

Ästhetische Behandlungen mit Fillern und das Management von Nebenwirkungen

Aesthetic Filler Injections and the Management of Side Effects

Autoren

M. Barsch, B. A. Buhren, P. A. Gerber

Institut

Lasermedizin, Ästhetische Dermatologie und Medizinische Kosmetik, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-115198> |

Akt Dermatol 2017; 43: 399–407

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD Dr. Peter Arne Gerber, MBA, DALM, Lasermedizin, Ästhetische Dermatologie und Medizinische Kosmetik, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
peterarne.gerber@med.uni-duesseldorf.de

ZUSAMMENFASSUNG

Medizinisch-ästhetische Behandlungen sind für die tägliche dermatologische Praxis von zunehmender Bedeutung. Als zentraler Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes sind dermale und Volumenfiller aus der modernen ästhetischen Therapie nicht mehr wegzudenken. Wegweisende Erkenntnisse zum Alterungsprozess des Gesichtes und zur Sicherheit und Spezifika der verschiedenen Typen von Füllstoffen der vergangenen Jahre bieten heute differenzierte Anwendungsmöglichkeiten von Volumenaugmentation bis hin zu Hydratation oder Kollageninduktion. Gleichsam sind aber auch der Markt an verfügbaren Injektionsprodukten und die verschiedenen Indikationen und Injektionstechni-

ken nahezu unüberschaubar. Schließlich werden wir in der Praxis immer wieder mit Komplikationen nach unsachgemäßer Anwendung oder den Langzeitkomplikationen von in Deutschland längst nicht mehr verfügbaren Füllstoffen konfrontiert und auch bei regelhafter Injektion sind Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen. Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die am Markt verfügbaren aber auch relevanten historischen bzw. obsoleten Filler und ferner über mögliche Komplikationen und deren Management geben. Ferner finden sich persönliche Bewertungen zu besonderen Indikationen bzw. Injektionstechniken.

ABSTRACT

Over the past years aesthetic procedures have been evolving as an important part of daily dermatological practice. Herein, fillers represent an integral component of a modern, multimodal aesthetic treatment approach. Advances in the understanding of the aging face and modern fillers offer a broad variety of indications ranging from augmentation to hydration or collagen-induction. At the same time the range of available injection materials, products and techniques has grown to mere unmanageable dimensions. Finally, dermatologists are frequently confronted with the consequences of improper filler treatments or late side effects of early filler materials which have already disappeared from the market and even the experienced injector may encounter treatment-associated side effects. Here, we review the most important current and historic filler materials, including indications, injection techniques, adverse effects and the respective management recommendations.

Einleitung

Systematische Untersuchungen der letzten Jahre haben unser Verständnis des Alterungsprozesses des Gesichtes wegweisend erweitert. So wissen wir heute, dass es nicht nur zu einer Faltenbildung durch Veränderungen der Haut selbst kommt, sondern dass z. B. auch Volumenverluste in subkutanen und tiefen Fettdepots, Erschlaffungen von Haltebändern und sogar der fortschreitende Abbau von Knochenmasse eine entscheidende Rolle spielen können. Grundlagen dieser Erkenntnisse bilden vergleichende Analysen der Gesichtsanatomie in Jugend und

Alter mittels bildgebender Verfahren oder Kadaverpräparationen. Tatsächlich gewinnt die Kenntnis der funktionellen Anatomie für das Feld auch weiterhin dynamisch an Bedeutung. Dies gilt aber nicht nur für alterungsassoziierte Veränderungen sondern gleichsam für die genaue Kenntnis der (variablen) Verläufe von Gefäßen, Nerven und anderen sensiblen Strukturen. Erst die Zusammenschau ermöglicht es dem verantwortungsbewussten Behandler, für seine Patienten ein ästhetisch ansprechendes und natürliches, vor allem aber sicheres Ergebnis zu erreichen.

Gilt Botulinum (Synonyme: Botulinumtoxin, „Botox“) heute als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung mimischer Falten, so sind dermale und Volumenfiller Goldstandard für die Unterfütterung von Falten und Volumenaugmentation. Mit dem besseren Verständnis der Pathophysiologie des Alterns haben sich die Anforderungen an diese Filler über die letzten Jahre kontinuierlich erhöht und auch das Spektrum verfügbarer Filler ist heute nahezu unüberschaubar. Vereinfacht kann man die Anforderungen an einen modernen Filler aber wie folgt kurz zusammenfassen: sicher und nebenwirkungsarm sowie haltbar, aber abbaubar [1]. Dieses Anforderungsprofil erfüllt zum Beispiel die Hyaluronsäure, welche heute als unumstrittener Goldstandard unter den Füllsubstanzen gilt. Aber auch andere Wirkstoffklassen wie etwa Calciumhydroxylapatit oder Poly-L-Milchsäure haben, richtig angewendet, ihre Berechtigung. Die vorliegende Arbeit soll einen Überblick über die gängigsten aktuellen Filler, mögliche Nebenwirkungen und das entsprechende Komplikationsmanagement bieten.

Kurze Historie der „Fillerbehandlung“

Die Geschichte der Augmentation von Weichgewebe reicht mehr als 100 Jahre zurück, als faziale Volumendefizite mit Eigenfett aufgefüllt wurden [1]. Paraffininjektionen wurden kurzzeitig verwendet, verloren jedoch aufgrund ausgeprägter Fremdkörperreaktionen bald ihre Relevanz. Von den 50er- bis Anfang der 80er-Jahre hatte sich flüssiges Silikon als Füllstoff durchgesetzt, bis es durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) vom Markt genommen wurde. Zu dieser Zeit wurde auch (bovines) Kollagen auf dem amerikanischen Markt verfügbar und etablierte sich schnell als Goldstandard [1]. Aufgrund bestimmter Limitationen (siehe auch: „Kollagen“) hat aber auch Kollagen heute in der ästhetischen Medizin seine Bedeutung verloren. Vielmehr wird der Markt von anderen temporären und semipermanenten Wirkstoffen wie Hyaluronsäure, Calciumhydroxylapatit oder Milchsäure dominiert, wobei Hyaluronsäure sicher als Goldstandard bezeichnet werden kann. Auch permanente Füllstoffe, wie etwa Polymethylmethacrylat oder Polyacrylamid, spielen aufgrund ihres Profils teils schwerwiegender Nebenwirkungen zumindest auf dem deutschen Markt heute zu Recht praktisch keine Rolle mehr [2]. Parallel zu den injizierten Füllmaterialien haben sich auch Indikationen sowie Injektionstechniken und -werkzeuge kontinuierlich weiterentwickelt.

Injektionstechniken und Risiko-Areale

Diskussionen um Injektionstechniken befassen sich häufig mit der Fragestellung, ob „spitz“ oder „stumpf“. Die spitze Injektion ist hierbei der klassische Weg und erfolgt mit einer „spitzen“ Nadel, also unter Durchstechen aller Strukturen auf dem Weg in das Zielkompartiment. Bei der stumpfen Injektion, die über die letzten Jahre zunehmend an Bedeutung gewinnt und welche die spitze Technik bei vielen Indikationen heute ersetzt hat, erfolgt die Injektion mit Hilfe einer „stumpfen“, flexiblen Kanüle. Die Anwendung der „stumpfen“ Kanüle gilt hierbei, zumindest ab einer Größe von 25 G, allgemein als sicherer, da ein

Durchstechen von Gefäßen oder gar eine intravaskuläre Injektion von Füllsubstanzen deutlich unwahrscheinlicher ist. Viele Experten propagieren die Injektion mittels „stumpfer“ Kanüle zudem als weniger traumatisch. Die Injektion mittels „spitzer“ Nadel gilt allgemein als schneller und „materialsparender“. Vasculäre Komplikationen wurden bei bis zu 3 von 1000 Injektionsbehandlungen beschrieben [3]. In unserer Hand präferieren wir die Injektion mittels „stumpfer“ Kanüle deshalb vor allem für Risikoareale, also Bereiche, in denen eine Injektion in sensible Gefäße aufgrund ihrer anatomischen Lage wahrscheinlicher ist. Beispiele für wichtige Gesichtarterien, respektive -areale sind etwa die *Arteria nasalis* (*A. nasalis*) am Nasenrücken, die *A. temporalis* im Areal der Schläfe oder auch die *A. facialis* mit Übergang in die *A. angularis* im Areal des Mundwinkels (zumeist ca. 1 cm lateral des Mundwinkels), der Nasolabialfalten und nicht zuletzt im Areal der Tränenrinnen-Deformität („tear trough“). Insbesondere in diesen Risikoarealen empfehlen wir eine Aspiration sowie eine langsame und kontrollierte Injektion. Schmerzen des Patienten sollten als Leitsymptom für etwaige Fehlinjektionen dienen. Auch die Glabella-region mit der *A. supratrochlearis* gilt als sensible Region. Sollte hier zur Behandlung von Glabella-Falten eine Injektion von Hyaluronsäure-Fillern zusätzlich zu einer Entspannung mittels Botulinum indiziert sein, empfehlen wir eine streng oberflächliche Injektion mittels „spitzer“ Nadel und unter punktueller Platzierung minimaler Injektionsvolumina („micro-droplet technique“). Ebenfalls „spitz“ führen wir Augmentationen von Lippe, Zygoma, Nasolabialfalten oder die Injektion von niedrig-vernetzter Hyaluronsäure zur Hauthydratation und -straffung durch.

Vasculäre Komplikationen schließlich können durch eine intravaskuläre Injektion und Embolisation, aber wahrscheinlich auch durch eine Kompression durch zu große perivasal applizierte Volumina verursacht werden. In der akuten Phase können sich diese zunächst durch Schmerzen und/oder ein plötzliches Abblassen eines Hautareals („blanching“) andeuten. Im Verlauf treten dann weitere Schmerzen, rötliche-livide Verfärbungen und schließlich Nekrosen und Narben (► **Abb. 1**) oder auch ein Visusverlust auf [4]. Genauere Empfehlungen zum Management entsprechender Komplikationen finden sich im weiteren Verlauf dieser Übersicht.

Klassifikation von „Fillern“

Zunächst können Filler nach ihrer Abbaubarkeit eingeteilt werden. Hier lassen sich temporäre (z. B. Hyaluronsäure oder Kollagen), semipermanente (z. B. Polymilchsäure oder Calciumhydroxylapatit) und permanente Füllstoffe (z. B. Silikone, Polyacrylamid oder Polymethylmethacrylat) unterscheiden [1, 5]. Die Dauer der Haltbarkeit birgt dabei Vor- und Nachteile, nicht nur bezüglich der eigentlichen Behandlung, sondern auch bezüglich des Nebenwirkungsmanagements. Komplikationen eines temporären Fillers sind im besten Falle zeitlich begrenzt, die eines permanenten Fillers hingegen häufig persistierend und dadurch als schwerer zu werten. Auch das Management von Komplikationen nach Implantation permanenter Filler ist in der Regel aufwendiger und häufig frustrierend. Nicht zuletzt aus diesem Grund spielen permanente Füllstoffe, zumindest auf



► **Abb. 1 Atrophe Narben nach vaskulärer Komplikation durch Injektion eines Hyaluronsäurefillers im Bereich der Glabella durch eine Kosmetikerin.** 42-jährige Patientin mit bizarr konfigurierter, atropher Narbe ca. 2 Monate nach Hyaluronsäurebehandlung der Glabella durch eine Kosmetikerin; der Befund ist vereinbar mit einem Verschluss der linken *Arteria supratrochlearis* und subsequenter Nekrose im Versorgungsgebiet. Die Komplikation wurde bei der zeitnahen Wiedervorstellung bei der Kosmetikerin nach Angaben der Patientin zunächst als Herpes-Infektion „diagnostiziert“. Weitere Schritte oder die Empfehlung einer ärztlichen Beurteilung unterblieben. Tatsächlich wäre zu diesem Zeitpunkt die unmittelbare Infiltration mit größeren Volumina boviner Hyaluronidase die Therapie der Wahl gewesen, um eine mögliche Reperfusion des infarzierten Hautareals zu ermöglichen. Bei der späten Vorstellung in unserer Ambulanz (2 Monate post injectionem) zeigte sich dann bereits der Befund einer manifesten atropher Narbe. Wir empfehlen eine Narbenpflege mit Dexpanthenol-haltigen Externa und topischen Lichtschutzpräparaten. Im weiteren Verlauf kann dann eine spezifische Narbentherapie erwogen werden.

dem deutschen Markt, heute keine Rolle mehr bzw. sind nicht mehr verfügbar. Da der Hautarzt aber immer wieder mit den Langzeitfolgen der Behandlung mit permanenten Fillern konfrontiert wird, sollen diese „historischen“ Präparate hier kurz aufgeführt werden [1, 6].

Permanente Filler (Auswahl)

Polymethylmethacrylat (PMMA; z. B. ArteFill®, Artecoll®, Arteplast®, Bellafill®)

Polymethylmethacrylat, auch Acrylglas, ist ein transparenter Kunststoff. Als Mikrosphären in Kollagen eingebettet, wurde dieser seit 2003 zur Falten- und Gewebsaugmentation eingesetzt. Da der Körper die Polymethylmethacrylat-Mikrosphären nicht metabolisieren kann und es keine körpereigene Substanz ist, führt die Injektion zu permanenten Fremdkörpergranulomen. Diese können auch mit Verzögerung erst Jahre nach der

Injektion auftreten [7]. Das Präparat Bellafill® wurde in den USA 2006 für die Unterspritzung der Nasolabialfalten und 2015 für die Unterspritzung von Aknenarben als PMMA-Filler der sogenannten dritten Generation zugelassen [1]. Das Risiko der Granulombildung soll bei dieser neuesten Generation der PMMA-Filler keine relevante Rolle mehr spielen [1]. Wir raten aber zur Vorsicht.

Polyacrylamid (PAA; Aquamid®, Aqualift®)

Das Polyacrylamid Hydrogel (PAAG) Aquamid® (Speciality European Pharma) wurde als hydrophiler permanenter Filler aus 2,5% vernetztem Polyacrylamid und 97,5% sterilem Wasser auf dem europäischen Markt im Jahr 2001 zugelassen. Analog zu PMMA-Fillern der ersten und zweiten Generation wurden für PAA-Filler verzögerte schwere Nebenwirkungen wie Granulome, Migration des Materials aber auch Infektionen beschrieben [8]. Empfehlungen zu Prophylaxe und Management ent-

sprechender Komplikationen umfassen vor allem pro- und reaktive antibiotische Maßnahmen sowie Antisepsis und steriles Arbeiten. Die Injektion hat streng subkutan zu erfolgen und es ist darauf zu achten, dass das Material nicht entlang des Stichkanals appliziert wird. Tatsächlich erfordern aber auch diese Komplikationen zumeist die chirurgische Entfernung des Materials [1].

Silikon und Mineralölderivate

Flüssiges Silikon („liquid injectable silicone“, LIS) wurde in der Vergangenheit z. B. zur Behandlung der HIV-assoziierten facia- len Lipoatrophie, zur Augmentation von Lippen und Gesicht oder auch zur Unterspritzung von Aknenarben eingesetzt [1]. Nach der Injektion wandern Fibroblasten ein und bilden eine dünne Schicht um das injizierte Material. Werden größere Mengen in einem Bereich injiziert, kann es, bedingt durch die Schwerkraft, zum Absinken des Füllmaterials kommen. Ferner werden granulomatöse Fremdkörperreaktionen, sogenannte Silikonome, beschrieben [9]. Optionen für das Management entsprechender Reaktionen umfassen die intraläsionale Infiltration von Triamcinolonacetonid, eine Breitspektrumantibiose oder auch die systemische Gabe von Isotretinoin oder Etanercept. Oft bringt dann jedoch auch hier nur eine chirurgische Entfernung Abhilfe [1].

Semipermanente Filler

Calciumhydroxylapatit (CHA; Radiesse®)

Calciumhydroxylapatit (CHA) ist eine natürliche, in menschlichen Knochen und Zähnen vorkommende Substanz, welche seit knapp 30 Jahren in der Medizin Verwendung findet. Als dermal- er Filler werden mikrofeine Hydroxylapatit-Mikrosphären in einem Trärgel aus Carboxymethylcellulose eingebettet. Optisch ähnelt das Material aufgrund der weißen Eigenfarbe und Konsistenz einer Zahnpasta. Calciumhydroxylapatit eignet sich zur Behandlung von tieferen Falten und zur Volumenaugmentation zum Beispiel im Bereich der Wangen, zur Akzentuierung von Kinn und Jochbein oder der Volumensubstitution der Handrücken. Auch der Ausgleich von Unregelmäßigkeiten am Nasenrücken oder die Behandlung der HIV-assoziierten Lipoatrophie sind mit diesem Material möglich. Neben dem sofort eintretenden Volumeneffekt hat Calciumhydroxylapatit einen Langzeiteffekt. Die Hydroxylapatit-Mikrosphären stimulieren die körpereigene Kollagenproduktion, was in einer längerfristigen Zunahme von Komponenten der Extrazellulär- matrix (EZM) und einer Festigung der Haut resultiert [10]. Die Viskosität des Materials bedingt einen guten direkten Füll- effekt. Charakteristisch ist auch ein unmittelbar post injectionem auftretendes, im Verhältnis zu anderen Füllsubstanzen deutlich stärkeres Ödem und Erythem. Zur schmerzärmeren Injektion kann das Material in bestimmten Mischverhältnissen mit Lokalanästhetika versetzt werden. Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine aktuelle Studie, die eine effektive Straffung der Haut an Hals und Dekolleté nach flächiger Injek- tion von verdünntem Calciumhydroxylapatit beschreibt [11]. Auch „vorgemischte“ Spritzen sind aber mittlerweile analog zu Hyaluronsäurepräparaten direkt vom Hersteller verfügbar. Das

Material darf nicht zu oberflächlich injiziert werden, da es hier durch seine weiße Eigenfarbe sichtbar durchscheinen kann. Auch eine Injektion in die Lippen verbietet sich. Insbesondere für die Zeichnung von Konturen, zur Augmentation der Hand- rücken oder zur Straffung größerer Hautareale ist CHA in unse- rer Erfahrung sehr gut geeignet. Wir präferieren eine Applika- tion mittels stumpfer Kanüle (25 G). Anders als für Hyaluron- säure existiert für CHA kein Antidot. Bei zu oberflächlicher In- jektion kann versucht werden, sichtbares Material nach Perfo- ration der Haut mit einer Nadel zu exprimieren. Tieferliegende, tastbare Knoten können insbesondere in Arealen mit stärkerer Bewegung durch Migration und Akkumulation auftreten, bil- den sich aber dann zumeist im Verlauf zurück und sind nach einigen Monaten nicht mehr tastbar. Auch hier ist aber bei Be- darf eine Inzision und Expression möglich.

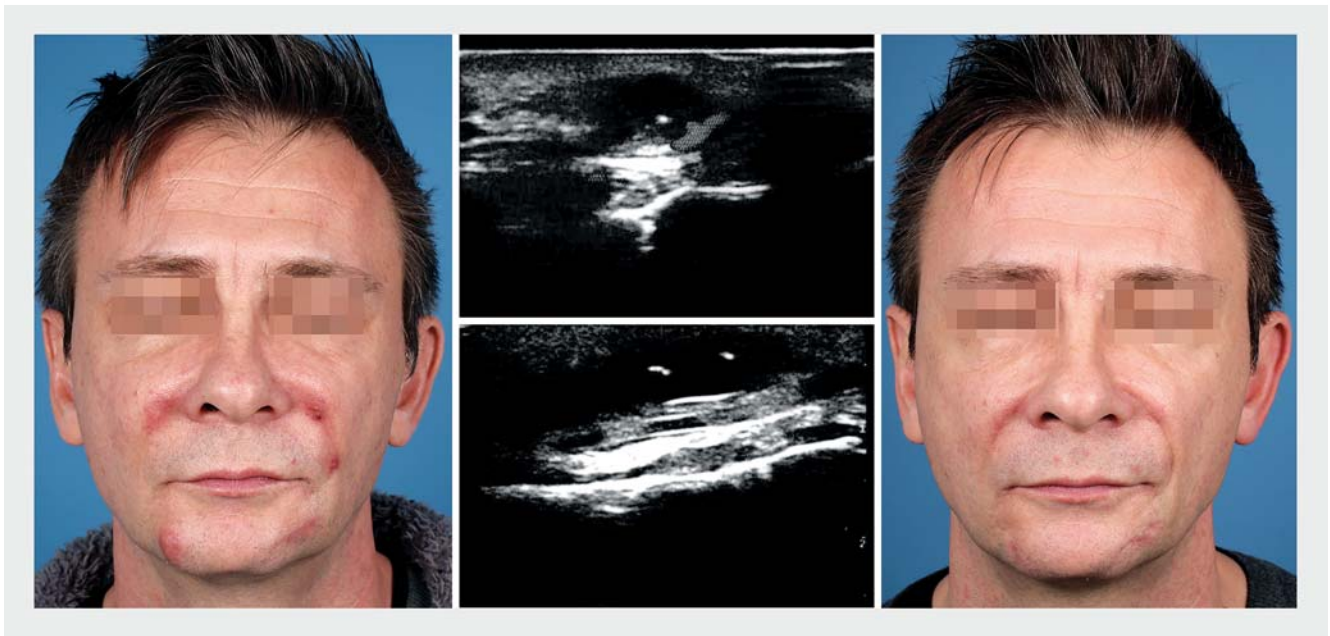
Poly-L-Milchsäure (PLLA; Scupltra®)

Poly-L-Milchsäure (PLLA) ist ein synthetisches, abbaubares Polymer [1]. Als resorbierbares Nahtmaterial findet Poly-L- Milchsäure seit den 60er-Jahren in der Chirurgie Verwendung. In den letzten Jahren haben spezielle Fäden aus Poly-L-Milch- säure im Zuge des sogenannten Fadenliftings eine stärkere Rol- le für die ästhetische Medizin gewonnen (► Abb. 2). Injizierbare Poly-L-Milchsäure in Form von kleinsten Beads (ca. 50 µm) hin- gegen wird seit über 10 Jahren als Filler eingesetzt [1]. Indika- tionen sind etwa die Faltenunterspritzung, Aknenarben oder die HIV-assoziierte Lipoatrophie. Beschrieben wird ferner auch die Behandlung von Falten an Oberarmen, Handrücken oder Dekolleté. Poly-L-Milchsäure zeigt eine gute Verträglichkeit. Zusätzlich zum Volumeneffekt zeigt dieses Material einen bio- stimulierenden Effekt mit Bildung von Kollagen, sodass sehr lang anhaltende Ergebnisse von bis zu 2 Jahren oder länger er- zielt werden können. Das Produkt muss vor der Injektion mit sterilem Wasser gelöst werden und sollte dann innerhalb von 72 Stunden verbraucht werden. Mögliche Nebenwirkungen umfassen vor allem tast- oder sichtbare Knötchen [12]. Diese entsprechen eher lokalen Kollagenaggregaten als Fremd- körpergranulomen und entstehen wahrscheinlich durch falsche Dilution bzw. Injektion (Überkorrektur, mangelnde Massage post injectionem). Da das Material durchaus migrieren kann, sollten Injektionen von größeren Volumina in Arealen mit star- ker Bewegung, etwa perioral, vermieden werden, da sich sonst auch hier Konglomerate von Poly-L-Milchsäure mit nachfolgen- den Kollagenknoten ausbilden können. Sichtbare Knoten kön- nen z. B. mit Hyaluronsäureinjektionen überdeckt werden, bis diese sich spontan zurückbilden. Die Infiltration mit Kortikoste- roiden oder Zytostatika (z. B. 5 FU) hat hingegen zumeist nur einen geringen Effekt [1].

Temporäre Filler

Kollagen (z. B. Zyderm®, Zyplast®)

Bovines Kollagen war die erste Füllersubstanz, die durch die FDA in den USA zugelassen wurde [1, 13]. Heute spielt das Material in der ästhetischen Medizin keine Rolle mehr. Ursache hierfür waren vor allem zwei Gründe. Zum einen war das Material ins- besondere in Arealen mit starker Bewegung nicht lange haltbar,



► **Abb. 2 Abszess nach Fadenlift und Hyaluronsäureinjektion durch eine Heilpraktikerin.** 48-jähriger Patient mit multiplen Abszessen ca. 3 Wochen nach Fadenlift und Hyaluronsäureinjektion durch eine Heilpraktikerin. Links: Befund bei Erstvorstellung. Rechts: Befund 4 Wochen nach Abszesseröffnung und systemischer Antibiose mit Clindamycin 600 mg 3 × täglich für 3 Wochen, Mitte: Sonografische Bilder der rechten und linken Nasolabialfalte jeweils mit Abszess (echoarme Raumforderung mit dorsaler Schallverstärkung; DD: Hyaluronsäurefiller mit Abszess) und Faden (echoreicher Reflex).

zum anderen bedingte eine potenzielle Sensibilisierung gegen das bovine Protein eine intrakutane Testung vor Anwendung größerer Volumina [14]. Auch wenn im Verlauf ein „humanes“ injizierbares Kollagen entwickelt wurde, wurde Kollagen bald durch Materialien mit längerer Haltbarkeit, wie etwa Hyaluronsäure, vom Markt verdrängt [1].

Hyaluronsäure (Hyaluronan, HA; z. B. Belotero®, Juvederm®, Restylane®)

Hyaluronsäure, Hyaluronan (HA), gilt heute als unumstrittener Goldstandard und Marktführer unter den injizierbaren Füllstoffen [1]. Als körpereigener Baustein ist HA ein integraler Bestandteil der Extrazellulärmatrix (EZM) der Haut [15]. Die EZM stellt ein komplexes Netzwerk von Makromolekülen dar, neben HA z. B. auch Elastin und Kollagen, und dient der mechanischen Stabilisierung aber auch der Regulation verschiedener anderer zellulärer Mechanismen wie etwa Proliferation, Adhäsion, Migration und Genregulation [16]. HA ist ein lineares Glykosaminoglykan (GAG), welches aus Disaccharid-Einheiten besteht, in denen N-Acetyl-D-Glukosamin und D-Glukuronsäure glykosidisch verknüpft sind [17]. Aufgrund seiner hydrophilen Eigenschaften kann HA enorme Mengen an Wasser binden. In der menschlichen Haut befindet sich HA in einer Konzentration von ungefähr 0,5–1 mg pro g Gewebe [17]. Histochemische Analysen konnten zeigen, dass HA nicht nur durch dermale Fibroblasten, sondern auch von epidermalen Keratinozyten gebildet wird [18]. Die Halbwertszeit der HA ist organabhängig und beträgt in der Haut lediglich ca. 24 Stunden. Die Biosynthese der HA erfolgt durch transmembranäre HA-Synthasen (HAS1, HAS2, HAS3) direkt in die EZM [19]. Die Degradation

der HA erfolgt durch freie Radikale (oxidativer Stress) und verschiedene Hyaluronidasen (HYAL) zunächst in kleinere Fragmente, welche dann weiter zu unterschiedlich großen Hyaluronsäure-Fragmenten (HAF) abgebaut werden.

Der Verlust dermalen HA ist ein Kardinalsymptom der Hautalterung. Ursachen für diesen Verlust sind zum einen eine altersabhängig verminderte HA-Syntheseleistung der Hautstrukturzellen wie etwa der Fibroblasten (Teilaspekt der intrinsischen Hautalterung), sowie zum anderen eine verstärkte altersabhängige Degradation der HA durch exogene Stressoren wie UV-Strahlung oder Rauchen (extrinsische Hautalterung). Nicht zuletzt aus diesem Grund gelten HA-Filler heute als Goldstandard der Faltenunterspritzung, Gewebsaugmentation oder Hydratisierung. Verschiedene Studien propagieren ferner biostimulatorische Effekte der HA-Filler. Dies sind etwa eine Induktion der Kollagenneogenese durch mechanischen Stress („stretching“) auf EZM und dermale Fibroblasten [20] oder auch direkte stimulatorische, proliferationsfördernde Effekte auf dermale Fibroblasten [21]. Ferner sind auch CD44-vermittelte, biostimulatorische, regenerative Effekte der HA-Abbauprodukte (HAF) zu berücksichtigen [22].

Für injizierbare HA-Filler wird, je nach Produkt, eine Haltbarkeit von vier bis zwölf Monaten propagiert [1]. Die Spanne der möglichen Indikationen und Formulierungen ist breit. Die Eigenschaften eines HA-Fillers, z. B. Haltbarkeit, Hebekapazität oder Viskosität, definieren sich hierbei vor allem über die Konzentration an HA, den Grad und die Art der Quervernetzung und die Partikelgröße. Indikationen sind dementsprechend produktspezifisch und reichen von Volumenaufbau (starke Vernetzung, hohe Hebekapazität, lange Haltbarkeit) über Falten-



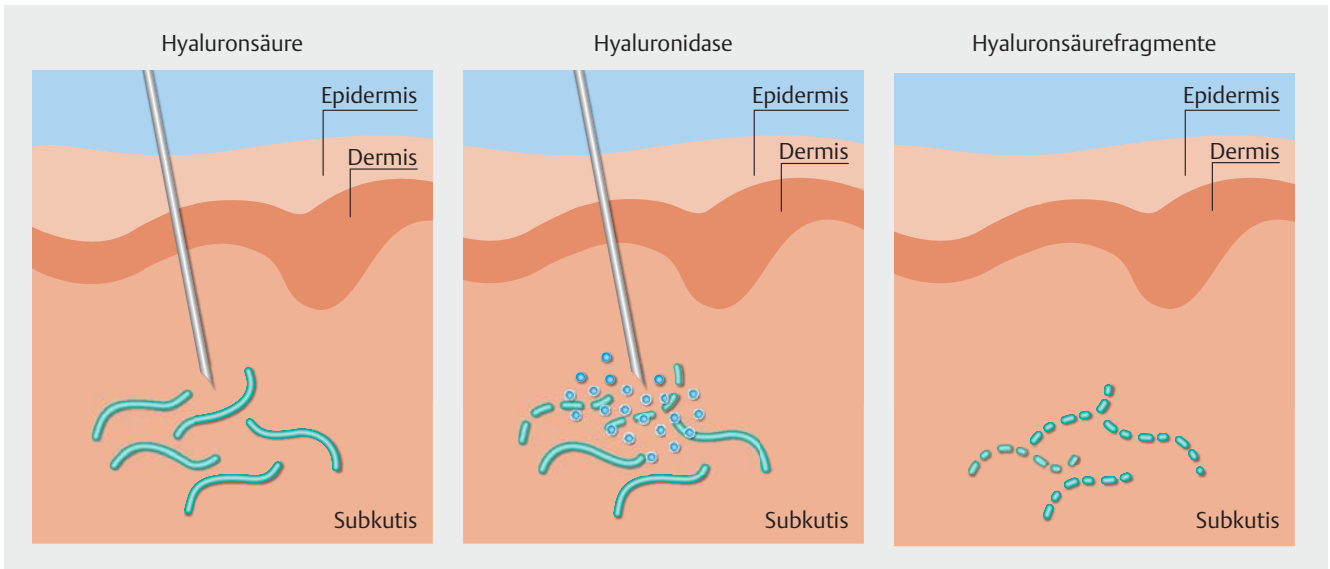
► **Abb. 3** Infektion nach Lippenaugmentation mit einem Hyaluronsäurefiller durch eine Heilpraktikerin. 22-jährige Patientin mit Infektion der Oberlippe nach Hyaluronsäureinjektion alio loco durch Heilpraktikerin. Bei Vorstellung Schmerzen, Überwärmung, Kribbelparästhesien und Taubheitsgefühl der Oberlippe und Nase. Im Ultraschall zeigten sich, im Verlauf regrediente, Hyaluronsäuredepots. Ein Abszess war sonografisch nicht abgrenzbar. Unter einer systemischen Antibiose mit Cefuroxim 500 mg 2 × täglich für 1 Woche waren die Infektzeichen regredient.

augmentation bis hin zu Hydratation und Regeneration [23] (geringgradig- oder unvernetzte HA, geringe Viskosität, kürzere Haltbarkeit).

Das Spektrum möglicher Komplikationen nach der Injektion von HA-Fillern ist dem anderer Füllstoffe vergleichbar und reicht von banalen Über- oder Fehlkorrekturen über den Tyndall-Effekt („blue lines“), Lidödemem nach Augmentation der sogenannten Tränenrinne („tear trough“) [24] zu Fremdkörpergranulomen, Infektionen (► **Abb. 2** und ► **Abb. 3**) und schließlich intrakraniellen Injektionen, Hautnekrosen (► **Abb. 1**) oder Visusverlust [1, 5, 6, 25]. Im Gegensatz zu anderen Füllstoffen bieten HA-Filler aber auch ein Alleinstellungsmerkmal im Hinblick auf Produktsicherheit, denn mit injizierbarer Hyaluronidase steht ein spezifisches Antidot für das Management von Komplikationen nach Filler-Injektionsbehandlungen zur Verfügung (► **Abb. 4**) [25].

Hyaluronidase (HYAL; z. B. Hyalse® Dessau)

Bovine Hyaluronidase ist als sogenannter „Spreading-Factor“ als Zusatz zur Lokalanästhesie (LA) zugelassen (siehe auch Fachinformation Hyalse® Dessau, Riemser Pharma GmbH). Hyaluronidase hydrolisiert HA, indem sie die Bindung zwischen dem ersten Kohlenstoffmolekül der Glukosaminsäure und dem vierten Kohlenstoffmolekül der Glucuronsäure spaltet. Durch die Degradation der körpereigenen HA erhöht das Enzym die Diffusionskapazität der LA und es kommt zu einem schnelleren Wirkeintritt und zu einem größeren pro Zeit anästhesierten Hautareal [26]. Resultat ist eine intra- und postoperative Schmerzreduktion. In der ästhetischen Medizin ist Hyaluronidase im Off-Label-Gebrauch heute als Goldstandard für das Management von Komplikationen nach Injektionsbehandlungen mit HA-Fillern etabliert (► **Abb. 4**) [25]. Tatsächlich ist HA somit auch der einzige Filler, für den ein spezifisches und effektives Antidot verfügbar ist. Ein Titel einer Übersichtsarbeit von Hirsch und Carruthers unterstreicht die Bedeutung der Hyaluronidase für die Arbeit mit HA-Fillern: „Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid“ [27]. Der Einsatz von Hyaluronidase gilt als neben-



► **Abb. 4 Hyaluronidase als Antidot für Komplikationen nach Behandlungen mit Hyaluronsäurefillern.** Durch die Infiltration mit Hyaluronidase (z. B. bovine Hyaluronidase Hyalse® Dessau) lassen sich Hyaluronsäurefiller schnell und effektiv auflösen. Das Enzym spaltet das komplexe Netz aus Hyaluronsäure zumeist innerhalb weniger Stunden in kleinere Hyaluronanfragmente [25].

wirkungsarm und sicher. Selten berichtete Nebenwirkungen sind unspezifische Lokalreaktionen an der Injektionsstelle [28]. Kürzlich konnten wir über die erfolgreiche Therapie einer Überkorrektur nach HA-Filler-Augmentation der Glabellafalten („Zornesfalten“) durch Injektion von Hyaluronidase (Hyalse® Dessau) berichten [29]. Patienten beschreiben zumeist, dass sich HA-Knoten bereits in den ersten Stunden nach der Injektion von Hyaluronidase zurückbilden. Ähnlich verhält es sich bei Lidödem, die in einer signifikanten Zahl der Fälle nach Augmentation der Tränenrinne („tear trough“) mit HA-Fillern auftreten können. Ursächlich ist hier die hygroskopische Wirkung der HA. Tatsächlich konnten wir hier unlängst demonstrieren, dass sich auch entsprechende Lidödeme nach einer einzigen Infiltrationsbehandlung mit boviner Hyaluronidase schnell und effektiv zurückbilden [24]. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn die Behandlung frühzeitig innerhalb weniger Wochen nach dem Auftreten der Ödeme erfolgt. Als dramatischste Komplikation kann aber sicherlich ein Gefäßverschluss nach Fillerinjektion gewertet werden. Schmerzen und das Abblassen eines Hautareals („blanching“) unter Injektion sind frühe Leitsymptome. Hierbei scheint es nicht einmal notwendig zu sein, direkt in das Gefäß zu injizieren. Vielmehr sind vermutlich auch ein funktioneller Gefäßverschluss durch die Applikation eines zu großen perivaskulären Volumens eines Fillers oder ein vasokonstriktiver Effekt durch mechanische Reizung der Gefäße möglich. Insbesondere in Risiko-Arealen empfehlen wir deshalb die Injektion mit „stumpfer“ Kanüle einer Größe von 25G oder mehr, eine Aspiration und eine langsame Injektion [3]. Im Falle vaskulärer Komplikationen sollten zudem unmittelbar größere Volumina von Hyaluronidase injiziert werden [25]. Dies sollte im gesamten vermuteten Versorgungsareal des vermutlich verschlossenen Gefäßes erfolgen. Hierbei ist es nicht möglich, aber auch nicht zwingend notwendig, das Lumen des betroffenen Gefäßes zu treffen und die Hyaluronidase

intravaskulär zu injizieren, da auch perivaskulär applizierte Hyaluronidase die Gefäßwand von außen durchdringt und somit intravaskuläre HA aufgelöst wird. Eine rechtzeitige Behandlung mit Hyaluronidase ist für den Erfolg der Maßnahme vermutlich entscheidend. An einem Kaninchenohrmodell konnten Kim und Kollegen 2011 zeigen, dass eine Hautnekrose nach Gefäßverschluss mittels HA-Filler nur dann effektiv verhindert werden konnte, wenn eine Injektion von Hyaluronidase in einem Zeitfenster von bis zu 4 Stunden nach Gefäßverschluss erfolgte. Wurde die Behandlung mit Hyaluronidase erst später als 24 Stunden nach Gefäßverschluss durchgeführt, ließ sich die Ausbildung einer Nekrose nicht mehr verhindern [30]. Alternative, jedoch im Vergleich zu Hyaluronidase bei Weitem nicht so effektive Möglichkeiten sind die lokale Applikation von Nitroglycerin oder anderen Vasodilatoren, die systemische Gabe von Acetylsalicylsäure, eine lokale Wärmebehandlung oder eine hyperbare Oxygenierung [3]. Ist eine Nekrose bzw. Narbenbildung manifest, bleiben dann zumeist nur die Möglichkeiten der konservativen Wund- bzw. Narbenversorgung (► **Abb. 1**). Als praktische Hinweise für den Umgang mit Hyaluronidase kann dem Behandler an die Hand gegeben werden: i) Hyaluronidase sollte bei jeder Injektionsbehandlung mit HA-Fillern unmittelbar verfügbar sein [27], ii) vaskuläre Komplikationen erfordern eine unmittelbare (<4 h post HA-Injektion), großflächige und großvolumige Infiltration von Hyaluronidase [30], wobei uns auch bei Zeiträumen >4 h, aber vor Manifestation der Nekrose, ein Therapieversuch sinnvoll erscheint, iii) die Behandlung von HA-Filler-Überkorrekturen erfolgt mit Volumina von Hyaluronidase, die dem gewünschten zu korrigierendem Volumen entsprechen, ggf. auch sequentiell in mehreren Sitzungen, um den gewünschten Augmentationseffekt nicht komplett zu verlieren [29]. Abschließend bleibt anzumerken, dass immer wieder propagiert wird, bovine Hyaluronidase degradiere nur HA-Filler und nicht die physiologische, körpereigene HA. Dies widerspricht dem Wirk-

mechanismus und ist falsch. Berechtigter erscheint aber die Befürchtung, ein exzessiver Abbau körpereigener HA durch bovine Hyaluronidase könne durch einen Verlust an EZM „Dellen“ verursachen oder die Hautalterung beschleunigen. Eigene unveröffentlichte Daten zeigen aber, dass Hyaluronidase in hautstrukturellen Zellen HA-Synthasen (HAS) signifikant und dosisabhängig induziert, ein transientser Verlust an HA somit also durch eine verstärkte HA-Neosynthese in Fibroblasten und Keratinozyten umgehend ausgeglichen wird. Ob sich aber tatsächlich auch alle Arten von HA-Fillern durch Hylase gleich effektiv oder überhaupt auflösen lassen, ist Gegenstand aktueller Forschung [31]. Eine effektive Degradierbarkeit der HA-Produktpalette stellt hierbei aus unserer Sicht einen Sicherheits- und Wettbewerbsvorteil gegenüber den Mitbewerbern am HA-Filler-Markt dar und sollte nicht vernachlässigt werden.

Allgemeine Anmerkungen zu Komplikationen nach Fillerbehandlungen und deren Management

Auch wenn verschiedene Komplikationen und deren Management bereits im Kontext der einzelnen Füllersubstanzen kurz bzw. für vaskuläre Komplikationen bereits ausführlicher abgehandelt wurden, sollen im Folgenden doch noch einige zusätzliche Aspekte adressiert werden. Systematisch können Nebenwirkungen von Filler-Behandlungen hierbei in leichte und schwere Komplikationen unterteilt werden. Manche Autoren unterteilen die Nebenwirkungen ferner in vaskuläre und nicht-vaskuläre Nebenwirkungen oder in Früh- bzw. Spätkomplikationen. Leichte Komplikationen können unabhängig vom verwendeten Material auftreten und liegen in der Natur der zugrundeliegenden Behandlung wie z.B. Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötung und Schwellung oder, bei Verletzung eines Gefäßes, Hämatome. Infektionen, Granulome, allergische Reaktionen oder Gefäßverschlüsse mit folgender funktioneller Störung im Versorgungsgebiet stellen schwerwiegende Komplikationen dar [2, 5, 6].

Hämatome

Ekchymosen bzw. kleinere Hämatome können bei traumatischer Schädigung von Gefäßen mit „spitzer“ Nadel, aber auch mit „stumpfer“ Kanüle auftreten. Eine lokale Kühlung direkt nach Injektion kann der Ausbildung eines größeren Hämatoms entgegenwirken. Patienten mit Blutungsneigung und Einnahme von Blutverdünnern sollten über ein erhöhtes Hämatomrisiko aufgeklärt werden. Hämatome sind im Allgemeinen zwar störend, aber reversibel.

Ödeme

Temporäre, selbstlimitierende Ödeme nach Fillerinjektion treten regelmäßig auf und können durch eine vorsichtige Injektionstechnik und lokale Kühlung minimiert werden. Ebenfalls ist es wichtig, solche Patienten zu identifizieren, welche schon vor einer Fillerbehandlung unter Ödemen leiden. Insbesondere bei Patienten mit Lidödemen empfiehlt sich ein äußerst defensives Vorgehen bei Injektionen im Periorbitalbereich [24]. Angio-

ödeme nach Fillerbehandlungen sind selten und werden wie ein Angioödem anderer Ätiologie z. B. mit systemischen Glukokortikosteroiden und Antihistaminika behandelt. Augmentationen mit größeren Volumina im Bereich des Mittelgesichtes können eine Störung des Lymphabflusses und etwa malare Ödeme bedingen. Malare Ödeme können auch nach Schädigung des malaren Septums im Bereich des Unterlides auftreten [32].

Tyndall-Effekt

Werden HA-Filler zu oberflächlich eingebracht, kann es neben Unregelmäßigkeiten auch zum sogenannten Tyndall-Effekt kommen. Dieser beschreibt die bläuliche Verfärbung der behandelten Region durch die Streuung des Lichtes durch die Fillerpartikel. Dieses Phänomen tritt vor allem bei Patienten helleren Hauttyps und dünnerer Haut auf [2]. Wird der Tyndall-Effekt als sehr störend empfunden, kann eine Auflösung des Fillers mittels Hyaluronidase notwendig sein (► **Abb. 4**).

Infektionen und Biofilmbildung

Wie bei jedem invasiven Verfahren kann es auch bei minimal-invasiven Behandlungen wie Fillerinjektionen zur Verschleppung von Hautkeimen in die Tiefe kommen. Hier handelt es sich hauptsächlich um grampositive Keime der Hautflora. Es zeigen sich dann die Kardinalsymptome der Infektion mit Rötung, Schwellung, Überwärmung und eingeschränkter Funktion durch eine schmerzbedingte Schonhaltung (► **Abb. 2** und ► **Abb. 3**). Kommt es zu einer eitrigen Einschmelzung, ist eine chirurgische Eröffnung mit folgender Erreger- und Resistenzbestimmung unabdingbar. Zusätzlich sollte eine antibiotische Systemtherapie gemäß Resistogramm erfolgen. Bakterielle Biofilme, welche sich um das injizierte Material ausbilden und welche für Antibiotika oft schwer erreichbar sind, werden als Ursache subklinischer Infektionen oder für infektiöse und inflammatorische Reaktionen auch erst Jahre nach Fillerinjektion propagiert [2, 5, 6]. Um Infektionen an den Injektionsstellen und die Ausbildung von Biofilmen zu vermeiden, sind eine gründliche Lokaldesinfektion und ein gewissenhaftes und sauberes Arbeiten folglich zwingend erforderlich.

Fazit

Wegweisende Fortschritte im Verständnis von Alterungsprozessen und der funktionellen Anatomie des Gesichtes, aber auch neue Füllmaterialien ermöglichen heute eine immer natürlichere und sicherere Behandlung sichtbarer Alterungszeichen. Grundlage für eine effektive Anwendung bleiben aber eine fundierte Kenntnis anatomischer Leit- und Risikostrukturen, die Erfahrung um die produktspezifischen Eigenschaften des injizierten Materials, das Erlernen der richtigen Injektionstechniken und nicht zuletzt das Wissen um das adäquate Management möglicher Komplikationen. Die Komplexität der Thematik verdeutlicht, weshalb ästhetische Fillerbehandlungen ausschließlich in die Hand geschulter Ärzte, nicht aber in die Hand medizinischer Laien gehören.

Interessenkonflikt

P. A. Gerber hat Honorare für Beratertätigkeiten, Publikationen sowie finanzielle Unterstützung für Forschungsvorhaben durch die Firmen Galderma und Riemser Pharma erhalten sowie Honorare für Vortragstätigkeiten durch die Firmen Merz und Galderma.

B. A. Buhren hat finanzielle Unterstützung für Forschungsvorhaben durch die Firma Riemser Pharma erhalten.

M. Barsch gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Carruthers J, Carruthers A, Humphrey S. Introduction to Fillers. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136 (Suppl. 05): 120S – 131S
- [2] Hartmann D, Heppt M, Gauglitz GG. Management and prevention of adverse events in esthetic interventions. *Hautarzt* 2015; 66: 764 – 771
- [3] Rzany B, DeLorenzi C. Understanding, Avoiding, and Managing Severe Filler Complications. *Plast Reconstr Surg* 2015; 136 (Suppl. 05): 196S – 203S
- [4] Carle MV, Roe R, Novack R et al. Cosmetic facial fillers and severe vision loss. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 637 – 639
- [5] Heppt M, Hartmann D, Reinholz M et al. Fillers and associated side effects. *HNO* 2015; 63: 472 – 480
- [6] Hartmann D, Ruzicka T, Gauglitz GG. Complications associated with cutaneous aesthetic procedures. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 778 – 786
- [7] Alcalay J, Alcalay R, Gat A et al. Late-onset granulomatous reaction to Artecoll. *Dermatol Surg* 2003; 29: 859 – 862
- [8] Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez V, Miro-Mur F et al. Delayed immune-mediated adverse effects related to polyacrylamide dermal fillers: clinical findings, management, and follow-up. *Dermatol Surg* 2009; 35 (Suppl. 01): 360 – 366
- [9] Altmeyer MD, Anderson LL, Wang AR. Silicone migration and granuloma formation. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8: 92 – 97
- [10] Yutskovskaya Y, Kogan E, Leshunov E. A randomized, split-face, histomorphologic study comparing a volumetric calcium hydroxylapatite and a hyaluronic acid-based dermal filler. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 1047 – 1052
- [11] Yutskovskaya YA, Kogan EA. Improved Neocollagenesis and Skin Mechanical Properties After Injection of Diluted Calcium Hydroxylapatite in the Neck and Decolletage: A Pilot Study. *J Drugs Dermatol* 2017; 16: 68 – 74
- [12] Reszko AE, Sadick NS, Magro CM et al. Late-onset subcutaneous nodules after poly-L-lactic acid injection. *Dermatol Surg* 2009; 35 (Suppl. 01): 380 – 384
- [13] Klein AW, Rish DC. Dermatology: bovine injectable collagen. *West J Med* 1985; 143: 231
- [14] Watson W, Kaye RL, Klein A et al. Injectable collagen: a clinical overview. *Cutis* 1983; 31: 543 – 546
- [15] Juhlin L. Hyaluronan in skin. *J Intern Med* 1997; 242: 61 – 66
- [16] Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression? *J Theor Biol* 1982; 99: 31 – 68
- [17] Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J* 1992; 6: 2397 – 2404
- [18] Tammi R, Ripellino JA, Margolis RU et al. Localization of epidermal hyaluronic acid using the hyaluronate binding region of cartilage proteoglycan as a specific probe. *J Invest Dermatol* 1988; 90: 412 – 414
- [19] Scott JE. Supramolecular organization of extracellular matrix glycosaminoglycans, in vitro and in the tissues. *FASEB J* 1992; 6: 2639 – 2645
- [20] Turlier V, Delalleau A, Casas C et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular matrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo-controlled study. *J Dermatol Sci* 2013; 69: 187 – 194
- [21] Rock K, Fischer K, Fischer JW. Hyaluronan used for intradermal injections is incorporated into the pericellular matrix and promotes proliferation in human skin fibroblasts in vitro. *Dermatology* 2010; 221: 219 – 228
- [22] Kaya G, Tran C, Sorg O et al. Hyaluronate fragments reverse skin atrophy by a CD44-dependent mechanism. *PLoS Med* 2006; 3: e493
- [23] Streker M, Reuther T, Krueger N et al. Stabilized hyaluronic acid-based gel of non-animal origin for skin rejuvenation: face, hand, and decolletage. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 990 – 994
- [24] Hilton S, Schrupf H, Buhren BA et al. Hyaluronidase injection for the treatment of eyelid edema: a retrospective analysis of 20 patients. *Eur J Med Res* 2014; 19: 30
- [25] Buhren BA, Schrupf H, Hoff NP et al. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res* 2016; 21: 5
- [26] Wohlrab J, Finke R, Franke WG et al. Efficacy study of hyaluronidase as a diffusion promoter for lidocaine in infiltration analgesia of skin. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 771e – 772e
- [27] Hirsch RJ, Brody HJ, Carruthers JD. Hyaluronidase in the office: a necessity for every dermasurgeon that injects hyaluronic acid. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2007; 9: 182 – 185
- [28] Wohlrab J, Wohlrab D, Wohlrab L et al. Use of hyaluronidase for pharmacokinetic increase in bioavailability of intracutaneously applied substances. *Skin Pharmacol Physiol* 2014; 27: 276 – 282
- [29] Jahn K, Homey B, Gerber PA. Management of complications after aesthetic hyaluronic acid injections. *Hautarzt* 2014; 65: 851 – 853
- [30] Kim DW, Yoon ES, Ji YH et al. Vascular complications of hyaluronic acid fillers and the role of hyaluronidase in management. *JPRAS* 2011; 64: 1590 – 1595
- [31] Juhasz MLW, Levin MK, Marmur ES. The Kinetics of Reversible Hyaluronic Acid Filler Injection Treated With Hyaluronidase. *Dermatol Surg* 2017; 43: 841 – 847
- [32] Funt DK. Avoiding malar edema during midface/cheek augmentation with dermal fillers. *J Clin Aesthet Dermatol* 2011; 4: 32 – 36