

Entwicklung auf dem Dermafillermarkt in den letzten 20 Jahren

Autorin_Dr. med. Marianne Wolters

„Schon seit weit über 100 Jahren versuchte man, Gesichtsfalten zu kaschieren und mit Füllmaterialien verschiedenster Art aufzufüllen. Neben menschlichem Fett wurde vor allem Paraffin Anfang des 20. Jahrhunderts sehr populär. Mitte des Jahrhunderts wurde dann Silikonöl der häufigste Faltenfüller, aber extreme Nebenwirkungen führten 1965 zu einem Verbot des Silikonöls „medical grade“ der Firma Dow Corning durch die FDA. In den frühen 70ern begannen die Forschungsarbeiten mit einem injizierbaren Implantat aus **Rinderkollagen** in Stanford/Kalifornien. Diese führten letztlich zur Entwicklung und Zulassung des ersten resorbierbaren Dermafillers Zyderm® durch die FDA 1977. Die Kollageninjektion wurde laut Angaben der ASAPS 1997 die häufigste minimalinvasive Prozedur weltweit. Seit 1981 wurden Kollagenfiller in Europa zugelassen und vertrieben und waren auch hier Goldstandard der Faltenbehandlung. Nachteil der Produkte war zum einen die erforderliche Vortestung wegen einer möglichen immunogenen Reaktion und zum anderen die relativ kurze Wirkdauer. Verschiedenste Präparate aus humanem Kollagen sollten die Allergenität der Dermafiller reduzieren und machten eine Vortestung überflüssig, konnten sich aber dauerhaft nicht auf dem Dermafillermarkt durchsetzen.¹ Injizierbare Kollagenprodukte hatten

mit der Entwicklung und Vermarktung der **porcinen Kollagenfiller** Evolence® und Evolence Breeze® von 2004 bis 2009 noch einmal ein kurzes Comeback auf dem Fillermarkt. Aber trotz Zulassung durch die FDA in den USA 2007 und guter ästhetischer Ergebnisse ohne nennenswerte Komplikationen wurde dieses Produkt vom Markt genommen. Steigende Nachfrage nach Alternativprodukten, zunehmendes Interesse an minimalinvasiver Gesichtsverjüngung und letztendlich die BSE-Krise in den frühen 90ern haben dann letztendlich dazu geführt, dass Hyaluronsäurefiller den Markt eroberten.

Hyaluronsäure (HA) ist neben dem Kollagen eine wesentliche Komponente des Bindegewebes und im Gegensatz zu diesem kein Eiweiß, sondern ein Zuckerderivat und deshalb nicht immunogen. Bereits 1934 wurde HA aus dem Glaskörper des Rinderauges isoliert, medizinische Anwendungen erfolgten zunächst in der Ophthalmochirurgie, später in verschiedenen Bereichen sowie vor allem in der Orthopädie zur intraartikulären Injektion bei Arthrosen (Synvisc®). Eine Pilotstudie zur Anwendung eines hyaluronsäurebasierten Produktes zur Behandlung altersbedingter Hautveränderungen mit einer Modifikation von Synvisc® wurde bereits 1990 von der Firma Biomatrix/Schweden durchgeführt und 1996 kam unter dem Handelsnamen Hylaform® das erste

Hyaluronsäureprodukt auf Basis des Hylan B auf den Markt.²

Nachdem sich die wesentlich geringere Allergenität des hyaluronsäurebasierten Dermafillers gegenüber der kollagenbasierten Produkte bestätigte und dazu noch eine deutlich bessere Haltbarkeit zeigte, erfolgte eine rasche Entwicklung weiterer Produkte auf HA-Basis. Neben dem **aviären Ursprung** aus dem Hahnenkamm, wie bei Hylaform[®], wurde für die folgenden Produkte die HA aus **bakterieller Quelle (Streptococcus equi)** gewonnen und der Begriff **NASHA (non animal stabilized hyaluronic acid)** für die Produkte der schwedischen Firma Q-med wurde geprägt. Außerdem wurde der chemische **Quervernetzer Divinylsulfon (DVS)**, der bei Hylaform[®] verwendet wurde, ersetzt durch **1,4-Butanediol-Diglycidylether (BDDE)** und es resultierte ein injizierbares Hydrogel mit viskoelastischen Eigenschaften, das 1996 unter dem Handelsnamen Restylane[®] als Produkt der zweiten Generation auf den europäischen Markt kam.² Erst im Dezember 2003 wurde Restylane[®] als erster HA-Filler in den USA von der FDA zugelassen. Spätestens seit diesem Zeitpunkt wurden HA-Filler weltweit marktbeherrschend bei der minimalinvasiven Gesichts- und Körperbehandlung.

Weitere Entwicklungen galten der Verbesserung der Verträglichkeit und der Verlängerung der Wirksamkeit der HA-Filler. Dazu wurden sowohl neue Quervernetzer als auch neue Vernetzungstechniken als auch steigende Hyaluronsäurekonzentrationen eingesetzt. Bei der dritten Generation der HA-Filler wurde z.B. mit dem **Quervernetzer 1,2,7,8 Diepoxyoktan (DEO)** die Stabilität erneut gesteigert durch zwei unterschiedliche chemische Brücken zwischen den HA-Ketten; diese Technik wird als **doppelte Quervernetzung** bezeichnet und kommt z.B. bei dem Produkt Puragen[®] zum Einsatz, das 2001 zugelassen wurde. Eine wesentliche Neuerung war dann zuletzt die Entwicklung eines monophasischen Gels, nachdem alle vorherigen aus HA-Partikeln in einer Lösung bestanden, also biphasisch waren. 2004 wurde diese vierte Generation der HA-Filler in der Schweiz entwickelt von der Firma Anteis S.A. **Das monophasische Gel**, BDDE-vernetzt, bildet durch eine spezielle Technik Zonen festerer und weniger fester Konsistenz, die sog. **kohäsive polydense Matrix (CPM)**, die es auch im Gewebe beibehält. Vorteil dabei ist, dass das Gel deutlich geringere viskoelastische Eigenschaften hat als die Vorgänger und deshalb durch enge Kanülen injiziert werden kann, ohne vorher zerkleinert zu werden. In Deutschland und Europa wurde dieser erste monophasische Filler 2005 unter dem Handelsnamen Belotero[®] eingeführt.² In den USA erhielt 2006 Juvederm[®] als erster monophasischer Filler die Zulassung durch die FDA.

Mittlerweile ist eine unüberschaubare Palette an Produkten auf HA-Basis auf dem europäischen Markt erhältlich und jährlich kommen etliche neue Produkte dazu. Im Wesentlichen handelt es sich um Modifikationen der vier Generationen, die Unterschiede aufweisen in Vernetzungsmittel, Vernetzungstechnik, Hyaluronsäurekonzentration und Viskoelastizität.³ Eine Studie, die einen Vergleich anstellte zwischen den gängigsten quervernetzten Hyaluronsäurefillern in den USA, zeigte, dass die klinische Effektivität, also die Fillerpersistenz, eng korrelierte mit der Konzentration der Hyaluronsäure und etwas weniger mit der prozentualen Elastizität. D.h., dass bei der Entwicklung zukünftiger effektiverer, sprich langanhaltenderer HA-Filler die **Steigerung der Konzentration und der Elastizität** erfolgen muss. Das Produkt mit der höchsten HA-Konzentration ist zurzeit Vario Fill[®] Bodycontour mit 33 mg/ml der Firma Adoderm GmbH, das im Juli 2010 auf den Markt kam. Höhere HA-Konzentrationen sind zurzeit problematisch, ebenso wie die Erhöhung der Konzentration der gängigen Quervernetzer, da sie toxisch werden. Es müssen deshalb neue Techniken der Quervernetzung oder neue Vernetzungsmittel gefunden werden, um die Haltbarkeit der Produkte zu verlängern, ohne die Nebenwirkungen zu erhöhen. Zur **Reduktion der Schmerzhaftigkeit beim Injizieren** setzte die Firma Allergan 2008 seinen Juvederm[®] ultra-Produkten 0,3 % Lidocain zu. Dadurch wurde eine wesentlich komfortablere Behandlung vor allem sensibler Gesichtsareale möglich ohne vorherige Anästhesie und viele Patienten bevorzugen natürlich diese schmerzlosere Variante. Eine Beeinträchtigung der Wirksamkeit und Dauerhaftigkeit der Präparate durch den Lidocainzusatz konnte nicht festgestellt werden,¹⁰ sodass etliche andere Produkte zwischenzeitlich ebenso mit Lidocain versetzt wurden.

Lange Jahre wurden unterschiedliche HA-Filler zur einfachen Faltenunterspritzung eingesetzt. Seit drei





Jahren aber ist das ganzheitliche Behandlungskonzept mit **Volumenrestaurierung und flächenhafter Hautverbesserung** als minimalinvasive Behandlungsmethode des alternden Gesichtes auf dem Vormarsch. Die verbesserten Injektionstechniken mit abgerundeten Kanülen können großflächigen Ersatz des geschwundenen subkutanen Fettgewebes sowohl in der tiefen als auch in der oberflächlichen Weichteilschicht mit verschiedenen viskösen HA-Fillern schaffen und erstaunliche Erfolge erzielen.¹¹ Die Firma Q-med hat mit der Entwicklung der stumpfen, flexiblen Pix'L™ Kanüle gezeigt, dass sie sich nicht nur um die Produkte, sondern auch um neue Techniken und Konzepte kümmert. Das Nachziehen aller anderen Anbieter mit dieser Behandlungsmethode zeigt, dass dies der richtige Weg in die Zukunft ist.

__Nichtresorbierbare Substanzen

Mit dem steigenden Interesse nach nichtoperativen Prozeduren Ende des letzten und Anfang dieses Jahrtausends kamen auch etliche nichtresorbierbare Füllersubstanzen auf den Markt, die durch Versprechungen über Unbedenklichkeit und Langlebigkeit vor allem um die Jahrtausendwende viele Behandler zu ihrer Anwendung verleiteten. Es han-

deltete sich um nichtresorbierbare Grundsubstanzen oder aber um permanente Partikel, gelöst in Hyaluronsäure oder Kollagen, die vorwiegend im Gesicht angewendet wurden und z.T. **verheerende Komplikationen** auch noch nach Jahren hervorriefen. Zahlreiche Veröffentlichungen über Komplikationen mit permanenten Dermalfillern und der extrem schwierigen Behandlung der mit schwersten Entzündungen, Verhärtungen, Fistelbildungen und Materialverschiebung einhergehenden Entstellungen haben mittlerweile sämtliche ästhetischen Fachgesellschaften dazu veranlasst, sich gegen die Verwendung nichtresorbierbarer Dermalfiller auszusprechen.^{4,5} Aufgrund der anhaltenden Komplikationen nach permanenten Dermalfillern wurden Anfang des Jahrtausends **Zentralregister für Fillerkomplikationen** eingerichtet, bei denen die Substanz, die die Komplikation auslöste, genau bestimmt werden konnte und die dadurch vor allem auch bei forensischen Fragestellungen wichtig wurden. Aber auch die resorbierbaren Filler verursachten in unterschiedlicher Häufigkeit Komplikationen, die durch diese Zentralregister allen zugänglich gemacht werden konnten und die Behandlung der Komplikationen wurde standardisiert. Vor allem C. Lenzen, der als erster ein Zentralregister aufbaute, gab frühzeitig einen breiten Überblick

über die Möglichkeiten der **Diagnostik, Behandlung** und vor allem der **Vermeidung solcher unerwünschter Nebenwirkungen**⁶ und machte auf die Existenz des BfArM und die Meldepflicht solcher Komplikationen aufmerksam. Mittlerweile können alle Anwender und Patienten sich an drei Stellen über Komplikationen und Therapiemöglichkeiten informieren und registrieren lassen:

- _ www.zentralregister-filler.de (Leiter Dr. Dr. med. C. Lenzen)
- _ www.derma-filler.de (Register für Füllmaterialnebenwirkungen, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Leiter Prof. Dr. med. B. Rzany)
- _ www.fillerwelt.de (Portal der GÄCD)

Andere, nicht permanente Füllersubstanzen

Obwohl HA-Filler mit Abstand am häufigsten weltweit zum Einsatz kommen, sollen einige wichtige Substanzen hier genannt werden, ohne dass eine weitere Aufzählung aller Produkte, wie in vielen Veröffentlichungen, erfolgen soll.

Es handelt sich um **synthetische Kollagenstimulanzien** wie die Produkte **Sculptra®** und **Radiesse®**, die in den letzten Jahren sehr an Bedeutung gewonnen haben und vermehrt eingesetzt werden.

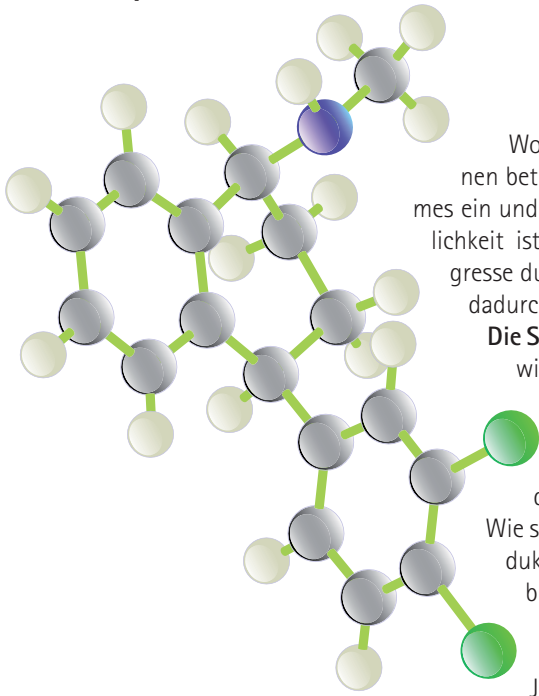
Sculptra® ist ein synthetisches Poly-L-Milchsäure-Produkt, das bereits seit 1999 in Europa auf dem Markt ist, damals unter dem Namen Newfill®. Es wurde zunächst zur Behandlung der fazialen Lipotrophie bei HIV-Patienten eingesetzt und in mehreren Studien wurde die Neokollagenese des Produktes nachgewiesen.⁷ Es handelt sich um ein Pulver, das rekonstituiert werden muss, und dessen Anwendung sowohl in der Vorbereitung als auch in der Verabreichung komplett anders erfolgen muss als bei den sogenannten Dermalfillern. 2004 erhielt das Produkt, nun unter dem Handelsnamen Sculptra®, die FDA Anerkennung in den USA und durch die Erkenntnis, dass Volumenverlust einen Hauptfaktor der Gesichtsalterung darstellt, gewann das Produkt nach sorgfältiger Überarbeitung der Anwendungsempfehlungen zunehmend an Bedeutung und Beliebtheit.⁸ Heute hat es seinen festen Platz in der Behandlung des alternden Gesichtes und wurde als erstes Produkt für das sog. „Liquid Lifting“ eingesetzt.

Radiesse® ist ebenso ein synthetisches Kollagenstimulanz, das seit 2004 auf dem europäischen Markt ist und 2010 von der Firma Merz Aesthetics übernommen wurde. Das Produkt wurde 2006 von der FDA zur Behandlung von Gesichtsfalten zugelassen und der Vorbesitzer, die amerikanische Firma Bioform Medical, hatte in mehreren Studien die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Radiesse nachgewiesen.⁹ Es handelt sich um synthetische Calciumhydroxylapatit-Mikrosphären in einem wässrigen

Gelträger. Das Produkt gibt nach Injektion sofortiges Volumen, aber stimuliert zusätzlich die Kollagenneogenese und sorgt dadurch für einen länger anhaltenden Effekt. Ungeeignet ist Radiesse® für die Injektion ins Lippenrot und in die oberflächlichen Hautschichten.

Zum Schluss einige Überlegungen: Die Situation auf dem Markt der dermalen Filler ist nach wie vor heiß umkämpft. Obwohl in den letzten zehn Jahren enorme Entwicklungen stattfanden, ist der ideale Filler noch nicht gefunden und vielleicht soll er auch gar nicht gefunden werden. Der immerwährende Wunsch nach weiterer Verbesserung, längerer Haltbarkeit und weniger Kosten wird immer neue Filler auf den Markt bringen. Dabei sind vor allem Versprechungen die Drahtzieher, die die Patienten und Anwender dazu bringen, neue Produkte zu testen. Es dauert mindestens ein Jahr, um einen Filler als Anwender ausreichend beurteilen zu können und ob ein Wechsel von einem guten vertrauten Produkt auf ein innovativeres gerechtfertigt ist. In der Vergangenheit wurden **bekannte Substanzen oft in neuer Form und Funktion und unter neuem Namen** präsentiert, ohne dass nur die geringste Änderung am Produkt selbst stattgefunden hatte. Ebenso tauchten neue Namen für alte Substanzen auf, die sehr **komplikationsbelastet** waren und erst nach längeren Recherchen konnte demonstriert werden, dass es sich um ein und dasselbe Produkt handelte. Durch **Firmenaufkäufe und Fusionen** wurden letztendlich etliche Namen miteinander vermischt und der Dschungel der Präparate wurde undurchschaubar. Es ist deshalb immer wieder verwunderlich, dass man als Behandler auf einem Kongress plötzlich mit neuen Produkten konfrontiert wird, die anhand von teuren Broschüren mit makellosen Gesichtern kostengünstige Faltenfreiheit und lange Haltbarkeit versprechen, aber keinerlei Angaben zu HA-Konzentration, Vernetzungsmittel oder -technik machen und die vor allem keinerlei klinische Studien nachweisen können. **Kosten werden aber immer verursacht durch die Qualität und Konzentration der Inhaltsstoffe**, sei es die Hyaluronsäure oder das Vernetzungsmittel und durch ein mögliches neues Vernetzungsverfahren, das entwickelt wurde. Und vor allem werden Kosten auch durch **klinische Studien** verursacht, die nur wenige Anbieter vorweisen können. Zu viele sogenannte „Trittbrettfahrer“ versuchen mit vielversprechenden Formulierungen und abgekupferten Phrasen solche Studien zu umgehen, um ihre Kunden durch kostengünstige Produkte zu gewinnen.

Seriöse Hersteller bieten ihren Anwendern **„Hands-on“-Workshops** mit ihren Produkten an, wo neben theoretischem Wissen von einem erfahrenen Anwender die produkteigene Injektionstechnik erlernt und erprobt werden kann. In den letzten Jahren nehmen auf allen ästhetischen Kongressen solche



Workshops mit hoher Qualität einen beträchtlichen Teil des Programmes ein und neben der Fortbildungsmöglichkeit ist die Bezahlbarkeit der Kongresse durch den Einsatz der Industrie dadurch gewährleistet.

Die Suche nach dem idealen Filler wird weitergehen. Es wird neue Substanzen geben, die erprobt werden und alte Substanzen werden modifiziert.

Wie schwierig es ist, ein neues Produkt zu entwickeln und zu etablieren, zeigte die kurze „Karriere“ des Novabel®, das von der Firma Merz Aesthetics im Januar 2010 auf den Markt gebracht wurde. Der vielversprechende

Alginatfiller war seit 11/2007 in einer klinischen Studie getestet worden. In sieben Ländern Europas wurde der neue Filler nur in Hände von vorher geschulten Anwendern abgegeben. Aber bereits am 1. Juli 2010 wurden Verkauf und Marketing gestoppt, da Komplikationen vor allem im infraorbitalen Bereich aufgetreten waren. Es handelte sich zwar „nur“ um 70 Fälle bei 24.000 verkauften Ampullen, entsprechend 0,3 %, aber wirksame Behandlungsoptionen konnten nicht angeboten werden. Dieses schnelle Handeln ist der Firma Merz hoch anzurechnen. Es zeigt, dass der Umgang mit Komplikationen nicht mehr allein auf dem Rücken der Patienten ausgetragen wird wie bei den frühen Fällen vor allem mit Dermalife®, die heute noch in langwierigen Prozessen zu ihrem Recht kommen wollen, sondern dass auch die **Hersteller Verantwortlichkeit zeigen**.

Die Behandlung mit Dermalfillern ist nicht mehr wegzudenken aus der ästhetischen Gesichtsbildung. Genau wie zum Erlernen einer operativen Maßnahme sind spezielle Voraussetzungen wie anatomische Kenntnisse, Kenntnisse über die unterschiedlichen Füllmaterialien und die richtige Handhabung sowie Indikation erforderlich und ausreichend Kenntnisse beim Management unerwünschter Reaktionen. Die Gruppe um B. Rzany hat durch ihre Forschung in der Division of Evidence Based Medicine in der Klinik für Dermatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Richtlinien zur Fehlervermeidung bei der Anwendung von injizierbaren Füllmaterialien aufgestellt.¹¹ Darin wird allen Anwendern empfohlen, Füllmaterialien zu verwenden, deren Wirksamkeit und Sicherheit in **guten klinischen Studien** nachgewiesen wurde. Das sind bei den resorbierbaren Materialien Sculptra® und Radiesse® und bei den HA-Fillern Belotero®Basic, Emervel® Classic und Emervel® Deep, Restylane®, Restylane®Perlane und Teosyal® Deep Lines. Außer-

dem wird wenig erfahrenen Behandlern der Einstieg mit HA-Fillern empfohlen, weil im Falle einer Überkorrektur oder eines unerwünschten Ergebnisses mit **Hyaluronidase** ein „Gegenmittel“ zur Verfügung steht,¹¹ was bei den anderen Materialien nicht der Fall ist.

_Fazit

Hyaluronsäurebasierte Dermalfiller sind marktbeherrschend. In den letzten 20 Jahren hat sich die Qualität der Produkte enorm gebessert, die Einsatzmöglichkeiten vervielfältigt und die Komplikationsrate bei fachgerechter Anwendung minimiert. Vor allem in der Kombination mit BTX-A Behandlungen hat sich die breite Palette sicherer und effektiver Produkte zu einer optimalen minimalinvasiven Behandlungsmethode des alternden Gesichts entwickelt, die immer häufiger von unseren Patienten gewünscht wird. Die subdermale Platzierung der Produkte zum großflächigen Volumenaufbau muss sich noch in ihrer Langzeitwirkung bewähren, da hohe Sicherheitsstandards bisher vorwiegend durch intradermale Applikation festgestellt wurden. Bei dem unüberschaubaren Angebot der verschiedenen HA-Filler gibt es erhebliche Unterschiede in Konzentration, Vernetzungsart, Vernetzungsgrad, Kohäsivität, Viskoelastizität, Partikelgröße, Injektionstiefe, Injektionsdruck, Haltbarkeit und Verträglichkeit. Es wird empfohlen, Präparate mit klinischen Studien einzusetzen und sich ein umfassendes Wissen über die Techniken und Produkte anzueignen, um die Qualität und Sicherheit der Behandlungen zu gewährleisten.

Literaturliste

- [1] Fagien, S., Klein, A.W. A brief overview and history of temporary fillers: evolution, advantages, and limitations, PRS, Vol. 120, 6S, 8–16S, 2007
- [2] Reinmüller, J. Auf der Suche nach dem ultimativen Filler, J Ästhet. Chir 2009. 2: 9–14
- [3] Falcone SJ, Berg RA. Crosslinked hyaluronic acid dermal fillers: a comparison of rheological properties, J Biomed Mater Res 87A: 264–271, 2008
- [4] Wiest, L.G. Spektrum der Komplikationen nach Behandlung mit injizierbaren Füllmaterialien, MKG-Chirurg 2009. 2:192–201
- [5] Montanari, M., Arens, A., Liebau, J. Komplikationen durch permanente Filler im Gesicht-Alternativen, Plast. Chir. 2010, 2: 109–114
- [6] Lenzen, C. Faltenunterspritzung im Gesicht, Arzt und Ästhetik 2007, 2: 6–13
- [7] Valantin MA, et al. Poly(lactic acid) implants (Newfill) to correct facial lipoatrophy in HIV- infected patients: results of the open-label study VEGA. AIDS 17 2003:2471–2477
- [8] Wolters, M. Volumenaufbau im Gesicht mit Poly-L-Milchsäure, Plast. Chir. 2008. 1: 38–42
- [9] Graivier, M.H. et al. Calciumhydroxylapatite (Radiesse) for correction of the mid- and lower face: consensus recommendations, PRS, Vol. 120, 6S, 55–66S, 2007
- [10] Raspaldo et al. Longevity of effects of hyaluronic acid plus lidocaine facial filler, J Cosmet Dermatol 2010; 9 (1):1–15
- [11] Hartmann, V., Bachmann, F., Erdmann, R., Rzany, B. Fehlervermeidung bei der Anwendung von injizierbaren Füllmaterialien, Kosmetische Medizin 2.11, 52–58, 2011

_Kontakt face

Dr. med. Marianne Wolters
 Plastische Chirurgin
 Privatarztpraxis
 Liebigstraße 8
 60323 Frankfurt am Main

