



Stellungnahme zur BfArM-Anfrage betreffend des Medizinproduktes „Macrolane“

Dr. med. A. Ziah Taufig
12. Dezember 2011

Im Folgenden erfolgt eine fachliche Stellungnahme zum Medizinprodukt „Macrolane“. Anlass dieser Stellungnahme ist die Anfrage des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 20.09.2011, welche an die Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) gerichtet war.

Zu beantworten waren die Fragen:

1. Eine klinische Bewertung der in der aktuellen Literatur beschriebenen Risiken im Vergleich zum klinischen Benefit dieser Produkte.
2. Eine Bewertung der Risiken von injizierbaren Füllmaterialien zur Brustvergrößerung verglichen mit den Risiken einer operativen Brustvergrößerung mit Implantaten.
3. Wie kann der klinische Benefit bei Eingriffen zur Brustvergrößerung in der ästhetischen Chirurgie grundsätzlich, unabhängig vom Verfahren, gemessen werden?

Vorbemerkung

Die Datenlage zum Thema Macrolane ist sehr spärlich, die sich damit befassenden Studien (Pilotstudien) erfassen sehr kleine Patientenkollektive (14) (16). Berichte über Komplikationen sind teilweise Case-reports (7) (20).

Auch muss voranstellend bemerkt werden, dass in der Kürze der Zeit nicht alle Fragen des BfArM ausreichend behandelt werden können.

Die beschriebenen Risiken bezüglich der Füllsubstanz Macrolane werden in Gruppen eingeteilt. Die Einteilung erfolgt nicht nur zur besseren Verständnis der bereits bekannten und beschriebenen Risiken, sondern auch um mit dem Hersteller des Medizinproduktes Macrolane noch offene Fragen zu erörtern, die bei Anwendung des Produktes bedacht werden sollten.

Risiken, die von Macrolane als Füllsubstanz ausgehen:

- ◆ Anatomie-bedingte Risiken
- ◆ Risiken nach der Injektion
- ◆ Risiken wegen der Mobilität des Gels
- ◆ Risiken bei der Palpation und Interpretation bildgebender Untersuchungen
- ◆ Risiko Schwangerschaft
- ◆ Risiko Zeitachse und Überwachung behandelter Patientinnen

Deutsche Gesellschaft der
Plastischen, Rekonstruktiven und
Ästhetischen Chirurgen
Langenbeck-Virchow-Haus
Luisenstraße 58-59, 10117 Berlin

Fon: 030 / 28 00 44 50
Fax: 030 / 28 00 44 59

www.dgpraec.de
info@dgpraec.de

Was ist Macrolane?

Macrolane ist ein transparentes Gel aus stabilisierter Hyaluronsäure nicht-animalischen Ursprungs (1) (3). Der Gehalt an stabilisierter Hyaluronsäure beträgt 20 mg/ml.

Macrolane VRF20- und Macrolane VRF30-Gele dienen der Brustvergrößerung sowie der Wiederherstellung von Volumen und der Konturierung der Körperoberfläche. Zur Brustvergrößerung sollten die Produkte subglandulär angewendet werden (1).

Üblicherweise werden Füllmaterialien in abbaubare, verzögert abbaubare und permanente Produkte eingeteilt (2). Jedoch gibt es in der Literatur keinen genauen zeitlichen Rahmen, der diese Einteilung umreißen würde.

Der Hersteller („Q-Med“, Uppsala, Schweden) gibt für Macrolane eine Resorptionszeit von 12-18 Monaten an und schlägt eine Wiederholungsbehandlung („touch up“) nach 12 Monaten vor.

Aktuelle Daten und Untersuchungen zeigen eine minimale Degradation des Gels über 24 Monate nach deren Injektion in der Brust auf (4).

Im Gegensatz zu kleinen Volumen hyaluronsäurebasierter Füllstoffe, die für die Faltenbehandlungen im Gesichtsbereich verwendet werden (1-3 ml), können die für die Brustvergrößerung eingebrachten großen Mengen an Macrolane auf unbestimmte Zeit in der Brust verbleiben (4) (5).

Verwendet man zu große Mengen an abbaubaren Hyaluronsäurefüllern im Gesichtsbereich, so verhält sich dieser wie nicht abbaubare Füllsubstanzen mit Bildung von Knoten und/oder Granulomen (5). Wie sich Macrolane in Bezug auf Abbaubarkeit in der Brust verhalten wird, ist nicht bekannt (4) (5).

Injektionstechnik, Injektionsmenge und Injektionsort sind entscheidend für die Ausbildung von Komplikationen (12). Aktuelle Injektionstechniken des Gels zeigen eine Migration des Gels folgend dem niedrigsten Gewebswiderstand mit resultierenden irregulären Einlagerungen (4).

Bhat et al (7) beobachteten bei einer Patientin, bei der drei Macrolane-Behandlungen zur Brustvergrößerung durchgeführt wurden, sicht- und tastbare Knoten über beide Brüste, die sie auf falsche Injektionstechnik in Form zu großer Mengen des Gels zurückführen. Die hinter dem Brustmuskel befindlichen Gel-Depots zeigten bei einer Patientin hartnäckige Schmerzen an der Brustwand sowie im Arm, selbst zwei Jahre nach der Injektion (5) (4).

Der Langzeiteffekt solch großer Mengen des Gels an erwünschten und unerwünschten Lokalisationen im Bioorganismus ist nicht bekannt (5).

Welche Komplikationen im Bioorganismus von verzögert oder sich permanent verhaltenden Füllsubstanzen im oder in der Nähe vom hormonabhängigen Gewebe wie der Brust ausgehen ist ebenfalls nicht bekannt.

Die im lebenden Gewebe vorkommende Hyaluronsäure (HA) ist nicht frei flottierend. Sie ist an sogenannte HA-bindende Proteine bzw. an Zelloberflächenrezeptoren gebunden und streng strukturiert. Dabei ist die Bindung reversibel.

Die irreversible Gelbildung durch chemische Quervernetzung der HA-Füllsubstanzen wie Macrolane ist damit nicht zu vergleichen, auch wenn die werbenden Aussagen der Anbieter so verstanden werden können, dass es sich bei den Produkten um natürliche Bausteine des Körpers handele (9).

Wissenschaftliche Untersuchungen und Ergebnisse zum Wirkmechanismus von HA-Füllern im Gewebe sind, obwohl in einer immensen Anzahl im Gesichtsbereich angewandt, kaum vorhanden, geschweige denn zu den zur Brustaugmentation verwendeten großen Mengen. Die im Körper vorkommenden Hyaluronsäuren

sind an Entzündungsprozessen massiv beteiligt, aber im Gegensatz zu den technischen HA-Gelen provozieren sie nicht das biologische Gewebe zu einer reaktiven Fremdkörper-Entzündungsreaktion (9).

Vor diesem Hintergrund drängt sich allerdings die Frage auf, ob eine durch eine auf HA-basierte Füllsubstanz provozierte Entzündungsreaktion im Brustgewebe überhaupt kontrollierbar ist.

Eine nicht kontrollierte akute Entzündungsreaktion (9) geht in eine chronische Entzündungsreaktion über. Die chronische Entzündungsreaktion führt häufiger zu einer Fibrose bzw. Defektheilung und ist durch lymphoplasmazelluläre oder histiozytäre Infiltrate gekennzeichnet. Dieses zelluläre Bild zeigt sich bei histochemischen Untersuchungen von Biopsaten aus granulomatösem Gewebe nach HA-Füllsubstanz-Injektionen (10) (20) (5).

Der Frage der Entzündungsreaktion ist der Autor in einem In-vivo-Modell systematisch nachgegangen. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass es durchaus zu lymphoplasmazellulären Reaktionen unterschiedlicher Ausprägung bei verschiedenen HA-Füllsubstanzen kommt (11). Klinisch-histologisch beschreibt McCleave (5) diese Reaktion auf Macrolane bei einer 36-jährigen Patientin, die Verklumpungen und Knoten in beiden Brüsten vier Monate nach der Behandlung entwickelte, als Fremdkörperreaktion des Gewebes.

Interessant im Zusammenhang mit der Fibrose ist doch der Hinweis des Herstellers (1), fibröses Gewebe mit Vorsicht zu behandeln, wo doch die Behandlung des Gewebes fibröse Veränderungen nach sich zieht und „touch-ups“ empfohlen werden.

Zum Injektionsort: Die Beweggründe differenter Angaben zum Injektionsort (14) (7) von Macrolane rührt einmal vom Bestreben, beobachtete Komplikationen wie Kapselbildungen (7), unkontrollierte Wanderungen des Gels (5) und Verhärtungen des Drüsengewebes (13) zu minimieren. Die verschiedenen Angaben sind jedoch auch als Versuch einer Reduzierung oder Erklärung zur Ursachenentstehung der beobachteten Komplikationen zu werten.

Während Inglesfield (14) die Injektion von Macrolane in retrograder Technik in der „retromammären“ Schicht durchführt und nicht näher auf die Anatomie eingeht, so gibt Heden (15) an, das Gel wie ein Implantat zwischen Drüse und Muskel in einer Art Taschen-Technik oder partiell auch unter dem Muskel zu positionieren (Dual-Plane).

Bhat et al (7) beschreiben eine Patientin, deren Brust nach Macrolanebehandlung revidiert werden musste. Dabei beobachteten sie intraoperativ eine verklebte Deformität der Grenzschicht subglandulär/epimuskulär. Auch beobachteten sie das Gel im subcutanen Fett und im Brustdrüsengewebe sowie im Pektoralismuskel.

Goisis et al (13) schlagen vor, um Verhärtungen zu reduzieren, Macrolane unterhalb der tiefen Faszie der Brustdrüse zu platzieren. Im oberen Pol der Brust sollte das Gel, bei kleiner 2 cm Haut-Pinchtest, submuskulär im Sinne einer Dual-Plane-Technik injiziert werden. Nach Goisis et al seien Komplikationen nach Macrolane-Injektionen unterhalb des Muskels geringer, diese Aussage ist jedoch nicht belegt.

Dagegen beschreiben Pienaar et al (4) einen anderen Fall. Die hinter dem Muskel befindlichen Gel-Depots zeigten bei dieser Patientin hartnäckige Schmerzen an der Brustwand sowie im Arm selbst zwei Jahre nach der Injektion.

Im Informationsblatt von Macrolane wird die Lokalisation des Gels zwischen Brustdrüsengewebe und Muskelschicht empfohlen, dabei soll die Brust angehoben werden, damit die Schicht besser definiert wird (1).

Anatomie

Die besonderen anatomischen Gegebenheiten der Brust wird in keiner der sich mit Macrolane befassenden Arbeiten gewürdigt, ist sie doch entscheidend für die beschriebenen Komplikationen (16).

Heden et al (16) beschreiben die Anatomie sehr grob und beschreiben die Ziellokalisierungen des Gels subglandulär oder submuskulär.

Beim Einsatz des Macrolane-Gels werden die Faszien systeme der Brust und deren Auswirkungen bei etwa geschlossener Kapsulotomie gar nicht in klinischer Erwägung gezogen. Diese sind jedoch nicht nur in Bezug auf Metastasierungsgeschehen bei Carcinomerkrankung der Mamma von entscheidender Bedeutung.

Die Drüse ist eingeschlossen zwischen Lamina superficialis der Fascia superficialis sowie der Lamina profundus der Fascia superficialis. Diese Strukturen sind deutlich nachzuweisen (17).

Ähnlich wie die Cooperschen Ligamente an der Ventralseite der Mamma durch die Subcutanfaszie ziehen, um an der Haut zu inserieren, ziehen diese dorsal durch die Lamina profunda hindurch, um an der Faszie des M. pectoralis major anzusetzen (17).

Die Lamina superficialis und profunda vereinigen sich wieder in der Submammarfalte. Das ist bei Brustvergrößerungen von immenser Bedeutung, da es bei Missachtung der anatomischen Gegebenheiten zu einer Dislokation des Implantates nach caudal kommen kann (17).

Doerr beschrieb 1978, dass auch winzige Gefäße und Lymphbahnen die Cooperschen Ligamente bis an die Haut begleiten (18), hierdurch wäre der Weg für hämatogene oder lymphogene Metastasierung zur Haut über die Cooperschen Ligamente gebahnt, schrieb er.

Welche Bedeutung haben diese Erkenntnisse im Zusammenhang mit Macrolane als Füllstoff für die Brustvergrößerung?

Zunächst ist es eine Herausforderung für jeden Behandler, das Gel blind oder auch mit Hilfe bildgebender Verfahren (13) exakt zwischen der Faszie des M. pectoralis und der Lamina profundus der Fascia superficialis zu platzieren. Vielmehr ist davon auszugehen, dass diese Schicht gar nicht blind getroffen werden kann, sondern es zu Verletzungen des Faszien system mit direktem Gelkontakt zur Brustdrüse und den Bahnen der Cooperschen Ligamente kommt. Selbst bei der offenen-chirurgischen Implantation mit Silikon gel-Implantaten können diese anatomischen Schichten nicht immer präparatorisch dargestellt werden.

Die Injektion des Gels induziert eine entzündliche Reaktion des Gewebes (11) (12), die unter anderem durch die Bildung von Entzündungsmediatoren gekennzeichnet ist, die wiederum den Einstrom von Entzündungszellen auslösen. Die Stärke dieses Prozesses ist gewöhnlich proportional zum Reiz und stellt sich klinisch als vorübergehende Schwellung und Rötung dar und wird als „early injection-related event“ bezeichnet.

Wenn die Entzündungsreaktion persistiert (Macrolane-Gel), wird die Reaktion als adverse Reaktion bezeichnet (11).

Die Frage, ob eine durch HA-Gel induzierte Entzündungsreaktion im Drüsengewebe überhaupt erwünscht ist, bleibt in sämtlichen Arbeiten nicht gestellt und somit offen.

Die Auswirkungen einer fortwährenden Entzündungsreaktion werden von verschiedenen Autoren (7) (5) (4) (15) in Form der Beschreibung der klinischen Bilder wiedergegeben.

Maskierung maligner Prozesse:

Crawford et al (19) berichten über die Fallstudie einer 45-jährigen Patientin, die sich einer Injektion der Brüste mit Macrolane unterzogen hat und bei der darauf folgend Brustkrebs diagnostiziert wurde. Obwohl anamnestische und klinische Zeichen des Brustkrebses bei ihr vor der Macrolanebehandlung vorlagen, wurden diese Zeichen nicht weiterverfolgt. Vier Monate später verstärkte sich die vorher bekannte Hauteinziehung, so dass eine Sonographie, Mammographie und eine MRT-Untersuchung einen 2 cm im Durchmesser großen malignen Tumor nachwies. Ein einzeitiger Eingriff mit gleichzeitiger Rekonstruktion der Brust mit einem Silikonimplantat konnte nicht durchgeführt werden, da intraoperativ die Ausdehnung von Macrolane nicht identifiziert werden konnte. Die Autoren beschreiben die angetroffenen Macrolanenester wie benigne Mucocoeletumore.

Bei dieser Patientin hätte Macrolane die maligne Klinik maskiert, die Diagnosestellung verspätet und das operative Management verkompliziert (19).

Die Schlussfolgerungen der Autoren lauten wie folgt: vor einer geplanten Macrolanebehandlung sollten Patienten unter 35 Jahren eine Sonographie und über 35 Jahren eine Mammographie der Brüste durchführen lassen.

Fibröses, adhärentes Gewebe und Schichten als Folge der Entzündung:

Bhat et al (7) beschreiben in ihrem vorgestellten Fall den intraoperativen Befund der Schicht subglandulär/epipectoral als eine verklebte Deformität. Weiterhin beobachteten Bhat et al Macrolane im subcutanen Fettgewebe sowie im Brustparenchym, die von fibrösen Kapseln umhüllt waren.

Dass bakterielle Infekte in solchen von Macrolane provozierten und von Gel-gefüllten fibrösen Einkapselungen entstehen, davon berichtet der Fall von McCleave et al (20).

Danach entwickelte eine 34-Jährige eine Woche nach Macrolane-Injektion eine schmerzhafteste Schwellung beider Brüste mit fieberhaften Körpertemperaturen, bei der in ihren Blutkulturen Staphylococcus epidermis festgestellt wurden. Nach der chirurgischen Exploration beider Brüste und Öffnung und Auswaschung aller mit Macrolane gefüllten Taschen im Brustparenchymbereich sowie Antibiose, heilte die Patientin.

Berichte über Infektionsraten der Brust nach Macrolane-Injektion differieren sehr stark (21) (22). Die Incidenz von Infektionen gibt Inglefield (14) in seiner Publikation von 2010 mit 0,5 % an, also ein Patient bei n=194. Dies ist bemerkenswert gering im Vergleich zur Erfahrung anderer: 20 % bei Heden (21) und 42 % bei Yamaguchi (22). Inglefield führt seine extrem geringe Rate an Infektionen auf prophylaktische Antibiose und Anwendung einer vorsichtigen Injektionstechnik zurück.

Die positive Auswirkung einer prophylaktischen Antibiose auf Infekte ist bekannt (23), jedoch sollten die antibiotischen Maßnahmen auch bedacht werden, wenn eine geschlossene Kapsulotomie oder Aspiration (13) des eingekapselten Gels anstehen sollten.

Es ist schwer vorstellbar, dass es bei rabiaten geschlossenen Kapsulotomien von eingekapselten Geltaschen oder bei Aspiration dieser nicht zu unkontrollierten Rupturen (13) von Milchgängen kommt, die über ihre Ausgänge natürlicherweise permanent eine Kommunikation nach außen zur Haut haben.

Durch die kristalline und fest-gelige Struktur von Macrolane im Gewebe ist die Aspiration solcher Erscheinungen nicht immer erfolgreich, sodass das Macrolane-Material in situ verbleibt und bei Patienten Unruhe und Angst erzeugt. (4)

Der Autor vertritt die Auffassung, dass Aspiration von submuskulär lokalisierten Knoten und eingekapselten Macrolanepots die Gefahr von Verletzungen von arteriellen Gefäßen oder das Stechen eines Pneumothoraxes bergen könnte. Für alle dieser Maßnahmen sind personelle, apparative und räumliche Voraussetzungen notwendig, um Patienten nicht zu gefährden.

Kapselbildung als Zeichen chronischer Fremdkörperentzündung:

In der Literatur wird die Kapselbildung oder Einkapselung oder Kapselkontrakturen des Gels als eine der Hauptkomplikationen beschrieben (22) (21) (12) (16) (5) (4).

Angaben zum Vorkommen variieren sehr extrem von 4,2% (21) bis 52% (22).

Die Verkapselungen können sicht- und fühlbar sein und sind histologisch nachgewiesen (5), diese können auch zur Einziehung der Brusthaut oder benachbarter Strukturen führen.

Das macht eine akkurate Durchführung des Brustkrebs-Screenings unmöglich (5). Die radiologische Diagnostik ist eine Herausforderung für Radiologen bei Vorhandensein von Macrolane-Gel in der Brust, da sich diese als Cysten in Sonographien und Mammographien (24) mimen können. Die Präsenz von Macrolane reduziert die Sensitivität der Mammographie und kreiert falsch positive Ergebnisse (Pienaar et al) (4). Zwar schlägt der Gel-Hersteller bei unklaren Fällen diagnostischer Aussageproblematik eine zusätzliche Ultraschalluntersuchung vor, jedoch muss auch gesagt werden, dass Ultraschall auch nicht alle mammographisch skeptischen Befunde lösen kann.

Auch wenn die Mehrzahl der Kapselbildungen innerhalb von 30 Tagen verschwindet (24), so verbleiben doch als Produkt einer Fremdkörperreaktion im Brustdrüsengewebe fibröse gewebliche Reaktionsprodukte, wie weiter oben beschrieben, bestehen, die auch Jahre später in diagnostischen Screenings erinnernd bedacht und entsprechend eingeordnet werden müssten, um keine falsch-positiven Schlüsse daraus zu ziehen.

Da Macrolane selbst nach zwei Jahren post-injectionem noch nachweisbar ist (4), ist ein großer Einwand der Kritiker dieser Behandlung, dass Patienten Brustknoten auf die vorangegangene Macrolanebehandlung zurückführen und später mehr „sinister pathology“ aufweisen.(4)

Trotz der Wunschvorstellung, das Gel in eine definierte Lokalisation platzieren zu wollen, gibt es doch die Beobachtung der Wanderung des Materials in Parenchyms, die eine Verhärtung und Verklumpungen des Brustdrüsengewebes verursachen können, auch diese Tatsache erschwert es den Frauen, kleinere „sinister lumps“ zu palpieren. (4)

Überhaupt stellen die Kapselbildungen nach Macrolanekontakt mit der Brust ein spezielles Problem dar, da sie eine Tendenz zur Kalzifizierung haben. (4)

Die Erkennung des fortgeschrittenen Mammacarcinoms ist mit den heutigen bildgebenden Verfahren unproblematisch. Schwierig ist dagegen die Erkennung der früh-präinvasiven Phase des Brustkrebses, die entscheidend für das weitere Vorgehen und die Überlebens-Chance der Patientinnen ist. Alle Bestrebungen der heutigen Diagnostik fokussieren sich auf die Erkennung der noch nicht infiltrierend wachsenden Frühcarcinome der Brust, die Schwierigkeiten bereiten. Ursache hierfür sind die nur andeutungsweise vorhandenen Veränderungen und die geringe Wertigkeit der Einzelmerkmale, besonders dann, wenn seine Ausprägung im Röntgenbild sehr schwach oder/und sogar überlagert ist. Die im Röntgenbild gefundenen Tumorzeichen müssen nicht isoliert, sondern in ihrer Komplexität betrachtet werden.

Typische Zeichen können im Röntgenbild Mikrokalzifikationen, Verdichtungen mit unscharfen Rändern, sternförmige Ausziehungen an Verdichtungen sein. Sie können durch eine Vielzahl von Einzelmerkmalen nur unzureichend beschrieben werden.

Aufgrund eines stetig ablaufenden Entzündungsprozesses, welcher zum Abbau des eingebrachten Macrolane-Gels mit konsekutiver Schwellung des Brustgewebes führt, sowie vorhandener, das Gewebe überdeckender Fremdkörper, könnten die Erstzeichen eines Brustkrebses nicht erfasst werden (4).

So bemerkt auch McCleave, dass das Auftreten und der Nachweis von Kalzifizierungen eine offensichtliche Bedeutung in Bezug auf Brustscreening und Brustkrebs habe. (5)

Pienaar et al stellen fest, dass die Präsenz von Macrolane die Sensitivität der Mammographie herabsetzt und falsch positive Ergebnisse kreiert. (4)

Aus eigener Erfahrung (Pienaar et al) wurden zwei Patientinnen Biopsien unterzogen, bei denen nach Macrolane-Injektion der Brüste mammographisch Kalzifikationen gesehen wurden, es handelte sich dabei jedoch nicht um Carcinom. (4)

Die Assoziation zwischen auftretender Mikrokalzifikation und Macrolane der Brust ist unklar. Bisher ist es noch nicht einmal ansatzweise verstanden worden, wie der Zusammenhang zwischen Mikrokalzifikation und HA-Gel ist.

Auch wenn der Hersteller von Macrolane in solchen unklaren Fällen eine Sonographie der Brüste vorschlägt, so ist doch die Sensitivität dieser Untersuchung nicht ausreichend, um die oben aufgeführten Zeichen zweifelsfrei wiederzugeben.

Vielleicht am besorgniserregendsten ist der wissenschaftliche Beweis, dass eine erhöhte Synthese von Hyaluronsäure mit einer malignen Progression von Brust-Carcinom assoziiert ist (5) (25).

Hyaluronsäure ist hochreguliert und spielt eine Majorrolle im Verhalten der Krebszelle. Obwohl es nicht als Trigger für den Brustkrebs gedacht wird, spielt sie doch eine zentrale Rolle in dessen Progression (Götte) (25).

Die Rolle von Hyaluronsäure bei pathophysiologischen Prozessen ist vielfältig und bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Eine Reihe von Krankheiten, wie Entzündungskrankheiten, pulmonale und vaskuläre Erkrankungen sowie die Entwicklung und Manifestierung von Tumoren sind mit Veränderungen des HA-Stoffwechsels verbunden (26) (27) (28) (29).

In der Abwesenheit von entzündlichen Reaktionen liegt HA als makromolekulares Polysaccharid vor, im Bereich von Entzündungen, unabhängig der Genese, wird HA extrazellulär in niedermolekulare Spaltprodukte abgebaut. Diese HA-Abbauprodukte dienen als biologische Signalstoffe, die eine Vielzahl von

sekundären biologischen Effekten im Bindegewebe erreichen und sich grundsätzlich von denen der großen Vorläufermoleküle unterscheiden.

Die zelluläre biologische Antwort auf HA unterschiedlicher Molekülgrößen ist allerdings abhängig vom Zelltyp. Insbesondere Makrophagen, die als Entzündungszellen das Potential haben, als Mittler zwischen akuten und chronischen Entzündungsreaktionen zu agieren, reagieren auf HA-Fragmente mit der Freisetzung signifikanter Mengen an Entzündungsmediatoren (IL-1beta, IL-8). Des Weiteren stimulieren kleine HA-Degradationsprodukte von geringem Molekulargewicht die Angiogenese und spielen eine essentielle Rolle beim Tumorwachstum und Metastasierung (25) (8).

Die Aufklärung des Hyaluronmetabolismus steht am Anfang. Hyaluronidasen und Hyaluronan-Synthasen sind zwar in einer Vielzahl unterschiedlicher Gewebetypen von unterschiedlichen Organismen identifiziert worden, jedoch unterscheiden sie sich in ihrem Molekulargewicht, ihrer Substratspezifität und dem Mechanismus der Substratdegradation.

Das marginale Wissen über das Verhalten der Hyaluronsäurefiller, welche in geringen Mengen (1-3 ml) zur Faltenbehandlung der Gesichtsfalten verwendet werden, kann nicht ohne weiteres auf das Verhalten des Gewebes der Brust mit Mengen um ca. 100 ml je Seite übertragen werden.

In Zusammenhang mit Brustvergrößerung mit Macrolane tauchen Fragen auf, die die heutige Wissenschaft nicht beantworten kann, wie z.B.:

- ◆ Inwieweit beeinflussen die Abbauprodukte/Degradationsprodukte des Hyaluronsäurefillers Macrolane das physiologische Geschehen im Parenchym der Brust der Frau?
- ◆ Wie verhalten sich das Gel und deren Abbauprodukte bei einer sich einstellenden Schwangerschaft?
- ◆ Welche Risiken entstehen für die Schwangere und das Kind?
- ◆ Welche Vorgehensweise ist angezeigt, wenn sich bei einer schwangeren Patientin Kalzifikationen und Kapselbildungen nach Macrolane-Behandlung entwickeln?
- ◆ Wie hoch ist das Risiko einer bakteriellen Entzündung eines verkapselten Fremdkörpertumors in einem hormonabhängigen Organ, wenn sich im gleichen Bioorganismus ein bakterieller Infekt ausbreitet? Denn von eingekapselten Füllmaterialien im Gesicht ist bekannt, dass diese entzündlich exacerbieren, wenn ortsfern von der Einkapselung ein bakterieller Prozess akut wird (12).

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann nach Datenlage und klinischer Beobachtung festgestellt werden, dass die Verwendung des Medizinproduktes Macrolane zur Augmentation der Brust einen minimal-invasiven Eingriff darstellt. Der Eingriff kann in örtlicher Betäubung erfolgen und dauert selten länger als 30 Minuten. Der Effekt ist nicht dauerhaft jedoch verhältnismäßig teuer, da das Gel innerhalb von 12-18 Monaten abgebaut wird (30). Kurze Erholungszeit sowie die Durchführung der Behandlung in ambulanter Form sind die Vorteile einer Macrolane-Gel-Behandlung im Vergleich zur Brustvergrößerung mit Implantaten.

Komplikationen nach der Behandlung mit Macrolane werden in der aktuellen Literatur(4) (5) (13) (20) beschrieben. Zu diesen Komplikationen gehören:



- ◆ Induktion von Entzündungen in unmittelbare Nähe des Mamma-Gewebes mit hoher Carcinomprävalenz (11) (8)
- ◆ Kapselbildung, Verkapselungen, mit unkontrollierter Verteilungen des Gels bei geschlossener Kapsulotomie, Kapselkontrakturen wurden in der erwähnten Literatur ebenfalls beschrieben (32)
- ◆ erschwerte Bedingungen bildgebender Verfahren und Untersuchungen, die zu einer Verzögerung bei der Feststellung oder Diagnose von Mamma-Erkrankungen führen können
- ◆ Das Verhalten des hormonabhängigen Gewebes der Brust bei bereits erfolgter Injektion des Macrolane-Gels bei sich danach einstellender Schwangerschaft ist bisher in keiner Publikation hinterfragt worden. Daten und Erfahrungen zu diesem Fragenkomplex existieren nicht.

Zur den Risiken einer operativen Brustvergrößerung mit Implantaten (Silikon) verweise ich auf „FDA Update on the Safty of Silicone Gel-Filled Breast Implants, June 2011“ vom FDA

Für die Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen (DGPRÄC) in Abstimmung mit dem Vorstand:

Dr. med. A. Ziah Taufig
Facharzt für Chirurgie und Plastische & Ästhetische Chirurgie

Turiner Str.2
50668 Köln

Dr.Taufig@Plastischewelt.de

Literatur

1. Gebrauchsanweisung für Macrolane VRF20 und Macrolane VRF30, Q-Med
2. *Pavicic T.* Filler – ein Überblick. Journal für Ästhetische Chirurgie (2009), Volume 2, Nr. 1, 15-22
3. *Heden P, Olenius M.* Unpublished pilotstudy provided by Q-Med
4. *Pienaar WE, McWilliams S, Wilding LJ, Perera IT.* The imaging features of MACROLANE™ in breast augmentation. Clinical Radiology (2011), Volume 66, 977-983
5. *McCleave M.* Is Breast Augmentation Using hyaluronic Acid Safe? Aesth Plast Surg (2009), Volume 34, 65-68
6. *Wiest LG.* Spektrum der Komplikationen nach Behandlung mit injizierbaren Füllmaterialien. J Ästh Chir (2009), Volume 2, Nr. 2, 95-104
7. *Bhat W, Akhtar S, Akali A.* Breast Augmentation with Implants Following Previous Enhancement with Macrolane Filler Injections. Aesth Plast Surg (2010), Volume 35, Nr. 4, 670-671
8. *König/Taufig.* Hyaluronsäure – nur eine Füllsubstanz? J Ästh Chir (2010), Volume 3, Nr. 1, 6-11
9. *Coleman SR.* Cross linked hyaluronic acid fillers. Plastic Reconst surg (2006), Volume 117, Nr. 2, 661-665
10. *Dadzie, Mahalingam, Parada.* Adverse cutaneous reactions to soft tissue fillers: A review of the histological features. J Cutan Pathol (2008), Volume 35, Nr. 6, 536–548
11. *Taufig et al.* Neue Strategie zur Erfassung intradermaler Reaktionen nach Implantation resorbierbarer Dermalfiller. J Aesth Chir (2009), Volume 2, Nr. 1, 29-36
12. *Lemperle, Gauthier.* Komplikationen nach Faltenunterspritzung und ihre Behandlung Handchir Mikrochir Plastchir (2006), Volume 38, Nr. 6, 354-369
13. *Goisis, Yoshimura, Heden.* Breast Augmentation After Macrolane Filler Injection. Aesth Plast Surg (2011), Volume 35, Nr. 4, 684-686
14. *Inglefield C.* Early clinical experience of hyaluronic acid gel for breast enhancement. J Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery (2011), Volume 64, Nr. 6, 722-729
15. *Heden P.* Is Hyaluronic Acid Gel a Good option for Breast Augmentation? Aesth Plast Surg (2011), Volume 35, Nr. 1, 137
16. *Heden, Olenius, Tengvar.* Macrolane for Breast Enhancement: 12-Month Follow Up. PRS Journal (2011), Volume 127, Nr. 2, 850-60.
17. *Feit B, Hoch J, Busch L.* Plastinationshistologische Untersuchungen zum Faszien-system der weiblichen Brust. Dissertationsarbeit; 2010: Uni-Lübeck
18. *Doerr W, Seifert G, Uehlinger E.* Spezielle pathologische Anatomie. Pathologie der Brustdrüse. Band 11. Berlin: 1978, 84-91
19. *Crawford R, Shrotria S.* Macrolane injections for breast enhancement in un-diagnosed Breast malignancy: A case report. Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery (2011), Volume 64, Nr. 12, 1682-1683



20. *McCleave MJ, Grover R, Jones BM.* Breast enhancement using Macrolane: A report of complications in three patients and a review of this new product. *PRS-Journal* (2010), Volume 63, Nr. 12, 2108-2111,
21. *Heden P, Sellman G, von Wachenfeldt M.* Body Shaping and Volume Restoration: The Role of Hyaluronic Acid. *Aesth Plast Surg* (2009), Volume 33, Nr. 3, 274–282
22. *Yamaguchi S.* NASHA-GEL for breast enhancement. *IMCAS-Kongress Singapore* (2008)
23. *Cunningham M, Bunn F.* Prophylactic antibiotics to prevent surgical site infection after Breast surgery. *Cochrane Database Syst Rev*; 2006
24. *Goisis M, Savoldi A, Guareschi M.* Is Hyaluronic Acid Gel a good Option for Breast augmentation? *Aesth Plast Surg* 35 (2011), Volume 35, Nr. 1, 134-136
25. *Götte M, Yip GW.* Heparanase, Hyaluronan, and CD44 in Cancers: A breast Carcinoma Perspective. *Cancer Res* (2006), Volume 66, 10233
26. *Jiang D, Liang J, Noble PW.* Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annual Rev Cell Dev Biol* (2007), Volume 23, 435-61
27. *Menzel EJ, Farr C.* Hyaluronidase and its substrate hyaluronan. *Cancer Lett* (1998), Volume 131, Nr. 1, 3-11
28. *Noble PW.* Hyaluronan and its catabolic products I tissue injury and repair. *Matrix Biology* (2002), Volume 21, Nr. 1, 25-29
29. *Stern R.* Hyaluronidase in Cancer biology. *Semin. Cancer Biol* (2008), Volume 18, Nr. 4, 275-80
30. *Heden, Olenius, Tengvar.* Macrolane for Breast Enhancement: 12-Month Follow Up. *PRS Journal* (2011), Volume 127, Nr. 2, 850-60.
31. *Neuhann-Lorenz C, Fedeles J, Eisenmann-Klein, M.* Eight IQUAM Consensus conference position statement: Transatlantic innovations. *Plast Reconstr Surg* (2011), Volume 127, Nr. 3, 1368-1375
32. *Reichenberger, Biedermann, Germann.* Ästhetische Mammaaugmentation. *Der Chirurg* (2011), Volume 82, Nr. 9, 782-788