27 HA-Patientinnen war zum Zeitpunkt der Unterspritzung schwanger. Die UaWs sind bei keiner Patientin während einer Schwangerschaft aufgetreten. 15 Patientinnen (55,6%) waren zum Zeitpunkt des Interviews noch nie schwanger. 12 Patientinnen (44,4%) gaben an, mindestens einmal schwanger gewesen zu sein. Fehlgeburten und Schwangerschaftsunterbrechungen wurden als stattgefunden Schwangerschaft erfasst.

5.5 ANALYSE THERAPEUTISCHER ANSÄTZE

5.5.1 Therapiearten bei Unverträglichkeitsreaktionen

Von den 27 Patientinnen entschlossen sich 22 Patientinnen, die von den unerwünschten Reaktionen betroffenen Gesichtsareale behandeln zu lassen. Bei von 5 von 27 erfolgte keine Therapie. Die zumeist durchgeführten Therapieoptionen stellten die orale Applikation von Glucokortikoiden (11/27 Patientinnen) sowie die einer systemischen Antibiotikatherapie (11/27 Patientinnen) dar. 5/27 Patientinnen wurden chirurgisch, im Rahmen einer Inzision und Abszessspaltung, behandelt. Parallel wurden diese Patientinnen antibiotisch bzw. mit Steroidpräparaten versorgt. Eine enzymatische Therapie mit Hyaluronidase erfolgte bei 4/27 Patientinnen. Des Weiteren wurden von 9 Patientinnen (9/27) alternative Therapieoptionen wie Kühlungen, desinfizierende Jodverbände, Ultraschall, Laserverfahren, Analgetika und Eigenfettbehandlung gewählt (Tabelle 20).

ERGEBNISSE

Tabelle 20: Therapieansätze der UaWs

KEINE THERAPIE	STEROID-THERAPIE (PER OS)	ANTI-BIOTIKA-THERAPIE	ENZYMATISCHE THERAPIE (HYALURONIDASE)	CHIRURGISCHE THERAPIE	SONSTIGE THERAPIE
5/27	11/27	11/27	4/27	5/27	7/27
18,5%	40,7%	40,7%	14,8%	18,5%	25,9%

5.5.2 Therapieverlauf

Am Tag des Interviews erfolgte neben der Dokumentation der durchgeführten Behandlung auch die Erfassung des Ausprägungsgrades der UaW zu Beginn der Reaktion und zum Zeitpunkt der Befragung. Der Zeitpunkt zwischen Beginn der Reaktion und des Interviews betrug 12,12 Monate \pm 17,28 Monate.

Eine komplette Abheilung der bestehenden Symptome zeigten 5/27 Patientinnen. Darunter waren eine Patientin (1/5), die Steroide verabreicht bekam, eine Patientin (1/5), die kombiniert mit Steroiden und Antibiotika behandelt wurde, eine Patientin (1/5), die im betroffenen Areal ausschließlich gekühlt hatte und zwei Patientinnen (2/5), die im gesamten Zeitraum nicht therapiert wurden.

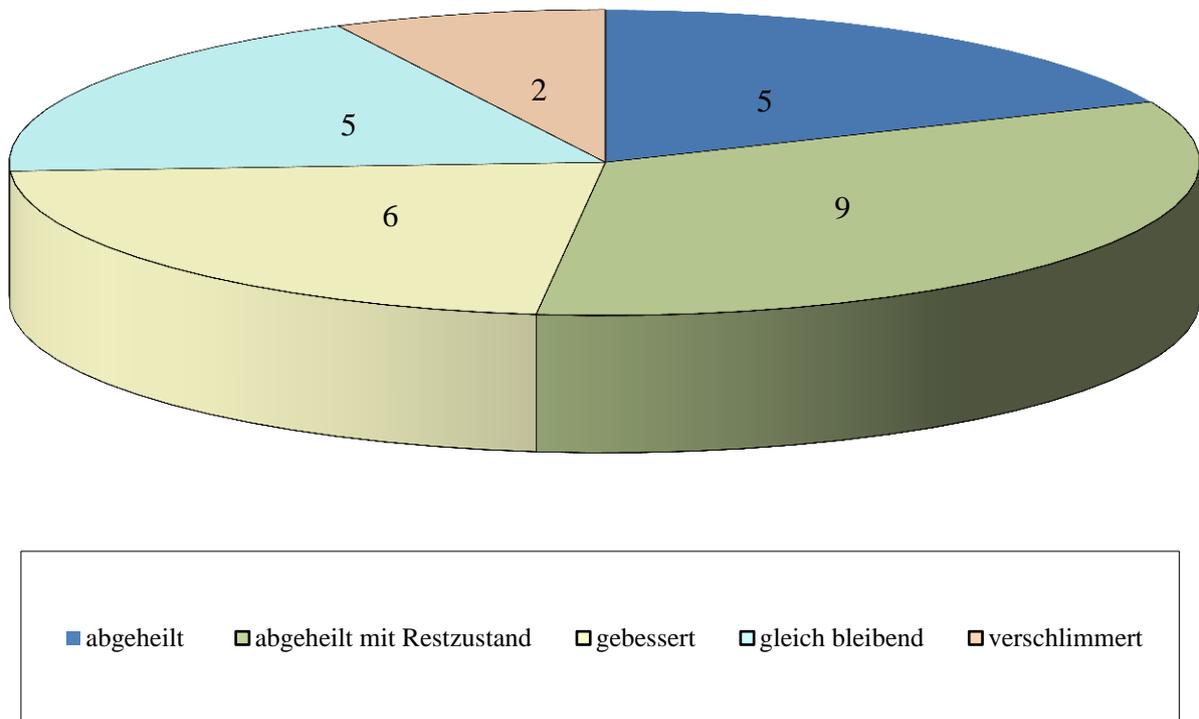
In neun Fällen (9/27 Patientinnen) konnte eine Abheilung mit bestehendem Restzustand dokumentiert werden. Unter ihnen fanden bis auf bei 1 Patientin (8/9) die operative Versorgung, eine Hyaluronidasebehandlung, eine Antibiotikatherapie und Steroidapplikation sowie in einem Fall zusätzlich der Einsatz eines Farbstofflasers Anwendung. Eine der neun Patientinnen (1/9) gab eine Abheilung mit Restzustand ohne eine vorausgegangene Therapie an.

4/27 Patientinnen gaben unter der enzymatischen-, antibiotischen- und Steroidtherapie eine Besserung des Befundes an. Des Weiteren schilderte 1/27 Patientinnen eine Besserung nach chirurgischer Intervention sowie 1/27 Patientinnen eine Besserung ohne Behandlung.

Eine gleich bleibende bzw. unveränderte Symptomatik unter der Therapie gaben 5/27 Patientinnen an. Unter diesen fünf Patientinnen erhielten zwei Patientinnen (2/5) systemisch appliziert Glucokortikoide und Antibiotika, sowie 1 Patientin (1/5) zusätzlich Analgetika in Form nicht-steroidaler Antirheumatika. Bei zwei der fünf Patientinnen (2/5) führten eine Behandlung mit Beta-Carotin und der Einsatz mit Ultraschallverfahren zu keiner Änderung des Befundes.

ERGEBNISSE

2/27 Patientinnen zeigten am Tag des Interviews, eine Verschlimmerung der bestehenden Symptome, obwohl in beiden Fällen gezielt mit Steroiden in Kombination mit Antibiotika behandelt worden ist.



Graphik 8: Klinischer Zustand am Tag des Interviews

ERGEBNISSE

Tabelle 21: Therapieverlauf bis zum Tag des Interviews in Abhängigkeit von der Therapie

Therapie- verlauf	Zeit zwischen der ersten Reaktion und dem Interview (Monate)	Lokalisation der UaW	Art der UaW	Therapie
abgeheilt	3,87	Mundwinkel bds.	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung	Keine
abgeheilt	0,97	NLF bds.	Schwellung	Keine
abgeheilt	0,83	Glabella	Rötung/Entzündung Schwellung Knoten/Verhärtung	Kühlung
abgeheilt	4,10	periorbital bds.	Schwellung Knoten/Verhärtung	Steroide
abgeheilt	2,03	Wangen bds. NLF bds. Glabella	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schmerz Abszess/Bakt. Inf.	Steroide, Antibiotika
abgeheilt mit Restzustand	2,03	NLF links	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schmerz Verfärbung Schwellung Abszess/Bakt. Inf.	Antibiotika, Chirurgie
abgeheilt mit Restzustand	45,63	Glabella NLF bds. Oberlippe	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schwellung Verfärbung	Steroide, Farbstofflaser, Chirurgie

ERGEBNISSE

abgeheilt mit Restzustand	0,17	Glabella periorbital bds.	Rötung/Entzündung Schwellung Schmerz Abszess/Bakt. Inf.	Steroide, Antibiotika
abgeheilt mit Restzustand	0,77	NLF bds.	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schwellung	keine
abgeheilt mit Restzustand	3,60	NLF bds. periorbital bds.	Knoten/Verhärtung Schmerz Verfärbung	Hyaluronidase
abgeheilt mit Restzustand	14,87	NLF bds. Mundwinkel bds.	Rötung/Entzündung Schwellung	Steroide, Antibiotika
abgeheilt mit Restzustand	30,33	NLF bds.	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Verfärbung	Hyaluronidase
abgeheilt mit Restzustand	2,67	Glabella	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schwellung Verfärbung Schmerz Abszess/Bakt. Inf. Juckreiz Narbenbildung	Steroide, Antibiotika, Analgetika
abgeheilt mit Restzustand	55,83	NLF bds.	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schwellung Schmerz Abszess/Bakt. Inf.	Antibiotika, Chirurgie
gebessert	5,27	NLF bds.	Rötung/Entzündung Schmerz	Infrarot-Ultraschall

ERGEBNISSE

gebessert	1,17	Wangen bds.	Rötung/Entzündung Schwellung Abszess/Bakt. Inf.	Antibiotika, Chirurgie
gebessert	11,13	NLF bds.	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Verfärbung	keine
gebessert	47,10	NLF bds.	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schwellung Schmerz	Steroide, Chirurgie
gebessert	4,57	periorbital bds.	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schwellung	Hyaluronidase
gebessert	0,07	Oberlippe Glabella Wange links NLF links	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schwellung Abszess/Bakt. Inf.	Hyaluronidase, Antibiotika
gleichbleibend	5,17	NLF links	Rötung/Entzündung Verfärbung	Ultraschall
gleichbleibend	1,33	NLF bds. Mundwinkel bds.	Knoten/Verhärtung Verfärbung	keine
gleichbleibend	3,57	Glabella	Rötung/Entzündung Schwellung Schmerz Juckreiz	Beta-Carotin
gleichbleibend	2,60	Glabella	Rötung/Entzündung Schwellung Schmerz	Steroide

ERGEBNISSE

gleichbleibend	1,07	Handrücken rechts	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schwellung Schmerz Verfärbung	Steroide, Antibiotika, Analgetika
verschlimmert	0,17	Glabella Stirn Wangen bds.	Rötung/Entzündung Abszess/Bakt. Inf.	Steroide, Antibiotika
verschlimmert	0,50	NLF links Glabella	Rötung/Entzündung Knoten/Verhärtung Schwellung Schmerz Abszess/Bakt. Inf. Verfärbung	Steroide, Antibiotika

6 DISKUSSION

6.1 MATERIAL UND METHODEN

6.1.1 Studiendesign

Die IFS-Studie ist als Register angelegt. Die Sammlung der Daten erfolgte retrospektiv anhand von Patientenbefragungen. Aufgrund der Seltenheit der Reaktionen und der teilweise sehr langen Latenzzeit stellt das Patientenregister das einzig mögliche Studiendesign zur Erfassung dieser unerwünschten Reaktionen dar. Dadurch fehlt jedoch eine Kontrollpopulation, so dass keine direkte Gegenüberstellung zu einer Patientenpopulation, bei der unerwünschte Wirkungen nicht auftraten, durchgeführt werden kann.

6.1.2 Datenerfassung und Qualitätssicherung

Inhaltlich basierten die Dokumente zur Datenerfassung auf denen der Phase 2 und wurden übernommen und beibehalten. In Bezug auf Aktualität wurden alle verwendeten Dokumente überarbeitet. Die Durchführung des Interviews zeigte sich als überwiegend komplikationslos. Einzig fand sich das Problem der tagesungenauen Angaben zu den abgefragten Punkten. Oftmals ließen sich diese Lücken jedoch durch ein zweimaliges Kontaktieren der Patientinnen schließen, da die Patienten in der Lage waren, die genauen Zeitangaben anhand ihrer Unterlagen zur Behandlung herauszufinden. Alternativ erfolgte zur Aufarbeitung fehlender oder ungenauer Datumsangaben die Konsultation des behandelnden oder des meldenden Arztes. In einigen Fällen bestand eine mangelnde Zusammenarbeit mit den behandelnden Kollegen. Somit konnten in den wenigsten Fällen die Chargennummern der verwendeten Präparate dokumentiert werden. Eine weitere Herausforderung stellte die Objektivierung der Intensitäten der UaWs dar. Dies gilt insbesondere auch für die telefonischen Interviews, sodass diese Angaben als subjektiv gewertet werden müssen. Um die Variationsbreite des subjektiven Empfindens zu minimieren, gaben wir den Patienten zur Objektivierung der Intensität eine Zahlenskala von 1 (leicht) bis 3 (schwer) vor. In Zusammenarbeit mit den Patientinnen sowie den meldenden Ärzten versuchten wir, Fotodokumentationen einzubeziehen. Beim persönlichen Interview fand die Benutzung des IFS-Fotodokumentationsatlas Anwendung. Somit konnten die Patientinnen die Intensitäten der UaWs mittels einer fotografischen Vorlage objektivieren.

DISKUSSION

6.2 ERGEBNISSE

6.2.1 Facharztanschriften, Patientenrekrutierung

Die Rekrutierung der HA-Patientinnen erfolgte durch die enge Zusammenarbeit mit den Berliner und Brandenburger niedergelassenen Ärzten. Durch regelmäßiges Anschreiben und Informierung der Kollegen zum Verlauf der IFS-Studie bestand eine zum Teil sehr enge Kommunikation. Besonders im Dialog standen die IFS-Mitarbeiter mit den Kollegen, die schon vor der Gründung der Phase 3 am Studienfortschritt interessiert waren und weiterhin kontinuierlich Patienten meldeten. Einige Fachärzte hingegen gaben trotz mehrfachen Anschreibens in den vergangenen Jahren auch während des Zeitraumes der Phase 3 der Studie keine Rückantwort. Dies führt dazu, dass die Zahlen der rückmeldenden Kollegen sehr variieren. Unter allen niedergelassenen HNO-Ärzten wurden während der Phase 3 nur diejenigen informiert und um Zusammenarbeit gebeten, die bereits auf die vorhergehenden Anschreiben (Phase 2) Interesse zeigten, zutreffende Meldungen dem IFS-Register in Absprache mit den Patienten weiter zu leiten bzw. mit der IFS-Studie in Kontakt zu treten.

Durch die öffentliche Information und Vorstellung der Studie im Internet konnten weitere 5 der 27 Patientinnen (18,5%) ins Register aufgenommen werden.

Von ihnen nahmen zwei Patientinnen über das Forum schriftlich Kontakt auf, zwei weitere Patientinnen informierten sich im Forum im Hinblick weiterer Kontaktdaten der IFS-Studie und suchten den Erstkontakt im Nachhinein telefonisch. Mittels dieses Mediums ist es der IFS-Studie gelungen, auch die Patientinnen direkt anzusprechen, die keinen weiteren Arztkontakt aufgrund der UaWs pflegten. Diese Entwicklung zeigte, dass die Patientinnen aus Eigeninitiative heraus das Internet nutzen, um an Informationen sowie weitere Hilfe zu gelangen. Stets konnte diese Aussage im telefonischen Erstgespräch durch die Patientinnen bestätigt werden.

6.2.2 Unverträglichkeitsreaktionen auf Hyaluronsäure

In der Auswertung berücksichtigt wurden Patientinnen mit akuten, subakuten und verzögerten Unverträglichkeitsreaktionen. Reaktionen wie Schmerzen, die während der Behandlung auftraten und im Zusammenhang mit dieser stehen, wurden laut Definition nicht im Register erfasst. Die meist beobachteten Reaktionen in der Patientenpopulation stellten Rötung und Entzündung (22/27 Patientinnen) sowie Schwellungen (19/27 Patientinnen) dar.

Von leichter Intensität zeigten sich überwiegend Rötung und Entzündung (36%). Schwellungen zeigten überwiegend eine mittlere (47,4%) und starke (36,8%) Intensität. Auch in der Literatur wurden als häufigste bekannte frühzeitige Unverträglichkeitsreaktionen Rötung und Schwellung beschrieben (4,11,26,27,32).

DISKUSSION

Darüber, wie häufig diese Reaktionen sind, kann das IFS-Register keine Auskunft geben, da die Anzahl der behandelten Patienten nicht bekannt ist. Postuliert wird, dass UaWs auf Hyaluronsäurepräparate selten sind. Jedoch gibt es hierzu in der Literatur keine genauen Zahlen.

In der Literatur finden sich sowohl klinische Studien, als auch Fallserien und Fallberichte zu unerwünschten Wirkungen auf HA-Präparate.

Die klinischen Studien (wie die von Narins (s.u.)) geben Hinweise auf die Art der häufigen UAWs (32,33). Seltene oder verzögert auftretende Reaktionen können nicht erfasst werden. Erste klinisch kontrollierte Studien zu unerwünschten Reaktionen nach der Behandlung mit Restylane[®] als Füllmaterial wurden in Italien und Schweden durchgeführt (28). Sie erfolgten überwiegend präparatbezogen. Aus der Literatur gehen größtenteils Angaben und Zahlen zu Restylane[®] hervor (28).

Beispielhaft für die klinischen Studien ist die Studie von Narins et al. (2003). In dieser prospektiven randomisierten Doppelblindstudie wurden in den USA die beiden resorbierbaren Füllmaterialien Restylane[®] und Zyplast[®] hinsichtlich der Effektivität bei der Behandlung von NLF untersucht. Untersucht und verglichen wurden die Effekte der Behandlung durch diese beiden Präparate sowie deren Sicherheit und das Auftreten unerwünschter Wirkungen. 1ml Restylane[®] enthält 20mg nichttierische stabilisierte Hyaluronsäure (NASHA), die in physiologischer Kochsalzlösung gebrauchsfertig zubereitet ist. Zyplast[®] hingegen enthält bovines Kollagen mit einer Konzentration von 35mg/ml in phosphatgepufferter physiologischer Kochsalzlösung mit 0,3% Lidocain. In die Studie eingeschlossen wurden ausschließlich Patienten, bei denen korrekturbedürftige NLF dominierten. Als Messeinheit für die vorhandenen NLF wurde u.a. speziell für diese Studie die „Falten-Ausprägungsrate-Skala,“ (Wrinkle Severity Rating Scale) eingeführt. Sie umfasst in aufsteigender Reihenfolge fünf Schweregrade der NLF. Bedingungen, die die Patienten erfüllen mussten, waren Volljährigkeit sowie sicheres Ausschließen anderer kosmetischer Prozeduren der letzten sechs Monate vor der Behandlung. Beide Geschlechter wurden berücksichtigt. Vor dem Beginn der Studie wurden 152 Patienten über die Zielsetzung, den Verlauf und eventuelle Nebenwirkungen aufgeklärt. Das Einverständnis der Patienten wurde schriftlich dokumentiert. Im Anschluss wurde allen 152 Probanden 0,1ml Zyplast[®] intrakutan (i.c.) injiziert, um die Sensitivität zu bovinem Kollagen zu testen. Im weiteren

DISKUSSION

Verlauf wurden die Patienten für vier Wochen engmaschig beobachtet. Bei allen Patienten, die in diesem Zeitraum keine Hautreaktion auf Kollagen zeigten, wurde in der fünften Woche der Test wiederholt, um eine eventuelle Hypersensibilität gegenüber bovinem Kollagen sicher auszuschließen. Anhand der Testergebnisse wurden zu offiziellem Beginn der Studie 137 Patienten einbezogen. Ein weiterer Patient, der ursprünglich in die Studie einbezogen wurde, verließ die Studie in den ersten vier Wochen. Vertreten waren 128 Frauen und 9 Männer, im Alter von 27 bis 78 Jahren. 134 Patienten haben die Studie nach Ablauf der sechs Monate offiziell beendet. Somit sind insgesamt 4 Patienten im Studienverlauf ausgeschieden. Gründe waren falsche Protokollführung und fehlerhafte Angaben der eigenen Beobachtungen (32).

Die Behandlung erfolgte doppelblind. In eine Gesichtshälfte wurde im Areal der NLF Hyaluronsäure i.c. injiziert, in die gegenüberliegende Gesichtshälfte hingegen das Kollagen. Nach zwei Wochen wurde durch den Behandler das Ansprechen auf die Präparate evaluiert. Wenn ein suboptimales kosmetisches Resultat erkennbar war, wurde die Behandlung wiederholt. Die kosmetischen Resultate wurden initial, nach zwei, vier sowie sechs Monaten sowohl durch die Patienten, als auch durch den Behandler evaluiert. Die klinische Effektivität der Behandlung wurde anhand der Wrinkle Severity Rating Scale sowie der „Gesamtästhetischen-Aufbesserungs-Skala“ (Global Aesthetic Improvement Scale) beurteilt. Eine Gegenüberstellung der beiden Präparate erfolgte anhand des McNemar's-Tests. Dieser beinhaltet als Variablen die drei Kategorien „Restylane® ist höherwertig als Zyplast®“. „Restylane® ist equivalent zu Zyplast®“ und „Zyplast® ist höherwertig als Restylane®“ (32).

Tabelle 22: Inzidenzen der unerwünschten Reaktionen der behandelten Gesichtshälfte [%] nach initialer Behandlung mit Restylane® bzw. Perlane® anhand der Patiententagebuchführung (N=138) (32)

	Restylane®	Zyplast®
Schwellung	87,0%	73,9%
Rötung	84,8%	84,8%
Berührungs- empfindlichkeit	77,5%	64,5%
Schmerzen	57,2%	42,0%
Ödeme	52,2%	48,6%
Juckreiz	30,4%	23,9%

DISKUSSION

Andere	24,6%	23,9%
--------	-------	-------

Initial traten als überwiegende Reaktionen Schwellung, Rötung, Berührungsempfindlichkeit, Schmerz und Ödeme auf. Dabei war die Inzidenz bei den Patienten, die nach zwei Wochen eine zweite Behandlung bekamen, geringer.

Im Gesamtverlauf der sechsmonatigen Beobachtungsphase ergab sich ein Anteil von 38,4% der Patienten mit behandlungsbezogenen UaWs. Überwiegend zeigten sich diese als lokale Reaktion auf der behandelten Seite. Zu 26,8% zeigten sich die Reaktionen auf der mit Restylane®-unterspritzten Seite und zu 39,4% auf der mit Zyplast®-unterspritzten Gesichtshälfte. Unter diesen Reaktionen stellten sich Rötung und Schwellung vordergründig dar.

33,8% der UaWs sind nach Angaben der Autoren nicht präparatassoziiert. Diese werden auf den Injektionsvorgang zurückgeführt.

Tabelle 23: Inzidenzen der lokalen Reaktionen der behandelten Gesichtshälfte [%] im sechsmonatigen Verlauf. Die Ergebnisse sind prozentual angegeben, bezogen auf die absolute Anzahl der Ereignisse (N=142) (31)

	Restylane® (26,8%)	Zyplast® (39,4%)
Rötung	19,0%	24,6%
Schwellung	6,3%	7,0%
Ödeme	4,2%	2,8%
Pruritus	2,8%	5,6%
Hautverhärtung	2,8%	5,6%
Berührungs- empfindlichkeit	2,8%	4,9%
Hautverfärbung	0,7%	3,5%
Hautausschlag	0,7%	0,7%
Schmerz	0%	0,7%
Knoten, Papeln	2,8%	3,5%
Gesamt	40,0%	59,2%

Verzögerte Reaktionen traten bei 8,7% der Patienten auf.

DISKUSSION

Keines der beiden Präparate rief systemische oder anaphylaktische Reaktionen hervor (32). Zu annähernd gleichen Anteilen trugen die Füllmaterialien zum gewünschten Effekt bei, wobei dieser durch Restylane® geringfügig länger erhalten blieb. Alle Patienten waren angehalten, täglich Dokumentationen im Hinblick auf eintretende Veränderungen zu führen. Im Verlauf zeigte sich, dass frühzeitig auftretende UaWs überwiegend ohne ärztliche Interventionen ausheilten (32).

Lowe veröffentlichte 2001 die Ergebnisse einer Fallserie von Patienten, die mit Hylaform® bzw. Restylane® behandelt wurden. Im Zeitraum von 1996 bis 2000 wurden 709 Patienten in einer Londoner Klinik mit den Präparaten behandelt. Von ihnen waren 677 Patienten Frauen und 32 Patienten Männer. Das Alter der Patienten lag zwischen 25 und 75 Jahren. Bei 438 Patienten wurde Hylaform® als Füllmaterial verwendet. Von ihnen wurden 180 Patienten mehrmals unterspritzt. 271/709 Patienten hingegen wurden mit Restylane® behandelt, wobei 56 Patienten mehrere Anwendungen bekamen. 3/709 Patienten zeigten 6-8 Wochen nach der Behandlung Hautreaktionen. 3 weitere Patienten zeigten spät einsetzende Entzündungsreaktionen in den behandelten Arealen. 5/6 Patienten stimmten im Anschluss einer Hauttestung am Unterarm zu und wurden mit beiden Füllmaterialien behandelt. Bei vier Patienten (4/5) wurden kleine entzündliche Knoten, weiterführend bis hin zu ausgeprägten Entzündungsreaktionen in Form von Rötung und ödematösen Veränderungen beobachtet. 1/4 Patienten entwickelte zusätzlich einen Abszess. Diese Reaktionen traten 5-7 Wochen nach der Hauttestung auf. Hautveränderungen, die sich nach Injektion beider Füllmaterialien einstellten, zeigten 3 dieser Patienten. Nach alleiniger Unterspritzung mit Hylaform® wurden Hautveränderungen bei 1 Patient beobachtet. Ein weiterer Patient wünschte keine weitere Hauttestung (24).

4/6 Patienten, die Hautreaktionen zeigten, wurden mit Hylaform® behandelt, 2/6 Patienten hingegen mit Restylane®. 3/4 der mit Hylaform® behandelten Patienten zeigten Verhärtungen und Entzündungsreaktionen im behandelten Areal sowie 1/2 der mit Restylane® behandelten Patienten. Therapeutisch wurden bei allen Patienten Triamcinolon eingesetzt. Bis zur Erreichung eines zufriedenstellenden Ergebnisses vergingen je nach Patient 6-24 Wochen. Der Patient, der unter einen Abszess litt, entwickelte sekundär kleine Narben (24).

DISKUSSION

Im Vergleich zur Studienaussage von Lowe zeigen die Untersuchungsergebnisse von Narins höhere Inzidenzen im Hinblick auf lokale Reaktionen in den behandelten Arealen, obwohl die Anzahl der Studienteilnehmer annähernd gleich war. Überwiegend wurde das Auftreten frühzeitiger UaWs beschrieben. Hingegen wurde bei keinem der Patienten der Narins-Studie eine schwerwiegende UaW wie die Entwicklung eines Abszesses dokumentiert. Die beschriebenen frühzeitig aufgetretenen UaWs heilten ohne weitere ärztliche Therapiemaßnahmen folgenlos ab.

Dieser Unterschied lässt sich gut durch den differenten Studiencharakter erklären. In klinisch kontrollierten Studien werden unerwünschte Wirkungen standardisierter und sorgfältiger erfasst.

Damit ist es schwierig, die Ergebnisse beider Studien gegenüberzustellen. Somit kann nur eine Tendenz bezüglich der Häufigkeit der UaWs interpretiert und Vermutungen aufgestellt werden. Es gibt keine genauen Zahlenangaben, wie häufig sich die Patienten bei einer frühzeitig auftretenden Rötung von leichter Intensität und kurzer Dauer wirklich dem Studienbeobachter vorstellten. Eine weitere Bedingung, die einzig den Patienten der Narins-Studie gestellt wurde, war ein mindestens sechsmonatiges Intervall vor Studienbeginn, das frei war von jeglichen ästhetischen Behandlungen. Diese Bedingung wurde den zu vergleichenden Patienten der Lowe-Studie nicht gestellt. In beiden Studien wurden bestehende Vorerkrankungen und chronische Hauterkrankungen nicht erfasst. In der Narins-Studie muss berücksichtigt werden, dass generell eine allergische Reaktion gegenüber dem Kollagenpräparat Zyplast[®] ausgeschlossen werden muss. Die Patienten der Lowe-Studie wurden ausschließlich mit HA behandelt.

Neben den o.g. beispielhaft diskutierten Studien finden sich kleinere Fallberichte und Fallserien; diese werden im Zusammenhang mit möglichen Risikofaktoren besprochen.

6.2.3 Risikofaktoren

6.2.3.1 Injektionstechnik

In der Literatur werden neben den analysierten Zahlenangaben bezüglich der UaWs auch die Injektionstechniken als Faktor zur Entstehung unerwünschter Wirkungen diskutiert. Jedoch ist dies ein Parameter, der in unserer retrospektiven Studie nicht erfasst wird und damit nicht zu evaluieren ist.

6.2.3.2 Das Präparat an sich

DISKUSSION

Die Hyaluronsäurepräparate unterscheiden sich u.a. in ihrem Gehalt an HA und dem Grad der Quervernetzung. Die Reinheit des Präparates ist entscheidend für seine Verträglichkeit (16,43). Für Restylane[®] konnte gezeigt werden, dass sich durch strengere Kontrollen in den Reinigungsverfahren bei der Präparataufbereitung das Auftreten von UaWs vermindern kann (43). Im Hinblick darauf ist die Frage zu beantworten, inwiefern eines der von uns erfassten Präparate ein erhöhtes Risiko hat. Da uns die Anzahl aller mit dem Präparat behandelten Patienten nicht vorliegt, ist diese Frage schwer zu beantworten. Unter den in die Untersuchung eingeschlossenen Präparaten, die UaWs hervorrufen, überwiegen zahlenmäßig Restylane[®] und Perlane[®]. Jedoch stellen diese auch die Präparate dar, die am häufigsten verwendet wurden.

An den Zahlenangaben hinter den Handelsnamen einiger Hyaluronsäurepräparate wie der Präparate Juvederm[®] 18, Juvederm[®] 24, Juvederm[®] 30, und Surgiderm[®] 18, Surgiderm[®] 24, Surgiderm[®] 30 ist der genaue Gehalt von HA (mg/g) erkenntlich. Hinweise, dass der unterschiedliche HA-Gehalt das Auftreten von unerwünschten Reaktionen begünstigt, fanden sich nicht. Auch hier müssten strenggenommen, die einzelnen Verkaufszahlen vorliegen.

6.2.3.3 Vorerkrankungen

Vorerkrankungen wie Autoimmunerkrankungen, chronische Hauterkrankungen und Allergien wurden in der Studie bei allen Patienten erfragt. Bei 14/27 Patientinnen (51,9%) wurde eine Allergie angegeben. 9/27 Patientinnen (33,3%) lagen mehrere Allergien gleichzeitig vor.

Bezogen auf die deutsche Bevölkerung besteht derzeit bei 40% der Menschen ein Allergieleiden (18,23,41). Den überwiegenden Anteil der Allergene (49%) stellen Pollen dar. Eine Medikamentenallergie fällt auf 16% der Allergiker (18,23,41). Insgesamt leiden in Deutschland mehr Frauen an Allergien als Männer (18,23,41).

Bezogen auf die IFS-Studie liegt der Anteil der Allergiker in der Patientenpopulation (51,9%) somit höher als der der Gesamtbevölkerung (40%). Als eine Erklärung für die hohe Abweichung kann der zu 100% aus Frauen bestehende Teil der Patientenpopulation gesehen werden.

6.2.3.4 Medikamenteneinnahme

Die Medikamenteneinnahme zeigte keine außergewöhnliche Häufung eines Präparates oder einer Präparategruppe.

6.2.3.5 Zigarettenkonsum

DISKUSSION

11/27 Patientinnen waren Raucherinnen, 6/27 Patientinnen ehemalige Raucherinnen. Somit haben 17/27 Patientinnen (62,96%) regelmäßig Zigaretten konsumiert. Hier ist weniger ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Zigarettenkonsum und der Entstehung der UaWs zu vermuten. Da Rauchen einer der Risikofaktoren für eine vorzeitige Hautalterung ist, ist eine ggf. sogar höhere Prävalenz eher als Hinweis auf eine vermehrte Hautalterung zu sehen, die dann letztendlich zu der Füllerbehandlung führte. Im Hinblick auf Deutschland betrug die Prävalenz von Rauchern im Jahr 2009 in Deutschland 31,9% (5), dabei fanden sich mehr Männer als Frauen (5). Auch hier kann keine eindeutige Gegenüberstellung der ermittelten Daten der IFS-Studie mit denen aller Raucher Deutschlands erfolgen, da die Anzahl der Patientinnen in der untersuchten Population zu gering war und sie sich zu 100% aus Frauen zusammensetzte.

6.2.4 Größe und Gewicht

Die Körpergröße der Patientinnen lag bei einem Mittelwert von 164 cm und einem mittleren Gewicht von 59 kg. Auch dies ist eher ein Hinweis auf eine Indikation zur Behandlung mit Füllmaterialien zu sehen, da Patienten mit einem höheren Körpergewicht weniger über einen durch Füllmaterialien zu korrigierenden Faltenwurf und Volumenverlust klagen. In der Untersuchung keine Berücksichtigung fanden die jeweiligen Anteile von Muskelmasse, Wasser sowie des Fettgehaltes in Bezug auf das Gesamtkörpergewicht der Patienten. Um eine valide Aussage über die Korrelation des Körpergewichtes mit der Faltenentstehung bzw. des Volumenverlustes treffen zu können, reicht die Erfassung des Gesamtkörpergewichtes nicht aus. Da diese Studie retrospektiv ausgerichtet ist und das Körpergewicht bzw. die genannten Anteile des Gesamtkörpergewichtes keine konstante Größe darstellt, ist die Evaluierung diesbezüglich sehr schwierig.

6.2.5 Patientengut

Die Diskussion, welche Patienten die Faltenunterspritzung durchführen ließen, kann anhand der Geschlechterverteilung in der Patientenpopulation ausgebaut werden. In der Patientenpopulation fanden sich zu 100% Patientinnen. Die jüngste Patientin war 35 Jahre alt. Die Zahlenangaben zeigen, dass Männer bisher noch nicht die Zielgruppe der Behandlung sind. Die Frage, ob Frauen perse ein erhöhtes Risiko von UaWs tragen, kann aufgrund der geringen Fallzahlen nicht eindeutig beantwortet werden.

6.2.6 Therapieansätze

DISKUSSION

Keine Therapie

Bei fünf Patientinnen erfolgte keine Behandlung der UaWs. Dies könnte daraufhin zurückgeführt werden, dass von ärztlicher Seite keine eindeutige Indikation gegeben war oder dass die UaW eine gering gehaltene Ausprägung nicht überschritten hat. Einen weiteren möglichen Faktor könnte die Angst der Patientinnen vor UaWs auf die Therapie darstellen, sodass sie eine weitergehende Therapie ablehnten.

Verwendung von Hyaluronidase

Hyaluronsäure ist das einzige injizierbare Füllmaterial mit einem Antidot - Hyaluronidase. Diese kann auch bei HA verwendet werden, wenn angenommen werden kann, dass die hier auslösende HA noch nicht vollständig abgebaut ist (37). Die Therapie alleinig wurde aber nur bei drei Patientinnen angewandt, was daran liegen mag, dass sie erst in den letzten Jahren vermehrt kommuniziert wurde.

Symptomatische Therapie

Bei 22 der 27 Patientinnen erfolgte eine symptomatische Therapie der UaWs. Im Vordergrund der Therapie stand hier die Anwendung von Steroiden und Antibiotika. Überwiegend erfolgte eine Behandlung mit Steroiden in Kombination mit Antibiotika. Eine Monotherapie mit Steroiden erfolgte in zwei Fällen, eine Monotherapie mit Antibiotika wurde bei keiner der Patientinnen durchgeführt. Diese Ergebnisse decken sich mit den derzeit aus der Literatur hervorgehenden Angaben (13,25,36).

So beschreibt Narins als möglichen Therapieansatz die lokale Behandlung mit steroidhaltigen Salben und die systemische Gabe von Steroiden, welche je nach Befundausprägung individuell mit einem Antibiotikum kombiniert werden kann. Monotherapien mit Antibiotika wurden nicht beschrieben (33).

Des Weiteren sollte in der Diskussion die Frage berücksichtigt werden, inwieweit die Art der Applikation der Medikamente für den Therapieerfolg entscheidend war, z.B. bei Granulombildung die Injektion von Steroiden in das dem Granulom anliegende Gewebe (36). Unter Hinzuziehung eines Spezialisten können nach enger Absprache durch die Injektion oder orale Gabe von Immunmodulatoren weitere Therapieerfolge erzielt werden (37).

M.Z. Siemionow kommentiert in Abhängigkeit zur Ausprägung des Befundes sowohl die Anwendung topischer Steroide, als auch deren systemische Gabe. Erfolgt auf die Injektion von

DISKUSSION

Steroiden keine ausreichende Antwort, kann eine weitere Behandlung mit 5-Fluorouracil in Erwägung gezogen werden (40). Im Hinblick auf die Therapieform bezüglich einer Lokalbehandlung des Befundes oder die Notwendigkeit einer systemischen Therapie decken sich die diskutierten Therapieansätze mit denen in der Literatur beschriebenen (14,24,36). Bei der Behandlung der HA-Patientinnen waren unter den Antibiotikapräparaten mehrere Klassen vertreten, zumeist Penicilline und Cephalosporine, die der Bekämpfung von überwiegend grampositiven Bakterien gelten. In Einzelfällen wurden Antibiotika verabreicht, die ein breiteres Wirkspektrum, somit auch im Hinblick auf gramnegative Bakterien, aufweisen. In der gegenwärtigen Literatur wird die Gabe mit den o.g. Pharmaka zur Therapie der UaWs bei allen Füllmaterialien beschrieben. Keinem Füllmaterial kann im Falle einer Entwicklung von UaWs eine spezifische Therapie zugeordnet werden. Im Hinblick auf das Therapieren bestehender Granulome kann diskutiert werden, ob Steroide bevorzugt eingesetzt werden oder hingegen eine chirurgische Behandlung vorzuziehen ist (20,28,36).

Spezielle Interventionen bei Füller bedingten Gefäßverschlüssen

Kommt es zu einer Okklusion eines Gefäßes durch ein HA-Präparat, besteht aktuell der Konsens, dass eine sofortige Therapie mit Hyaluronidase eingeleitet werden sollte. Ergänzend kann hier eine lokale Behandlung mit Nitroglycerin in Form einer Salbe erfolgen (33). Schon nekrotische Gesichtsareale können zugleich durch hyperbare Oxygenierung behandelt werden (33).

Chirurgische Intervention

5 Patientinnen erfuhren eine chirurgische Intervention, bei einer der Patientinnen zum einen zur Abszesseröffnung, bei weiteren zwei Patientinnen zum anderen zur Exzision von Fremdkörpergranulomen. Beide der genannten Indikationen für ein chirurgisches Vorgehen waren bei zwei Patientinnen gegeben.

Wenn bei einer Granulombildung die konservativen Behandlungsmethoden zu keiner Besserung führen, stellt die chirurgische Intervention eine Behandlungsmethode dar (40). Für die Entscheidung über eine chirurgische Behandlung zur Entfernung der Granulome müssen hingegen die Folgen wie Narbenbildung und Asymmetrien einbezogen werden (37).

Nicht auszuschließen ist, dass eine Intervention auch von der Arztwahl mit beeinflusst wird. So ist vorstellbar, dass operative Eingriffe bei Konsultation eines plastischen Chirurgen häufiger durchgeführt werden als beispielsweise nach Konsultation von Dermatologen.

Verwendung eines anderen Füllmaterials

DISKUSSION

Vier Patientinnen der HA-Population gaben während des Interviews an, verzweifelt nach anderen Füllmaterialien für eine weitere Behandlung im selben Areal zu recherchieren, in der Hoffnung, die bestehende Hautveränderung auf diese Weise zu überdecken.

6.2.7 Verlauf der unerwünschten Wirkungen

Das Beschwerdebild am Tag des Interviews stand in engem Verhältnis zur gesamten Beobachtungsdauer der UaW. Unter diesen Punkt muss berücksichtigt werden, dass die Dauer der bestehenden Nebenwirkungen sehr variabel sein und somit auch in Bezug auf die bestehende Symptomatik am Tag des Interviews variieren kann. Bestand zum Tag des Interviews eine UaW erst seit kurzem, schien das Ausmaß dieser durchaus noch progredient. Hier war eine Besserung der Symptomatik eher unwahrscheinlich. Weiterhin muss erwähnt werden, dass zumeist zeitgleich mehrere UaWs im gesamten Gesicht auftraten, und somit unter der Therapie verschiedene Beschwerdebilder am Tag des Interviews in Bezug auf die verschiedenen Areale beobachtet werden konnten. In den meisten Fällen konnte aber eine Besserung anhand o.g. Therapieoptionen festgestellt werden. Somit kann schlussgefolgert werden, dass alle durchgeführten Maßnahmen zur Symptomverbesserung führten. Unter diesen Bedingungen wäre es für den Behandler, die Patienten und für die Therapeuten wünschenswert, nach genauen Leitlinien handeln zu können. Für den Verlauf der Beschwerden bis zum Tag des Interviews und den Therapieerfolg sind sicherlich auch andere Begleiterkrankungen mitentscheidend. Im Rahmen der Dissertation kann kein eindeutiger Bezug zwischen den Erkrankungen der Patientinnen und Therapieergebnissen hergestellt werden, was aufgrund der geringen Fallzahlen unterstrichen wird. Neben der Erfassung des Verlaufs der UaWs bis zum Interview ist es wichtig und auch interessant, im Rahmen der IFS-Studie zu erheben, wie sich der weitere Therapieverlauf und somit das Outcome der Patienten zu einem späteren Zeitpunkt darstellt, um erneut Rückschlüsse auf die Intensität und Dauer der UaWs nach Injektion mit HA und anderen Füllmaterialien ziehen zu können.

7 ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund

Injizierbare Füllmaterialien, hier vor allem die Hyaluronsäurepräparate, sind ein wichtiger Bestandteil in der dermatologisch-ästhetischen Medizin. Die verschiedenen Hyaluronsäurepräparate enthalten jeweils Hyaluronsäure als Grundgerüst, die synthetisch modifiziert wurde.

Obwohl die Anwendung als sehr sicher gilt, können teilweise sehr schwere Unverträglichkeitsreaktionen auftreten. Als häufigste bekannte frühzeitige Unverträglichkeitsreaktionen werden Rötung und Schwellung im behandelten Areal beschrieben, die überwiegend nur wenige Tage bestehen. Spätkomplikationen sind Reaktionen wie chronische Rötungen und Knotenbildung, die eine Fremdkörperreaktion widerspiegeln. Über die Häufigkeit und Art der Reaktionen liegen bisher wenige Daten vor.

Methoden

Grundlage der vorliegenden Arbeit ist eine Auswertung der Daten der Injectable Filler Safety-Studie nach Patienten, die nach der alleinigen Behandlung mit Hyaluronsäure Unverträglichkeitsreaktionen entwickelten. Die Injectable Filler Safety-Studie ist ein teilweise populationsbezogenes Register, das zum Zeitpunkt der Auswertung 161 Patienten umfasst hat. Die Mehrheit der Patienten stammt aus dem Berliner Raum, dennoch ist die Studie deutschlandweit ausgerichtet. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte durch die Zusammenarbeit mit den niedergelassenen Berliner Ärzten mehrerer Fachdisziplinen, teilweise auch durch Eigeninitiative der betroffenen Patienten (Spontanmeldung über das Internet). Die Sammlung der Patientendaten wurde retrospektiv in Form eines Patienteninterviews vorgenommen. Die Datenerfassung und deren Dokumentation erfolgten anhand eines standardisierten Fragebogens.

Ergebnisse

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der deskriptiven Auswertung wurden insgesamt 27 Patienten berücksichtigt, die mit Hyaluronsäure behandelt wurden. Alle Patienten waren Frauen. Das mittlere Alter betrug 50,37 Jahre \pm 9,66 Jahre. Die jüngste Patientin war 35 Jahre, die älteste 66 Jahre. Die Mehrheit der Patienten hatten eine Rötung und Entzündung entwickelt (23/27 Patienten), gefolgt von der Entstehung einer Schwellung (19/27 Patienten) sowie dem Auftreten von Knoten und Verhärtungen (18/27 Patienten). 12 Patienten (12/27 Patienten) klagten über Schmerzen. Bei 9 Patientinnen (9/27) kam es zu Abszessreaktionen.

Die mittlere Latenzzeit zwischen der Behandlung und dem Auftreten der ersten Unverträglichkeitsreaktion betrug 2,42 Monate \pm 5,91 Monate. Das gesamte Spektrum der Zeitspanne zeigte ein Minimum von 0 Tagen und ein Maximum von 25 Monaten.

Relevante patientenbezogene Risikofaktoren konnten an unserem Patientenkollektiv nicht identifiziert werden.

Die Behandlung unserer Patienten orientierte sich an dem klinischen Bild. Empfehlenswert ist der Einsatz von Hyaluronidase, ein Therapieansatz, der jedoch erst seit einigen Jahren bekannt ist und in unserem Patientenkollektiv nur in drei Fällen alleinig durchgeführt wurde.

Die Faltenunterspritzung mit Hyaluronsäure stellt generell ein sicheres Verfahren in der modernen dermatologisch-ästhetischen Medizin dar. Dennoch treten vereinzelt Unverträglichkeitsreaktionen leichter bis starker Intensität auf.

Bei unserem Patientenkollektiv zeigten sich überwiegend frühzeitig auftretende UaWs in Form von Rötung und Entzündungsreaktionen im behandelten Gesichtsareal gefolgt von Spätkomplikationen wie Knotenbildungen und Verhärtungen. Diesbezüglich zeigen die Ergebnisse eine Kongruenz mit den aus der Literatur hervorgehenden Angaben. Obwohl diese Reaktionen selten sind, sollte bei einer Behandlung mit Hyaluronsäure immer auch eine Aufklärung über das Auftreten dieser Reaktionen erfolgen.

Last not least: diese Daten sollten als Anreiz verwendet werden, Therapieempfehlungen zu erarbeiten.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. **P André, J Wechsler, & J Revuz.** Journal of Cosmetic Dermatology. Facial lipoatrophy: report of five cases after injection of synthetic filler into naso-labial folds. 2002;1:120-123.
2. **P André.** European Academy of Dermatology and Venereology JEADV. Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA- Q-Medical, Sweden) in European countries: A retrospective study from 1997 to 2001. 2004;18:422-425.
3. **Kevin W. Broder et al.** Plastic and Reconstructive Surgery. An Overview of Permanent and Semipermanent Fillers. 2006;7S-14S.
4. **Jean Carruthers.** Dermatol Surg. Safety and Efficacy of Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid for Improvement of Mouth Corners. 2005;31:276-280.
5. <http://www.dhs.de/web/datenfakten/tabak.php>
6. **David M. Duffy.** Dermatol Surg. Complications of Fillers: Overview. 2005;31:1626-1633.
7. http://www.eds-destatis.de/downloads/publ/de3_bevoelk.pdf
8. **Barry L. Eppley.** Plastic and Reconstructive Surgery. Injectable Soft-Tissue Fillers: Clinical Overview. Vol. 118. 2006;98-106.
9. **J. Fernandez-Acenero et al.** Dermatol Surg. Granulomatous Foreign Body Reaction Against Hyaluronic Acid: Report of a Case After Lip Augmentation. 2003;29:1225-1226.
10. <http://forschungsdatenzentrum.de/publikationen/veroeffentlichungen/fdz-aufsatz-02.pdf>
11. **Paul M. Friedman et al.** Safety Data of Injectable Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid Gel for Soft Tissue Augmentation. 2002.
12. **Marc-Antoine Galantina et al.** AIDS. Polylactic acid implants (New-Fill)[®] to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the openlabel study VEGA. 2003;17:2471-2477.
13. **Michael S. Godin et al.** Use of Radiesse in Combination With Restylane for Facial Augmentation. Facial Plastic Surgery. 2006;8:92-97.
14. **L. Hallén et al.** Acta Otolaryngol (Stockh). Cross-linked Hyaluronan (Hylan B Gel): a New Injectable Remedy for Treatment of Vocal Fold Insufficiency-an Animal Study. 1999;119:107-111.
15. **Mark M. Hamilton.** Facial Plastic Surgery. Emerging Trends and Techniques in Male Aesthetic Surgery. Vol. 21. 2005;324-327.
16. <http://www.hautteam.de/downloads/4einleitungsfuellmaterialien.pdf>
17. **Mark R. Homicz.** Facial Plastic Surgery. Review of Injectable Materials for Soft Tissue Augmentation. Vol. 20. 2004;21-29.
18. http://www.haut.de/imfokus/allergien/Haeufigkeit-und-Potential_12.html
19. **Arnold William Klein.** Dermatologic Therapy. Soft tissue augmentation 2006: filler fantasy. Vol. 19. 2006;129-133.
20. http://www.kvberlin.de/20qualitaet/med.zinprodukte_aufbereitung/gesetz_aufberei

tung_kaiser.pdf

21. **Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M.** Complications after dermal fillers and their treatment. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2006;38:354-369.7.
22. **G. Lemperle, N. Gauthier-Hazan, M. Wolters.** Handchir Mikrochir Plast Chir. Komplikationen nach Faltenunterspritzung und ihre Behandlung. 2006; 38:354–369.
23. http://www.lifeline.de/allergie/wissen_allergie_haeufigkeit/content-159920.html
24. **Nicholas J. Lowe et al.** Hyaluronic acid skin fillers: Adverse reactions and skin testing. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:930-933.

25. **Nicholas J. Lowe et al.** *Dermatol Surg.* Adverse Reactions to Dermal Fillers: Review. 2005;31:1616–1625.
26. **Claudio de Lorenzi et al.** *Dermatologic Surgery.* A Multicenter Study of the Efficacy and Safety of Subcutaneous Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid in Aesthetic Facial Contouring: Interim Report. 2006;32:205-211.
27. **Mary P. Lupo.** *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* Hyaluronic Acid Fillers in Facial Rejuvenation. 2006. Elsevier. 25:122-126.
28. **Seth L. Matarasso et al.** *Plastic and Reconstructive Surgery.* Consensus Recommendations for Soft-Tissue Augmentation with Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid (Restylane). Vol. 117. 2006;3S-34S.
29. **Douglas R. Mest et al.** *Dermatol Surg.* Safety and Efficacy of Poly-L-lactic Acid Injections in Persons with HIV-Associated Lipoatrophy: The US Experience. 2006;32:1336–1345.
30. **Gary D. Monheit, Kyle M. Coleman.** *Dermatologic Therapy.* Hyaluronic acid fillers. Vol. 19. 2006;141-150.
31. **G.J. Moyle.** *HIV Medicine.* A randomized open-label study of immediate versus delayed poly-lactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. 2004;5:82-87.
32. **Rhoda S. Narins et al.** *Dermatol Surg.* A Randomized, Double-Blind, Multicenter Comparison of the Efficacy and Tolerability of Restylane Versus Zyplast for the Correction of Nasolabial Folds. 2003;29:588–595.
33. **Narins et al.** *Dermatologic Surgery.* Clinical Conference: Management of Rare Events Following Dermal Fillers – Focal Necrosis and Angry Red Bumps. 2006;32:426-434.
34. **Rathert, Roth,** *Urinzytologie, 4. Auflage, Praxis und Atlas, Springer, S. 141.*
35. **Roßner F., Rzany B., RnM, Kahl C.** Klinisches Spektrum unerwünschter Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien: Fallberichte aus dem Berliner Register. *Kosmetische Medizin* 2006;4-8.
36. **Rzany B., De Maio Mauricio.** *Injectable Fillers in Aesthetic Medicine.* Springer. Berlin-Heidelberg. 2006;79-82.
37. **Rzany B.,** *The Male Patient in Aesthetic Medicine.* Springer. Berlin-Heidelberg. 2009; 235.
38. <http://www.schmerznetz.at/view.php?name=TherapeutikaHyaluronsaeure>
39. http://www.schoenheitsoperationen.net/schoenheitsop/standards_der_gaecd/content-190268.html;jsessionid=7794F50C9D4B419B9C4E92E
40. **M.Z. Siemionow.** *Plastic and Reconstructive Surgery.* Springer. London. 2010;231.
41. http://www.suf.at/allergie/all_statdaten.php
42. **Dr. Hagen Trommer, Prof. Dr. Dr. Reinhard H.H. Neubert.** Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Pharmazie. *Pharmazeutische Wissenschaft.* Hyaluronsäure. Ein vielseitig pharmazeutisch einsetzbares Biomolekül. 2007;8-12.

43. **J. Wohlrab, R.R.H. Neubert, W. Wohlrab.** Trends in Clinical and Experimental Dermatology. Vol. 3. Hyaluronsäure und Haut. Shaker Verlag. Aachen. 2004;18.
44. <http://www.wohlab-net.de/unterlagen/Buecher/Volume3-Gesamt.pdf>

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Herkunft resorbierbarer temporärer Füllmaterialien (Auswahl).....	12
Tabelle 2: Herkunft resorbierbarer semipermanenter Füllmaterialien (Auswahl).....	13
Tabelle 3: Nichtresorbierbare permanente Füllmaterialien (Auswahl).....	13
Tabelle 4: Füllmaterialien in Kombination aus resorbierbarem-und nichtresorbierbarem Anteil.....	14
Tabelle 5: Vorkommen der Hyaluronsäure	15
Tabelle 6: Häufig in Deutschland verwendete Hyaluronsäurepräparate (Auswahl).....	20
Tabelle 7: Einteilung möglicher Komplikationen nach Injektion mit Füllmaterialien	22
Tabelle 8: Ergebnisse des ersten Facharztanschreibens	38
Tabelle 9: Ergebnisse des zweiten Facharztanschreibens	38
Tabelle 10: UaW auslösendes Präparat der Patienten	42
Tabelle 11: Verteilung der Melder	43
Tabelle 12: Verteilung der Behandler	43
Tabelle 13: Übersicht über die Fallaufnahme der Patienten	44
Tabelle 14: Alter, Geschlecht, Anzahl der Behandlungen und Latenzzeit der Patienten	45
Tabelle 15: UaWs der Patienten.....	48
Tabelle 16: Übersicht über die behandelten Areale der Patienten	51
Tabelle 17: Latenz kleiner 20 Tage in Abhängigkeit zu UaWs und Intensität	58
Tabelle 18: Latenz über 20 Tage in Abhängigkeit zu UaWs und Intensität	59
Tabelle 19: Darstellung der Erkrankungen der ermittelten Patientenpopulation	62
Tabelle 20: Therapieansätze der UaWs.....	64
Tabelle 21: Therapieverlauf bis zum Tag des Interviews in Abhängigkeit von der Therapie	66
Tabelle 22: Inzidenzen der unerwünschten Reaktionen der behandelten Gesichtshälfte [%] nach initialer Behandlung mit Restylane® bzw. Perlane® anhand der Patiententagebuchführung (N=138)	73

Tabelle 23: Inzidenzen der lokalen Reaktionen der behandelten Gesichtshälfte [%] im sechsmonatigen Verlauf (N=142)	74
---	----

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Strukturformel Hyaluronsäure	16
Abbildung 2: Kugel-Stab-Modell eines Ausschnittes des HA-Moleküls	16
Abbildung 3: Tuschepräparat von Streptococcus equi nach 4-stündiger Kultivierung	17
Abbildung 4: Streptococcus equi nach 15-stündiger Kultivierung	18
Abbildung 5: Granulom mit Anhäufung von Eosinophilen nach Hylaform®	23

11 GRAPHIKVERZEICHNIS

Graphik 1: Darstellung der Gesamtpopulation nach Injektion mit Füllmaterialien.....	40
Graphik 2: Darstellung der Anzahl der Patienten mit UaWs nach den einzelnen Hyaluronsäurepräparaten	41
Graphik 3: Herkunft der Patientenpopulation	44
Graphik 4: Patientenbezogene Unverträglichkeitsreaktionen auf Hyaluronsäure in Abhängigkeit zu den Intensitäten	50
Graphik 5: Arealbezogene Unverträglichkeitsreaktionen in Abhängigkeit zum Schweregrad (Hyaluronsäure).....	55
Graphik 6: Arealbezogene Verteilung der Intensitäten der Unverträglichkeitsreaktionen (Hyaluronsäure).....	56
Graphik 7: Verhältnis vom Jahr der Behandlung zum Jahr der ersten UaW	60
Graphik 8: Klinischer Zustand am Tag des Interviews.....	65

12 ERKLÄRUNG AN EIDES STATT

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

Datum, Unterschrift:

13 DANKSAGUNG

Im Rahmen der Dissertationsschrift möchte ich mich bei dem Leiter der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité, Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Sterry, aufrichtig für die Möglichkeit, an diesem Institut promovieren zu dürfen, bedanken. Auch möchte ich dem gesamten Team der Division of Evidence Based Medicine der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité herzlichst für die kollegiale und vertrauenswürdige Zusammenarbeit danken.

Hierbei gilt mein Dank in erster Linie meinem Doktorvater und sogleich Leiter der Division of Evidence Based Medicine Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc.M. für die Vergabe des Promotionsthemas und für die langjährig geleistete hervorragende Betreuung und Unterstützung sowie für das entgegengebrachte Vertrauen, Engagement und Fürsorge.

Besonderer Dank gilt den IFS Projektleitern Herrn Frank Bachmann und Frau Dr. med. Vanessa Hartmann, dem Medizinischen Dokumentar Herrn Ricardo Erdmann, dem Fotomedienlaborant Herrn Tobias Gottermeier und der persönlichen Assistentin von Herrn Prof. Dr. med. Berthold Rzany Sc.M., Frau Annette Brünger für die engagierte Unterstützung und vertrauensvolle Teamkooperation.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Eva-Marie Heursen (Doktorandin), die mit mir gemeinsam die Phase 3 der IFS-Studie betreut hat.

Für die tatkräftige Unterstützung während der Fortführung der Phase 3 der IFS-Studie möchte ich den Herren Dr. med. Florian Roßner und Dr. med. Matthias Roßner danken, insbesondere Hr. Dr. med. Florian Roßner für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse meiner Dissertation.

Meinen Kolleginnen Fr. Dr. med. L. Wiest in München und Fr. Dr. med. Petra Becker-Wegerich in Zürich danke ich für die hervorragende Zusammenarbeit, die es ermöglichte, erstmals Patienten deutschlandweit bzw. aus dem europäischen Ausland in die IFS-Studie erfolgreich zu integrieren.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Dank meiner gesamten Familie aussprechen, die mich besonders während meiner Arbeit an der Dissertation sehr fürsorglich und aufrichtig unterstützt hat.

14 LEBENSLAUF

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