

Diplomarbeit

Expertenumfrage über die Verwendung dermalen Füllsubstanzen

Eingereicht von

Reinhard Hofer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Klinischen Abteilung für Plastische, Ästhetische und

Rekonstruktive Chirurgie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. PD Dr. David Benjamin Lumenta

OA Dr. Thomas Rappl

Graz am 01.04.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 01.04.2018

Reinhard Hofer eh.

Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Familie bedanken, die es mir ermöglicht hat mein Studium meinen Vorstellungen nach gestalten zu können. Besonderer Dank geht an meine beiden Betreuer, David Benjamin Lumenta und Thomas Rappl, die mich mit einer Geduld an wissenschaftliches Arbeiten heranführten, die man kein zweites Mal antrifft.

Zusammenfassung

Hintergrund: Minimal invasive kosmetische Behandlungen erfreuen sich zunehmender Beliebtheit. Laut der American Society of Plastic Surgeons (ASAPS) ist die Injektion dermalen Füllsubstanzen, nach der Injektion von Botulinumtoxin, auf Platz zwei der am häufigsten durchgeführten minimal invasiven kosmetischen Behandlungen. In Europa kann man aus rund 160 Füllsubstanzen wählen, standardisierte Guidelines sind jedoch nicht vorhanden. Behandelnde stützen sich auf Meinungen von Experten/Expertinnen oder eigene Erfahrung. Vor der Zulassung finden selten randomisiert kontrollierte Studien über die Füllsubstanzen statt. Um diesem Mangel an Informationen entgegenzuwirken wurden Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie (ÖGPÄRC) zu ihren Erfahrungen mit dermalen Füllsubstanzen befragt.

Methodik: Nach Einholung eines positiven Ethikkommissionsvotums (EK-Nr. 29-206 ex 16/17) wurde eine E-Mail-basierte Einladung mit einem Link zu einem Fragebogen ausgesendet. 240 Ärzte/Ärztinnen wurden kontaktiert und gebeten, die Umfrage innerhalb von 4 Wochen auszufüllen. Der Fragebogen beinhaltet 23 Fragen auf 9 Seiten mit den Themen Substanzgruppen, Komplikationen und Management. Die Erstellung des Fragebogens und die Administration der Teilnehmer/Teilnehmerinnen wurde über die Domain www.surveymonkey.com gehandhabt (SurveyMonkey.com, Palo Alto, CA, USA). Die Auswertung erfolgte mit Microsoft Excel (MS Excel 2010, Microsoft, Richmond, USA) und IBM SPSS Statistics Version 23. Um Abhängigkeiten darzustellen bzw. auszuschließen wurden der Chi-Quadrat-Test und der Fisher-Exakt-Test verwendet. Des Weiteren wurde, um die Literaturlage zu Häufigkeitsangaben von Filler assoziierten Komplikationen darzustellen, im Oktober 2017 eine Literaturrecherche zu Komplikationsinzidenzen durchgeführt.

Ergebnisse: Es konnte eine Rücklaufquote von 26% erzielt werden. Die am häufigsten verwendeten Füllsubstanzen wurde von 83% mit „Hyaluronsäure“ beantwortet. Die häufigste Komplikation wurde von 92% der Teilnehmer/Teilnehmerinnen nicht-chirurgisch therapiert, die Schwerwiegendste wurde von 70% der Teilnehmer/Teilnehmerinnen ebenfalls nicht-chirurgisch behandelt.

Diskussion: Die Literaturlage zu Komplikationsinzidenzen ist unzureichend. Bei dermalen Füllsubstanzen gibt es Diskrepanzen hinsichtlich Zulassung, Vertrieb, Applikation und Komplikationen. Komplikationen sind grundsätzlich selten, und deren Management ist primär nicht operativ. Da es nicht nur Plastischen Chirurgen/Chirurginnen vorbehalten ist dermale Filler zu injizieren, sollten Daten über jede Fachgruppe gesammelt werden, um Vergleiche anzustellen, und Standards für die Ausbildung setzen zu können.

Abstract

Introduction: The increasing popularity of dermal fillers, ranking second after Botox, among non-surgical aesthetic treatments, allows for practitioners to choose from around 160 different products alone in Europe. However, guidelines and complication-related publications remain scarce. To evaluate the current trends, we conducted an online survey among a specialist national society.

Methods: Following ethical board approval, we contacted society's members via email containing a link. The survey was conducted over 4 weeks, following the invitation, reminders were sent on day seven and twenty-one. For data administration we used Survey Monkey (SurveyMonkey.com, Palo Alto, CA, USA), Microsoft Excel (MS Excel 2010, Microsoft, Richmond, USA) and for statistical analysis, IBM SPSS Statistics - version 23. Non-parametric data was analyzed by the Chi-Square-Test, and Fishers-Exact-Test. To investigate on complication incidences, a literature research has been performed in October 2017.

Results: The response rate was 26%, and a predominance for hyaluronic acid fillers was noted (83%). Most reported/observed complications were managed conservatively (92%). In case of the most severe complication, the non-surgical management also prevailed 70%.

Discussion: Dermal filler treatments are not standardized, and complications invariably reported, this includes certification, distribution, application, and complications. Noting the use of dermal fillers is not being limited to plastic surgeons, more data regarding aesthetic outcomes and complications of other fields of practice need to be collected. These data sets may than be used for the development of educational standards.

Inhaltsverzeichnis:

Eidesstattliche Erklärung	ii
Danksagung	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	vi
Inhaltsverzeichnis	vii
Glossar	x
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
1 EINFÜHRUNG	1
1.1 ZIELSETZUNG	2
1.2 GESETZGEBUNG	3
1.3 ANATOMIE	4
1.3.1 Fettkompartimente	5
1.3.1.1 Fettkompartimente im Obergesicht.....	5
1.3.1.2 Fettkompartimente in Mittelgesicht & Untergesicht.....	6
1.3.2 Halteapparat, Bänder des Gesichtes	6
1.3.2.1 Echte Bänder:.....	7
1.3.2.2 Falsche Bänder:	7
1.3.3 Versorgende Gefäße	9
1.3.4 Elevatoren & Depressoren, Falten, Mimik	10
1.4 GESICHTSALTERUNG, SUBSTANZVERLUST, FALTENENTSTEHUNG	12
1.4.1 Hautalterung	12
1.4.2 Alterungsprozesse des Gesichtsschädels	13
1.5 KLASSIFIKATION	14
1.6 THERAPIEPRINZIP DERMALER FILLER	15
1.6.1 Prinzip	15
1.6.2 Injektionstechnik	15
1.6.3 Verwendbare Füllsubstanzen	16
1.6.3.1 Resorbierbare, nicht permanente Füllsubstanzen	17
1.6.3.2 Kollagenstimulierende Füllsubstanzen	20
1.6.3.3 Permanente Füllsubstanzen	21
1.7 KOMPLIKATIONEN, MANAGEMENT	21
1.7.1 Schmerzen	21
1.7.2 Hämatom	22

1.7.3	Ödem, Erythem	23
1.7.3.1	Erythem	23
1.7.3.2	Ödem.....	23
1.7.3.3	Antikörper assoziiertes Ödem, Hypersensitivitätsreaktion	23
1.7.3.4	Verzögerte Hypersensitivitätsreaktion	24
1.7.4	Infektionen.....	24
1.7.4.1	Weichteilinfektion, Abszess, Erysipel.....	24
1.7.4.2	Herpes Infektion	25
1.7.5	Noduli.....	26
1.7.5.1	Entzündliche Noduli.....	26
1.7.5.2	Nicht entzündliche Noduli	27
1.7.6	Hautveränderungen.....	28
1.7.6.1	Hyperpigmentation	28
1.7.6.2	Hypopigmentation, Farbänderungen	28
1.7.6.3	Teleangiectasien, Neovaskularisation.....	29
1.7.7	Parästhesien, Nervenschädigungen.....	29
1.7.8	Vaskuläre Okklusion.....	29
1.7.8.1	Gewebsnekrose.....	30
1.7.8.2	Sehverlust, Okulare- und Extraokulare Symptome.....	31
2	MATERIAL UND METHODEN.....	32
2.1	UMFRAGE, TEILNEHMER, CHERRIES.....	32
2.1.1	Clavien-Dindo-Klassifikation.....	34
2.1.2	Statistische Analyse	35
2.1.3	Fragestellungen	35
2.2	KOMPLIKATIONS RATEN IN DER LITERATUR	35
3	ERGEBNISSE.....	37
3.1	ERGEBNISSE, UMFRAGE	37
3.1.1	Fragen zu allgemeinen Daten.....	39
3.1.2	Fragen zu verwendeten Füllsubstanzen	41
3.1.3	Fragen zu Komplikationen und Management.....	43
3.1.4	Frage zu Bewertungssystemen.....	51
3.1.5	Fragestellungen, Gruppenvergleiche	52
3.1.5.1	Besteht ein Zusammenhang zwischen Arbeitsverhältnis und verwendeter Substanzgruppe? 52	
3.1.5.2	Besteht ein Zusammenhang zwischen Früh- und Spät komplikationen und verwendeter Substanzgruppe?	54
3.1.5.3	Besteht ein Zusammenhang zwischen der am häufigsten auftretenden Komplikation und der Substanzgruppe?	57

3.1.5.4	Besteht ein Zusammenhang zwischen Komplikationsbehandlung und Substanzgruppe?	58
3.2	ERGEBNISSE, LITERATUR	59
4	DISKUSSION	60
4.1	UMFRAGE	60
4.2	LITERATUR	65
4.3	STATUS QUO	67
4.4	MEDICAL DEVICE REGULATION	70
5	LIMITATION	71
6	SCHLUSSFOLGERUNG	72
7	AUSBLICK	73
8	LITERATURVERZEICHNIS	74

Glossar und Abkürzungen

A.	Arteria
Aa.	Arteriae
Abb.	Abbildung
ASAPS	American Society for Aesthetic Plastic Surgery
bzw.	beziehungsweise
CE	Comunidad Europae
etc.	et cetera
FDA	Food and Drug Administration
i.V.	Intravenös
Lig	Ligamentum
M.	Musculus
MDR	Medical Device Regulation
N.	Nervus
ÖGPÄRC	Österreichische Gesellschaft für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie
R.	Ramus
SMAS	Superfizielles Muskuloaponeurotische System
Tab.	Tabelle
UDI	Unique Device Identification
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Anatomie der oberflächlichen Fettkompartimente (11)	4
Abb. 2 Fettkompartimente und ihre Begrenzungen (11)	5
Abb. 3 Nasolabiales und temperofrontales Kompartiment (10).....	8
Abb. 4 Malares Depot (10).....	8
Abb. 5 Mandibulares Depot (10).....	8
Abb. 6 Ungleichmäßiges Altern (10)	8
Abb. 7 Versorgende Gefäße des Gesichts (11)	9
Abb. 8 Gesichtsmimik, Muskeln, Falten (13).....	11
Abb. 9 Knochenresorption (21).....	13
Abb. 10 Stirnfalten in Ruhe (24).....	14
Abb. 11 Injektionstechniken (27).....	15
Abb. 12 Zeitlicher Ablauf der Antworten	37
Abb. 13 Dropoutverlauf	38
Abb. 14 Ergebnisse der Frage 1	39
Abb. 15 Ergebnisse der Frage 2	39
Abb. 16 Ergebnisse der Frage 9	40
Abb. 17 Ergebnisse der Frage 3	41
Abb. 18 Ergebnisse der Frage 4	42
Abb. 19 Ergebnisse der Frage 5.1	43
Abb. 20 Ergebnisse der Frage 5.2	45
Abb. 21 Ergebnisse der Frage 6	47
Abb. 22 Ergebnisse der Frage 6.1	48
Abb. 23 Ergebnisse der Frage 7	49
Abb. 24 Ergebnisse der Frage 7.1	50
Abb. 25 Ergebnisse der Frage 8	51
Abb. 26 Hyaluronsäure- und autologes Fett- Applikanten.....	52
Abb. 27 Erythem und Hämatom auf Hyaluronsäure und autologes Fett aufgeteilt ...	57
Abb. 28 Flowchart der Literaturrecherche mit Ausschlusskriterien	59
Abb. 29 Rücklaufquotenerhöhung nach dem Senden von Erinnerungs-E-mails	62
Abb. 30 Anzahl der durchgeführten Behandlungen nach Füllsubstanz (1)	63

Abb. 31 Zeitlicher Verlauf der MDR (59)	70
--	----

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Eigenschaften einer idealen Füllsubstanz (5) (3)	1
Tab. 2 Risikoklassifizierung von Medizinprodukten (9).....	3
Tab. 3 Falten verursachende Muskelgruppen (12) (13).....	11
Tab. 4 Hautalterung nach Kerscher Martina (16)	12
Tab. 5 CHERRIES-Checklist (42).....	32
Tab. 6 Clavien-Dindo-Klassifikation für chirurgische Komplikationen (43) (44)	34
Tab. 7 Modifizierte-Clavien-Dindo-Klassifikation	34
Tab. 8 Suchalgorithmus Pubmed	36
Tab. 9 Ein- und Ausschlusskriterien	36
Tab. 10 Antworten zu auswählbaren Frühkomplikationen der Frage 5.1	44
Tab. 11 Antworten zu auswählbaren Spätkomplikationen der Frage 5.2	46
Tab. 12 Kreuztabelle Arbeitsverhältnis/Substanzgruppe	53
Tab. 13 Kreuztabelle Substanzgruppe/Komplikation	54
Tab. 14 Frühkomplikationen auf Hyaluronsäure und autologes Fett aufgeteilt	55
Tab. 15 Spätkomplikationen auf Hyaluronsäure und autologes Fett aufgeteilt.....	56
Tab. 16 Ausgewählte Komplikationen auf Hyaluronsäure und autologes Fett.....	57
Tab. 17 Strategien, die Rücklaufquote zu erhöhen	61
Tab. 18 Rücklaufquote nach Fachrichtung	61
Tab. 19 Jährlich Prozentueller Zuwachs an Filler Behandlungen in Amerika	64
Tab. 20 Medizinprodukte-Zulassung USA vs. Europa (7).....	68
Tab. 21 Anzahl der praktizierenden Ärzte.....	71

1 Einführung

Minimal invasive, kosmetische Behandlungen erfreuen sich zunehmender Beliebtheit. Darunter befinden sich dermale Füllsubstanzen nach der Injektion von Botulinumtoxin auf Platz zwei der am häufigsten angewendeten minimal invasiv kosmetischen Eingriffe (1) (2). Es handelt sich um gelartige Substanzen, die mittels Spritze unter Defekte injiziert werden um dort Volumenverluste auszugleichen. Hauptsächlich werden dermale Filler zur Behandlung fazialer Alterungserscheinungen eingesetzt, bei denen der Verlust von Substanz im Mittelpunkt steht. Auch Defekte wie Akne-Narben und Lipoatrophie können therapiert werden. Dermale Füllsubstanzen bieten eine minimalinvasive Lösung, die sofortige Resultate verspricht und als „Mittagspausenbehandlung“ sozusagen in der Mittagspause durchgeführt werden kann (2). Das Konzept, Körperformen mit dem Einbringen von Substanzen, zu modifizieren ist nicht neu. Bereits 1893 wurden Operationen beschrieben, bei denen autologes Fett vom Oberarm gewonnen und ins Gesicht injiziert wurde. Im 20. Jahrhundert wurden flüssiges Paraffin sowie Silikon in den Körper eingebracht, was allerdings schwere Komplikationen, wie granulomatöse Entzündungen und Gewebnekrosen hervorrief. 1981 wurde Kollagen als Füllmaterial zugelassen. 2003 wurde mit der Zulassung von Hyaluronsäure die Ära der synthetisch hergestellten Produkte eingeleitet (4). Die Ansprüche an das Produkt sind groß, die ideale Füllsubstanz ist bislang noch nicht gefunden worden und würde sich unter anderem durch folgende Eigenschaften auszeichnen:

-
- | | |
|--|--|
| • Hypoallergen | • Minimale Ausfallszeit für den Patienten/ die Patientin |
| • Nicht kanzerogen | • Vollkommen reversibel |
| • Vorhersehbare Ergebnisse | • Schnell vorzubereiten |
| • Schmerzfrei | • Vollkommen biokompatibel |
| • Vernachlässigbares Komplikationsrisiko | • Preiswert |
| • Minimal inflammatorisch | • Schnell applizierbar |
| • Lange anhaltend | |

Tab. 1 Eigenschaften einer idealen Füllsubstanz (5) (3)

Diesen Ansprüchen und der hohen Nachfrage kommen Pharmafirmen mit vermehrter Produktentwicklung nach. In Europa kann man aus mehr als 160 verschiedenen Filler-Produkten wählen. Zur Behandlung mit dermalen Fillern gibt es keine standardisierten Richtlinien und als Orientierung dienen meist Meinungen von Experten/Expertinnen und eigene Erfahrungen (6) (2) (7).

1.1 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe eines Online-Fragebogens, Erfahrungen von Mitgliedern der Österreichischen Gesellschaft für Plastische Rekonstruktive und Ästhetische Chirurgie (ÖGPÄRC) zum Thema dermale Filler darzustellen. Zusammen mit der Literatur wird ein Überblick über die gesetzliche Lage, Trends, Präferenzen und das Komplikationsmanagement gegeben.

1.2 Gesetzgebung

In gesetzlichen Texten wird die Wirkung dermalen Filler als eine rein physikalische angesehen (Substitution von Volumen) was sie von Arzneimitteln abgrenzt, welche auf pharmakologische, metabolische oder immunologische Weise wirken (8). Dermale Füllsubstanzen werden innerhalb der EU wie folgt als Medizinprodukt deklariert:

„Stoffe, Kombinationen von Stoffen oder Artikel, die zur Verwendung als Gesichts- oder sonstige Haut- oder Schleimhautfüller durch subkutane, submuköse oder intrakutane Injektion oder andere Arten der Einführung bestimmt sind, mit Ausnahme derjenigen für Tätowierungen.“ Regulation EU-2017/745 ANNEX XVI

In derselben Regulation werden die als Medizinprodukt deklarierten Waren in vier Risikoklassen eingeteilt. Unter Klasse I fallen nicht-invasive Produkte, Klasse IIa umfasst Produkte die vorübergehende invasive Anwendung finden oder mit Körperflüssigkeiten in Berührung kommen. Produkte der Klasse IIb finden längerfristig invasive Anwendung, und Klasse III umfasst Produkte wie Gelenkprothesen, Brustimplantate oder dermale Füllsubstanzen (9).

Risikoklassifizierung		Beispiele
Sehr hohes Risiko	III	Dermale Füllsubstanzen, Brustimplantate, Hüftprothesen,
Hohes Risiko	IIb	Insulinpumpen, Defibrillatoren
Mittleres Risiko	IIa	Linsen, Labor Zentrifugen, Röntgengeräte
Geringes Risiko	I	Rollstühle, Brillen, Fieberthermometer

Tab. 2 Risikoklassifizierung von Medizinprodukten (9)

Um ein Medizinprodukt europaweit vermarkten zu können, ist eine Zertifizierung des Produktes vonnöten. Dabei handelt es sich um das CE-Zertifikat (*Comunidad Europae*), welches von unabhängigen Prüfstellen, den „Bennanten Stellen“, vergeben wird. Deren Aufgabe ist es sicherzustellen, dass Qualitätsnormen und die Sicherheit des Produktes gegeben sind (8).

1.3 Anatomie

Das Gesicht wird in drei Bereiche eingeteilt: Obergesicht, Mittelgesicht und Untergesicht. Die Gesichtshaut wird über Kollagenfasern, elastische Fasern und Fettgewebe mit der darunterliegenden mimischen Muskulatur verbunden, was als superfizielles muskuloaponeurotisches System (SMAS) zusammengefasst wird. In einer Studie von Rohrich et al. bei der 30 frische Kadaver mit Tinte injiziert, und anschließend sezirt wurden, konnte das Gesicht in anatomisch getrennte Fettkompartimente eingeteilt werden (10). Diese anatomische Trennung hat zur Folge, dass Gesichtsareale nicht gleichmäßig von Alterungsprozessen bzw. von verjüngenden Therapien betroffen werden.

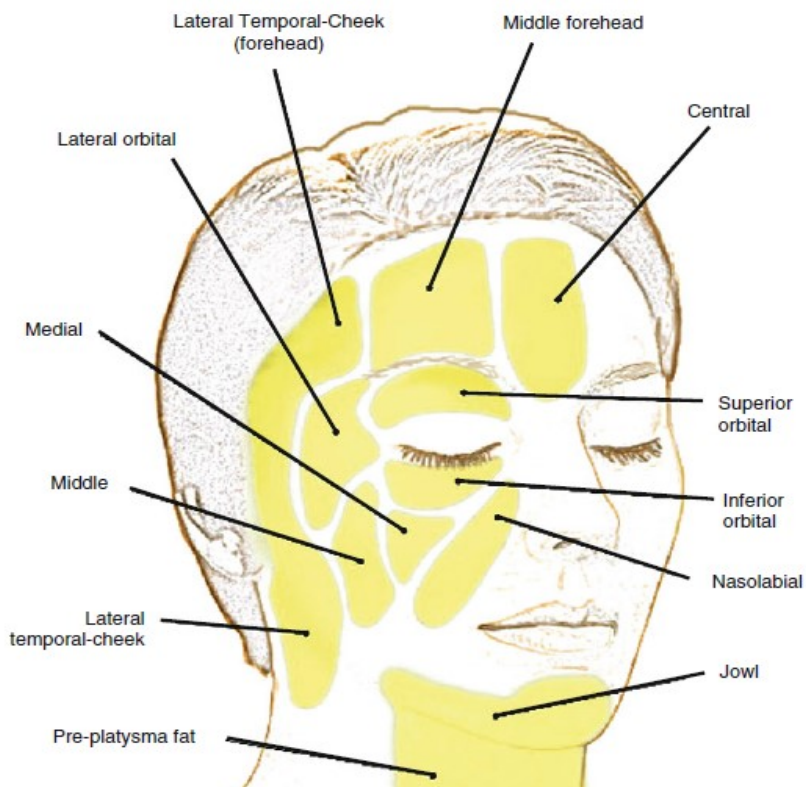


Abb. 1 Anatomie der oberflächlichen Fettkompartimente (11)

1.3.1 Fettkompartimente

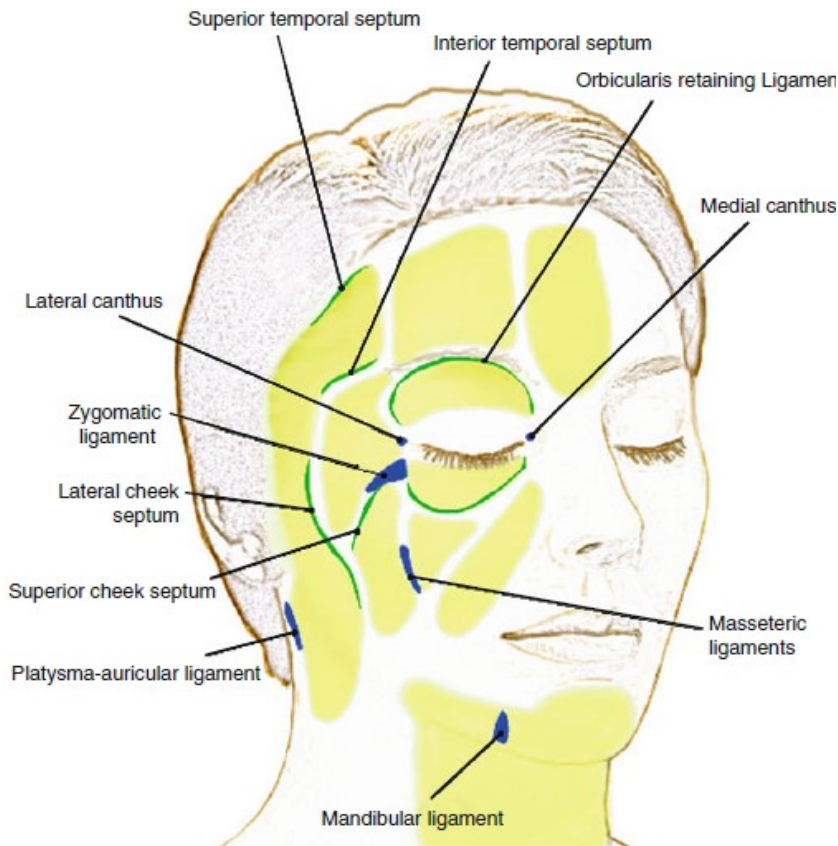


Abb. 2 Fettkompartimente und ihre Begrenzungen. Grün: Septen, Blau: Ligamente (11)

1.3.1.1 Fettkompartimente im Obergesicht

Das Obergesicht erstreckt sich vom Haaransatz bis zum Nasenansatz.

In der Regio frontalis befinden sich von medial nach lateral das zentrale, das mittlere und das laterotemporale Fettkompartiment. Letzteres findet man lateral entlang des gesamten Gesichtes von der Stirn bis nach cervikal/aurikulär. Anterior wird es durch das laterale Wangenseptum befestigt und begrenzt. An der Stirn wird das laterotemporale Fett kranial und kaudal von dem superioren bzw. inferioren temporalen Septum begrenzt. Es grenzt an das mittlere Stirnkompartiment welches kaudal durch das superiore orbikuläre Halte-ligament und medial durch das zentrale Stirndepot abgegrenzt wird.

1.3.1.2 Fettkompartimente in Mittelgesicht & Untergesicht

Das Mittel- und Untergesicht erstreckt sich vom Nasenansatz bis zum Kinn. Es gibt drei orbitale Fettkompartimente: Ein Laterales, ein Superiores und ein Inferiores. Die über und unter dem Auge liegenden Fettkompartimente werden voneinander durch den medialen und den lateralen Kanthus getrennt. Begrenzt werden sie kranial sowie kaudal durch das orbikuläre Halteligament. Das laterale orbitale Fettdepot ist kranial durch das Septum temporale inferior und kaudal durch das obere Wangenseptum fixiert. Vom nasolabialen Kompartiment ausgehend nach lateral sind folgende Depots anzutreffen: Das mediale, das mittlere und das laterotemporale Kompartiment, welches sich präaurikular von Hals bis Stirn erstreckt. Das nasolabiale Kompartiment liegt medial zu dem der Wange und ist als über die Nasolabialfalte hängendes Gewebe zu erkennen. Das untere orbikuläre Halteligament stellt die obere Grenze des nasolabialen und des malaren Kompartimentes da. Das mittlere malare Fettkompartiment liegt zwischen medialem und lateralem Fettkompartiment und ist durch die obere Wangenfaszie befestigt. Die Grenzen des infraorbitalen, lateroorbitalen und mittleren Kompartiments verflechten sich in der Gegend des Augenwinkels zum zygomatischen Ligament. Am weitesten inferior gelegen ist das mandibulare Fettkompartiment welches mit dem cervikalen in Verbindung steht rund ums Kinn auffindbar ist (10) (11).

1.3.2 Halteapparat, Bänder des Gesichtes

Man unterscheidet zwischen „echten“ und „falschen“ Bändern. Beide stellen eine Verbindung zwischen der Dermis zu tiefer gelegenen Strukturen dar. Echte Bänder sind leichter identifizierbare ligamentäre Strukturen, welche die Dermis direkt mit dem Periost verbinden. Falsche Bänder sind diffuse Kondensationen fibrösen Gewebes und stehen nicht mit dem Periost in Verbindung (10) (11).

1.3.2.1 Echte Bänder:

Das zygomatiche Ligament ist ein echtes Band und verbindet den Unterrand des Arcus zygomaticus hinter dem Ansatz des M. zygomaticus minor mit der darüberliegenden Haut. Medial des Ursprunges des M. depressor anguli oris verbindet das mandibuläre Ligament das Periost der Mandibula mit der darüberliegenden Dermis was in Form einer Falte sichtbar wird (labiomandibulare Falte). Der laterale Anteil des oberen orbikulären Ligamentes entspringt dem Periost, trägt zur Bildung des lateralen Kanthus bei, strahlt schließlich in die Dermis ein und ist somit auch als echtes Band zu verstehen (11).

1.3.2.2 Falsche Bänder:

Als falsches Band strahlt das masseterische Ligament von der vorderen Kante des M. masseter in das darüberliegende SMAS. Es wird mit der Zeit schlaffer, und begünstigt so eine Ptose der Wange. Infraaurikulär befindet sich das platysma-aurikuläre Ligament und stellt eine Verflechtung von Bindegewebe, zwischen dem laterotemporalen Wangenfett und dem postaurikulärem Fett (nicht eingezeichnet) dar (10) (11).

Kenntnis über die Anatomie der oberflächlichen Fettreserven ist unumgänglich für das Verstehen des im Alter vorkommenden Volumenverlustes, welcher aufgrund des komplex ausgebildeten Kompartimentsystems nicht gleichmäßig verläuft. Dies führt zum Verlust weicher Übergängen zwischen konvex und konkav, was maßgeblich für ein junges Aussehen ist und auf der kommenden Seite anhand anatomischer Beispiele veranschaulicht wird.



Abb. 3 Nasolabiales und temporo-frontales Kompartiment (10)

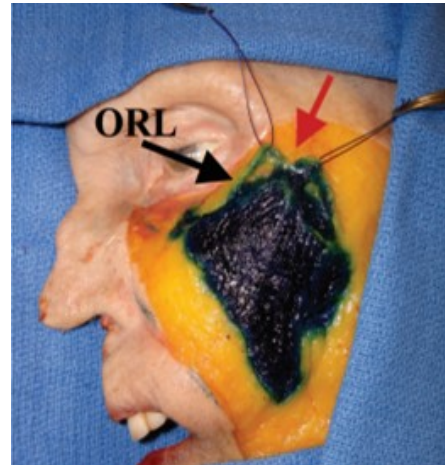


Abb. 4 Malares Depot. Man beachte die strikte Trennung des malaren zum nasolabialen Kompartiment
ORL: Orbicularis retaining Ligament (10)

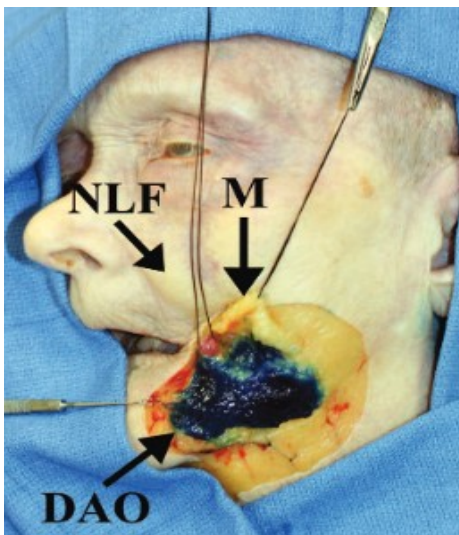


Abb. 5 Mandibulares Depot
NLF: Nasolabiales Fett
M: Mediales Wangenkompartiment
DAO: M. depressor anguli oris (10)



Abb. 6 Ungleichmäßiges Altern. Eingefallenes malaren Depot (roter Pfeil)
Man beachte das erhaltene nasolabiale und mandibulare Fett (schwarze Pfeile) (10)

1.3.3 Versorgende Gefäße

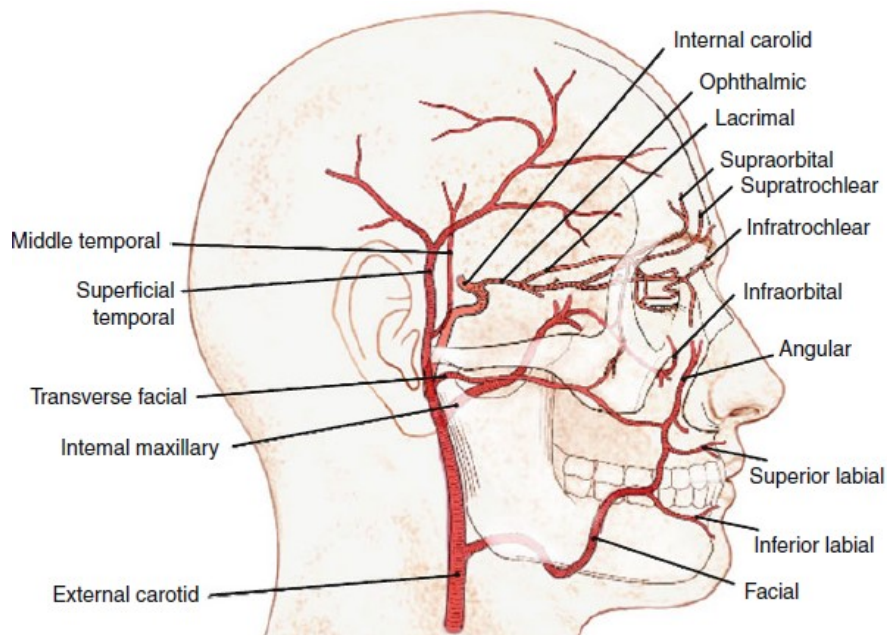


Abb. 7 Versorgende Gefäße des Gesichts (11)

Die arterielle Versorgung der Weichteile des Gesichts erfolgt durch die A. facialis, A. maxillaris und die A. superficialis temporalis, die alle aus der A. carotis externa entspringen. Eine Ausnahme bildet die annähernd dreieckige Regio glabellaris, die von der A. ophthalmica, ein Ast der A. carotis interna, versorgt wird und mit der A. angularis (facialis) anastomosiert. Die A. facialis entspringt aus der A. carotis externa, zieht in das Trigonum submandibulare, bedeckt durch die Glandula submandibularis, vor den Masseteransatz, wo ihr Puls an der Unterseite der Mandibula zu tasten ist. Im Gesicht zieht sie sich stark schlängelnd zwischen den Mm. zygomatici, M. risorius und der tiefer liegenden Muskelschicht bestehend aus M. buccinator und M. levator anguli ori, nach kranial wo sie schließlich als A. angularis im medialen Augenwinkel mit der A. ophthalmica anastomosiert. Die Aufteilung der A. carotis externa in A. maxillaris und A. temporalis superficialis erfolgt hinter dem Collum mandibulae. Die A. temporalis superficialis ist ein sich häufig schlängelndes Gefäß in der Schläfengegend. Sie verläuft vor dem Ohr und teilt sich über dem Arcus zygomaticus in einen R. frontalis, der in der Stirngegend mit dem R. lateralis der A. supraorbitalis anastomosiert, und einen R. parietalis auf. In Ihrem Verlauf gibt sie die A. transversa faciei ab, die einen Fingerbreit

unterm Arcus zygomaticus zum Gesicht zieht, die A. zygomaticoorbitalis welche den lateralen Augenwinkel versorgt und die A. temporalis media, die den M. temporalis versorgt. Die A. ophthalmica entspringt aus der A. carotis interna, und teilt sich in die A. lacrimalis, A. supraorbitalis, A. supratrochlearis, A. infratrochlearis und A. dorsalis nasii auf (11) (12).

Kenntnis über die bestehenden Anastomosen zwischen A. ophthalmica, Aa. trochlearis, A. facialis und A. temporalis media sind zum Verständnis der später angeführten Komplikationen unumgänglich.

1.3.4 Elevatoren & Depressoren, Falten, Mimik

Das Erscheinungsbild des Gesichtes wird maßgeblich durch die entgegengesetzte Funktion der Elevatoren und Depressoren beeinflusst. Während Elevatoren dem Gesicht ein freundliches, glückliches Erscheinungsbild verleihen, werden Depressoren mit negativen Stimmungen wie Weinen, Verachtung und depressiver Stimmung assoziiert (12) (13). In der kommenden Abbildung ist das Gegenspiel zwischen Elevatoren und Depressoren, die Funktion der Sphinktermuskulatur, sowie die daraus resultierenden Falten eingezeichnet. Die Zahlen markieren entstandene Falten und sind in der Tabelle den verursachenden Muskeln zugeordnet.



Abb. 8 Gesichtsmimik, Muskeln, Falten. Purpurne Markierung: Elevatoren; Orange: Depressoren; Graue: Sphincter (13)

Falten Expression	Muskel	Funktion
1. Stirnfalten	-M. frontalis	Augenbrauenheber
2. Zornfalte	-M. corrugator -M. procerus -M. depressor supercilii	Medialer Zug der Augenbrauen Depressor der Augenbrauen
3. Krähenfüße	-Pars Lateralis M. orbicularis oculi	Laterale Depression der Augenbraue
4. Paranasale Falten	-M. nasalis	Kranieller Zug Nasenrücken
5. Naslolabialfalte	-M. levator labii -M. superioris aleque nasi -M. risorus -Mm. zygomatici	Zentraler Lippenheber Zug am Mundwinkel
6. Periorale Falten	-M. orbicularis oris	Lippen kräuseln
7. Marionetten Falten	-M. depressor anguli ori	Mundwinkel Depression
8. Kinnfalte	-M. mentalis	Schmollmund

Tab. 3 Falten verursachende Muskelgruppen (12) (13)

1.4 Gesichtsalterung, Substanzverlust, Faltenentstehung

1.4.1 Hautalterung

Die Ursachen für Hautalterung kann man in extrinsische und intrinsische Faktoren aufteilen. Intrinsische (=chronologische) Alterung wird durch genetische Faktoren und Veranlagungen wie z.B. dem Hormonhaushalt beeinflusst. Extrinsische Faktoren sind neben UV-Strahlung Schwerkraft, Rauchen und exzessiver Alkoholkonsum. Sie führen zu einer vorzeitigen Hautalterung und sind beeinflussbar (14) (15). Sowohl intrinsisch als auch extrinsisch gealterte Haut geht mit Elastizitätsverlust und Faltenbildung einher. Klinisch kann man sie dennoch unterscheiden:

	Intrinsische Hautalterung	Extrinsische Hautalterung
Klinisches Bild	Verdünnte, transparent erscheinende Haut mit Elastizitätsverlust, feinen Fältchen, größere Verletzlichkeit, verzögerter Wundheilung, ohne Pigmentunregelmäßigkeiten	Lederartige Haut mit tiefen Falten, gelblichen Verfärbungen, Pigmentverschiebungen, Teleangiektasien und eventuell Präkanzerosen
Epidermis/Junktionszone	Verdünnung, atrophisch, erniedrigte Proliferationsrate	Akanthotisch, hohe Proliferationsrate, Dyskeratosen,
Dermis	Verlust der Grenzzone, Elastogenese, Elastolyse, Reduktion der Fibrozytenaktivität	Prominente Grenzzone, erhöhte Ablagerung von elastotischem, amorphen Material, Degeneration der Kollagenfasern
Entzündungszeichen	Keine	Histozytär-lymphozytäres Infiltrat

Tab. 4 Hautalterung nach Kerscher Martina (16)

In gealterter Haut kommt es zu verminderter Durchblutung und einer verlängerten Lebensdauer der Keratinozyten. Bei älteren Menschen kann somit die Reepithelialisierung nach einer Dermabrasion nahezu doppelt so lange dauern (17). Etwa 20% an Dermis-Dicke gehen im Alter verloren. Charakterisiert wird dieser Verlust vor allem durch den Verfall des Kollagengerüsts, Veränderungen der Elastin-Fasern und Abnahme des Hyaluronsäuregehaltes (14). Getrocknete Haut besteht zu 70% aus Kollagen. Seine Aufgabe ist es, der Haut Stabilität zu verleihen. Man verliert davon ~1%/Jahr (18). Hyaluronsäure ermöglicht im Zellgerüst des Extrazellulärraums als „Platzhalter“ die Anordnung von Fibrillen und stimuliert Fibroblasten, welche wiederum für die Produktion von Kollagen, Hyaluronsäure und Elastin zuständig sind (19). Hyaluronsäure ist stark wasserbindend und somit maßgeblich an der Hydratation der Haut beteiligt (14). Eine weitere Aufgabe der Hyaluronsäure ist es, freie Radikale, welche die Alterungsprozesse stark beschleunigen, zu neutralisieren. Im Laufe des Lebens nimmt der Anteil an Hyaluronsäure in der Haut ab und lässt somit die Haut altern. So beträgt der Hyaluronsäureanteil der Haut zwischen 19-47 Jährigen 0,03%, bei 70-Jährigen ~0,007% (Frauen) (20) (19).

1.4.2 Alterungsprozesse des Gesichtsschädels

Im oberen Drittel des Gesichts findet man im Alter aufgrund von Knochenresorption eine vergrößerte Orbitaöffnung. Im Mittelgesicht erzeugt die Resorption eine verbreiterte Nasenbasis und eine Retrusion der Maxilla, welche in Folge an Projektion verliert. Im unteren Drittel des Gesichts nimmt die Höhe der Mandibula ab, was eine Ptose der Haut des Halses und der Wangen begünstigt. (21)



Abb. 9 Knochenresorption. Die Größe der Pfeile korreliert mit dem Substanzverlust (21)

1.5 Klassifikation

Bei der Klassifikation von Alterungserscheinungen des Gesichts kann man zwischen subjektiven und objektiven Bewertungssystemen unterscheiden. Objektive Systeme wie beispielsweise „LifeViz 3D“ arbeiten mit 3D- Rekonstruktionen der Haut, um Irregularitäten und Volumina darstellen zu können (22). Subjektive Bewertungssysteme kann man unterscheiden in Systeme, bei denen der/die Behandelnde den Schweregrad des Defektes evaluiert und Systeme, bei denen der Patient/die Patientin den Defekt evaluiert. Ein Beispiel für ein von dem Patienten/der Patientin zu evaluierendes System ist „Face Q“. Dabei bewertet der Patient/die Patientin selber, wie zufrieden er/sie mit seinem/ihrem Aussehen ist. Zu beantworten sind unter anderem Fragen über die Zufriedenheit der eigenen Gesichtsmerkmale (Nasolabialfalte, Lippen, Stirnfalten, etc.) und etwaige Beeinträchtigung der Lebensqualität (23). Bei Bewertungssystemen die von dem/der Behandelnden auszufüllen sind, werden die Ausprägungen der Gesichtsmerkmale üblicherweise mittels einer Zahl dargestellt, was am Beispiel der „Merz Aesthetics Scale“ veranschaulicht wird (24): Im Obergesicht kann man zwischen Stirnfalten, Position der Augenbrauen, Glabella Falten und periorbitalen Falten unterscheiden. Im Mittelgesicht sind Augenringe und Fülle der Wangen beschrieben. Im Untergesicht werden die Nasolabialfalte, Marionettenfalte, Fülle der Lippen, Lippenfalten und die Kieferlinie bewertet. Die Ausprägung der Merkmale wird mittels einer Zahl beschrieben. Beurteilt werden kann in Ruhe und in Dynamik.



Abb. 10 Stirnfalten in Ruhe. 0: keine Falten, 1: wenig Falten, 2: moderate Falten, 3: schwere Falten, 4: sehr schwere Falten (24)

Evaluierungssysteme ermöglichen eine Bewertung der Faltenschwere vor und nach der Behandlung und können somit den Behandlungserfolg bzw. Misserfolg darstellen.

1.6 Therapieprinzip dermaler Filler

1.6.1 Prinzip

Wie bereits beschrieben, werden Defekte mithilfe von injizierbaren Substanzen ausgeglichen. Die Injektionen erfolgen je nach Lokalisation dermal, subkutan oder periostal. Die übliche Vorgangsweise lässt sich wie folgt zusammenfassen: Je gravierender der Defekt, desto tiefer die Fillerapplikation und desto visköser das Produkt. Oberflächliche Falten werden dementsprechend mit geringer Einstichtiefe in der oberflächlichen Dermis und mit weniger viskösen Produkten korrigiert, wohingegen tiefe Falten oder massiver Mangel an Volumen mittels tiefen Injektionen und Produkten mit hoher Viskosität korrigiert werden (25) (26). In der Praxis gibt es allerdings große Variationen, da die Literatur keine eindeutigen Empfehlungen oder Leitlinien bietet.

1.6.2 Injektionstechnik

Es gibt in der Literatur keine strikten Angaben oder Guidelines zur Injektionstechnik. Das folgende Bild zeigt die am häufigsten angetroffenen Injektionstechniken.

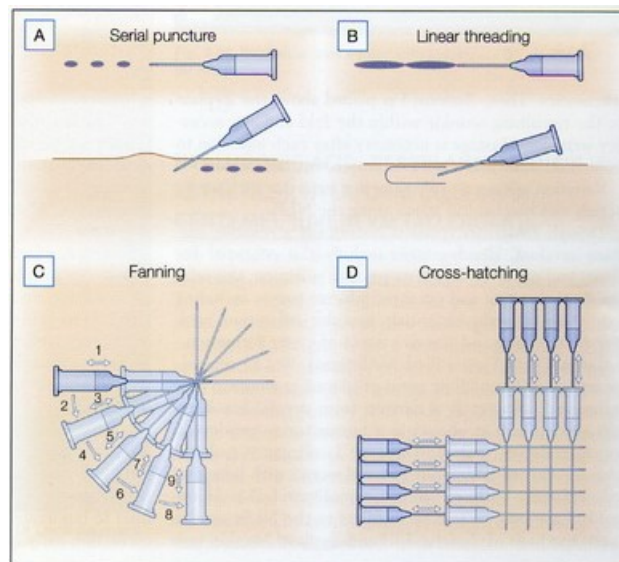


Abb. 11 Injektionstechniken (27)

Bei geradliniger Injektion (*Linear threading*) wird die Nadel längs unter den Defekt geführt und das Material entlang des Stichkanales injiziert. Ob die Injektion retrograd oder antegrad durchgeführt wird, liegt im Ermessen des/der Behandelnden. Diese Technik ist optimal z.B. für die Unterfüllung der Nasolabialfalte. Bei linearer Korrektur mit mehreren Einstichen (*Serial puncture technique*) wird die Haut gestrafft, um sich der Lokalisation des Defektes sicher zu sein. Danach werden entlang der Defektlinie einzelne kleine Depots, sogenannte „*drops*“, injiziert, wobei die Diskontinuität durch Massage minimiert wird. Diese Technik eignet sich z.B. für oberflächliche Stirnfalten. Bei der Fächertechnik (*Fanning technique*) wird die Nadel nach einer Injektion bis knapp unter die Haut zurückgezogen und dann ein neuer Stichkanal in einem anderen Winkel geführt. Das ist mehrmals hintereinander möglich. Dieses „Auffächern“ ermöglicht die Injektion größerer Volumina mit großer Verteilung und minimaler Hautverletzung. Diese Technik eignet sich z.B. für die malare Region bei *facial wasting*-Syndromen mit großflächigem Volumenverlust. Für gleichmäßiges Auffüllen großer Flächen eignet sich auch die Gittertechnik (*Cross hatching*). Über mehrere Einstichstellen wird ein Gitter aus sich überlappenden Stichkanälen gleichmäßig mit Füllsubstanz aufgefüllt (27) (28).

1.6.3 Verwendbare Füllsubstanzen

Prinzipiell ist zwischen resorbierbaren und nicht resorbierbaren Fillern zu unterscheiden. Resorbierbare Filler haben die Untergruppe „Kollagenstimulierende Filler“ welche zwar abbaubar sind, aber eine Fremdkörperreaktion provozieren können, die mittels Kollagensynthese und Fibrogenese das Volumen auf Dauer substituieren kann.

1.6.3.1 Resorbierbare, nicht permanente Füllsubstanzen

1.6.3.1.1 Hyaluronsäure

Hyaluronsäure ist natürlicher Bestandteil der Extrazellulärmatrix. Ihre Hauptaufgabe besteht darin, Kollagen- und Elastin- Fasern zu fixieren und somit das Zellgerüst aufrecht zu erhalten. Das durch ihre Hydrophilie eingelagerte Wasser hält die Haut geschmeidig und voluminös. Nach der Injektion von Hyaluronsäure vermischt sie sich mit der körpereigenen Hyaluronsäure. Die Halbwertszeit dieser natürlich im Körper vorkommenden Hyaluronsäure beträgt etwa 3 Tage (26). Um dem physiologischen Abbau entgegenzuwirken und somit das Ergebnis länger zu erhalten, werden sogenannte „*Crosslinks*“ - Querverbindungen in die Hyaluronsäure Disaccharid-Struktur eingebracht. Hyaluronsäure ist weder organspezifisch noch speziesspezifisch, was eine allergische Reaktion theoretisch ausschließt. Dennoch werden vereinzelt allergische Reaktionen gemeldet. Dieses Problem ist geringfügig, da Hyaluronsäure mittels injizierter Hyaluronidase abgebaut werden kann, was die Allergenexposition beendet. Je nach Hyaluronsäuregehalt und Modifikationsgrad des Produktes hält das Ergebnis 4-12 Monate (26) (29). Klassifiziert werden können Hyaluronsäure-Filler nach Hyaluronsäurekonzentration, Partikelgröße, Grad der Quervernetzung, Flussprofil, Elastizität und Herkunft.

Je größer die Partikel und der Grad an Quervernetzung, desto langsamer findet der Abbau statt, und desto länger hält das Ergebnis der Behandlung (25).

Substanzen mit hoher Elastizität und hoher Viskosität sind für tiefe Injektionen besser geeignet und Substanzen mit niedriger Elastizität und Viskosität für subkutane Volumenrekonstruktionen (25) (26).

1.6.3.1.2 Kollagen

Es kann zwischen humanem und tierischem Kollagen unterschieden werden. Bei humanem Kollagen handelt es sich um autologes oder allogenes Material. Bei autologem Kollagen wird ein Stück Haut mittels Stanzbiopsie hinter dem Ohr entnommen, Fibroblasten isoliert und nach sechs Wochen auf ungefähr 18 Millionen

Zellen vermehrt (30) (26). Diese Fibroblasten produzieren Kollagen, welches später für den Filler verwendet wird. Das Risiko allergischer Reaktionen ist minimal und auch Patienten mit bereits durchgemachten allergischen Reaktionen auf tierisches Kollagen können diese Behandlung ohne erhöhtes Risiko durchführen lassen. Das Ergebnis hält 4-7 Monate (5).

Allogenes Kollagen wird aus gefriergetrockneter Faszie lata gewonnen, welche bis auf einen Wassergehalt von 6% herunter behandelt wird, um es bei Raumtemperatur lagern zu können. Da es sich um potentiell infektiöses Material handelt, wird das Blut des Spenders von den jeweiligen Spenderbanken auf Anti-HIV, Hepatitis B und C Antigene, humanes T-Lymphotropes Virus Typ I Antikörper und auf Syphilis, überprüft. Vor der Behandlung wird das Produkt mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Das Produkt ist in verschiedenen Partikelgrößen zu bestehen. Größere Partikel weisen eine schlechtere Injektionsdynamik auf, bieten aber längere Ergebnisse. Kleinere Partikel können für feinere Falten verwendet werden (31). Aufgrund der humanen Abstammung ist vor der Behandlung kein Allergietest durchzuführen. Es kann mit einem Ergebnis von 3-6 Monaten gerechnet werden (30).

Bovines Kollagen war der erste dermale Filler der offiziell zur Korrektur von Hautunebenheiten von der *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen wurde. Ungefähr drei Prozent der Bevölkerung reagieren allergisch auf bovine Proteine. Daher müssen im Abstand von sechs und vier Wochen vor dem Eingriff entsprechende Tests durchgeführt werden. Bei zwei negativen Tests ist die Wahrscheinlichkeit einer allergischen Reaktion äußerst gering (26). Es ist mit einem Ergebnis von bis zu 6 Monaten zu rechnen, in besonders beweglichen Arealen weniger (32).

1.6.3.1.3 Plättchenreiches Plasma

Durch Abnahme und Zentrifugation wird körpereigenes Blut in plättchenarmes Plasma, plättchenreiches Plasma und Erythrozyten aufgeteilt. Thrombozyten stellen ein natürliches Reservoir für Wachstumsfaktoren wie *Platelet Derived Growth Factor*, *Insulin Like Growth Factor*, *Vascular Endothelial Growth Factor*, *Nerve Growth Faktor*, oder *Epidermaler Growth Faktor* dar. Ihre Funktion kommt normalerweise bei der

Wundheilung zur Geltung (33). Mit diesem regenerativen Hintergrund findet plättchenreiches Plasma in zahlreichen Fachgebieten Anwendung. Als dermale Füllsubstanz steht nicht nur die Volumensubstitution im Vordergrund, sondern auch die histologisch nachweisbare Aktivierung von Fibroblasten und die damit einhergehende Kollagensynthese. Eine Weiterentwicklung des plättchenreichen Plasmas ist das plättchenreiche Fibrin. Die Plättchen sind hier in eine netzartige Matrix aus Fibrin eingebettet. Dadurch wird ein größerer Volumeneffekt und eine langsamere Degradierung erreicht. Plättchenreiches Fibrin ähnelt in dieser Hinsicht konventionellen Füllsubstanzen. Allerdings sprechen nicht alle Patienten auf die Behandlung an, und die Ergebnisse stellen sich erst nach Wochen bis Monaten ein. Oftmals sind multiple Sitzungen notwendig (33).

1.6.3.1.4 Autologes Fett:

Bei dieser Technik wird (meist) überschüssiges Fett einer Spenderregion (Abdomen, Oberschenkel oder Flanke) in eine Region mit einem Volumendefizit transferiert (34). Nach der Entnahme kann man das Material mit Kochsalzlösung „waschen“ und anschließend zentrifugieren, um den Adipozytengehalt zu erhöhen. Bei der Entnahme sollte darauf geachtet werden, mit weniger als 700mmHg Saugkraft zu arbeiten, da dies die Adipozyten schädigen kann (33) (35). Bei der Injektion ist zu beachten, dass durchschnittlich 40-60% des Fettes resorbiert werden, und somit eine primäre Überkorrektur sinnvoll ist. Man geht davon aus, dass nicht nur das injizierte Volumen den Defekt ausgleicht, sondern auch sekundäre Verjüngungseffekte induziert werden, wie z.B. die Neusynthese von Kollagen und die eintretende Angiogenese. In Biopsien konnte eine Neuformation von fibrösem Bindegewebe nachgewiesen werden (34). Aufgrund der unterschiedlichen Resorptionsraten variieren die Resultate. Es wurden Ergebnisse mit einer Dauer von Monaten bis zu einigen Jahren gemeldet (36). Autologes Fett findet auch Anwendung in der Mammaaugmentation.

1.6.3.2 Kollagenstimulierende Füllsubstanzen

1.6.3.2.1 Calcium Hydroxylapatit

Bei Calcium Hydroxylapatit handelt sich um synthetisch hergestellte Knochensubstanz. Sie wird typischerweise in Sphärenform in ein Trägergel (am häufigsten Carboxymethylcellulose) eingebettet. Das Gel wird resorbiert und die Calcium Hydroxylapatit Sphären verbleiben 9-12 Monate (5). In dieser Zeit aktivieren sie Fibroblasten und regen zur Kollagensynthese an bevor sie zu Phosphat und Calcium abgebaut werden. Bei der Injektion muss speziell darauf geachtet werden, beim Herausziehen der Nadel keine Produktreste in der Dermis zu lassen, da diese weißlich durscheinen und Granulome provozieren können. Vorhergehende Hauttests sind nicht notwendig (5) (37).

1.6.3.2.2 Poly-L-Milchsäure

Neben seiner Verwendung als dermale Füllsubstanz findet Poly-L-Milchsäure aufgrund seiner Biotoleranz und Resorbierbarkeit als Nahtmaterial, Schraube und resorbierbare Platte in der Traumatologie, Anwendung (34). Wie Calcium Hydroxylapatit benötigt auch Poly-L-Milchsäure eine Trägersubstanz, meist physiologische Kochsalzlösung oder Carboxymethylcellulose. Nach der Injektion werden die Poly-L-Milchsäure Partikel über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten hydrolytisch in Wasser und CO₂ gespalten. Histologische Untersuchungen haben eine Stimulation von Fibroblasten und eine Kollagensynthese nach Injektion feststellen können (26). Da der Volumeneffekt durch Neokollagenese über Wochen hervorgerufen wird, ist der unmittelbare Effekt nicht mit dem der Hyaluronsäure zu vergleichen. Poly-L-Milchsäure neigt dazu, (oftmals unsichtbare) Granulome hervorzurufen, und ist dementsprechend für besonders bewegliche Areale und oberflächliche Injektionen nicht geeignet (29).

1.6.3.3 Permanente Füllsubstanzen

Bei permanenten Füllsubstanzen handelt es sich um nicht resorbierbares Material, welches Volumenverluste permanent substituieren kann. Generell neigen permanente Filler vermehrt zu Komplikationen (vor allem Granulombildung), welche auch noch Jahre nach der Injektion auftreten können. Dementsprechend finden sie immer weniger Anwendung. Silikon, Paraffin, Polymethylmethacrylat, und Polyacrylamid sind Beispiele für als permanente Filler verwendete Substanzen (26).

1.7 Komplikationen, Management

Mit zunehmenden Behandlungszahlen steigt auch die Anzahl an Komplikationen. Um diese verstehen und behandeln zu können, ist es notwendig sich mit Injektionstechniken, Anatomie, Medikationen sowie den einzelnen Produkten vertraut zu machen. Schwere Nebenwirkungen gehen oftmals mit fehlerhafter Injektion und mangelnder Kenntnis des/der Behandelnden einher. Die auf den nächsten Seiten beschriebenen Komplikationen können frühauftretend (Stunden bis Tage) oder spätaufretend (Wochen bis Jahre) sein. Beschrieben werden Komplikationsdefinitionen, Vermeidungsstrategien und Management bei frühauftretenden bzw. persistierenden Symptomen (2).

1.7.1 Schmerzen

Mit Penetration der Haut sind Schmerzen eine häufig auftretende Komplikation. Zur Prävention eignet sich die Verwendung einer dünnen Kanüle, die Verwendung einer Vorstechkanüle und Injektion mit stumpfer Kanüle, lokale Anästhesie und Minimierung der Anzahl an Hautpenetrationen. Bei auftretenden Schmerzen nach der Injektion kann die Applikation von Eisbeuteln helfen (38).

1.7.2 Hämatom

Als Hämatom versteht man einen Blutaustritt aus Gefäßen ins Gewebe oder präformierte Körperhöhlen. Dies kann durch Traumata, Gerinnungsstörungen oder spontan geschehen (39). Das Hämatom ist eine häufige Nebenwirkung, die bei allen dermalen Füllsubstanzen im Rahmen der Hautpenetration vorkommen kann. Gehäuft wird sie bei oberflächlichen Injektionen beschrieben. Normalerweise gestaltet sich der Verlauf unkompliziert, und das Hämatom wird innerhalb von 5-10 Tagen resorbiert. Vor der Injektion lässt sich die Hämatombildung durch Absetzen blutverdünnender Medikamente minimieren. Während der Injektion kann mit Verwendung einer dünnen Kanüle sowie einer Vorstechkanüle die Wahrscheinlichkeit der Hämatombildung reduziert werden. Weiters kann die Füllsubstanz kombiniert mit Epinephrin injiziert werden, was weniger Blutungen zur Folge hat. Unmittelbar nach der Behandlung kann die Applikation von Eis die Hämatombildung verringern. Bei länger persistierenden Hämatomen kommen Vitamin-K-Cremen und Laser, auf der Wellenlänge von Hämosiderin, zur Anwendung (40) (2).

1.7.3 Ödem, Erythem

1.7.3.1 Erythem

Unter einem Erythem versteht man eine entzündlich bedingte Hyperämie und die daraus resultierende Hautrötung die oftmals aufgrund des lokalen Traumas zustande kommt (39).

1.7.3.2 Ödem

Unter Ödem versteht man eine Schwellung infolge abnormer Flüssigkeitsansammlung im Gewebe (39). Aufgrund des lokalen Traumas kann diese Komplikation bei allen Substanzgruppen auftreten und ist bis zu einem gewissen Grad normal. Erythem und Ödem persistieren normalerweise für einige Stunden und bilden sich dann zurück. Durch möglichst atraumatische Injektion, durch Verwendung einer Vorstechkanüle sowie durch eine geringe Anzahl an Hautpenetrationen kann die Wahrscheinlichkeit, ein frühzeitig auftretendes Ödem hervorzurufen, reduziert werden. Nach der Behandlung kann die Applikation von Eis zur Besserung beitragen. Persistieren Erythem und Ödem länger, können das Anzeichen für eine zu oberflächliche Injektion, eine Infektion oder eine Hypersensitivitätsreaktion sein (40) (2).

1.7.3.3 Antikörper assoziiertes Ödem, Hypersensitivitätsreaktion

Da dermale Füllsubstanzen Fremdkörper sind, kann es unmittelbar nach der Injektion zu IgE vermittelnden Hypersensitivitätsreaktionen (Typ I) kommen. IgE stimuliert die Degranulation von Mastzellen, welche wiederum Proteasen, Heparin, Histamin, Zytokine, Prostaglandine, und Plättchen-aktivierungs-Faktoren freisetzen. Zusammengefasst eine allergische Reaktion mit Ödembildung, Erythembildung, Juckreiz und Schmerzen. Das Risiko einer allergischen Reaktion kann durch vorhergehende Hauttests erkannt werden. Die Therapie der Wahl besteht aus Antihistaminika. Bei längerer Persistenz können Kortikosteroide verwendet werden (2) (40).

1.7.3.4 Verzögerte Hypersensitivitätsreaktion

Charakterisiert sind verzögerte Hypersensitivitätsreaktionen durch Einziehung, Rötung und Ödem an der Injektionsstelle. Auch wurden Fälle von Fieber, Atemnot, Xerostomie, Xerophthalmie, sterilen Abszessen und Urtikaria gemeldet. Die verzögerte Hypersensitivitätsreaktion tritt typischerweise Stunden bis Tage nach der Behandlung auf und ist charakterisiert durch eine T-Lymphozyten-Aktivierung (Typ IV Reaktion) (40). In einer Studie über Hyaluronsäure, in der eine Hypersensitivitätsreaktion als „Schwellung, Rötung, Einziehung und lokales Ödem über 15 Tage“ definiert wurde, erfüllten 0,07% der Patienten die Definition. Eine andere Studie zeigte eine Inzidenz von 0,8% bei sofortigen und verzögerten Hypersensitivitätsreaktionen. Das Risiko von Hypersensitivitätsreaktionen kann durch vorhergehende Hauttests (insbesondere bei Produkten tierischer Herkunft) und Anamnese (vorhergehende Fillerbehandlungen) minimiert werden. Die Therapie besteht aus kalten Kompressen, Antihistaminika, Kortikosteroiden, Immunsuppressoren oder der Entfernung des Materials (38) (2).

1.7.4 Infektionen

Wie bei jedem Eingriff, der die Integrität der Haut verletzt, birgt auch die Behandlung mit dermalen Fillern eine Möglichkeit, für pathogene Mikroorganismen in den Körper einzudringen (39).

1.7.4.1 Weichteilinfektion, Abszess, Erysipel

Klinische Zeichen einer Infektion sind Ödem, Erythem und Schmerzen. Dies sollte bei Persistenz als eine Infektion angesehen und dementsprechend therapiert werden. Ein Erysipel ist eine bakterielle Infektion der Dermis. Ein Abszess kommt im Rahmen einer Infektion zustande und ist, als eine Ansammlung von Eiter in einem durch Einschmelzung und Nekrose entstandenen Hohlraum, definiert (39). Die am öftesten identifizierten Erreger sind Staphylokokken und Streptokokken. Bei einem einzelnen Abszess ist eine Infektion durch Hautpenetration wahrscheinlich, bei multiplen

Läsionen eine Infektion des Produktes. Differentialdiagnostisch ist eine Infektion von einer Hypersensitivitätsreaktion abzugrenzen die auch mit Erythem einhergeht allerdings auch mit Juckreiz aber fehlendem Fieber. Vor der Injektion kann das Risiko durch gezielte Anamnese (Zahnarztbesuch, Sinusitis..) und durch Anhalten des Patienten/der Patientin, kein Makeup aufzutragen, verringert werden (38). Während der Injektion sollte auf steriles Vorgehen geachtet werden, und orale Injektionen vermieden werden. Des Weiteren sollte man die Injektion durch bereits platzierte Depots oder entzündete Areale vermeiden. Bei mild ausgeprägten Entzündungsmerkmalen können orale Antibiotika ausreichend sein. Schwerere erfordern einen Krankenhausaufenthalt und i.V.-Antibiose. Bei Fluktuation eines entzündeten Knotens ist eine Inzision und Drainage indiziert (40) (3). Eine weitere Möglichkeit besteht in einem Punktions- und Aspirationsversuch mit empirischer Breitbandantibiose. Um die Ausbreitung der Infektion zu verhindern, sollte das betroffene Gebiet nicht massiert werden. Bei einem Hyaluronsäure-Filler sollte von einer primären Hyaluronidase Applikation abgesehen werden, da diese die Infektion ausbreiten kann. Bei länger persistierenden Symptomen sollte an einen Biofilm auf dem Filler gedacht werden. Die nächsten Schritte sollten folgende Punkte umfassen: Erregerkulturen Abnahme, Tuberkulose-Test, Antibiotika-Therapie mit Quinolonen, 3.-Generation Makroliden, 5-Fluorchinolon und Exzision. Die Behandlung mit Hyaluronidase ist nicht empfohlen, wird aber als Ultima Ratio verwendet (3) (2).

1.7.4.2 Herpes Infektion

Es handelt sich um eine durch Herpesviren hervorgerufene Infektion, wie zum Beispiel Herpes labialis. Der Großteil der Herpesinfektionen betrifft die periorale Gegend, die nasale Mukosa und die Schleimhaut des harten Gaumens (39). Sind die Mundregion oder Lippen Ziel der Behandlung und gibt der Patient/die Patientin an öfters an „Fieberblasen“ zu leiden, sollte prophylaktisch mit Valaciclovir behandelt werden. Bei aktiver Herpesinfektion sollte die Behandlung verschoben werden. Beim Auftreten von Bläschen außerhalb dieser Gebiete sollte ein Gefäßverschluss als Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden (2) (38).

1.7.5 Noduli

Das Auftreten von Knoten kann viele Ursachen haben, und kann nach Auftrittszeit und entzündlich oder nicht entzündlich eingeteilt werden. Früh auftretende Knoten (Tage bis Wochen) sind oft mit suboptimaler Technik des/der Behandelnden assoziiert, wie die Injektion von zu viel Material, zu oberflächliche Injektion, unpassende Auswahl des Materiales oder intramuskuläre Injektion. Spät auftretende Knoten (Monate bis Jahre) kommen vor allem bei permanenten Produkten vor und haben oftmals infektiöse, granulomatöse und entzündliche Hintergründe (2) (40).

1.7.5.1 Entzündliche Noduli

1.7.5.1.1 Biofilm

Biofilme bestehen aus einem Verband von Bakterien, die eine gemeinsame Polymermatrix sekretieren, und über Hautpenetration in den Körper gelangen wo sie sich an das Produkt anlagern. Bei Auftreten persistierender lokaler Entzündungszeichen, die auf lokale Therapien nicht ansprechen, sollte an einen Biofilm gedacht werden (40) (2) (38).

1.7.5.1.2 Fremdkörpergranulome

Das Auftreten von Fremdkörpergranulomen wird durch das Unvermögen, fremdes Material enzymatisch abzubauen oder zu phagozytieren, erklärt (2). Durch die folgende Expression von Zytokinen und anderen Entzündungsmediatoren werden mehr Leukozyten angelockt und es kommt zu einer persistierenden Entzündung. Eine eindeutige Diagnose erfolgt histologisch. Diese Art der Granulombildung kommt vor allem bei Produkten vor, die aus in Gel eingebetteten Partikeln bestehen (40).

1.7.5.2 Nicht entzündliche Noduli

Nicht entzündliche Noduli korrelieren oftmals mit suboptimaler Technik des/der Behandelnden sowie den Eigenschaften des Produktes. Sie können im Rahmen einer Überkorrektur vorkommen. Zu viel Material begünstigt die Entstehung eines Knotens. Auch eine intramuskuläre Injektion oder Injektionen nahe besonders mobiler Areale begünstigen deren Entstehung. Weiters provozieren Produkte, die in Gel eingebettete Partikel enthalten, eine Knotenbildung. Typischerweise sind sie gut abgrenzbar vom übrigen Gewebe (40).

Zur Prävention von Knoten ist die Planung der Fillerbehandlung maßgeblich. Es sollte ein passender Filler für die jeweilige Indikation gewählt werden. Bei der Injektion sollte auf steriles Arbeiten sowie sorgfältige Wahl der Injektionstiefe Wert gelegt werden. Bei retrograder Injektion, vor dem Verlassen der Dermis, sollte die Injektion unterbrochen werden, um epidermale Substanzdeponierung zu vermeiden. Intramuskuläre Injektion, Injektion exzessiver Depots und Platzierungen in besonders beweglichen Arealen sind zu vermeiden. Bei früh auftretenden nicht entzündlichen Granulomen ist „*watchful waiting*“ und Massage indiziert (2) (38). Zu oberflächliche Injektionen oder massive Überkorrektur können bei Hyaluronsäure-Fillern durch Hyaluronidase behandelt werden. Bei früh auftretenden Knoten mit Entzündungszeichen ist an eine Infektion zu denken, und dementsprechend mit Antibiotika zu therapieren. Massage sollte in diesem Fall vermieden werden, um die Infektion nicht zu verbreiten (40). Bei Fluktuation des Knotens sollte eine Inzision und Drainage desselbigen erfolgen, bzw. dessen Punktion und anschließende Abnahme von Kulturen. An eine intraläsionelle Injektion von Steroiden sollte erst bei spät auftretenden oder persistieren Knoten bzw. nach einer Antibiotikagabe gedacht werden. Noduli die durch Poly-L-Milchsäure hervorgerufen wurden zeigen ein besseres Ansprechen auf Steroide als durch Calcium Hydroxylapatit hervorgerufene (3). Eine weitere Möglichkeit besteht in der Injektion von 5-Fluorouracil (Zytostatikum) oder oraler Gabe von Steroiden. Bei Biofilmen können wiederkehrende Infektionen auftreten und eine Langzeitantibiose erfordern. Oft ist eine Entfernung des Materiales, insbesondere bei chronischen Entzündungsreaktion,

zielführend. Bei Hyaluronsäure ist dies mittels Hyaluronidase möglich, ansonsten ist eine operative Exzision notwendig (40) (38) (2).

1.7.6 Hautveränderungen

1.7.6.1 Hyperpigmentation

Durch vermehrte Pigmentbildung kommt es zur lokalen Verfärbung der Haut (39). Bei der Auswahl des Patienten/der Patientin ist auf den Hauttyp zu achten, da postentzündliche Hyperpigmentation vor allem bei dunklen Hauttypen auftritt. Während der Injektion sollte auf eine Minimierung der Anzahl an Hautpenetrationen sowie auf die Injektionstiefe geachtet werden (40). Oberflächliche Injektionen neigen dazu, Hyperpigmentation hervorzurufen. Die primäre Therapie besteht aus Bleichungsreagenzien (z.B. Hydroquinone, Retinoide) und einem ganztägigen Sonnenschutz. Bei Persistenz können „*chemical-peels*“ und Laserbehandlungen in Erwägung gezogen werden (2).

1.7.6.2 Hypopigmentation, Farbänderungen

Farbveränderungen treten hauptsächlich bei oberflächlicher Injektion auf. Weißliche Veränderungen wurden bei Calcium Hydroxylapatit und Kollagen-Fillern beschrieben. Bei Hyaluronsäure-Fillern kann es bei zu oberflächlicher Injektion zum sogenannten „Tyndall Effekt“ kommen: Licht wird durch das Produkt gebrochen und in einer dunkleren, bläulichen Farbe reflektiert. Bei Hyaluronsäure-Fillern ist die Injektion von Hyaluronidase und Massage die Therapie der Wahl. Bei anderen Fillern kann eine chirurgische Entfernung notwendig sein (2) (40).

1.7.6.3 Teleangiektasien, Neovaskularisation

Traumata und Gewebzunahme durch den Filler können die Neubildung von Kapillaren, Arteriolen und Venolen begünstigen. Vor allem bei Patienten/Patientinnen mit bestehenden Teleangiektasien sollte das beachtet werden.

Typischerweise treten Teleangiektasien Tage bis Wochen nach der Applikation auf und verschwinden innerhalb von 3-12 Monaten ohne weiteres Management. Abhilfe kann man sich mit Laserbehandlungen schaffen, wobei die Wellenlänge des Lasers auf die Größe der Gefäße abgestimmt werden muss (2) (3).

1.7.7 Parästhesien, Nervenschädigungen

Sensible Missempfindungen bzw. nervale Ausfälle gehen mit direkter oder indirekter Traumatisierung eines Nervens einher. Eine Beeinträchtigung kommt zustande, wenn der Nerv direkt mit der Nadel penetriert wird oder durch den Filler komprimiert wird. Oftmals kommt dies durch exzessive Massage oder Migration des Fillers in das Foramen infraorbitale zustande (2). Die Nervenläsion kann reversibel oder irreversibel sein. Bei Neuropraxie kommt es zu sensiblen bzw. motorischen Ausfällen. Eine Verbesserung sollte innerhalb von 2-3 Wochen auftreten. Bei Durchtrennung kleiner Hautnerven kommt es zu Anästhesien in den versorgten Gebieten, die sich üblicherweise wieder zurückbilden. Bei kompletter Durchtrennung eines Nervens kann es zu permanenten Schäden kommen. Am häufigsten von Dysästhesien, Parästhesien und Anästhesien betroffen ist der sensible, infraorbital austretende N. Infraorbitalis. Die Therapie besteht in der Applikation von Triamcinolone (Kortikosteroid) im Foramen infraorbitale (2).

1.7.8 Vaskuläre Okklusion

Vaskuläre Okklusionen zählen zu den gefürchtetsten Komplikationen in der Therapie mit dermalen Fillern. Wenngleich selten (3:1000-3:10.000), sind sie sehr traumatisch für Patienten (41). Meistens kommt es durch intravaskuläre Injektion zur Embolusbildung und im Verlauf zur Okklusion des Gefäßes. Eine weitere Möglichkeit

stellt eine Kompression des Gefäßes durch den applizierten Filler in Kombination mit Anschwellen des umliegenden Gewebes dar (42).

1.7.8.1 Gewebsnekrose

Durch intrarterielle Injektion kann es zu Nekrosen vor und nach der Injektionsstelle kommen. Auch durch Abdrücken von Gefäßen, aufgrund des lokalen Ödems oder durch Volumenerhöhung wegen der hydrophilen Eigenschaften einiger Produkte, können Ischämien auftreten. Besonders gefährdet sind Areale, welche auf die Versorgung einer einzelnen Arterie angewiesen sind (z.B. Regio glabellaris, Nasolabialfalte) (38). Durch die Verwendung einer stumpfen Kanüle, kann das Risiko, ein Gefäß zu penetrieren reduziert werden. Vor Injektion der Füllsubstanz sollte ein Aspirationsversuch unternommen werden, um sich der extravasalen Lage der Nadel sicher zu sein. Mit niedrigem Injektionsdruck, Injizieren kleinerer Depots, und antegraden und retrograden Bewegungen der Nadel während der Injektion, kann exzessives intravasales Injizieren von Füllmaterial vermieden werden (41).

Tritt dieser Fall dennoch ein, sind erste Zeichen eine blässliche Hautverfärbung, Schmerzen (Cave: nicht vorhanden bei Nervenblocks) sowie eine verlängerte Rekapillarierungszeit. Bei Auftreten dieser Symptome sollte die Injektion abgebrochen werden. Im Fall einer intraarteriellen Injektion sollte der Patient/die Patientin lokal mit Nitroglycerin-Creme, warmen Kompressen, Massage und Hyaluronidase behandelt werden. Auch bei nicht Hyaluronsäure-Fillern kann Hyaluronidase extravaskuläre Hyaluronsäure-Ketten abbauen und somit den Druck auf das Gefäß vermindern. Da Hyaluronidase transarteriell wirkt, ist eine intravaskuläre Injektion nicht indiziert. Der Befund sollte engmaschig kontrolliert werden. Weitere Möglichkeiten der Therapie sind Kortikosteroide um der Entzündung und Schwellung entgegenzuwirken. Bei zustande gekommener Nekrose, ist auf Wundversorgung und Antibiose zu achten, um die Narbenbildung so gering wie möglich zu halten (42) (40).

1.7.8.2 Sehverlust, Okulare- und Extraokulare Symptome

Die Okklusion der A. retinalis ist ein Spezialfall der intraarteriellen Injektion. Sie kommt durch einen Injektionsdruck zustande, der den arteriellen Blutdruck der mit der A. retinalis anastomosierenden Arterien übersteigt, womit das Produkt proximal des Abganges der retinalen Arterie gedrückt wird, und dann in diese embolisiert. Dementsprechend stellen die Endäste der A. ophthalmica Risikogebiete für diese Komplikation dar. Durch eine Embolisation in die Aa. ciliares, kann es auch zu extraokulären Symptomen wie Ophthalmoplegie (Strabismus, Ptosis etc.) kommen. In einer Studie von 98 Patienten, die Sehstörungen im Zuge von Fillerbehandlungen präsentierten, waren folgende Injektionsareale das initiale Therapieziel: Regio glabellaris (38,8%), Regio nasalis (25.5%), Nasolabialfalte (13.3%), Regio frontalis (12.2%). Als häufigste Symptome wurden Sehverlust, Kopfschmerzen und okulare Schmerzen genannt (40) (42).

Durch die Verwendung einer Vorstechkanüle sowie Injektion mit stumpfer Kanüle, kann das Risiko, ein Gefäß zu penetrieren reduziert werden. Vor der Injektion sollte ein Aspirationsversuch unternommen werden, um sich der extravasalen Lage der Nadel sicher zu sein. Die Injektion sollte mit geringem Druck erfolgen, und das Injizieren größerer Depots sollte vermieden werden. Des Weiteren kann man durch retrograde und antegrade Bewegungen der Nadel während der Injektion verhindern, dass im Falle einer vaskulären Penetration exzessiv Produkt intravaskulär appliziert wird. Tritt dieser Fall dennoch ein, sollte ein Ophthalmologe konsultiert werden, der eine retrobulbäre Injektion von Hyaluronidase vornehmen kann (38) (40).

2 Material und Methoden

In dieser prospektiven Online-Befragung wurden aktive Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie zu ihren Erfahrungen zum Thema dermale Filler befragt. Weiters wurde, um die Datenlage bezüglich Komplikationsinzidenzen mit Hyaluronsäure-Fillern zu eruieren eine Literaturrecherche zu diesem Thema durchgeführt.

2.1 Umfrage, Teilnehmer, CHERRIES

Das Studiendesign der Umfrage lehnt sich an die *Checklist for Reporting online Results* (CHERRIES), einer Richtlinie bei Verwendung Web-basierter Umfragen, an (43). Auf folgende Punkte der Checkliste wird spezieller eingegangen:

Kategorie	Erklärung
<input checked="" type="checkbox"/> Design	Beschreibung des Designs und des Kollektives
<input checked="" type="checkbox"/> IRB -Institutional Review Board	Vorhandensein eines Ethikkommissionsvotums?
<input checked="" type="checkbox"/> Entwicklung und Testung	Erklärung des Entwicklungsprozesses und etwaiger Testdurchläufe
<input checked="" type="checkbox"/> Rekrutierungsprozess	Umfragemodus: Offen, geschlossen? Welcher Weg der Kontaktaufnahme wurde gewählt? Wie wurde die Umfrage beworben?
<input checked="" type="checkbox"/> Mehrmalige Teilnahme	Beschreibung der Präventionsmethode
<input checked="" type="checkbox"/> Umfrage Administration	Dokumentation der Antworten, Beschreibung etwaiger Vergütungen, Zeitraum, Fragenanzahl, Seitenanzahl, Kontrollmöglichkeit der gegebenen Antworten durch den Teilnehmer/die Teilnehmerin
<input checked="" type="checkbox"/> Antwortrate	Teilnehmer/Innen-anzahl, Drop-Out
<input checked="" type="checkbox"/> Analyse	Wurden nur vollständige Antworten analysiert? Durchschnittsdauer der Beantwortung?

Tab. 5 CHERRIES-Checklist (43)

Eingeschlossen wurden aktive Mitglieder der Österreichischen Gesellschaft für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie. Ein positives Votum einer Ethikkommission wurde über diese Arbeit eingeholt (EK-Nr. 29-206 ex 16/17). Die Erstellung des Fragebogens wurde über die Domain www.surveymonkey.com (SurveyMonkey.com, Palo Alto, CA, USA) gehandhabt und im Entwicklungsprozess mehrmals auf Konsistenz sowie Verständlichkeit getestet. Der Fragebogen wurde mithilfe des in der Domain vorhandenen Email-Verteilers an Mitglieder der Fachgesellschaft gesendet. Es handelte sich um eine geschlossene Umfrage, dementsprechend konnte sie nur von Empfängern der Email ausgefüllt werden. Die Umfrage war über einen Zeitraum von 4 Wochen (07. Juni 2017 – 04. Juli 2017) verfügbar und mittels *IP-lock* nur einmal pro Empfänger ausfüllbar. Es wurde weder online noch offline Werbung für die Umfrage betrieben. Die Teilnahme war mit keiner Vergütung irgendeiner Art verbunden. Nach mehrmaligem Testen des Email-Verteilers wurden Einladungs-E-mails zur Online-Umfrage an 240 Mitgliederadressen gesendet. Nach der ersten und dritten Woche wurde jeweils ein Erinnerungs-Email gesendet. Die Emails enthielten einen Link zum Fragebogen sowie einen *opt-out* Link, um aus dem Verteiler gelöscht zu werden und keine weiteren Emails mehr zu erhalten. Der Fragebogen beinhaltet 23 Fragen auf 9 Seiten. Abgefragt wurden Informationen zum Teilnehmer/zur Teilnehmerin (Ausbildung, Arbeitsverhältnis, Erfahrung mit dermalen Füllern), verwendete Substanzgruppen, beobachtete Komplikationen, deren Management sowie die Verwendung von Bewertungssystemen. Als Fragearten wurden *Multiple Choice*-Fragen und *Best of Five*-Fragen verwendet. Um abweichende Antworten erfassen zu können, gab es die Option „Andere (bitte angeben)“ mit einem Textfeld. Über einen „Zurück“-Button war es den Teilnehmern/Teilnehmerinnen möglich Ihre Antworten zu bearbeiten. Nach der ersten und dritten Woche wurde jeweils ein Erinnerungs-Email gesendet. Die durchschnittliche Dauer, den Fragebogen zu beantworten betrug 5 Minuten. Da nicht jede Frage obligat zu beantworten war, wurden vollständige sowie unvollständige Antworten eingeschlossen. Die sich ändernde Teilnehmeranzahl, wird unter jedem Ergebnis mit „n“ ersichtlich gemacht.

2.1.1 Clavien-Dindo-Klassifikation

Zur Erfassung der Behandlungsstrategien von Komplikationen, wurde von uns die Clavien-Dindo-Klassifikation für chirurgische Komplikationen herangezogen und modifiziert. In Tabelle 6 sind die originalen Grade der Klassifikation dargestellt, in Tabelle 7 die von uns modifizierten.

Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit einer pharmakologischen, operativen, endoskopischen oder radiologischen Intervention. Erlaubtes therapeutisches Regime: Antiemetika, Antipyretika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie
Grad II	Bedarf an medikamentöser Behandlung mit nicht unter Grad I angeführten Medikamenten inkl. parenterale Ernährung und Bluttransfusionen
Grad III	Komplikationen mit chirurgischen, endoskopischen oder radiologischem Interventionsbedarf
Grad IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Intervention mit Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikationen (einschließlich ZNS-Komplikationen), die eine intensivmedizinische Behandlung verlangen
Grad IVa	Dysfunktion eines Organs (inkl. Dialyse)
Grad IVb	Dysfunktion multipler Organe
Grad V	Tod des Patienten

Tab. 6 Originale Clavien-Dindo-Klassifikation für chirurgische Komplikationen (44) (45)

Grad I	Jegliche Abweichung des postinterventionellen Verlaufes, ohne den Einsatz pharmakologischer Substanzen (z.B. spezielle Verbände...)
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Substanzen (z.B. Antibiotika, NSAR's...)
Grad III	Chirurgische Maßnahmen ohne Lokalanästhesie
Grad IV	Chirurgische Maßnahmen in Lokalanästhesie
Grad V	Chirurgische Maßnahmen in Vollnarkose

Tab. 7 Von uns modifizierte Clavien-Dindo-Klassifikation für Filler-basierte Komplikationen

2.1.2 Statistische Analyse

Die Rohdateien wurden mittels einer Excel-Datei aus der Domain www.surveymonkey.com exportiert. Die Auswertung, Analyse und grafische Darstellung der Umfrageergebnisse erfolgte mit Microsoft Excel (MS Excel 2010, Microsoft, Richmond, USA) und IBM SPSS Statistics Version 23. Um Gruppenvergleiche anzustellen und Zusammenhänge nachzuweisen bzw. auszuschließen, wurden der Chi-Quadrat-Test sowie der Exakte Test nach Fisher verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $p \leq 0,05$ angenommen. Für beide Tests erfolgte die Erstellung einer Kreuztabelle. Im Falle, dass $> 50\%$ der Zellen eine erwartete Häufigkeit von < 5 aufweisen, wurde der Chi-Quadrat-Wert nicht als aussagekräftig genug befunden, und der Fisher-Exakt-Wert herangezogen. Das Vorgehen sowie die Erstellung der Kreuztabelle wird bei den ersten Berechnungen zur Verständlichkeit angezeigt, bei Weiteren wird nur der p-Wert angegeben. Zur statistischen Vorgehensweise wurde mit dem Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Dokumentation Meduni Graz, Rücksprache gehalten.

2.1.3 Fragestellungen

Zusätzlich zur deskriptiven Darstellung der Ergebnisse haben wir folgende Gruppenvergleiche durchgeführt: Wir haben uns die Frage gestellt, ob ein Zusammenhang zwischen Arbeitsverhältnis und ausgewählter Substanzgruppe besteht. Weiters überprüfen wir, ob ein Zusammenhang zwischen ausgewählter Substanzgruppe und beobachteter Komplikationen darstellbar ist. Eine weitere Fragestellung besteht darin, ob ein Zusammenhang zwischen ausgewählter Substanzgruppe und dem Komplikationsmanagement besteht.

2.2 Komplikationsraten in der Literatur

Die Domain <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> wurde auf umfassende Arbeiten zu Komplikationsinzidenzen mit dermalen Füllsubstanzen durchsucht. Hierzu wurden als Hauptschlagworte „*dermal fillers*“ oder „*skin fillers*“ verwendet. Um Arbeiten zur Inzidenzlage zu finden wurden folgende Begriffe hinzugefügt: „*complication rate*“,

„*complication incidence*“, „*adverse reaction rate*“, „*adverse reaction incidence*“ und „*adverse reactions complications*“. Die Beschreibung des Suchvorganges lehnt sich an die PRISMA-Checklist (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) an (46). Der Suchalgorithmus und die Schlagwörter sind in der nachstehenden Tabelle beschrieben.

Suchbegriffe (<i>Dermal Fillers OR Skin Fillers</i>)	Ergebnisse
<i>...+complication+rate</i>	6
<i>...+complication+incidence</i>	5
<i>...+adverse+reaction+incidence</i>	11
<i>...+adverse+reaction+rate</i>	3
<i>...+adverse+reactions+complications</i>	42
Total:	67

Tab. 8 Suchalgorithmus Pubmed

Eingeschlossen wurden Arbeiten mit umfassenden Inzidenzangaben zu Komplikationen mit Hyaluronsäure-Fillern. Ausgeschlossen wurden Case Reports, Arbeiten, die nur vereinzelt Komplikationen behandeln und Ergebnisse, die andere Füllsubstanzen beschreiben.

Ausschlusskriterien	Einschlusskriterien
Nicht Hyaluronsäure-Filler	Umfassende Inzidenzangaben
Fehlende Inzidenzangaben	Hyaluronsäure-Filler
Abhandlung einzelner Komplikationen	
Case Reports	

Tab. 9 Ein- und Ausschlusskriterien

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse, Umfrage

Von 240 ausgesendeten Einladungen beantworteten 63 Ärzte/Ärztinnen die Umfrage, was einer Rücklaufquote von 26% entspricht. Auf das Einladungs-Email am 07.06.2017 reagierten 35 Ärzte/Ärztinnen ($55\% = 35/63$). Auf das erste Erinnerungs-Email am 13.06.2017 reagierten 15 ($24\% = 15/63$) und auf das zweite Erinnerungs-Email am 28.06.2017 reagierten 13 ($21\% = 13/63$). Am 05.07.2017 um 24:00 Uhr wurde die Umfrage geschlossen und eine Teilnahme war ab diesem Zeitpunkt nicht mehr möglich. Ab Tag 25 (30.06.2017) gingen keine Antworten mehr ein. In der folgenden Grafik ist der Zeitraum in Tagen auf der X-Achse aufgetragen und die Anzahl der Antworten auf der Y-Achse.

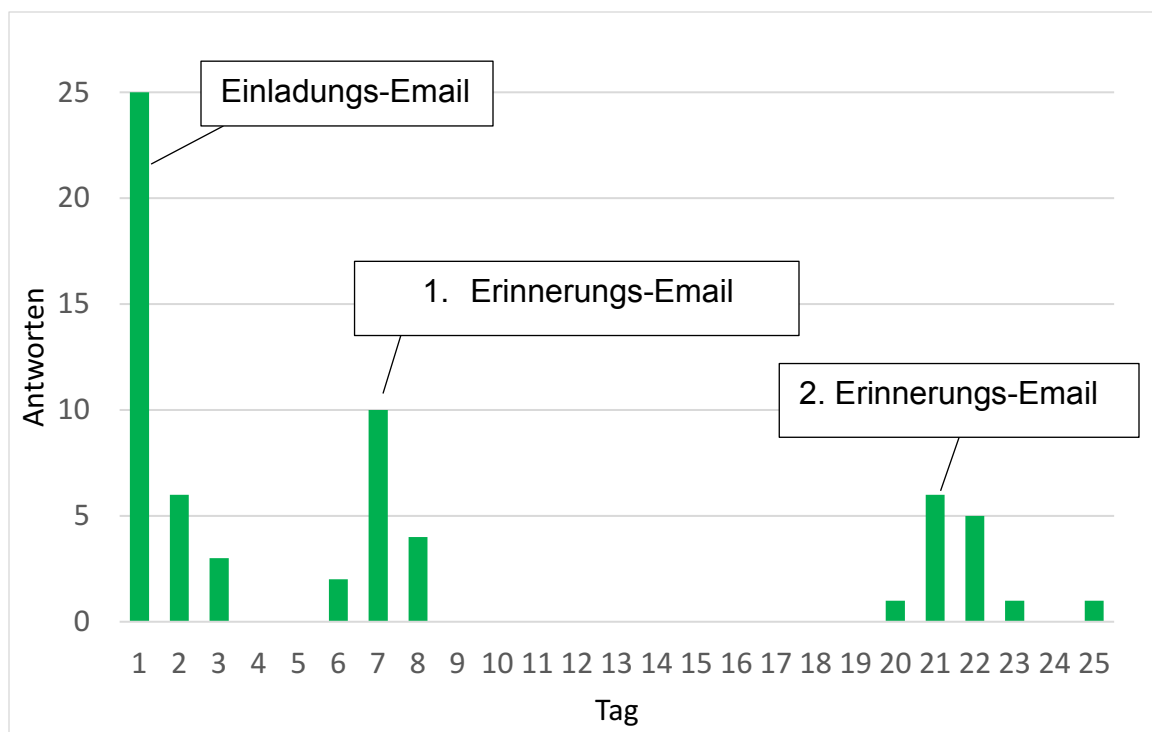


Abb. 12 Zeitlicher Ablauf der Antworten

Nicht jeder der 63 Teilnehmer/Teilnehmerinnen füllte die Umfrage komplett aus. Im nachstehenden Diagramm ist die sich ändernde Anzahl an Teilnehmern pro Frage dargestellt. Teilnehmer/Teilnehmerinnen sind auf der Y-Achse, die fortschreitende Fragennummer auf der X-Achse dargestellt:

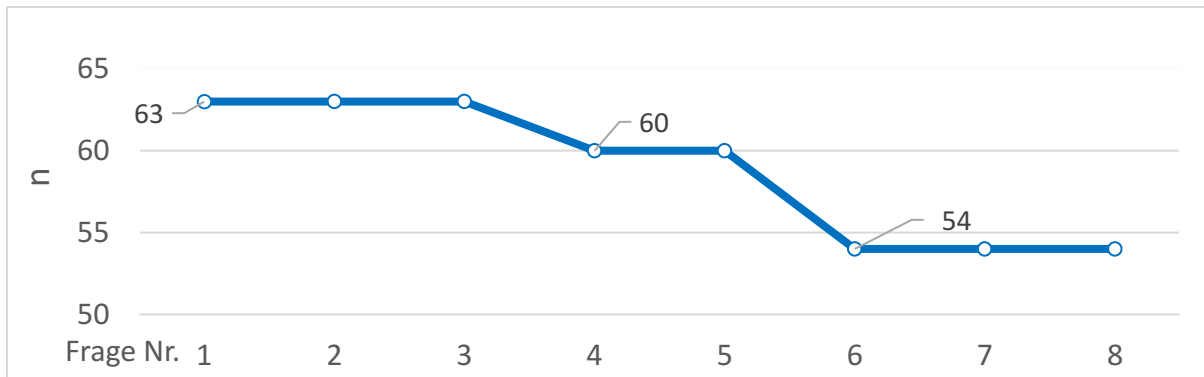


Abb. 13 Dropoutverlauf

Frage 1 beantworten 63 Ärzte/Ärztinnen (100%), Frage vier wurde von 60 Ärzten/Ärztinnen beantwortet und Frage sechs von 54 (86%). Die Dropoutrate ist dementsprechend 14%. Da sich die Anzahl der Teilnehmer/Teilnehmerinnen im Lauf der Umfrage verringert, und nicht jede Frage obligat zu beantworten war, ändert sich die Teilnehmeranzahl von Frage zu Frage, was als „n“ unter jedem Ergebnis ersichtlich gemacht wird. Obligat zu beantwortende Fragen sind mit einem Stern* markiert.

3.1.1 Fragen zu allgemeinen Daten

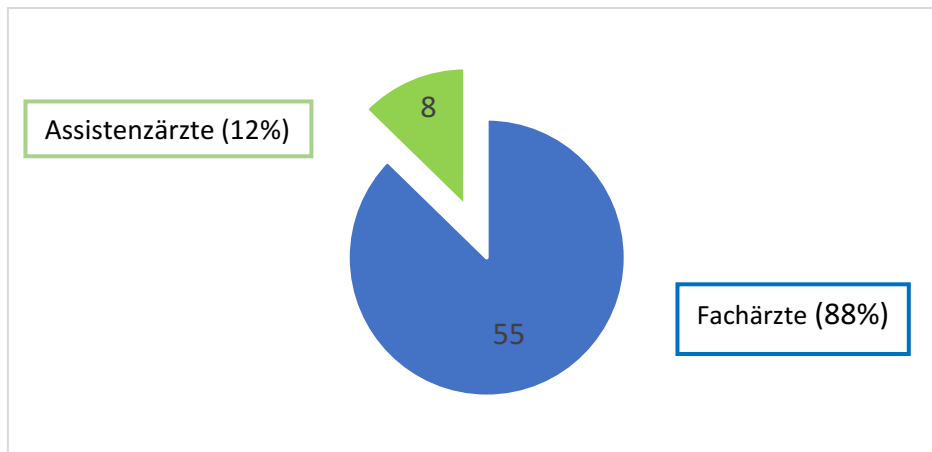


Abb. 14 Ergebnisse der Frage 1 (n=63): Aus/Weiterbildung *

Die Teilnehmer/Teilnehmerinnen teilen sich in 12% (8/63) Assistenzärzte und 88% (55/63) Fachärzte auf.

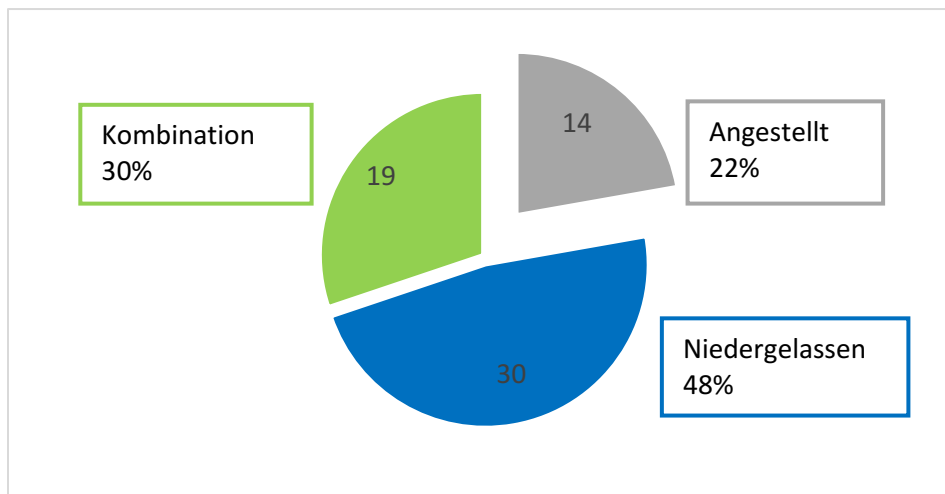


Abb. 15 Ergebnisse der Frage 2 (n=63): Arbeitsverhältnis *

Von den Befragten beantworteten 48% (30/63) die Frage nach ihrem Arbeitsverhältnis mit „Niedergelassen“, 22% (14/63) mit „Angestellt“ und 30% (19/63) mit „Kombination“.

Die kommende Frage wurde als Letzte im Fragebogen gestellt. Da es sich aber um allgemeine Angaben zum/zur Teilnehmenden handelt, wird sie bereits hier angeführt. Die Frage nach der Erfahrung mit dermalen Füllsubstanzen in Jahren beantworteten 17% (9/54) der Befragten mit „1-3 Jahre“. 15% (8/54) antworteten mit „3-6 Jahre“, 17% (9/54) mit „6-9 Jahren“, 7% (4/54) mit „9-12 Jahren“ und 44% (24/54) der Befragten beantworteten diese Frage mit „> 12 Jahren“.

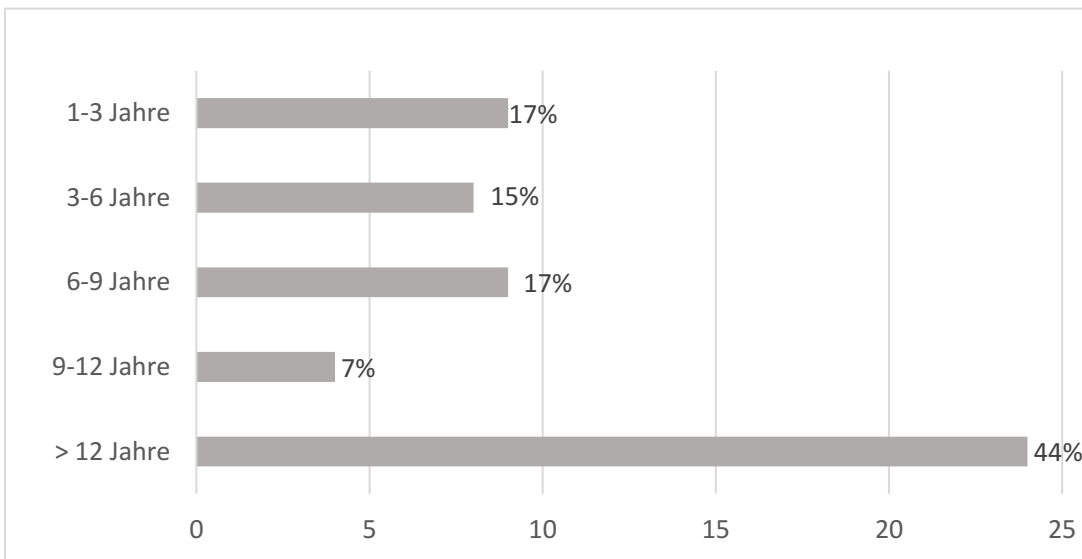


Abb. 16 Ergebnisse der Frage 9 (n=54): Wie lange verwenden Sie schon dermale Filler? *

3.1.2 Fragen zu verwendeten Füllsubstanzen

Bei Frage 3 ging es um alle Füllsubstanzen welche der Teilnehmer/die Teilnehmerin verwendet. Dementsprechend waren mehrere Antworten möglich.

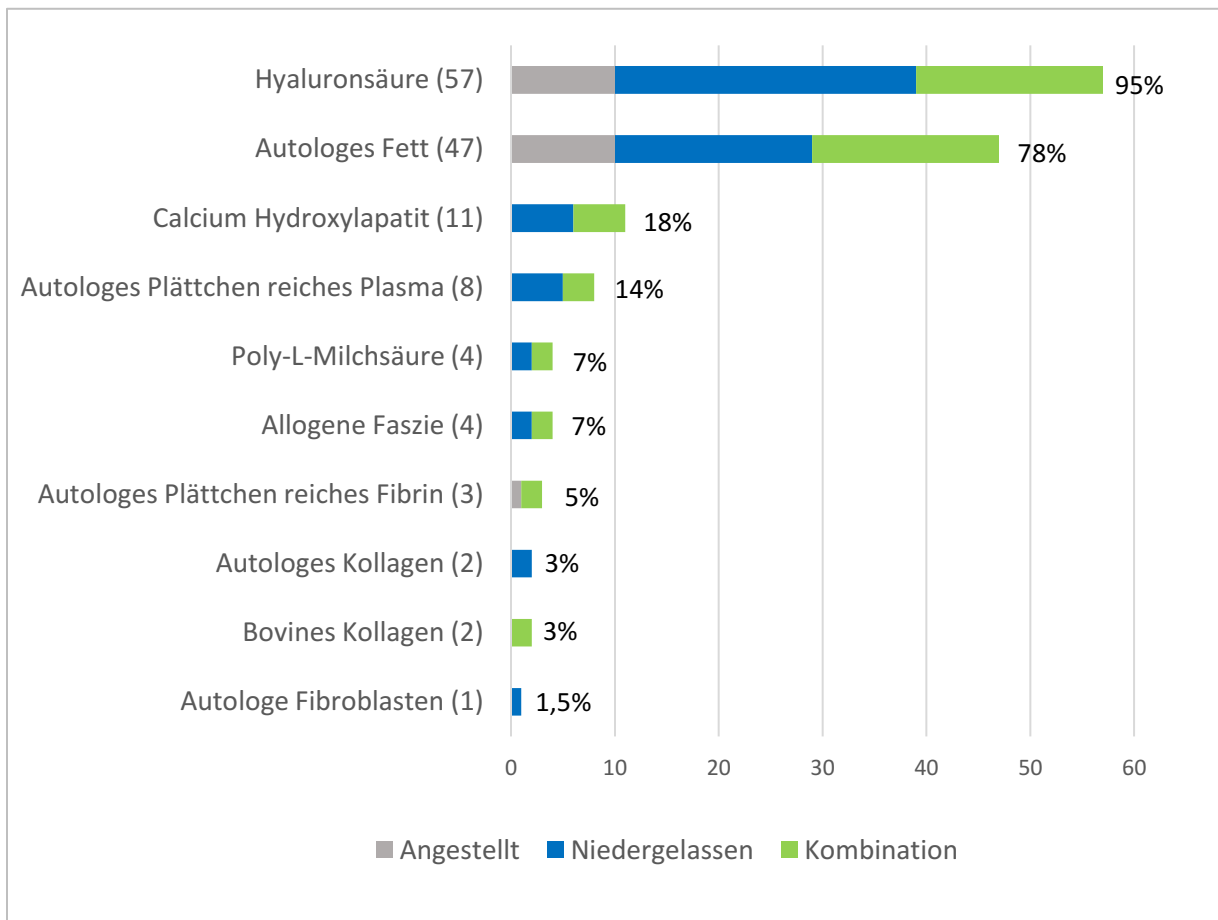


Abb. 17 Ergebnisse der Frage 3 (n=63): Welche dermalen Filler verwenden Sie? *

„Hyaluronsäure“ wurde von 95% (57/60) der Teilnehmer/Teilnehmerinnen ausgewählt, gefolgt von „Autologes Fett“ mit 78% (47/60), „Calcium Hydroxylapatit“ mit 18% (11/60), „Autologes Plättchen reiches Plasma“ mit 14% (8/60), „Poly-L-Milchsäure“ mit 7% (4/60), „Allogene Faszie“ mit 7% (4/60), „Autologes Plättchen reiches Fibrin“ mit 5% (3/60), „Autologes Kollagen“ mit 3% (2/60), „Bovines Kollagen“ mit 3% (2/60), und „Autologe Fibroblasten“ mit 1,5% (1/60). Permanente Füllsubstanzen wurden von keinem Teilnehmer/keiner Teilnehmerin ausgewählt.

Bei Frage 4 war die am häufigsten verwendete Füllsubstanz anzugeben. Aus allen auswählbaren Füllern wurden nur die beiden Füllsubstanzen „Hyaluronsäure“ und „Autologes Fett“ ausgewählt. 83% (50/60) der Teilnehmer/Teilnehmerinnen arbeiten am häufigsten mit Hyaluronsäure, 17% (10/60) am häufigsten mit autologem Fett.

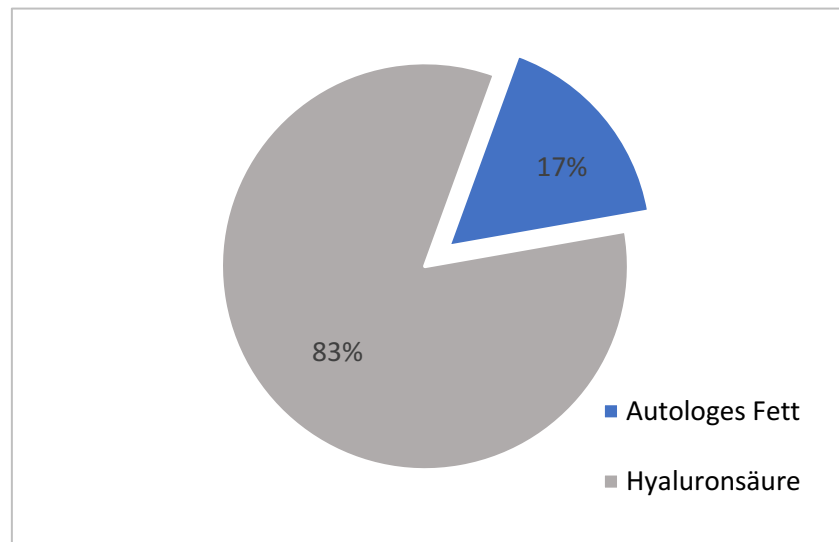


Abb. 18 Ergebnisse der Frage 4 (n=60): Welchen dermalen Filler verwenden Sie am häufigsten? *

3.1.3 Fragen zu Komplikationen und Management

Bei Frage 5.1 hatten die Teilnehmer/Teilnehmerinnen bei jeder zur Auswahl stehenden Frühkomplikation die Häufigkeit des Auftretens mit „Sehr häufig >15%“, „Häufig <15%“, „Gelegentlich <5%“, „Selten <1%“ und „Sehr selten >0,1%“ anzugeben. Nicht angekreuzte Komplikationen wurden als „nicht beobachtet“ gewertet. Die Daten der Grafik sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Ergebnisse sind im Diagramm nach den „nicht beobachtet“ Werten aufsteigend angeordnet.

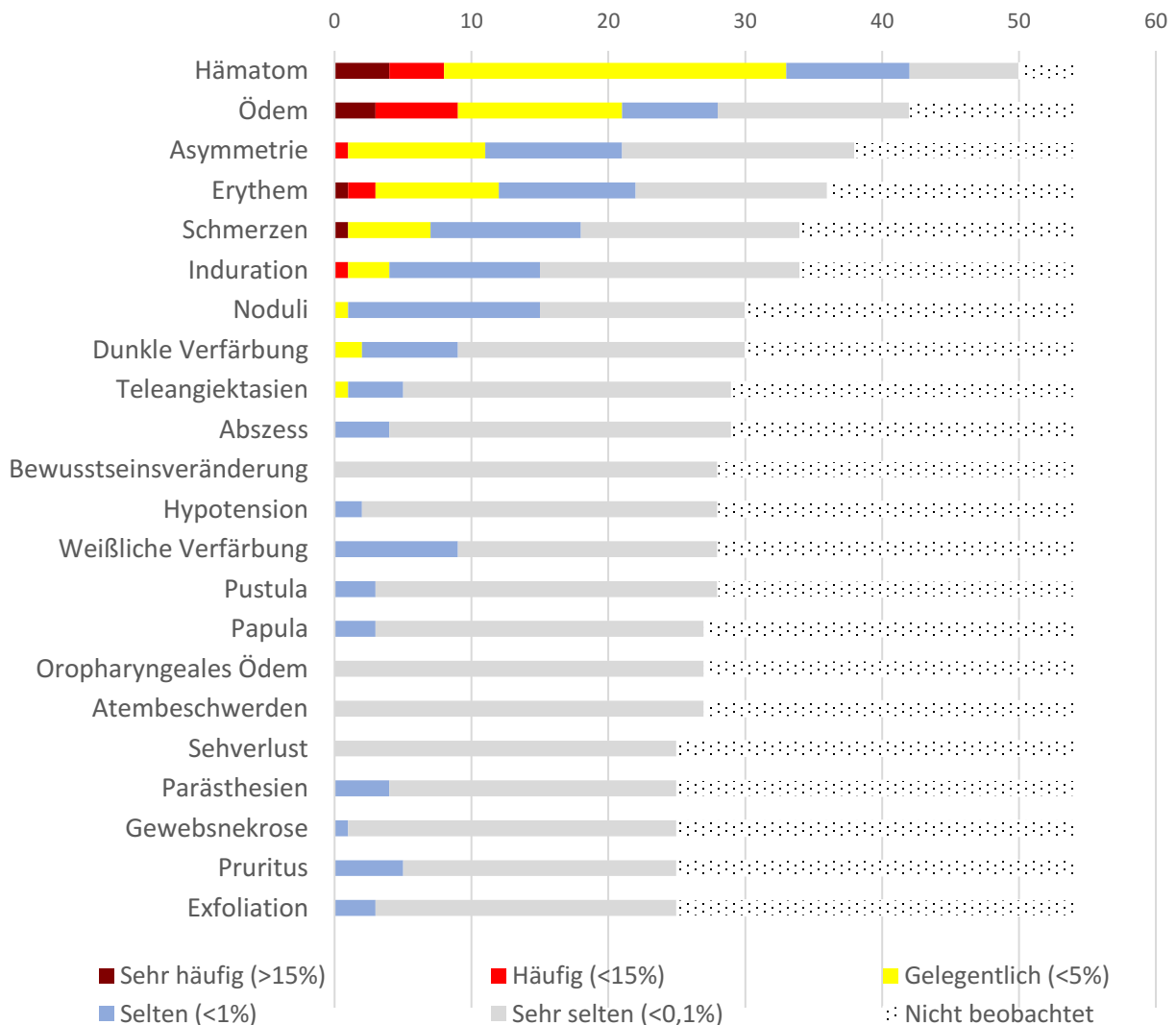


Abb. 19 Ergebnisse der Frage 5.1 (n=54): Bei dem von Ihnen am häufigsten verwendeten dermalen Filler: Welche Frühkomplikationen haben Sie beobachten können? (Kreuzen Sie nur tatsächlich beobachtete Komplikationen an)

Die ausgewählten Häufigkeiten wurden in der Analyse als „beobachtet“ zusammengefasst und mit Zahlen codiert (in eckigen Klammern [1-5]) um den jeweiligen Median der Häufigkeit darstellen zu können.

Komplikation	Sehr Selten [1] <0,1%	Selten [2] <1%	Gelegentlich [3] <5%	Häufig [4] <15%	Sehr häufig [5] >15%	Nicht beobachtet	Median Beobachtete
Hämatom	8	9	25	4	4	4	[3]
Ödem	14	7	12	6	3	12	[2,5]
Asymmetrie	17	10	10	1	0	16	[2]
Erythem	14	10	9	2	1	18	[2]
Schmerzen	16	11	6	0	1	20	[2]
Induration	19	11	3	1	0	20	[1]
Noduli	15	14	1	0	0	24	[1,5]
Dunkle Verfärbung	21	7	2	0	0	24	[1]
Teleangiektasien	24	4	1	0	0	25	[1]
Abszess	25	4	0	0	0	25	[1]
Bewusstseinsveränderung	28	0	0	0	0	26	[1]
Hypotension	26	2	0	0	0	26	[1]
Weißliche Verfärbung	19	9	0	0	0	26	[1]
Pustula	25	3	0	0	0	26	[1]
Papula	24	3	0	0	0	27	[1]
Oropharyngeales Ödem	27	0	0	0	0	27	[1]
Atembeschwerden	27	0	0	0	0	27	[1]
Sehverlust	25	0	0	0	0	29	[1]
Parästhesien	21	4	0	0	0	29	[1]
Gewebsnekrose	24	1	0	0	0	29	[1]
Pruritus	20	5	0	0	0	29	[1]
Exfoliation	22	3	0	0	0	29	[1]

Tab. 10 Antworten zu auswählbaren Frühkomplikationen der Frage 5.1

Bei Frage 5.2 hatten die Teilnehmer/Teilnehmerinnen die Häufigkeit der beobachteten Spät komplikationen mit „Sehr selten <0,1%“, „Selten <1%“, „Gelegentlich <5%“, „Häufig <15%“ und „Sehr häufig >15%“ anzugeben. „Häufig <15%“ und „Sehr häufig >15%“ wurden nicht ausgewählt und übersichtshalber weggelassen. Die Daten für die nachfolgende Grafik sind auf der nächsten Seite in Tabellenform.

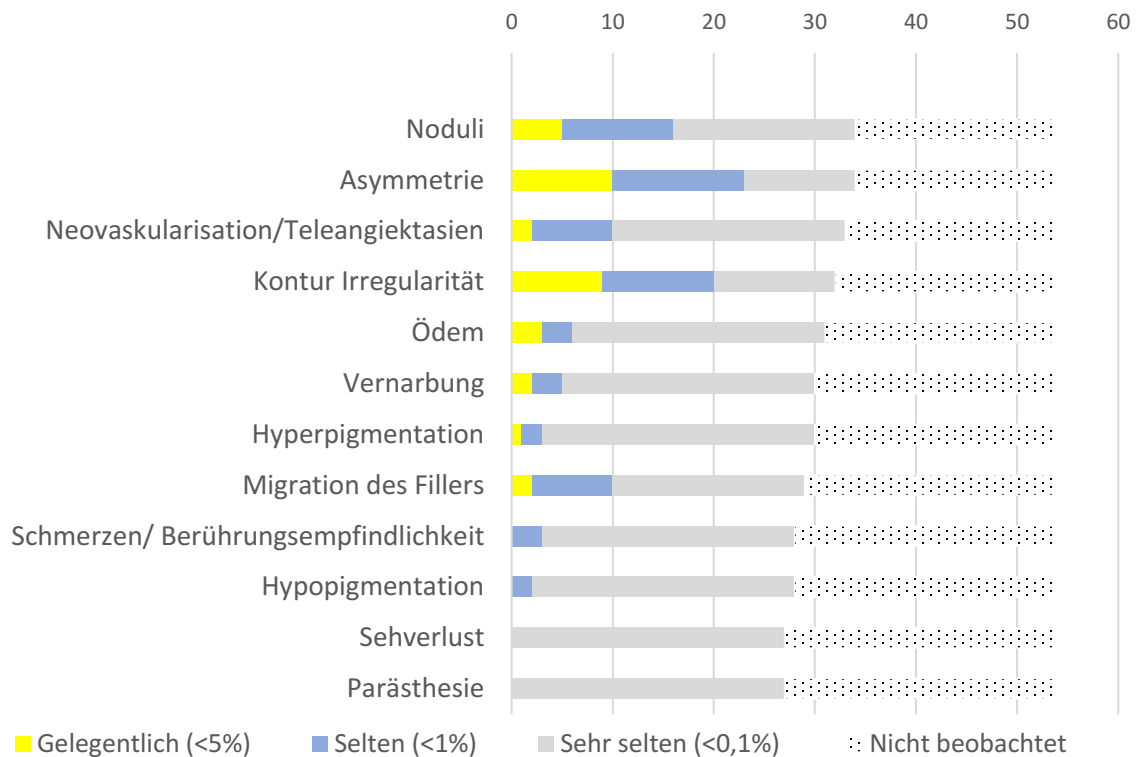


Abb. 20 Ergebnisse der Frage 5.2 (n=54): Bei dem von Ihnen am häufigsten verwendeten dermalen Filler: Welche Spät komplikationen haben Sie beobachten können? (Kreuzen Sie nur tatsächlich beobachtete Komplikationen an)

Die Optionen „Sehr Häufig > 15%“ und „Häufig < 15%“ wurden nicht ausgewählt und in der Tabelle übersichtshalber weggelassen:

Komplikation	Sehr selten[1] (<0,1%)	Selten[2] (<1%)	Gelegentlich[3] (<5%)	Nicht beobachtet	Median beobachtete
Noduli	18	11	5	20	[1]
Asymmetrie	11	13	10	20	[2]
Neovaskularisation/ Teleangiektasien	23	8	2	21	[1]
Kontur Irregularität	12	11	9	22	[2]
Ödem	25	3	3	23	[1]
Vernarbung	25	3	2	24	[1]
Hyperpigmentation	27	2	1	24	[1]
Migration des Fillers	19	8	2	25	[1]
Schmerzen/ Berührungsempfindlichkeit	25	3	0	26	[1]
Hypopigmentation	26	2	0	26	[1]
Sehverlust	27	0	0	27	[1]
Parästhesie	27	0	0	27	[1]
Gewebsnekrose	27	0	0	27	[1]
Erythem	26	1	0	27	[1]

Tab. 11 Antworten zu auswählbaren Spätkomplikationen der Frage 5.2

Frage 6 nach der am häufigsten beobachteten Komplikationen beantworteten 57% (31/54) mit „Hämatom“ gefolgt von „Ödem“ mit 13% (7/54), „Erythem“ mit 7% (4/54), „Induration“ mit 7% (4/54), „Asymmetrie“ mit 6% (6/54), „Schmerzen“ mit 4% (2/54), „Dunkle Verfärbung“, „Noduli“ und „Andere“ jeweils mit 2% (1/54). Bei der Antwortoption „Andere“ war ein Textfeld auszufüllen, welches von einem Teilnehmer/einer Teilnehmerin wie folgt beantwortet wurde: „Hämatom und Ödem sind keine Komplikationen, sondern normale Reaktionen auf die Einspritzung“.

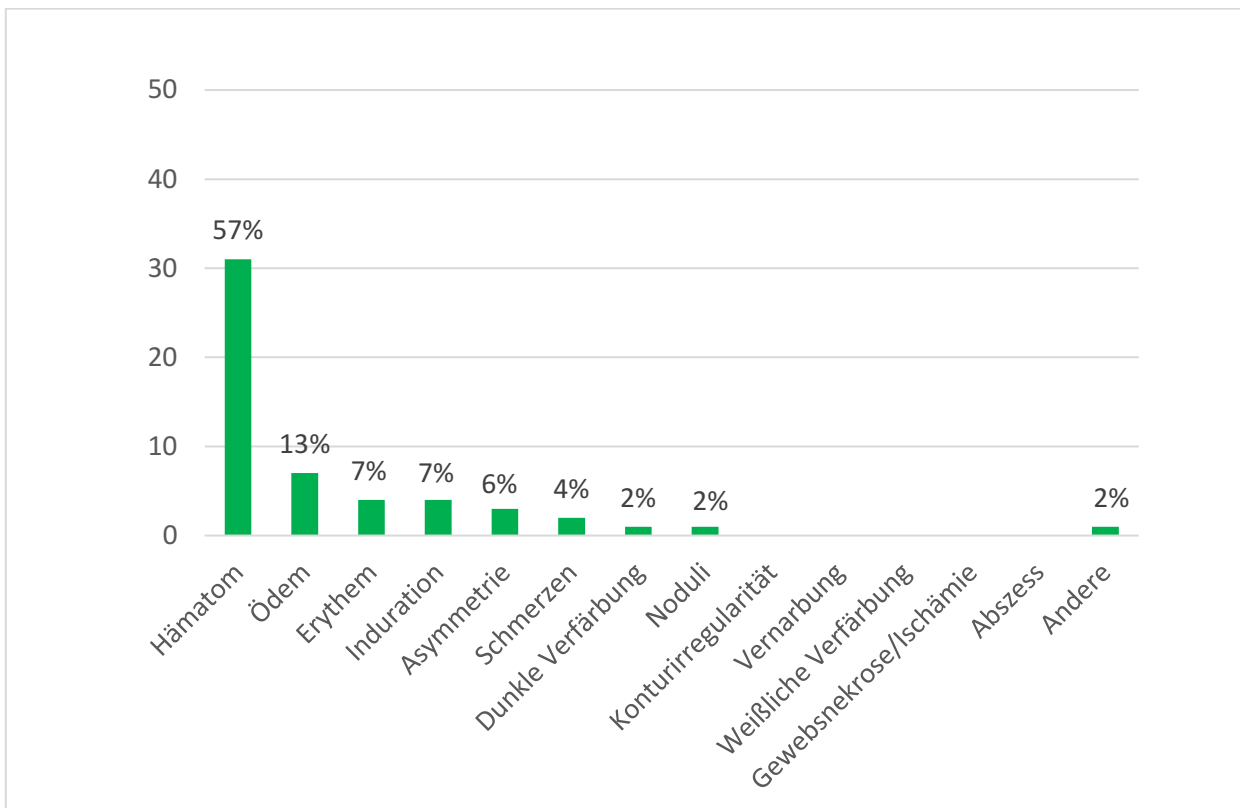


Abb. 21 Ergebnisse der Frage 6 (n=54): Was war die häufigste Komplikation, die Sie bei der Gabe dermalen Filler beobachtet haben *

In Frage 6.1 wird auf die ausgewählte Komplikation in Frage 6 Bezug genommen. Von den Befragten gaben 76% (32/54) an, ihre am häufigsten beobachtete Komplikation mit Grad I der modifizierten Clavien-Dindo-Klassifikation zu behandeln, gefolgt von Grad II mit 17% (7/54), Grad III mit 2% (1/54) und Grad IV mit 5% (2/54). Grad V wurde nicht ausgewählt.

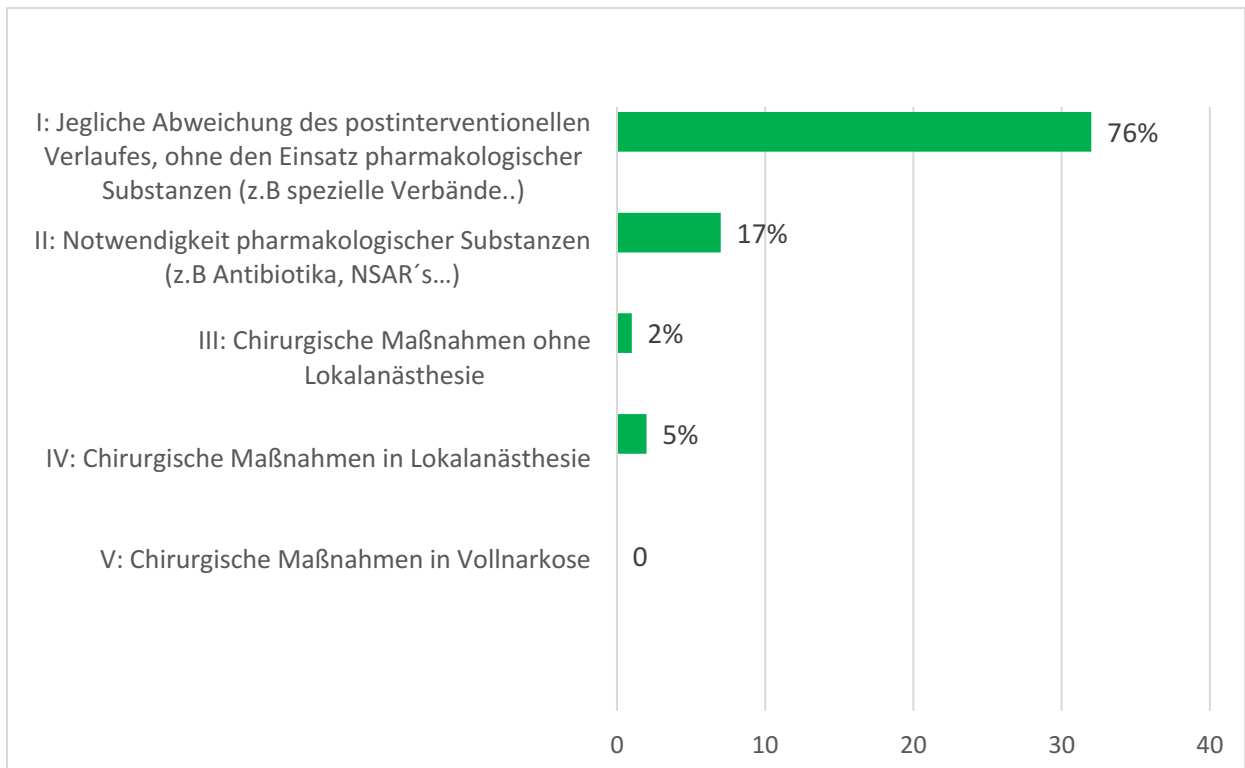


Abb. 22 Ergebnisse der Frage 6.1 (n=42): Wie haben Sie diese (häufigste Komplikation) behandelt?

Die Frage 7 nach der schwerwiegendsten Komplikation beantworteten 39% (21/54) der Teilnehmer/Teilnehmerinnen mit „Hämatom“, 11% (6/54) mit „Ödem“, 9% (5/54) mit „Noduli“, 7% (4/54) mit „Abszess“, jeweils 6%(3/54) mit „Weißliche Verfärbung“ und „Gewebsnekrose/Ischämie“, von jeweils 4% (2/54) wurden „Ödem“, „Erythem“, „Schmerzen“, „Asymmetrie“, „Konturirregularität“ und „Vernarbung“ beantwortet.

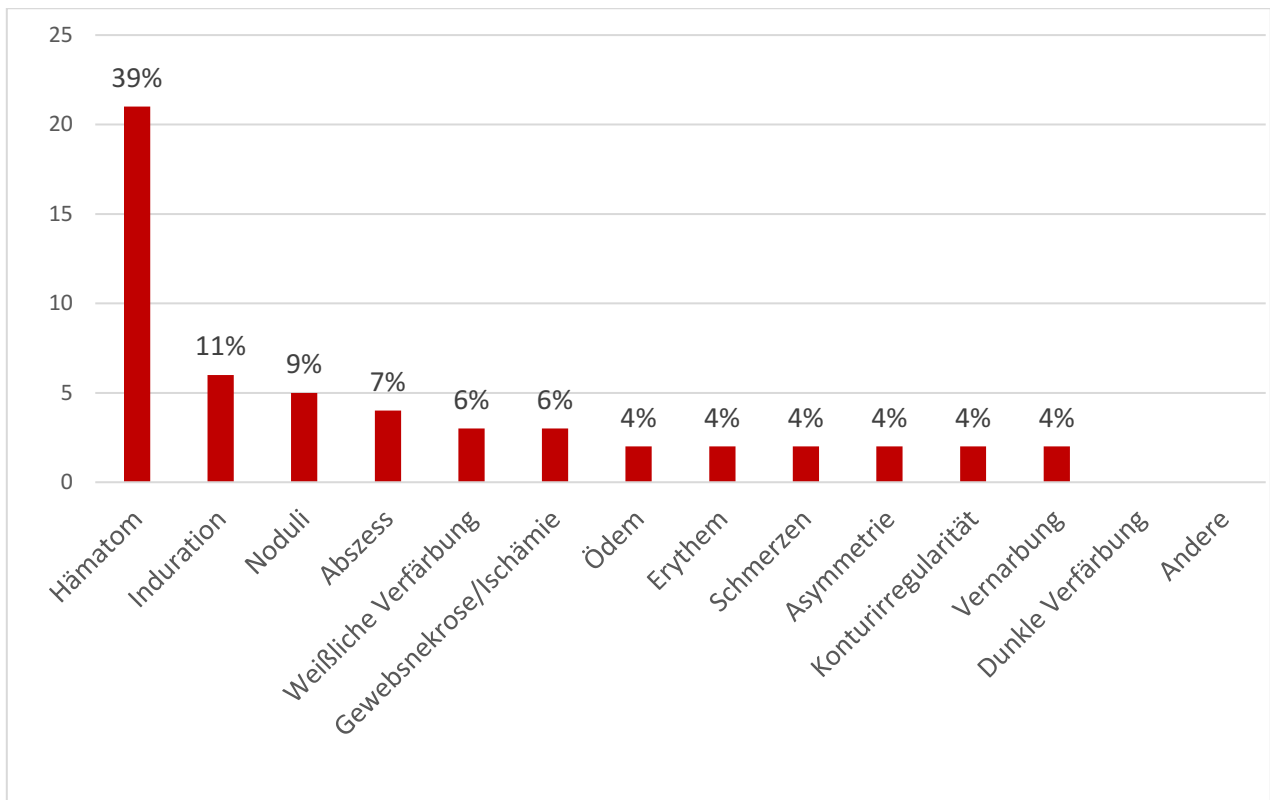


Abb. 23 Ergebnisse der Frage 7 (n=54): Was war die schwerwiegendste Komplikation die Sie bei der Gabe dermalen Filler beobachtet haben? *

In der Frage 7.1 wird auf die Frage 7, nach der schwerwiegendsten Komplikation, Bezug genommen. 49% (22/45) der Teilnehmer/Teilnehmerinnen gaben an, ihre schwerwiegendste Komplikation mit Grad I der modifizierten Clavien-Dindo-Klassifikation zu behandeln. Grad II wurde von 24% (11/45) der Teilnehmer ausgewählt, Grad III von 9% (4/45), Grad IV von 13% (6/45) und Grad V von 4% (2/45).

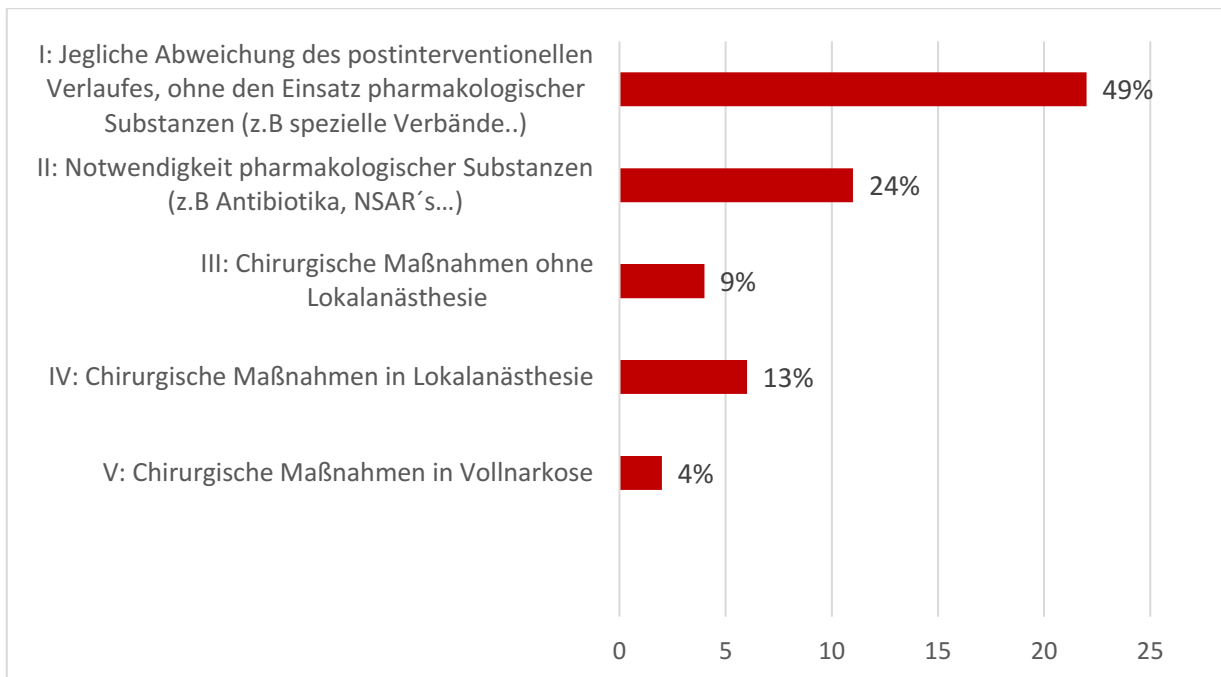


Abb. 24 Ergebnisse der Frage 7.1 (n=45): Wie haben Sie diese (schwerwiegendste Komplikation) behandelt

3.1.4 Frage zu Bewertungssystemen

Bei Frage 8 wurde die Verwendung von Bewertungssystemen im klinischen Alltag abgefragt. Von den Befragten gaben 77% (42/54) an „kein Bewertungssystem“ zu verwenden, 15% (8/54) antworteten mit „Merz Aesthetics Scale“ und jeweils 2% (1/54) mit „Face Q“ und „Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale“. Die Option „Andere“ wurde von 4% (2/54) ausgewählt und das erscheinende Textfeld wie folgt ausgefüllt: „3D Vermessung“ und „Persönliches ISO 9002 Schema“.

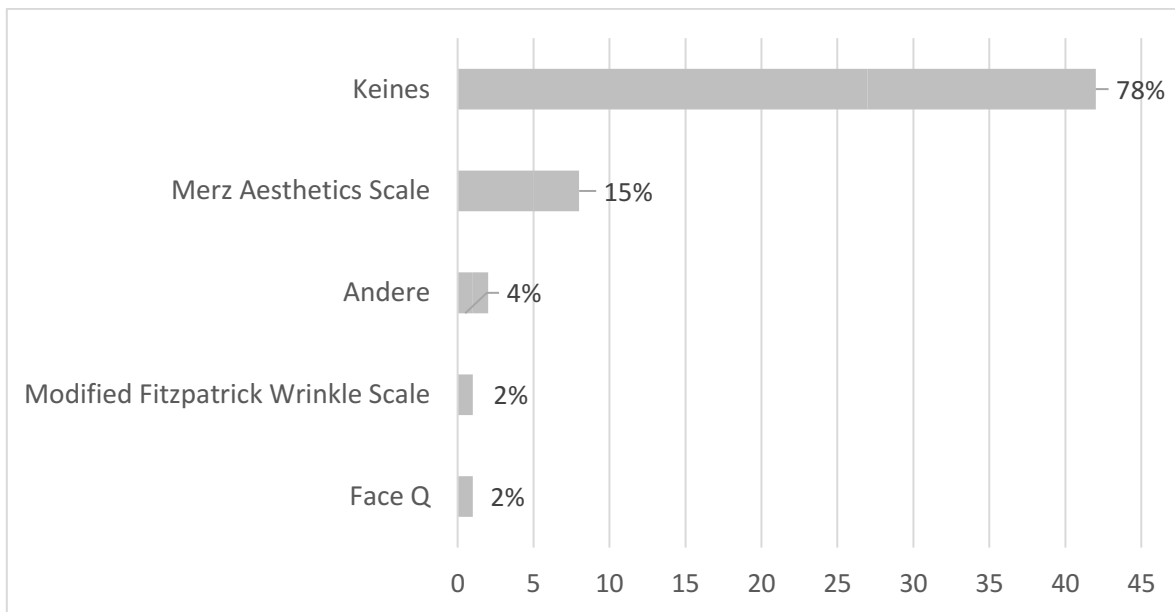


Abb. 25 Ergebnisse der Frage 8 (n=54): Welches der folgenden Bewertungssysteme verwenden Sie? *

3.1.5 Fragestellungen, Gruppenvergleiche

In Frage 4, „Welchen dermalen Filler verwenden Sie am häufigsten“, wurden nur 2 verschiedene Füllsubstanzen ausgewählt: „Hyaluronsäure“ und „Autologes Fett“. Das kommende Kapitel teilt die gegebenen Antworten der beiden Gruppen auf bereits dargestellte Ergebnisse auf, um etwaige Unterschiede im Antwortverhalten zwischen der Gruppe die am häufigsten Hyaluronsäure appliziert und der Gruppe die autologes Fett am häufigsten verwendet, darstellen zu können.

3.1.5.1 Besteht ein Zusammenhang zwischen Arbeitsverhältnis und verwendeter Substanzgruppe?

Teilt man die gegebenen Antworten von den Teilnehmern/Teilnehmerinnen die Hyaluronsäure und autologes Fett am häufigsten verwenden auf deren Arbeitsverhältnis auf, ist folgende Grafik darstellbar:

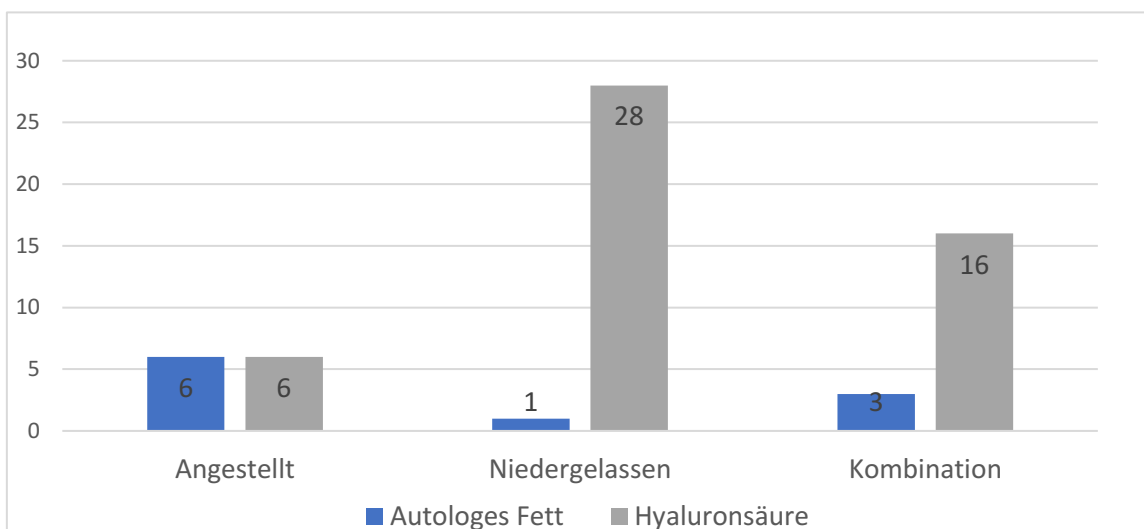


Abb. 26 Hyaluronsäure- und Autologes Fett- Applizierende auf das Arbeitsverhältnis aufgeteilt

50% (6/12) der Angestellten (n=12) arbeiten am häufigsten mit Hyaluronsäure, die anderen 50% am häufigsten mit autologem Fett. Im niedergelassenen Bereich (n=29) arbeiten 97% (28/29) der Ärzte/Ärztinnen am häufigsten mit Hyaluronsäure und

3%(1/29) am häufigsten mit autologem Fett. Von den in Kombination arbeitenden (n=19), gaben 16% (3/19) an am häufigsten autologes Fett zu verwenden und 8% (16/19) Hyaluronsäure. Diese Zahlen legen einen Zusammenhang zwischen Arbeitsverhältnis und Substanzgruppe nahe. Dieser wird wie folgt anhand einer Kreuztabelle überprüft. Die Nullhypothese lautet, dass kein Zusammenhang zwischen Anstellungsart und verwendeter Substanzgruppe bestehe. Diese Aussage wird wie folgt mittels Kreuztabelle überprüft:

			Substanzgruppe		Gesamt
			Hyaluronsäure	Autologes Fett	
Arbeitsverhältnis	Angestellt	Anzahl	6	6	12
		Erwartete Anzahl	10,0	2,0	12,0
	Niedergelassen	Anzahl	28	1	29
		Erwartete Anzahl	24,2	4,8	29,0
	Kombination	Anzahl	16	3	19
		Erwartete Anzahl	15,8	3,2	19,0
Gesamt		Anzahl	50	10	60

	Wert	<i>Degree of freedom</i>	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat	13,259	2	,001	,001
Exakter Test nach Fisher				,002
Anzahl der gültigen Fälle	60			

Tab. 12 Kreuztabelle. Arbeitsverhältnis/Substanzgruppe

Bei einem *Degree of freedom* von 2 und einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ hat der Chi-Quadrat-Wert größer als 5,991 zu sein. Da in 3 Zellen (50%) die erwartete Anzahl einen Wert < 5 aufweist, ist der Chi-Quadrat Wert nicht aussagekräftig genug, und es ist der Fisher-Exakt-Wert heranzuziehen, welcher, um die Nullhypothese mit $p = 0,05$

verwerfen zu können, kleiner als 0,05 zu sein hat. Folglich besteht mit einem $p=0,002$ ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Arbeitsverhältnis und gewählter Substanzgruppe, welcher die Aussage untermauert, dass niedergelassene Ärzte/Ärztinnen, vermehrt Hyaluronsäure verwenden. Ihre angestellten Kollegen applizieren vermehrt autologes Fett.

3.1.5.2 Besteht ein Zusammenhang zwischen Früh- und Spätkomplikationen und verwendeter Substanzgruppe?

In den folgenden Tabellen werden die bei Frage 5 ($n=54$) angegebenen Häufigkeiten der Früh- und Spätkomplikationen in von Hyaluronsäure applizierende und autologes Fett applizierende Teilnehmer/Teilnehmerinnen aufgeteilt. Dabei werden alle Häufigkeitsangaben als beobachtet zusammengefasst und den nicht beobachteten in einer Kreuztabelle gegenübergestellt. Jede Komplikation wird auf einen substanzspezifischen Zusammenhang überprüft. Der p-Wert beschreibt den Zusammenhang zwischen Komplikation und Substanzgruppe. Die Kreuztabelle wurde für jede Komplikation nach folgendem Schema aufgestellt:

z.B Hämatom*	Beobachtet	Nicht beobachtet	p-Wert
Hyaluronsäure	44	2	0,1
Autologes Fett	6	2	

Tab. 13 Kreuztabelle Substanzgruppe/Komplikation

Mit einem nicht signifikanten Fisher-Exakt-Wert von 0,1 ist beispielsweise beim Hämatom als Frühkomplikation kein signifikanter Zusammenhang darstellbar.

Komplikation:	Autologes Fett n=8	Hyaluronsäure n=46	Beobachtet Total	p-Wert
Hämatom	6 (6/8=75%)	44 (44/46=96%)	50	0,1
Ödem	6 (75%)	36 (78%)	42	1
Asymmetrie	6 (75%)	32 (70%)	38	1
Erythem	7 (87%)	29 (63%)	36	0,245
Schmerzen	4 (50%)	30 (65%)	34	0,45
Induration	5 (62%)	29 (63%)	34	1
Noduli	6 (75%)	24 (52%)	30	0,277
Dunkle Verfärbung	6 (75%)	24 (52%)	30	0,277
Teleangiektasien	5 (62%)	24 (52%)	29	0,711
Abszess	6 (75%)	23 (50%)	29	0,262
Bewusstseinsveränderung	5 (62%)	23 (50%)	28	0,706
Hypotension	5 (62%)	23 (50%)	28	0,706
Weißliche Verfärbung	5 (62%)	23 (50%)	28	0,706
Pustula	5 (62%)	23 (50%)	28	0,706
Papula	5 (62%)	23 (50%)	28	0,706
Oropharyngeales Ödem	5 (62%)	22 (48%)	27	0,704
Atembeschwerden	5 (62%)	22 (48%)	27	0,704
Sehverlust	4 (50%)	21 (46%)	25	1
Parästhesien	4 (50%)	21 (46%)	25	1
Gewebsnekrose	4 (50%)	21 (46%)	25	1
Pruritus	3 (37%)	22 (48%)	25	0,711
Exfoliation	3 (37%)	22 (48%)	25	0,711

Tab. 14 Frühkomplikationen auf Hyaluronsäure und autologes Fett aufgeteilt mit dem dazugehörigen p-Wert für Zusammenhänge. (n=54)

Komplikation:	Autologes Fett n=8	Hyaluronsäure n=46	Beobachtet Total	p-Wert
Noduli	6 (6/8=75%)	28 (28/46=60%)	34	0,695
Asymmetrie	6 (75%)	28 (60%)	34	0,695
Neovaskularisation/Teleangiectasien	7 (87%)	26 (56%)	33	0,131
Kontur Irregularität	6 (75%)	26 (56%)	32	0,449
Ödem	5 (62%)	26 (56%)	31	1
Vernarbung	6 (75%)	24 (52%)	30	0,277
Hyperpigmentation	6 (75%)	24 (52%)	30	0,277
Migration des Füllers	6 (75%)	23 (50%)	29	0,262
Schmerzen/ Berührungsempfindlichkeit	5 (62%)	24 (52%)	29	0,711
Hypopigmentation	5 (62%)	23 (50%)	28	0,706
Sehverlust	5 (62%)	22 (47%)	27	0,704
Parästhesie	5 (62%)	22 (47%)	27	0,704
Gewebsnekrose	5 (62%)	22 (47%)	27	0,704
Erythem	5 (62%)	22 (47%)	27	0,704

Tab. 15 Beobachtete Spät komplikationen auf Hyaluronsäure und autologes Fett- applizierende Ärzte/Ärztinnen aufgeteilt mit dem dazugehörigen p-Wert für Zusammenhänge. (n=54)

Keine der in Frage 5 ausgewählten Früh- und Spät komplikationen weist einen signifikanten p-Wert auf. Dementsprechend ist bei keiner Früh- bzw. Spät komplikation ein substanzspezifischer Zusammenhang darstellbar.

3.1.5.3 Besteht ein Zusammenhang zwischen der am häufigsten auftretenden Komplikation und der Substanzgruppe?

In der folgenden Tabelle werden die bei Frage 6 („Was war die häufigste Komplikation, die Sie bei der Gabe dermalen Filler beobachtet haben?“) gegebenen Antworten gegenübergestellt und auf substanzspezifische Zusammenhänge überprüft.

Komplikationen	Autologes Fett n=8 (100%)	Hyaluronsäure n=46 (100%)	Total Beobachtet	p.wert
Hämatom	1 (1/8=12,5%)	30 (30/46=65,2%)	31	0,008*
Ödem	1 (12,5%)	6 (13%)	7	1
Erythem	3 (37,5%)	1 (2,1%)	4	0,008*
Schmerzen	1 (12,5%)	1 (2,1%)	2	0,277
Induration	1 (12,5%)	3 (6,5%)	4	0,484
Noduli	0	1 (2,1%)	1	1
Dunkle Verfärbung	0	1 (2,1%)	1	1
Asymmetrie	1 (12,5%)	2 (4,2%)	3	0,388
Andere		1 (2,1%)		

Tab. 16 Ausgewählte Komplikationen auf Hyaluronsäure und autologes Fett aufgeteilt, mit dem dazugehörigen p-Wert für Zusammenhänge. (n=54)

Für das Hämatom und Erythem ist jeweils der signifikante p-Wert von 0,008 errechnet worden. In der nachstehenden Grafik sind die beiden Komplikationen auf Hyaluronsäure bzw. autologes Fett aufgeteilt dargestellt.

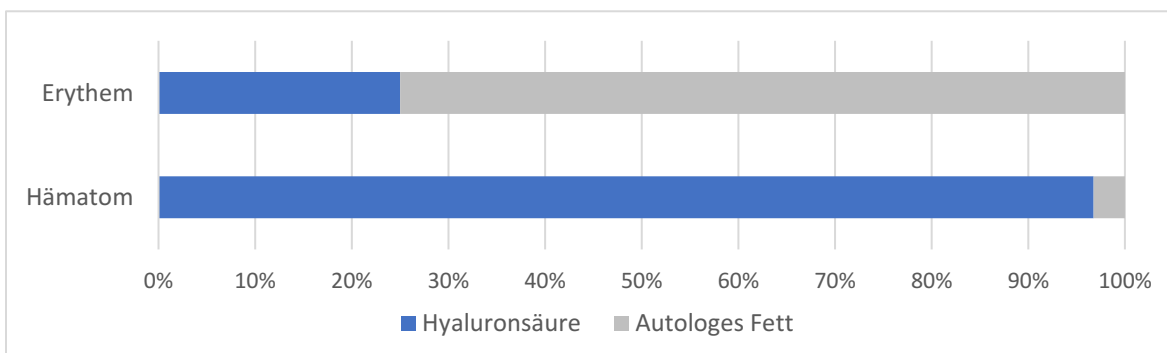


Abb. 27 Erythem und Hämatom auf Hyaluronsäure und autologes Fett aufgeteilt

Es besteht ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit $p=0,008$ zwischen Substanzgruppe und der am häufigsten auftretenden Komplikation, das Hämatom und Erythem betreffend. Hyaluronsäure neigt vermehrt zur Hämatombildung, autologes Fett vermehrt zur Erythem Bildung.

3.1.5.4 Besteht ein Zusammenhang zwischen Komplikationsbehandlung und Substanzgruppe?

In Frage 7.1 „Wie haben Sie diese behandelt?“ wurde mithilfe der modifizierten Clavien-Dindo-Klassifikation nach Behandlungsstrategien für die schwerwiegendste Komplikation gefragt. Folgend wird untersucht ob es einen Unterschied im therapeutischen Vorgehen zwischen Hyaluronsäure und autologem Fett gibt. Dazu wurden die modifizierten Clavien-Dindo-Grade I&II als „nicht chirurgische Maßnahmen“ zusammengefasst und Grade III, IV und V als „chirurgische Maßnahmen“. 25% (2/8) der „Autologes Fett“- Gruppe gaben an, die schwerwiegendste Komplikation mit chirurgischen Maßnahmen zu therapieren. Bei der „Hyaluronsäure“-Gruppe sind es 27% (10/37), welche die schwerwiegendste Komplikation chirurgisch behandeln. Mit einem Fisher-Exakt-Wert von 1,00 ($>0,05$) lässt sich kein Zusammenhang zwischen Substanzgruppe und Management der schwerwiegendsten Komplikation darstellen.

3.2 Ergebnisse, Literatur

Die folgende Grafik beschreibt den Suchalgorithmus der Literaturrecherche mit Ergebnissen und applizierten Ausschlusskriterien. Sie lehnt sich an internationale Guidelines an (46). Wie in der Grafik ersichtlich, waren nach Anwendung aller Ausschlusskriterien keine Ergebnisse darstellbar.

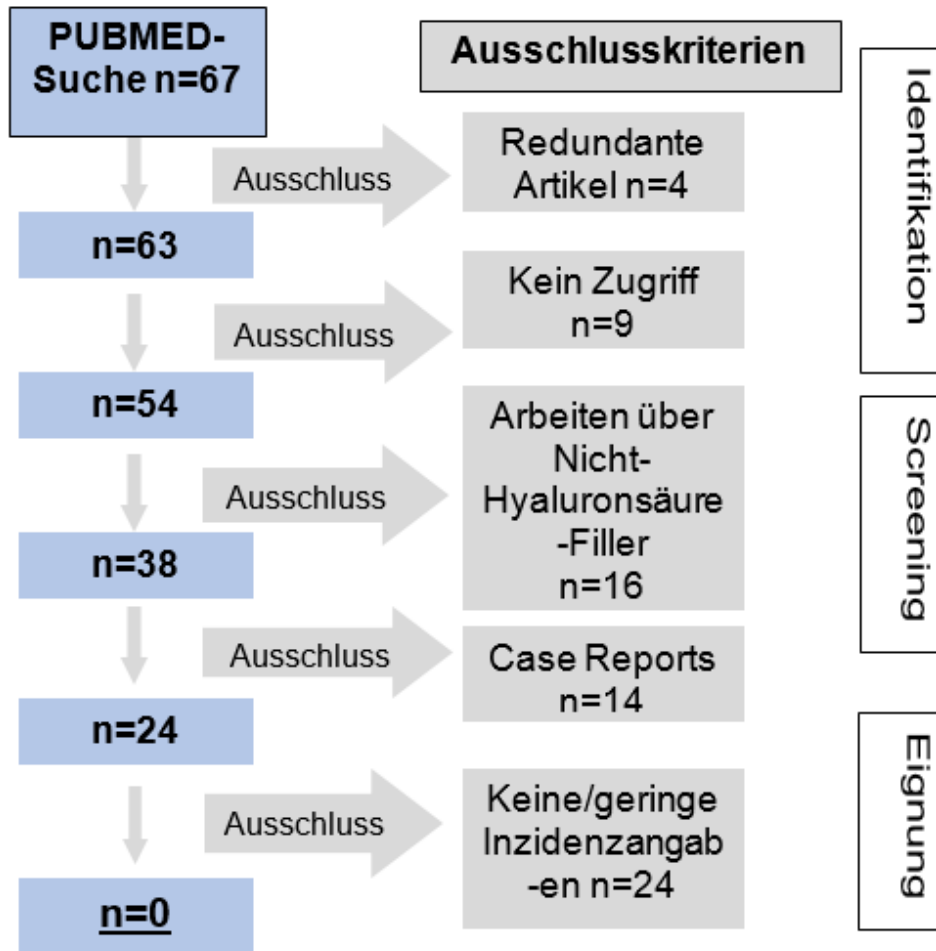


Abb. 28 Flowchart der Literaturrecherche mit angewendeten Ausschlusskriterien

4 Diskussion

4.1 Umfrage

Diese Umfrage ist die Erste, bei der Informationen zum/zur Behandelnden und zu beobachteten Komplikationen abgefragt wurden. Vergleichsweise handelt es sich bei dem „erfolgreichsten Register für unerwünschte Filler-Komplikationen weltweit“ einer im deutschsprachigen Raum durchgeführten Studie, der „*Injectable Filler Safety Study*“, lediglich um eine Patientenbefragung (n=238) (47). Im Vergleich zu unserer Umfrage liegt der Fokus auf dem Patienten/der Patientin und dessen/deren subjektiver Auffassung einer durchgemachten Komplikation und der daraus resultierenden Einschränkung der Lebensqualität. Inzidenzangaben zu Komplikationen sowie Informationen über den/die Behandelnden wurden nicht dargestellt. Eine weitere Umfrage zum Thema dermaler Füllsubstanzen ist die jährlich von ASAPS durchgeführte Befragung von 30.000 Ärzten/Ärztinnen. Der Fokus liegt allerdings auf der Anzahl an durchgeführten Behandlungen. Es werden keine Fragen über auftretende Komplikationen gestellt und es wird jedes Jahr in der Regel eine Rücklaufquote von ~2,6% (800/30.000) erreicht (1). Unsere Umfrage hat im Vergleich eine Rücklaufquote von 26% (63/240).

Im Online-Zeitalter bieten Web-basierte Umfragen einen schnellen, effektiven Weg ohne viel finanziellen Aufwand Daten zu sammeln. Cunningham et al. veröffentlichte 2015 eine Studie, in der das Antwortverhalten verschiedener Fachrichtungen untersucht wurde (48). Zur Administration wurde ebenfalls die Domain www.surveymonkey.com verwendet. Cunninghams Fragebogen bestand aus einer 2-seitigen Umfrage über Bezahlungsmodelle und wurde an insgesamt 904 Ärzte/Ärztinnen ausgesendet. In der folgenden Tabelle wird dargestellt, welche Methodik Cunningham verwendete, und der von uns durchgeführten gegenübergestellt.

Strategie	Cunningham Umfrage	Unsere Umfrage
Ankündigung& Promotion	Email-Ankündigung der Umfrage eine Woche vor Start; Mündliche Vorstellung in Abteilungsmeetings; Unterstützung einflussreicher Ärzte/Ärztinnen und Verwendung derer Namen	Nicht durchgeführt
Einladung	Personalisierte Email mit Namen des Teilnehmers	Generalisierte Email für jeden Teilnehmer
Reminder	2 Erinnerungs-Emails nach Woche 1 und 3	2 Erinnerungs-Emails nach Woche 1 und 3
Vergütung	Verlosung 3*200\$ Gutscheine	Keine Vergütung
Zeitraum	6 Wochen	4 Wochen

Tab. 17 Strategien, die Rücklaufquote zu erhöhen

In der folgenden Tabelle ist die Rücklaufquote, der Umfrage Cunninghams in die unterschiedlichen Fachrichtungen aufgeteilt, dargestellt.

Fächergruppe	Rücklaufquote
Neurologie/Neurochirurgie	47% (27/58)
Innere Medizin	43% (139/324)
Allgemein Chirurgie	29% (69/233)
Pädiatrie	29% (50/171)
Psychiatrie	27 % (32/118)

Tab 18 Rücklaufquote nach Fachrichtung

Unsere Rücklaufquote von 26% bewegt sich gemessen an dieser Auflistung im unteren Bereich und ist vom Umfang und der fachlichen Nähe am ehesten mit dem Ergebnis der Allgemein Chirurgie vergleichbar (48). Obwohl Cunningham einiges an strategischem Mehraufwand betrieb (Vergütung, Promotion & Ankündigung) ist die Rücklaufquote der Allgemein Chirurgen/Chirurginnen (29%) nicht wesentlich höher als

die der unseren Umfrage (26%), was auf besonderes Interesse der ÖGPÄRC am Thema dermalen Füllsubstanzen schließen lässt. Das Aussenden von Erinnerungs-E-mails führte in Cunninghams sowie in unserer Umfrage zu einem Anstieg der Rücklaufquote:

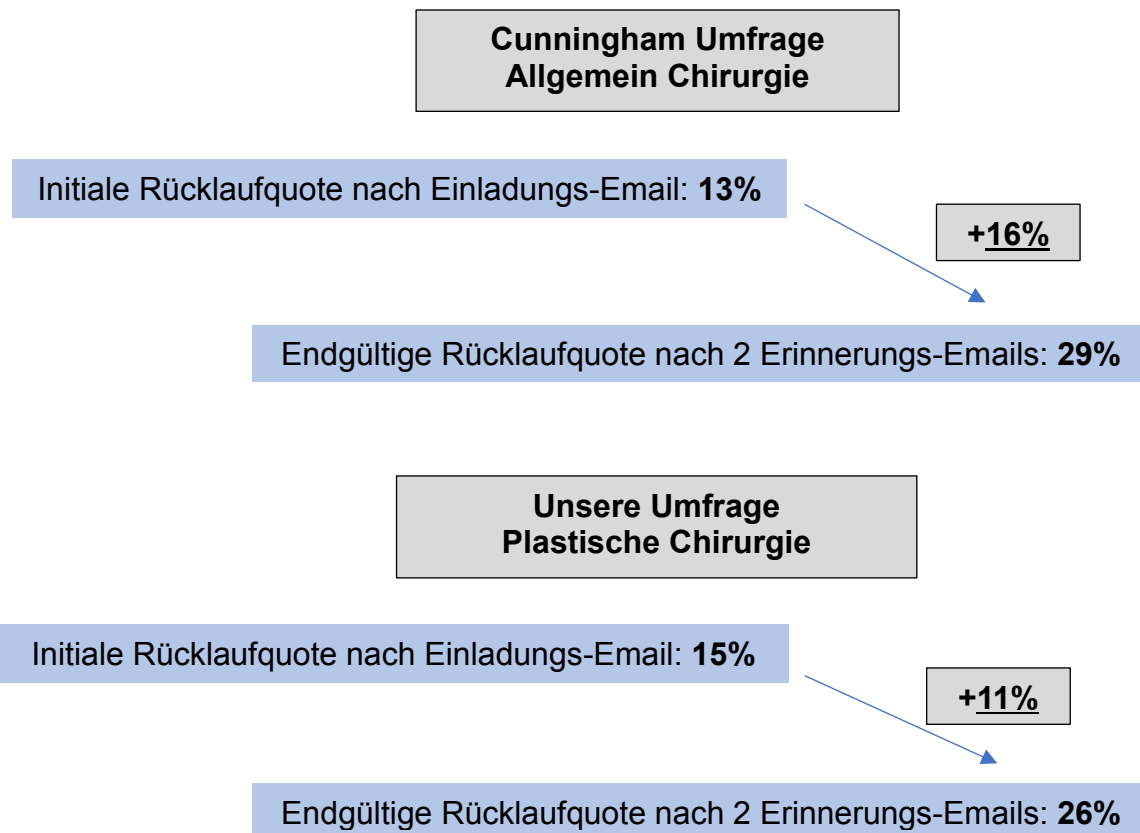


Abb. 29 Rücklaufquotenerhöhung nach dem Senden von Erinnerungs-E-mails

Die Empfehlung, die Rücklaufquote durch Erinnerungs-E-mails zu verbessern ist auch durch die von uns durchgeführte Umfrage zu bestätigen. Wenn Cunningham Neurologie und Neurochirurgie getrennt angegeben hätte, wäre ein Vergleich mit den Neurochirurgen/Neurochirurginnen anzustreben, da es sich um eine ähnlich hoch spezialisierte Fachrichtung handelt. Das führt zu einem kleinerem aber an der Fragestellung interessierterem Kollektiv. Aufgrund dessen, dass dermale Filler kein so universelles Thema wie „Bezahlung“ sind, wäre allerdings auch in dieser Konstellation mit einer geringeren Rücklaufquote zu rechnen.

Die Ergebnisse der Umfrage legen nahe, dass Hyaluronsäure unter den Plastischen Chirurgen/Chirurginnen in Österreich derzeit der dermale Filler der Wahl ist. Hyaluronsäure erfüllt viele der Eigenschaften, die den idealen Filler ausmachen würden. Die Marktsituation von Hyaluronsäure wird anhand der Behandlungszahlen in Amerika veranschaulicht. Diese wiederum sind aus den jährlichen Statistiken der ASAPS zu entnehmen (Umfrage mit 30.000 kontaktierten Ärzten/Ärztinnen und 800 Antworten) (1). In der folgenden Grafik sind Filler-Behandlungen, die in Amerika 2016 durchgeführt wurden, graphisch nach Substanzgruppe dargestellt.

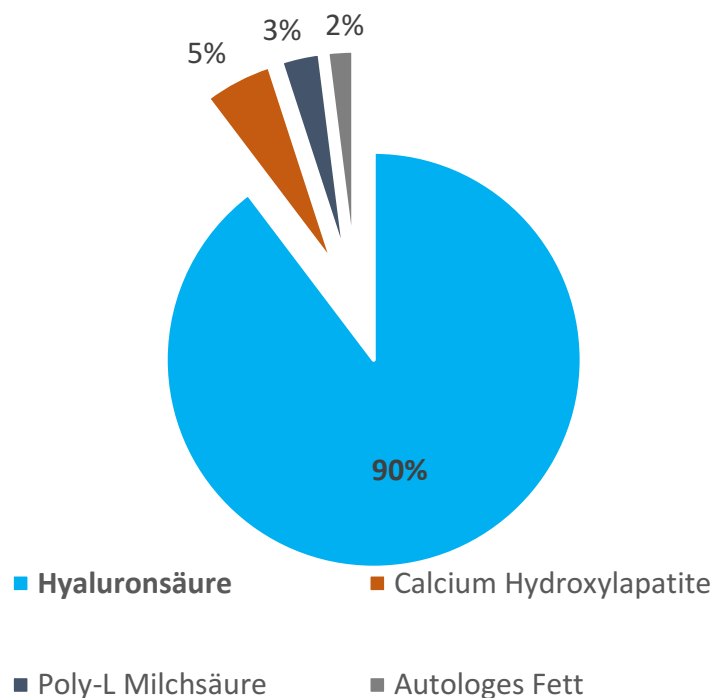


Abb. 30 Anzahl der durchgeführten Behandlungen nach Füllsubstanz in den USA 2016 (1)

90% aller 2016 durchgeführten Fillerbehandlungen in Amerika wurden mit Hyaluronsäure durchgeführt. 5% der Behandlungen wurden mit Calcium Hydroxylapatit durchgeführt, 3% mit Poly-L-Milchsäure und 2% mit autolgem Fett.

Mit dem Vergleich der Behandlungszahlen jeder Füllsubstanz pro Jahr, lässt sich der jeweilige jährliche prozentuelle Zuwachs errechnen.

Anzahl der Eingriffe			
Füllsubstanz	2014	2015	2016
Hyaluronsäure	1.696.621	2.148.327	2.494.814
	+27%	+16%	
Calcium Hydroxylapatite	133.052	153.444	142.307
	+15%	-3%	
Poly-L-Essigsäure	72.313	82.811	83.148
	+4%	+ 0,4%	
Autologes Fett	Keine Daten	48.059	56.093
		+17%	

Tab. 19 Jährlich Prozentueller Zuwachs an Filler Behandlungen in Amerika (1)

2015 wurden 26% mehr Fillerbehandlungen mit Hyaluronsäure durchgeführt als 2014. Von 2015 auf 2016 um 16% mehr (1). In unserer Umfrage wurden keine Behandlungszahlen abgefragt, aber es konnte dargestellt werden, dass 95% der Teilnehmer/Teilnehmerinnen Hyaluronsäure verwenden. Die Ergebnisse unserer Umfrage bestätigen auch für Österreich, die bereits beschriebene Marktdominanz von Hyaluronsäure als dermale Füllsubstanz.

L.F. Sandoval et al. konnten zeigen, dass seit dem Eintritt von Hyaluronsäure im US-Amerikanischen Markt die Verwendung der damals etablierten Kollagen-Fillern stark abnahm. Von 2000 bis 2012 nahm die Verwendung von Kollagen-Fillern um 88% ab (49). In unserer Umfrage wurden Filler der „Kollagengeneration“ (bovines Kollagen, autologes Kollagen) nur von Teilnehmern/Teilnehmerinnen verwendet, die seit mehr als 3 Jahre mit dermalen Fillern arbeiten. Das Kollagen-Filler noch Verwendung finden, hängt vermutlich damit zusammen, dass Ärzte/Ärztinnen ältere Filler aus Vertrautheit mit dem Produkt nicht aus ihrem Arsenal streichen. Neueinsteigende Kollegen (1-3 Jahre Erfahrung mit dermalen Fillern) hingegen setzen sich mit dieser Generation von Fillern scheinbar nicht mehr auseinander. Das der Applikation von Hyaluronsäure kein Entnahmeprozess und keine Vorbereitung des Produktes wie bei autologem Fett vorausgeht, das weite Anwendungsspektrum, dass die Ergebnisse gut vorhersehbar sind, und dass Resultate mittels Hyaluronidase rückgängig gemacht werden können,

sind sicherlich relevante Vorteile, welche die Dominanz von Hyaluronsäure erklären können (2) (5) (40). Der bereits beschriebene blutverdünnende Effekt von Hyaluronsäure, der zur vermehrten Hämatombildung führt, konnte durch die Ergebnisse unserer Umfrage unterstrichen werden (5).

4.2 Literatur

Die Literaturlage zu Komplikationsinzidenzen mit dermalen Füllsubstanzen ist unzureichend. Bei den Publikationen handelt es sich meist um Case Reports oder um Abhandlungen weniger, spezifischer Komplikationen. Einer der Gründe für die Erschwernis der Inzidenzerfassung ist die Subjektivität der Beschwerden. Es ist nicht objektivierbar, ab wann ein Arzt/eine Ärztin eine Komplikation als eine solche wahrnimmt. Auch gibt es keinen Konsens darüber, welche Komplikationen von dem/der Behandelnden abhängig bzw. unabhängig sind. Die Entscheidung eine in eigener Behandlung verursachte Komplikation zu melden bleibt bei dem/der Behandelnden. Es gibt somit einen direkten Zusammenhang zwischen der Selbstkritik eines Arztes/einer Ärztin und den von ihm/ihr gemeldeten Komplikationen. Beispielsweise findet man in der Literatur eine Inzidenz von 0,52% für Filler assoziierte Komplikationen, die Inzidenz für das Entstehen eines Hämatoms wird mit bis zu 68% angegeben (50) (51). Auch in unserer Umfrage unterscheiden sich die gegebenen Antworten stark. So wurden für das Hämatom Antworten von „nicht beobachtet“ bis „sehr häufig beobachtet“ gegeben. Eine weitere Erschwernis ist, dass bei der Datenerfassung nicht ausreichend zwischen verschiedenen Füllmaterialien, Injektoren verschiedener Fachrichtungen bzw. Berufsstände und verschiedener Behandlungslokalisationen differenziert wird. Unsere Umfrage wurde nur innerhalb des Fachgebietes der Plastischen Chirurgie durchgeführt und lässt dementsprechend auch nur Rückschlüsse auf dieselbe zu. Des Weiteren wird bei Komplikationsstudien oftmals ein nicht ausreichender *follow-up* Zeitraum gewählt, mit dem Spätkomplikationen welche Monate bis Jahre später auftreten können, nicht registrieren werden.

In einer Studie von B.C. Heinz et al wurden über fünf Jahre hinweg alle in das Deutsche Medizinprodukte-Beobachtungssystem eingehenden Meldungen über Filler assoziierte

Komplikationen analysiert. Insgesamt gab es 136 Meldungen über Komplikationen mit dermalen Fillern (52). Die drei häufigsten durch Behandelnde gemeldeten Komplikationen waren Knotenbildung (89/136 = 62%), Erythem (30/136 = 21%) und Ödem (29/136 = 20%). Was in dieser Studie auffällt, ist das Fehlen des Hämatoms als häufige Komplikation. Das zeigt, wie sehr die Auffassung einer Komplikation im Ermessen des/der Behandelnden bzw. Meldenden liegt. Das erschwert den Vergleich mit anderen Studien, die beispielsweise das Hämatom als Komplikation werten. Die geringe Anzahl an eingehenden Meldungen, sowie das Fehlen der totalen Fallzahlen lassen in diesem Fall keine Inzidenzangaben zu. Es wurden nicht nur Komplikationen berichtet, sondern 3 voneinander unabhängige Meldungen berichteten über „nicht ausreichende Hinweise der im vom Hersteller formulierten Gebrauchsanweisung über schwerwiegende Komplikationen“ (52). Die beiden Großkonzerne und Filler-Hersteller Allergan und Merz Aesthetics beschreiben Komplikationen in den Beipackzetteln ihrer Hyaluronsäure Produkte Belotero® (MerzAesthetics) und Juvederm® (Allergan) wie folgt: In beiden Beipackzetteln werden durchgeführte Patientenstudien angegeben deren Fallzahl sich von n=211 bis n=213 erstreckt.

“The safety of BELOTERO BALANCE® has been evaluated in three studies and 211 patients“(53)

“213 subjects were randomized to treatment and received injections (Juvederm®) in the lips and perioral area“(54)

Tabellarische Inzidenzangaben wurden in beiden Beipackzetteln angegeben.

Belotero® beschreibt Inzidenzen zu 8 Komplikationen: *swelling, nodule, bruising, induration, erythema, pain, discoloration* und *pruritus*.

Juvederm® beschreibt 10 verschiedene Komplikationen mit Inzidenzangaben, die größtenteils ident mit den von Belotero angegebenen sind: *swelling, bruising, firmness, lumps/bumps, tenderness, redness, pain, discoloration, itching* und *peeling*.

Weitere Komplikationen werden in beiden Beipackzetteln unter der Überschrift „*Postmarket Surveillance*“ ohne Inzidenzangaben aufgelistet und entsprechen einander auch größtenteils:

“All adverse events obtained through postmarket surveillance are listed in order of number of reports received: lack or loss of correction, inflammatory reaction, allergic reaction, infection, migration, paresthesia, vascular occlusion, necrosis, abscess, flu-like symptoms, headache, malaise, vision abnormalities, scarring, nausea, drainage, dyspnea, beading, syncope, dizziness, anxiety, deeper wrinkle, and granuloma.” (54)

Auffällig ist die niedrig gewählte Fallzahl beider Studien. Ein Gefäßverschluss wird in der Literatur beispielsweise mit 3:1000-3:10.000 angegeben (41). Bei Patientenzahlen in der Größenordnung von $n \sim 200$, kann eine selten auftretende Komplikation kaum erfasst werden. Dementsprechend werden keine Inzidenzangaben über schwerwiegendere Komplikationen angegeben. Ein weiteres Problem ist, dass die Studien, Therapien an unterschiedlichen anatomischen Lokalisationen untersuchen. In diesem Fall handelt die Studie von Allergan mit dem Produkt Juvederm® von Lippenaugmentation und die Studie von Merz Aesthetics mit dem Produkt Belotero® von der Behandlung der Nasolabialfalte. Da Komplikationsausprägungen von der lokalen Anatomie abhängen, ist es schwer Vergleiche anzustellen. Wie auch in der Literatur, wurde bei diesen beiden Studien nicht angegeben, welche Ausbildung der Injektor/die Injektorin hat bzw. welcher Berufsgruppe er/sie angehört.

4.3 Status Quo

Dermale Füllsubstanzen sind ein sehr heterogenes Thema. Die Erschwernis das Thema ganzheitlich zu behandeln kommt von fehlender Einheitlichkeit. Diskrepanzen sind auf vielen Ebenen zu finden. In der Literatur sind sehr unterschiedliche Inzidenzangaben zu finden. Es besteht eine unterschiedliche Auffassung ab wann eine Komplikation als eine solche zu werten ist. In unserer Umfrage wurde die Frage nach der häufigsten Komplikation am öftesten mit „Hämatom“ beantwortet, die Frage nach der Schwerwiegendsten auch. Es wäre wichtig, Komplikationen in Schweregrade zu differenzieren und beispielsweise die Komplikation mittels Ihrer Therapie zu beschreiben und nicht umgekehrt. Auch auf gesetzlicher Ebene gibt es Diskrepanzen.

Es ist von Staat zu Staat nicht einheitlich geregelt, welche Personen autorisiert sind, dermale Filler zu injizieren. In Österreich ist dies Ärzten/Ärztinnen mit Jus Practicandi vorbehalten, in England ist es beispielsweise nicht vonnöten ein medizinisches Studium abgeschlossen zu haben (55). Auf nationaler Ebene fallen verschiedene Filler in verschiedene Gesetzgebungen. In Österreich unterliegen Hyaluronsäure und die meisten anderen Filler dem Medizinprodukte Gesetz, autologes Fett hingegen ist eine Ausnahme des Gewebesicherheitsgesetzes (56) (8). Des Weiteren ist der Zulassungsprozess für dermale Filler nicht einheitlich geregelt. In der USA sind ~7 Filler am Markt, was deutlich weniger ist im Vergleich zu den ~160 in Europa zur Verfügung stehenden Fillern. Der Unterschied liegt in der Zulassung. In Amerika wird die Zulassung über die FDA gehandhabt, in Europa erhält man das CE-Zertifikat von sogenannten Benannten Stellen. Die Benannte Stelle wird wiederum von jedem Staat einzeln ermächtigt, ein Produkt zu zertifizieren. Es stehen sich also das dezentralisierte System Europas und das zentralisierte System der USA gegenüber. Die folgende Tabelle bietet einen kurzen Überblick über wichtigsten Unterschiede im Zulassungsprozess (7).

	USA/FDA-Zertifikat	EUROPA/CE-Zertifikat
Standard für die Zulassung	Sicherheit; Effektivität; Patienten/Patientinnen-Benefit	Sicherheit Technische Performance
Benötigte Daten	Klinische Daten; Randomisiert; Kontrolliert	Reviews; Labor-tests; Klinischen Studien geringen Ausmaßes
Transparenz Post Marketing Report	Veröffentlichung von Rückrufaktionen und Komplikationen auf der Website der FDA	Keine Veröffentlichung

Tab. 20 Medizinprodukte-Zulassung USA vs. Europa (7)

Es ist weniger Aufwand, für ein Medizinprodukt eine CE-Zertifizierung zu erhalten, als eine Genehmigung der FDA zu erwirken. Da dermale Filler keine Arzneimittel sind, ist es in Europa möglich, dass der Hersteller sich auf ein bereits zertifiziertes Produkt beruft und klinische Daten mittels einer Literaturrecherche zu ähnlichen Produkten „erhebt“ und so sein Produkt auf dem europäischen Markt einführt. Das hatte zur Konsequenz, dass schlecht getestete Produkte appliziert wurden und schwere Komplikationen hervorriefen. In dem Artikel *„Early granulomatous foreign body reactions to a novel alginate dermal filler: the system’s failure?“* von Schuller Petrovic et al. wird der Zulassungsprozess in Europa hinterfragt und kritisiert. Es wird ein Alginat Filler beschrieben der 2009 mit dem CE-Zertifikat zugelassen wurde, allerdings nach Markteintritt und Patientenbehandlungen schwere Komplikationen hervorrief (57). Der FDA Artikel *„Unsafe and Ineffective Devices Approved in the EU that were Not Approved in the US“* zählt viele weitere unsichere Produkte auf, die auf den europäischen Markt, nicht jedoch auf den Amerikanischen, gelangen konnten: *„Pleura Seal to seal lung Incisions, Trilucent Breast Implants, Stent grafts, PFO Occluders, Elbow implants...“* (7) Dass die Zulassungskriterien der FDA kaum gelockert werden, beruht vermutlich auf geschichtlichen Ereignissen, bei denen das teratogene Medikament Contergan 1957 zur Beruhigung von Schwangeren am europäischen Markt zugelassen wurde und schwerwiegende Folgen für die Föten nach sich zog. In der USA wurde das Medikament nicht zugelassen und kann so als Argument verwendet werden, die Zulassungsstandards anspruchsvoll zu halten (58).

4.4 Medical Device Regulation

Mit der *Medical Device Regulation 2017/745*, einer Europäischen Verordnung welche im Mai 2017 erlassen wurde, wurden Gegenmaßnahmen zum inhomogenen Prozess des Markteintrittes der Medizinprodukte eingeleitet.

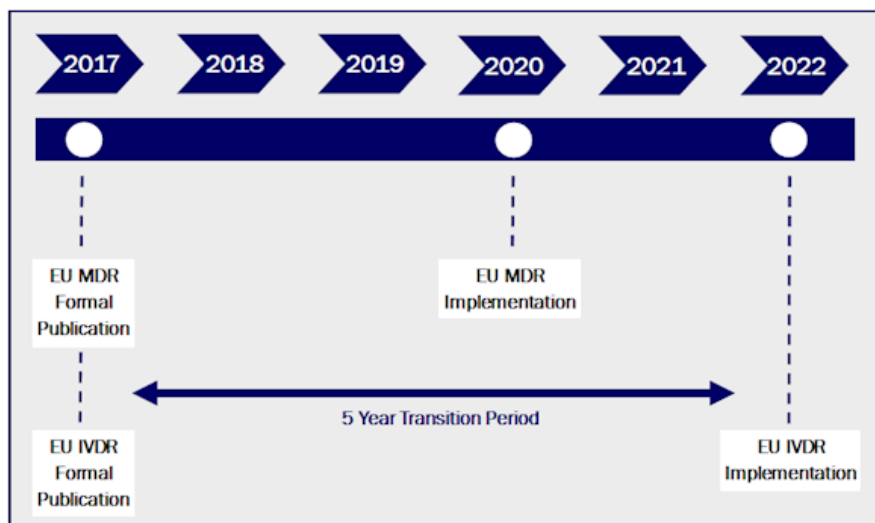


Abb. 32 Zeitlicher Verlauf der MDR (59)

Bis 2020 können Medizinprodukte noch auf herkömmliche Art zertifiziert werden. Danach gilt es Neuzertifizierungen durchzuführen, alte CE-Zertifikate werden nicht übernommen. Nach 2020 ist nur mehr der neue Zulassungsprozess möglich. Einen wichtigen Punkt stellt die Einführung einer „*Unique Device Identifikation*“ (UDI) dar. Bei der UDI handelt es sich um eine Produktidentifizierungsnummer mit der jedes Medizinprodukt beschriftet zu werden hat. Ziel ist es, Medizinprodukte jederzeit identifizieren zu können, und so illegal vermarktete Medizinprodukte leichter aufspüren zu können. Die UDI-Nummern sollen in der *European Databank for Medical Devices* zusammen mit eventuellen Vorfällen, Nebenwirkungen etc. abrufbar sein. Krankenhäuser werden berechtigt sein, auf diese Daten zuzugreifen. Weiters werden Benannte Stellen dazu befugt, unangekündigte Stichproben beim Hersteller zu nehmen und Produkttests durchzuführen. Für Medizinprodukte der Klasse III wird es außerdem verpflichtend sein, klinische Studien durchzuführen um ihre Sicherheit und Effektivität ausreichend nachzuweisen, und zusammen mit etwaigen Vorkommnissen in jährlichen Sicherheitsberichten zu dokumentieren (9).

5 Limitation

Mit ästhetischen Eingriffen wird vor allem das Fach der Plastischen Chirurgie verbunden. Das Kollektiv der ÖGPÄRC wäre demnach passend. Allerdings machen Plastische Chirurgen/Chirurginnen nicht den Großteil derer aus, die dermale Filler in Österreich applizieren dürfen. Die Rechtslage erlaubt es jedem praktizierenden Arzt/jeder praktizierenden Ärztin in Österreich, dermale Filler zu injizieren. So wird oftmals auch in Allgemein-Medizinischen oder Dermatologischen Praxen die Behandlung mit dermalen Füllsubstanzen angeboten. Die Daten dieser Umfrage erlauben allerdings nur Rückschlüsse auf das Fachgebiet der Plastischen Chirurgie.

Ärzte/Ärztinnen Österreichs	Anzahl
Alle praktizierenden Ärzte/Ärztinnen	37,782
Plastische Chirurgen/Chirurginnen	264

Tab. 21 Anzahl der praktizierenden Ärzte. Österreichische Ärztekammer Stand 2017

Der Tabelle nach ist der Anteil Plastischer Chirurgen/Chirurginnen an der Gesamtheit potentieller Filler-Applikanten/Filler-Applikantinnen mit 0,69% (264/37.782) äußerst gering. Nur ein Teil der Plastischen Chirurgen/Chirurginnen verwendet dermale Filler. Der Anteil an dem Kollektiv aller praktizierenden Ärzte/Ärztinnen ist vermutlich wesentlich geringer. Exakte Zahlen existieren nicht. Es kann vermutet werden, dass durch die Befragung der ÖGPÄRC-Mitglieder ein signifikantes Kollektiv geschaffen wurde, dass aber ein Bias – insbesondere in Bezug auf Ausbildung – vorhanden ist. Die Ausbildung zum Plastischen Chirurgen/zur Plastischen Chirurgin ist in der Regel besser für die indikationsgerechte Therapie mit dermalen Füllsubstanzen geeignet da für jedes Problem eine adäquate Technik angeboten werden kann, was bei anderen weniger spezialisierten Fachrichtungen nicht der Fall ist. Auch lässt sich annehmen, dass ein Plastischer Chirurg/eine Plastische Chirurgin einen größeren Anteil auftretender Komplikationen selbst behandeln kann als Ärzte/Ärztinnen einer anderen Fachrichtung. Unterstützende Zahlen für diese Annahme gibt es allerdings nicht.

6 Schlussfolgerung

Dermale Filler sind ein heterogenes Thema mit Unterschieden auf vielen Ebenen, von Herstellung und Vertrieb über Zulassung und Applikation bis zu den Komplikationen. Interesse scheint vor allem im niedergelassenen Bereich zu bestehen. Der Filler der Wahl zurzeit ist Hyaluronsäure. Komplikationen sind selten und deren Management ist primär nicht operativ. Bewertungssysteme und Evaluierungsschemata finden im klinischen Alltag kaum Anwendung. Bei der Produktwahl ist auf die Zertifizierung zu achten. Wo und von wem das Produkt zertifiziert wurde kann Unterschiede in der Qualität und Sicherheit des Produktes darstellen. Bei Studien ist zu berücksichtigen, ob ein passender *follow-up*-Zeitraum gewählt wurde und ob genügend Patienten eingeschlossen wurden. Weiters ist darauf Wert zu legen, ob der Begriff „Komplikation“ ausreichend definiert ist, sei es über Therapieregime oder Schweregrade. Beim Verfassen von Studien sollte mehr Aufmerksamkeit auf die Ausbildung, den Berufsstand bzw. die Fachrichtung des/der Behandelnden gerichtet werden. Während diese Umfrage einen Überblick über den Stand der Dinge in der Plastischen Chirurgie bietet, fehlen Informationen über andere Fachrichtungen. Deshalb wäre es wichtig, eine solche Umfrage auch unter anderen Fachrichtungen durchzuführen. Mit diesen Informationen könnten eventuelle fachgruppenspezifische Unterschiede dargestellt werden und zum Ausarbeiten von Entscheidungshilfen und Ausbildungsstandards dienen.

7 Ausblick

Nicht operative Gesichtsverjüngung mittels dermalen Füllsubstanzen stellt eine relativ sichere Alternative zu operativen Facelifts dar, ist aber bei weitem nicht risikofrei. Die Europäische Kommission scheint sich der Zulassungs-Problematik bewusst zu sein und lehnt sich mit den kommenden Änderungen mehr und mehr an das zentralisierte System der FDA an. Es werden zukünftig mehr Daten erhoben und über Datenbanken bereitgestellt, was sie leichter vergleichbar macht. Das ist einer Vereinheitlichung der Thematik sicherlich zuträglich. Die Stichworte „*Clinical Performance Pre- und Post-marketing*“ der MDR und die Anforderung, klinische Daten vorzulegen, wird für bereits zertifizierte Produkte kein großes Hindernis sein, da diese bereits appliziert werden und Daten vorhanden sind. Für in den Markt neu eintretende Produkte wird dies sicherlich ein nicht zu unterschätzendes Erschwernis. Des Weiteren ist fraglich, wie tragbar der finanzielle Mehraufwand, den die neue MDR implementiert, für Unternehmen kleiner und mittlerer Größe ist. Es ist damit zu rechnen, dass in Zukunft weniger CE-zertifizierte Filler am europäischen Markt verkauft werden, sei es aus qualitativen wie auch finanziellen Gründen. Von diesen wenigeren Produkten ist allerdings eine höhere Qualität zu erwarten, was der Sicherheit der Patienten/Patientinnen zuträglich und somit zu begrüßen ist.

8 Literaturverzeichnis

1. Media - Statistics [Internet]. [zitiert 22. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <https://www.surgery.org/media/statistics>
2. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. Clin Cosmet Invest Dermatol. 12. Dezember 2013;6:295–316.
3. Kim JH, Ahn DK, Jeong HS, Suh IS. Treatment Algorithm of Complications after Filler Injection: Based on Wound Healing Process. J Korean Med Sci. November 2014;29(Suppl 3):S176–82.
4. Fillers in Dermatology: From Past to Present. Cutis [Internet]. 1. November 2015 [zitiert 24. Januar 2017];96(5). Verfügbar unter: <http://www.mdedge.com/cutis/article/104555/aesthetic-dermatology/fillers-dermatology-past-present>
5. Dermal Fillers: Overview, Collagen, Hyaluronic Acid. 10. Januar 2017 [zitiert 29. März 2017]; Verfügbar unter: <http://emedicine.medscape.com/article/1125066-overview#showall>
6. Kontis TC, Rivkin A. The history of injectable facial fillers. Facial Plast Surg FPS. Mai 2009;25(2):67–72.
7. FDA_EU_Devices_Report.pdf [Internet]. [zitiert 22. Dezember 2017]. Verfügbar unter: http://www.elsevierbi.com/~media/Supporting%20Documents/The%20Gray%20Sheet/38/20/FDA_EU_Devices_Report.pdf
8. RIS - Medizinproduktegesetz - Bundesrecht konsolidiert, Fassung vom 12.02.2018 [Internet]. [zitiert 12. Februar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10011003>
9. Verordnung (EU) 2017/745 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 5. April 2017 über Medizinprodukte, zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG, der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 und der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 und zur Aufhebung der Richtlinien 90/385/EWG und 93/42/EWG des Rates (Text von

Bedeutung für den EWR.) [Internet]. OJ L, 32017R0745 Mai 5, 2017. Verfügbar unter: <http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj/deu>

10. Rohrich RJ, Pessa JE (2007) The fat compartments of the face: anatomy and clinical implications for cosmetic surgery. *Plast Reconstr Surg* 119(7):2219–2227.

11. Prendergast PM. Anatomy of the Face and Neck. In: Shiffman MA, Giuseppe AD, Herausgeber. *Cosmetic Surgery* [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2013 [zitiert 25. Februar 2017]. S. 29–45. Verfügbar unter:

http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-21837-8_2

12. Waldeyer: Anatomie des Menschen, 18. Auflage (2003) Herausgeber: J.Fanghänel, F.Pera, F.Anderhuber , R.Nitsch.

13. Small R. Botulinum Toxin Injection for Facial Wrinkles. *Am Fam Physician*. 1. August 2014;90(3):168–75.

14. Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*. 1. Januar 2007;211(2):241–51.

15. Griffiths CE, Russman AN, Majmudar G, Singer RS, Hamilton TA, Voorhees JJ. Restoration of collagen formation in photodamaged human skin by tretinoin (retinoic acid). *N Engl J Med*. 19. August 1993;329(8):530–5.

16. Kerscher, Martina. *Dermatokosmetik*. Springer-Verlag; 2009. 167 S.

17. Orentreich N, Selmanowitz VJ. Levels of biological functions with aging. *Trans NY Acad Sci* 1969; 31: 992.

18. Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol*. Dezember 1975;93(6):639–43.

19. Kardorff B. *Selbstzahlerleistungen in der Dermatologie und der ästhetischen Medizin*. Springer-Verlag; 2014. 610 S.

20. Kruglikov IL, Scherer PE. Skin aging: are adipocytes the next target? *Aging*. Juli 2016;8(7):1457.

21. ResearchGate Link [Internet]. [zitiert 22. Dezember 2017]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/273466323_Illusion_of_Volume_Loss

22. Lumenta DB, Selig H, Kitzinger H-B, Kamolz L-P. Objective Quantification of Wrinkles: Three-Dimensional Analysis of Surface Irregularity. *Plast Reconstr Surg*. April 2012;129(4):735e-737e.

23. FACE-Q Patient Reported Outcomes Instrument [Internet]. [zitiert 6. März 2018]. Verfügbar unter: <http://qportfolio.org/faceq/>
24. Scales [Internet]. Merz Aesthetics. [zitiert 22. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <https://www.merzaesthetics.com/products/scales/>
25. Wilson AJ, Taglienti AJ, Chang CS, Low DW, Percec I. Current Applications of Facial Volumization with Fillers: *Plast Reconstr Surg*. Mai 2016;137(5):872e-889e.
26. Cheng L-Y, Sun X-M, Tang M-Y, Jin R, Cui W-G, Zhang Y-G. An update review on recent skin fillers. *Plast Aesthetic Res*. 23. März 2016;3(3):92.
27. Zartaux dermaFILL+ [Internet]. Sandine Zartaux Dermaceuticals. [zitiert 22. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <http://www.sandine-zartaux.com/en/zartaux-dermamed/54-zartaux-dermafill-plus.html>
28. Bray, Dominic; Hopkins, Claire; Roberts, David N. (2010). „A review of dermal fillers in facial plastic surgery“. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 18 (4): 295– 302.
29. Carruthers J, Carruthers A, Humphrey S. Introduction to Fillers: *Plast Reconstr Surg*. November 2015;136:120S-131S.
30. Collagen and Other Injectable Fillers Treatment & Management: Medical Therapy, Surgical Therapy, Preoperative Details. 25. Oktober 2016 [zitiert 7. Februar 2017]; Verfügbar unter: <http://emedicine.medscape.com/article/1271282-treatment?pa=w7mJjFFYJbJUUawlJmZII9Kc34H8wBlk6jgWu%2FuXkW5qWdNdCkrrseycl%2BBmnM60plaEwmO3AByx06fR%2B%2B%2BwERXKySxof3ndUJD5aivxmlc%3D>
31. Lipham WJ. *Cosmetic and Clinical Applications of Botox and Dermal Fillers*. SLACK Incorporated; 2008. 200 S.
32. Dermal Fillers: Overview, Collagen, Hyaluronic Acid. 10. Januar 2017 [zitiert 8. Februar 2017]; Verfügbar unter: <http://emedicine.medscape.com/article/1125066-overview#a2>
33. Bioulac B, Heppt W, Heppt M. Autologer Fett- und Bluttransfer. *HNO*. 1. Juli 2015;63(7):497–503.
34. Attenello NH, Maas CS. Injectable Fillers: Review of Material and Properties. *Facial Plast Surg*. Februar 2015;31(01):029–34.

35. Fat transfer techniques: the effect of harvest and transfer methods on adipocyte viability and review of the literature. - PubMed - NCBI [Internet]. [zitiert 4. Februar 2017]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553171>
36. Kanchwala SK, Bucky LP. Facial fat grafting: the search for predictable results. *Facial Plast Surg FPS*. Februar 2003;19(1):137–46.
37. Ridenour B, Kontis TC. Injectable Calcium Hydroxylapatite Microspheres (Radiesse). *Facial Plast Surg*. Mai 2009;25(02):100–5.
38. Abduljabbar MH, Basendwh MA. Complications of hyaluronic acid fillers and their managements. *J Dermatol Dermatol Surg*. Juli 2016;20(2):100–6.
39. Pschyrembel Online [Internet]. [zitiert 10. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www-1pschyrembel-1de-1pschyrembel.han.medunigraz.at/>
40. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niaimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1. März 2017;31(3):405–13.
41. Hwang CJ. Periorbital Injectables: Understanding and Avoiding Complications. *J Cutan Aesthetic Surg*. 2016;9(2):73–9.
42. Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Review of the World Literature (PDF Download Available) [Internet]. ResearchGate. [zitiert 9. Mai 2017]. Verfügbar unter: https://www.researchgate.net/publication/281680708_Avoiding_and_Treating_Blindness_From_Fillers_A_Review_of_the_World_Literature
43. Eysenbach G. Improving the Quality of Web Surveys: The Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES). *J Med Internet Res* [Internet]. 29. September 2004 [zitiert 22. Dezember 2017];6(3). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550605/>
44. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg*. August 2004;240(2):205–13.
45. Dokumente im Überblick [Internet]. [zitiert 15. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/zertdokumente.html?.../post-op-komplikationen%20pr...>

46. Research I of M (US) C on S for SR of CE, Eden J, Levit L, Berg A, Morton S. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Checklist [Internet]. National Academies Press (US); 2011 [zitiert 11. Februar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209508/>
47. Injectable Filler Safety-Study - Injectable Filler Safety Studie [Internet]. [zitiert 12. März 2018]. Verfügbar unter: <http://www.derma-filler.de/>
48. Cunningham CT, Quan H, Hemmelgarn B, Noseworthy T, Beck CA, Dixon E, u. a. Exploring physician specialist response rates to web-based surveys. *BMC Med Res Methodol*. 9. April 2015;15:32.
49. Sandoval LF, Huang KE, Davis SA, Feldman SR, Taylor SL. Trends in the Use of Neurotoxins and Dermal Fillers by US Physicians. *J Clin Aesthetic Dermatol*. September 2014;7(9):14–9.
50. Alam M, Kakar R, Nodzenski M , et al. Multicenter prospective cohort study of the incidence of adverse events associated with cosmetic dermatologic procedures: lasers, energy devices, and injectable neurotoxins and fillers. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (3) 271-277.
51. Hamman MS, Goldman MP. Minimizing Bruising Following Fillers and Other Cosmetic Injectables. *J Clin Aesthetic Dermatol*. August 2013;6(8):16–8.
52. Heinz BC, Ladhoff U, Kahl C, Rzany B, Mallek D von. Vorkommnismeldungen zu injizierbaren Füllmaterialien. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 1. Juli 2008;51(7):787–92.
53. EM00494-05.pdf [Internet]. [zitiert 14. Februar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.belotero.com/wp-content/uploads/EM00494-05.pdf>
54. juvederm_ultra_xc_dfu.pdf [Internet]. [zitiert 14. Februar 2018]. Verfügbar unter: https://www.allergan.com/miscellaneous-pages/allergan-pdf-files/juvederm_ultra_xc_dfu
55. Who can perform Botox and filler treatments in the UK? - The ARC knowledge base [Internet]. [zitiert 22. Dezember 2017]. Verfügbar unter: <http://www.aestheticprofessionals.co.uk/blog/2016/12/who-can-perform-botox-and-filler-treatments-in-the-uk/>

56. Unternehmensberatung A. § 1 GSG (Gewebesicherheitsgesetz), Geltungsbereich - JUSLINE Österreich [Internet]. [zitiert 12. Februar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.jusline.at/gesetz/gsg/paragraf/1>
57. Schuller-Petrović S, Pavlović MD, Schuller SS, Schuller-Lukić B, Neuhold N. Early granulomatous foreign body reactions to a novel alginate dermal filler: the system's failure? J Eur Acad Dermatol Venereol. 1. Januar 2013;27(1):121–3.
58. Ärzteblatt DÄG Redaktion Deutsches. FDA-Mitarbeiterin, die Thalidomid verhinderte, stirbt mit 101 Jahren [Internet]. 2015 [zitiert 12. Februar 2018]. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/63754/FDA-Mitarbeiterin-die-Thalidomid-verhinderte-stirbt-mit-101-Jahren>
59. Medical Device Legislation [Internet]. [zitiert 12. Februar 2018]. Verfügbar unter: <http://www.abhi.org.uk/what-we-do/medical-device-regulation/medical-device-legislation/>