

Ein Zwillingsfall

Stalaktiten und Stalagmiten nach Filler-Behandlung der Lippen

Hoch im Kurs, als Mini-Eingriff tituiert, besteht vor allem bei jüngeren Patient:innen durch den Social-Media-Einfluss ein «Hype» auf mehr Volumen der Lippen. Auch wenn Hyaluronsäure (HA)-Filler aufgrund ihrer Biokompatibilität und biologischen Abbaubarkeit als vergleichsweise sicher gelten, häufen sich nicht zu vernachlässigende Nebenwirkungen, wie der Fall eines Zwillingspaares zeigt. Die Zwillinge hatten HA-Lippenaugmentationen unterschiedlicher Produkte im Verlauf von sechs Jahren erhalten. Im Jahr 2020 konsultierten sie das Ästhetik- und Laserzentrum Zürichsee in Meilen mit stalaktiten- und stalagmitenartigen Lippenveränderungen.

Autorin und Autor | Dr. med. Petra Becker-Wegerich, Dr. med. Claude Luder



Dr. med. Petra-Becker-Wegerich
 Ästhetik- und Laserzentrum Zürichsee AG
 Dorfstrasse 94, CH-8706 Meilen
 petra.becker-wegerich@hin.ch

● Schön geformte und volle Lippen sind populärer als je zuvor. Trends ändern sich schnell, zurzeit zu mehr Volumen. HA-Filler zur Lippen-Kontur- und -Volumenverschönerung ermöglichen erfahrenen Anwender:innen eine sichere Modellierung. Publikationen und Fallberichte über langfristige Nebenwirkungen (NW), vor allem mit verzögertem Auftreten, häufen sich trotz gutem Sicherheitsprofil und Weiterentwicklung der rheologischen Eigenschaften, hier speziell der Modifizierungsgrade und Vernetzungstechnologien. Die Zahlen immer mehr junger Frauen, die unsere Praxis aufsuchen, nachdem sie sich einer «schnellen und preiswerten» Lippenauffüllung unterzogen haben, steigen. Den elastischen feststoffbezogenen Anteil des Fillers stellt das Speichermodul G' , das mit dem volumengebenden Effekt einhergeht, dar. Für den Volumenaufbau werden HA-Filler mit mittlerem Speichermodul G' und für die Lippenkontur und Hydratisierung HA mit niedrigem G' bevorzugt. Die Kenntnisse der Produkte, der Injektionstechniken und Indikationen sind neben derjenigen der

Anatomie entscheidend für das Resultat^{1,2}. Mit diesem Zwillingsfallbericht möchten wir den Fokus auf nicht inflammatorische HA-Knoten (NI-HA-K), deren Diagnose und Therapie und auf die relevante Literatur legen. Auf inflammatorische HA-Knoten und seltene vaskuläre Nebenwirkungen wie Embolisationen der Aa. labiales und Nekrosen gehen wir nicht ein. Es soll jedoch diesbezüglich auf die Wichtigkeit der postinterventionellen Erreichbarkeit der behandelnden Person und damit des sofortigen Intervenierens hingewiesen werden. Das Befolgen neuester Algorithmen und Checklisten zum Management allfälliger Komplikationen und Nebenwirkungen wird als essenziell angesehen, so auch die Abgabe eines lückenlos geführten Filler-Passes. Dieser erlaubt im Nebenwirkungsfall, Informationen über den Zeitpunkt der HA-Anwendungen und der verwendeten Produkte nachvollziehen zu können. Dies ist wichtig für die Behandlungsstrategie von allfälligen Nebenwirkungen.

Fallverlauf und Therapie

Ein gesundes, weibliches, eineiiges, damals 20-jähriges Zwillingsspaar kam 2012 erstmals mit dem Wunsch einer natürlichen Lippenvergrößerung in meine ästhetische Sprechstunde [ABB. 1]. Es bestand ein Status nach Akne vulgaris. Autoimmunerkrankungen, Medikamenten-, Insektengiftallergien, Nikotin- oder Drogenkonsum wurden verneint. Es fand sowohl eine ausführliche Beratung über die gewünschte Grösse der Lippen als auch



[ABB. 1] Kussmund vor Hyaluronsäure-Filler-Behandlungen bei Zwilling 1, Oktober 2012

[ABB. 2] Kussmund mit Knoten an der Trocken-Nass-Grenze, Zwilling 1, Februar 2021

[ABB. 3] Kussmund mit Knoten an der Trocken-Nass-Grenze, Zwilling 2, Februar 2021

eine Fotodokumentation sowie eine Aufklärung der Techniken und der seltenen Nebenwirkungen statt. In einjährigen Abständen von 2013 bis 2015 führte ich Lippenvolumen-Injektionsbehandlungen im ANTT (*aseptic-non-touch technique*)-Verfahren mit einmalig Juvederm Ultra 3[®] mit Lidocain und zweimal Volbella[®] mit stumpfer Kanüle Soft[®] Fill (25G, 50mm) longitudinal retrograd, subkutan-supramuskulär durch. Die Volumenaugmentationen waren für Beide gelungene Verschönerungen.

In den Zeiten bis 2020 wählte das Zwillingsspaar andere Institute, um diverse Lippenaugmentationen zu erhalten, die dort erschwinglicher waren. 2018 wurde mit Princess[®], heute Saypha[®] Filler, behandelt, danach traten erstmals Knoten auf. Ein Jahr danach, 2019, wurde dann trotz noch bestehender Knoten auf Wunsch nach mehr Volumen wieder Juvederm[®] Ultra 3 verabreicht. Nach fünf Jahren konsultierten mich die beiden Schwestern im Mai 2020 erneut wieder, mit Knoten an Trocken-Nass-Grenze der Lippen, die an Stalaktiten und Stalagmiten erinnerten. Erst im Februar 2021 baten sie um eine Behandlung, da sie sich durch die Knoten vor allem beim Lachen oder Küssen stigmatisiert fühlten [ABB. 2 und 3]. Die prall palpablen Knoten waren weder schmerzhaft noch entzündlich und am Übergang der Trocken-Nass-Grenze der Ober- und Unterlippen gut abgrenzbar. Eine Behandlung durch den vorherigen Injekteur lehnten die Zwillinge ab, ebenso zu diesem Zeitpunkt eine Probiopsie durch uns. Nach Aufklärung über die Off-label-Anwendungen von Hyaluronidase (HYLASE[®] 150IE) konnten wir bei Beiden eine zweimalige intraläsionale Injektionstherapie in alle Knoten (je 0,1 ml = 15IE je Knoten) durchführen [ABB. 4 und 5]^{1,5}. Nach der zweiten In-

jektion waren die Knoten nach 48 Stunden fast komplett aufgelöst [ABB. 6 und 7]. Eine weitere Hyaluronidase-Injektion für die wenigen 3 mm hohen Residuen wurde nicht gewünscht. Dafür fragten die Zwillinge jedoch nach einer erneuten Volumenaugmentation, die ich ablehnte, insbesondere da die exakte Ursache der Knoten nicht gesichert war. Somit sahen Beide die Notwendigkeit einer Abklärung ein. Wir konnten bei einer der Zwillinge eine Biopsie und bei beiden die Epikutan- und Intrakutan-Testung der bisher erhaltenen Hyaluronsäuren plus Belotero[®] Lips Shape, alle mit Lidocain, durchführen. Der Epikutan- und der Intrakutan-test mit vier HA-Produkten je mit 0,1 ml, darunter auch das vermutete knotenauslösende Produkt, war negativ. Nach drei Monaten wurden die Testareale nochmals überprüft.

Dermatohistopathologische Beurteilung der Probiopsie eines Stalagmitenrestes

In der Histologie (Unterlippe rechts, März 2022) zeigen sich eindrücklich die Reste der Hyaluronsäureablagerungen, was auf einen fehlenden Abbau der HA hindeutet [ABB. 8 und 10]. Signifikante Entzündungsreaktionen fehlten [ABB. 9]. Eine Typ-I-Sofortreaktion konnte bereits klinisch ausgeschlossen werden. Eine urtikarielle Reaktion liegt bei Fehlen einer gleichzeitigen Vermehrung eosinophiler Granulozyten nicht vor. Es finden sich lediglich vereinzelte Histozyten in der immunhistochemischen Färbung [ABB. 11]. Damit liegen keine ausreichenden Hinweise für eine differenzialdiagnostisch im Vordergrund stehende granulomatöse Reaktion vor.

Differenzierung der Knoten und Falldiskussion

Das differenzialdiagnostische Spektrum von knotigen Läsionen im Bereich der Lippen nach HA-Verschönerung ist gross, ebenso der Leidensdruck der Betroffenen. Viele Studien und Fallberichte zu Nebenwirkungen und Risiken von HA-Fillern zeigen Entwicklungen und Fortschritte des Managements auf, auch wenn noch viele Fragen durch noch ausstehende Forschung beantwortet werden müssen. Die wachsenden Erfahrungen bei der Behandlung und der Prävention unerwünschter Reaktionen und von Symptomen haben dazu geführt, dass sowohl Klassifikationen als auch präzisere Therapierichtlinien von Expertengruppen erarbeitet wurden^{3,9-11}. Somit können heute Nebenwirkungen schnell, gezielt und sicherer behandelt werden.

Die Injektionsebenen des Lippenrotes sind schwer festzulegen. Die Haut ist dünn und die drei Schichten (subdermal, supra-

muskulär und submukosal) sind bei der Injektion nicht klar zu differenzieren. Der Verlauf der Aa. labiales ist sehr variabel. Lippeninjektionen sind somit anspruchsvoll^{1,2}.

HA-Knoten unter und nach Lippeninjektionen können eine Vielzahl von Ursachen haben. Als Ursachen können inkorrekte Technik wie Injektionsfehler, Fehlplatzierung, Überkorrektur, falsche Produktwahl, eine mögliche genetische Disposition, Infektionen, Impfungen und Medikamente, wie zum Beispiel Interferon, in Frage kommen^{4,9,10}.

Hypothesen zur Pathophysiologie sind multifaktoriell. Unterschieden werden:

1. Nicht-inflammatorische Knoten (N-I K), die sofort bis vier Wochen nach einer Injektion, selten aber auch später, auftreten. Sie verschwinden normalerweise in Kürze und hinterlassen keine Spuren. Stören diese Knoten, lassen sie sich exprimieren oder je nach Ausdehnung mit Hyaluronidase auflösen [BOX].

2. Inflammatorische Knoten (IK), die Wochen, Monate bis Jahre später auftreten, wie zum Beispiel Biofilme, Fremdkörpergranulome oder Überempfindlichkeitsreaktionen vom Typ IV (verzögerter Typ) [BOX]^{3,7-10}.

Verzögert auftretende Knoten können auch durch eine Migration von Filler-Material, durch eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp, eine granulomatöse Fremdkörperreaktion oder infektiös bedingt im Rahmen eines Biofilms auftreten¹¹. Ebenfalls wird in der Literatur das ASIA-Syndrom (*autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants*) diskutiert, eine durch Adjuvantien in Fillern oder auch Impfungen ausgelöste Überempfindlichkeitskaskade¹².

Bei unseren Fällen ist für die N-I-Knotenentstehung die zu oberflächliche HA-Platzierung bei wohl zu grosser Menge mit einer für diese sehr superfizielle Lippeninjektionstechnik nicht passenden quervernetzten HA als Grund anzunehmen. In der Literatur werden Fehlplatzierungen mit 7–10% vor allem bei unebener Tunnellierung in der submukosalen Ebene und asymmetrischer HA-Abgabe angegeben⁵. →

4



5

6



7

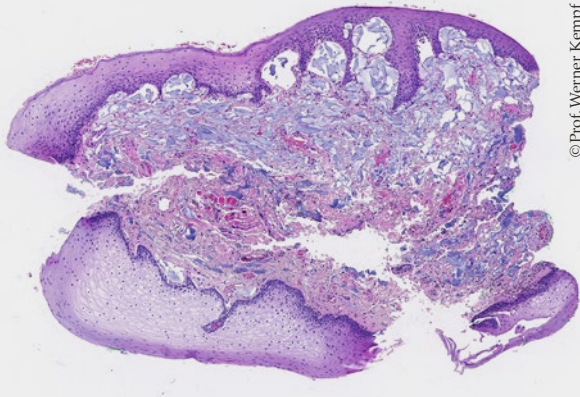
[ABB. 4] Hylase-Injektion bei Zwilling 1, April 2021

[ABB. 5] Vor Hylase-Injektion bei Zwilling 2, Februar 2022

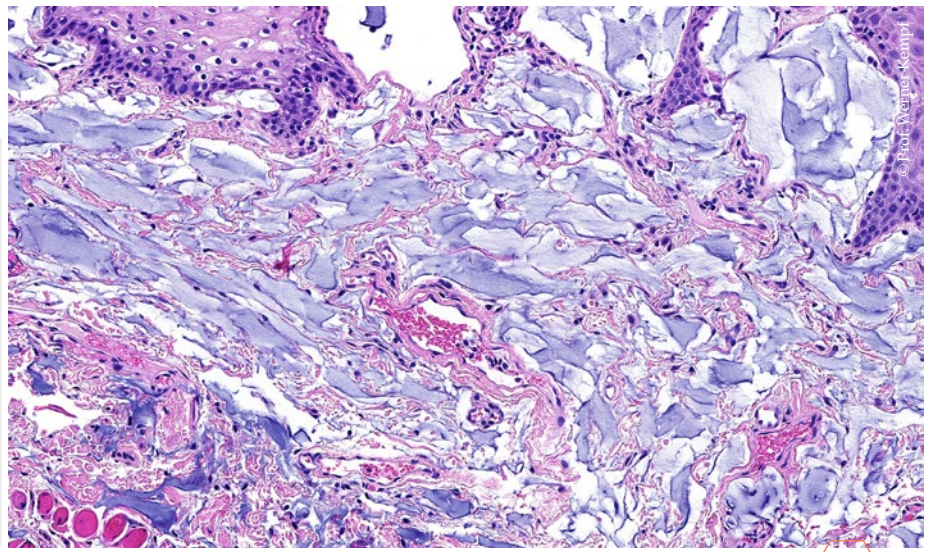
[ABB. 6] Nach Hylase-Injektion bei Zwilling 1, März 2022

[ABB. 7] Nach Hylase-Injektion bei Zwilling 2, März 2022

8

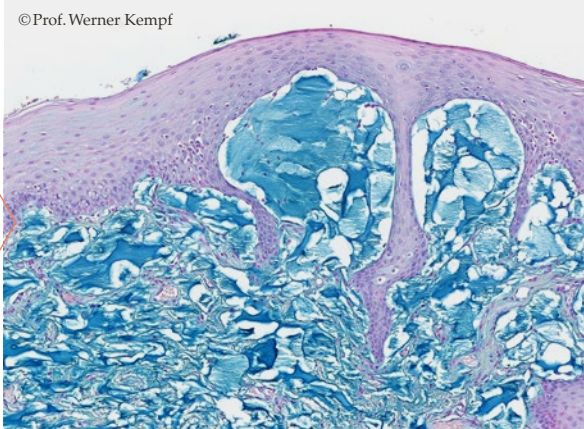


©Prof. Werner Kempf

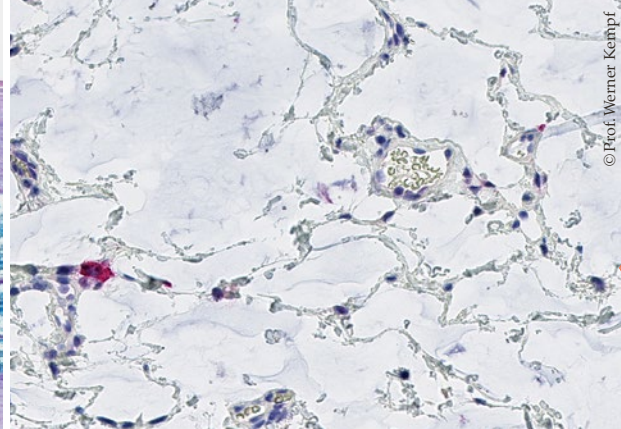


©Prof. Werner Kempf

10



©Prof. Werner Kempf



©Prof. Werner Kempf

9

11

[ABB. 8] Ablagerungen des in der Hämatoxylin-Eosin(HE)-Färbung bläulich imponierenden Hyaluronsäure-haltigen Fillermaterials in den subepithelialen Anteilen des Bindegewebes (HE, Vergrößerung 2,5×)

[ABB. 9] Ablagerungen des Fillermaterials ohne signifikante begleitende Entzündungsinfiltrate (HE, Vergrößerung 200×)

[ABB. 10] Bläuliche Anfärbung des Fillermaterials (Alcianblau-Färbung, Vergrößerung 8×)

[ABB. 11] Nachweis vereinzelter Histiocyten im Bereich der Ablagerungen des Fillermaterials. Keine granulomatöse Reaktion (Immunhistochemie, Alkalische-Phosphatase-Anti-Alkalische-Phosphatase (APAAP), Vergrößerung 400×)

wortlich gemacht werden können⁴. Bakterien wie zum Beispiel *Propionibacterium acnes* können eine starke immunstimulatorische Kapazität in allen Stadien der Akne aufzeigen und somit inflammatorische opportunistische Infektionen stimulieren. Unsere Patientinnen hatten lange zurückliegend eine systemische Isotretinoin-Behandlung; zu den Injektionszeiten bestand keine Akneaktivität mehr. Diese Zusammenhänge unterstreichen jedoch die Wichtigkeit einer aseptischen Fillerinjektionstechnik, um spätere Entzündungs- und Immunfolgeerscheinungen zu vermeiden.

Bemerkenswert war in unseren Fällen die lange Persistenz der Knoten. Dabei sind folgende Hypothesen denkbar:

1. Die nicht adäquate rheologische Eigenschaft der Filler-substanz und / oder eine zu oberflächliche Applikation mit zu grossen Volumina in einer sehr beweglichen Region^{4,7,8,10,11}.
2. Multiple Injektionen, die zu einer Aktivierung eines Biofilms führen können. Dabei prädisponiert eine Akne zur Biofilmbildung. Durch Biofilm bedingte Knoten sind schwer von Fremdkörper-Granulomen abgrenzbar und können Monate bis Jahre nach Fillerinjektionen auftreten, sie sind aber meist inflammatorisch^{4,9,11}. Sie sind in Kulturen schwer nachweisbar und müssen mittels PCR untersucht und angepasst antibiotisch behandelt werden [BOX].
3. Eine genetisch bedingte Variabilität der Abbaufähigkeit des Fillermaterials.

Differenzierung zu entzündlichen Knoten

Als Ursache der verzögert auftretenden inflammatorischen Knoten werden immunologische und genetische Faktoren diskutiert, zum Beispiel bei prädisponierten Patient:innen oder bestimmten Subtypen von Humanen Leukozytenantigen-Systemen (HLA), die im Zusammenhang mit verzögerten Reaktionen verant-

Skrzypek et al. zeigten in einer Studie, wie sinnvoll eine Hochfrequenz-Ultraschall-Untersuchung (US, 48-MHZ-Schallkopf) bei der Beurteilung der Art und Differenzierung von Knoten in der Lippenschleimhaut nach Lippenauffüllung ist¹³. So konnten in der Schleimhaut als Knoten empfundene Stellen, die klinisch als persistierende HA-Ablagerungen oder Granulome imponierten, von Glandulae labiales unterschieden werden, die mit dem histopathologischen Befund korrelieren. In unserem Fall wurde kein US durchgeführt, da histologisch keine Glandulae labiales sichtbar sind, da die Knoten superfiziell lagen¹³. Wir möchten jedoch aufzeigen, dass eine US-Untersuchung bei Knoten nicht invasiv und für Patient:innen sicher und leicht verfügbar ist. Ebenso ist der Weg des US gesteuerten HA-Injizierens in Risikoarealen sicher.

Eine Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV, die eine echte allergische Reaktion vom verzögerten Typ darstellt, lässt sich in unserem Fall aufgrund der fehlenden granulomatösen Reaktion und nicht signifikanter Anzahl eosinophiler Granulozyten nicht verifizieren. Intrakutan- und Epikutantestungen der Hyaluronsäuren waren bei den Zwillingen negativ. Wir empfehlen bei Knoten, immer auch diese Testungen durchzuführen.

Wir möchten auf eine für alle Filler-Anwender:innen herausragende empfehlenswerte Publikation von Heydenrych et al. mit einem aktualisierten 10-Punkte-Therapieplan, Tabellen, Algorithmen und Checklisten für das Management und die Behandlungen von Filler-Komplikationen hinweisen⁸.

Schlussfolgerung

Unser Zwillingsfallbeispiel zeigt, dass nach Fillerinjektionen aufgetretene Knoten, auch wenn sie nicht entzündlich sind aber stören, schnell und einfach nach klinischer und wenn möglich histologischer Diagnosestellung mittels Hyaluronidase behandelt werden sollten. Zur Beruhigung der Patient:innen und um ein schnelles Eingreifen zu ermöglichen, sollte die behandelnde Person jederzeit persönlich erreichbar sein. Bei Nebenwirkungen ist eine abwartende Haltung fehl am Platz, egal welche Komplikationen oder Symptome durch HA-Filler vorliegen. In unseren Fällen ist die Ursache der Knoten vermutlich die zu superfizielle Platzierung mit einer hier eventuell rheologisch nicht passenden HA an der Trocken-Nass-Grenze der Lippen. Dies zeigt die Bedeutung der anatomischen Kenntnisse der Anwender:innen auf sowie die der rheologischen Eigenschaften der Produkte. ◊

Disclaimer | Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Danksagung | Prof.Dr.med. Werner Kempf für die dermatohistopathologischen Befundbeurteilungen und Fotos (Copyright, Kempf & Pfalz, Histologische Diagnostik, Affoltern Strasse 65, 8050 Zürich). Meiner Praxiskollegin Dr. Myriam Wyss Fopp für die allergologische Abklärung. Den beiden Patientinnen für die Erlaubnis der Publikation der Fotos.

Bibliografie

¹Becker-Wegerich P: Filler-Grundlagen: Lippen und Umgebung. Anatomie, Rheologie, und Tipps zur Therapievorbereitung. Dermatologie Praxis 2016; 26(3): 21–25.
²Safran T, et al.: Evaluating safety in hyaluronic acid lip injections, Expert Opin on Drug Saf 2021; 20(12): 1473–1486.
³Snozzi P, van Loghem J: Complication Management following Rejuvenation Procedures with Hyaluronic Acid Fillers – an Algorithm-based Approach. Plast Reconstr Surg Glob Open 2018; 6(12): e2061.
⁴Decates T, et al.: Advanced Immediate nor Delayed Type Hypersensitivity Plays a Role in Late Inflammatory Reactions After Hyaluronic Acid Filler Injections. Clin Cosmet Investig Dermatol 2021; 14: 581–589.
⁵Brody-Camp S, Raggio BS: Lip Implants. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
⁶Rauso R, et al.: Cross-linked hyaluronic acid filler hydrolysis with hyaluronidase: different settings to reproduce different clinical scenarios. Dermatol Ther 2020; 33(2): e13269.
⁷Sadeghpour M, et al.: Delayed-Onset Nodules to Differentially Crosslinked Hyaluronic Acids: Comparative Incidence and Risk Assessment. Dermatol Surg 2019; 45(8): 1085–1094.
⁸Heydenrych I, et al.: The 10-Point Plan 2021 Updated Concepts for Improved Procedural Safety During Facial Filler Treatments. Clin Cosmet Investig Dermatol 2021; 14: 779–814.
⁹Modarressi A, et al.: Granulomas and non granulomatous nodules after filler injection: Different complications require different treatments. J Plast Reconstr Aesthet Sur 2020; 73(11): 2010–2012.
¹⁰Mikkilineni R, et al.: New Classification Schemata of Hypersensitivity Adverse Effects After Hyaluronic Acid Injections: Pathophysiology, Treatment Algorithm, and Prevention. Dermatol Surg 2020; 46(11): 1404–1409.
¹¹Convery C, et al.: Delayed-onset Nodules (DONs) and Considering their Treatment following use of Hyaluronic Acid (HA) Fillers. J Clin Aesthet Dermatol 2021; 14(7): E59–E67.
¹²Alijotas-Reig J, et al.: Autoimmune / inflammatory syndrome induced by adjuvants-ASIA-related to biomaterials: analysis of 45 cases and comprehensive review of the literature. Immunol Res 2018; 66(1): 120–140.
¹³Skrzypek E, Krzysztof Mlosek R: High frequency ultrasound assessment of labial glands simulating small nodules or granulomas after lip augmentation. J Ultrason 2021; 20(83): e261–e267.

[BOX] Algorithmus zum Management von Fillerknoten, angelehnt an^{3,9}

