

1/2021 Februar

C 14118

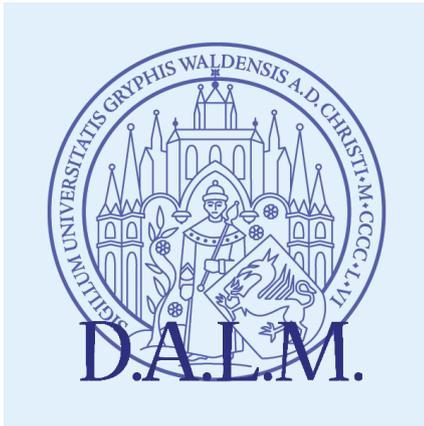
derm

Praktische Dermatologie



omnimed
www.omnimedonline.de

COVID-19-Impfung – (k)ein Risiko für Patienten mit dermalen Fillern?



David Conrad, Christian Raulin

Summary

This paper addresses the evidence of filler-associated inflammatory events in the context of the COVID-19 Moderna mRNA-1273 phase III pivotal study. Delayed inflammatory events with dermal fillers occur very rarely with both hyaluronic acid and non-hyaluronic acid fillers.

There is evidence that these reactions may be immunologically triggered by vaccinations (such as the COVID-19 vaccine).

These rare adverse events are transient and can be fully treated by experienced physicians. Therefore, dermal fillers should only be applied by highly experienced physicians who are experts in both the injection of dermal fillers and the management of resulting complications.

Keywords

COVID-19, dermal fillers, hyaluronic acid, facial swelling, side effects, COVID-19 vaccination, Moderna.

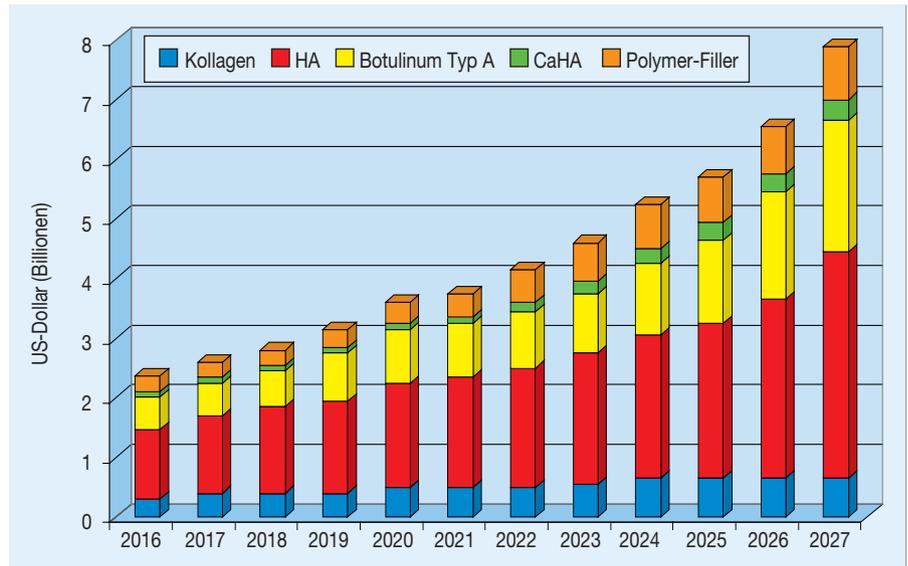


Abb. 1: Exponentielles Wachstum des US-Markts für verschiedene dermale Filler und Botulinum Typ A (2016–2027). HA = Hyaluronsäure, CaHA = Calciumhydroxylapatit (mod. nach 1)

Zusammenfassung

Diese Arbeit thematisiert die Evidenz Filler-assoziiierter Entzündungsereignisse im Kontext der COVID-19 Moderna mRNA-1273 Phase-III-Zulassungsstudie. Verzögerte Entzündungsereignisse bei dermalen Fillern treten sehr selten auf, sowohl bei Hyaluronsäure- als auch bei Nicht-Hyaluronsäure-Fillern.

Es gibt Hinweise darauf, dass diese Reaktionen immunologisch durch Impfungen (wie der COVID-19-Vakzine) getriggert werden können. Diese seltenen, unerwünschten Ereignisse sind vorübergehend und können von erfahrenen Ärzten professionell behandelt und zur Rückbildung gebracht werden.

Daher sollten dermale Filler nur von erfahrenen Ärzten appliziert werden, die sowohl Experten in der Injektion von dermalen Fillern als auch im Ma-

nagement der daraus resultierenden Komplikationen sind.

Schlüsselwörter

COVID-19, dermale Filler, Hyaluronsäure, faciale Schwellungen, Nebenwirkungen, COVID-19-Impfung, Moderna.

Einführung

Aktuell drängen im Rahmen der Bekämpfung der weltweiten COVID-19-Pandemie zunehmend neue Impfstoffe auf den globalen Gesundheitsmarkt. Neben gesundheitlichen Aspekten spielen hier politische und (volks-) wirtschaftliche Interessen sowie persönliche individuelle Überzeugungen eine entscheidende Rolle bei der Meinungsbildung und -verbreitung von Informationen zum Thema Impfen.

Objektiv betrachtet, ist die publizierte Datenlage zu patientengruppenstrati-

fizierten Nebenwirkungen der bisher im Einsatz befindlichen COVID-19-Impfstoffe gering und sehr überschaubar.

Da die Zahl der minimal-invasiven Behandlungen mit dermalen Fillern in den letzten Jahren global stark zugenommen hat (Abb. 1) und immunologische Nebenwirkungen im Kontext dieser Behandlungen bekannt sind (2), stellt dieses Patientenkollektiv eine bedeutsame Gruppe für ein möglicherweise erhöhtes Risiko bei Durchführung einer COVID-19-Impfung dar. Bisher existieren drei »Case reports« des »Food and Drug Administration« (FDA) »advisory committee« zur Moderna COVID-19-Impfung über Patienten mit inflammatorischen, ödematösen Schwellungen in mit dermalen Fillern vorbehandelten Gesichtsarealen.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Sensibilisierung von Ärzten und Patienten für eine mögliche Assoziation von Impfreaktionen gegenüber den COVID-19-Vakzinen mit dermalen Fillern. Auf Basis der aktuellen Datenlage wird ein möglicher Leitfaden zum Umgang mit den aktuellen COVID-19-Vakzinen hinsichtlich Filler-Injektionen aufgezeigt.

Überblick – Schwellungen nach dermalen Fillern

Im Dezember 2020 präsentierte die amerikanische FDA einen Data-Report zu 15.184 mit der mRNA-1273 Moderna COVID-19-Vakzine geimpften Patienten der Phase-III-Zulassungsstudie. Dabei zeigten 2 Patienten Schwellungen im Wangenbereich, nachdem diese zirka 6 Monate zuvor mit einem dermalen Filler (Hyaluronsäure) behandelt worden waren. Eine dritte Person wies Schwellungen der Lippenpartie auf, nachdem diese 2 Wochen zuvor mit Hyaluronsäure unterspritzt worden war. Die injizierten Produkte sind im Detail nicht bekannt. Mittlerweile gibt es zahlreiche Berichte von medizinischen Laien auf Social-Media-Plattfor-

men über mögliche Schwellungen nach der Moderna COVID-19-Impfung, deren Anzahl oder auch kausaler Zusammenhang nicht wissenschaftlich zu klären und daher kritisch zu sehen sind.

Es ist bekannt, dass dermale Hyaluronsäure (HA)-Filler faziale Schwellungen im Rahmen einer Reaktion des Immunsystems auf die Fremdschubstanz sowohl im behandelten Areal als auch generalisiert verursachen können (3). Neben immunologischen Vorgängen kann dieses Phänomen auch im Zusammenhang mit interindividuellen Unterschieden in der Quellneigung des hygroskopischen Gels gesehen werden.

Zu unterscheiden sind posttraumatische Ödeme von Antikörper-vermittelten sowie verzögerten Ödemreaktionen. Die verschiedenen Pathomechanismen plausibilisieren das unterschiedliche Ansprechen der Schwellung auf mögliche therapeutische Interventionen.

Grundsätzlich sind unmittelbar posttraumatische Ödeme häufig bedingt durch Injektionsvolumen, -technik und -trauma und stellen eine transiente postprozedurale allgemeine Nebenwirkung dar, die innerhalb einer Woche regelhaft abheilt.

Antikörper-vermittelte (Angio)-Ödeme können aufgrund einer Immunglobulin E (IgE)-vermittelten Immunreaktion (Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ I) eine Überempfindlichkeit gegen die injizierten Produkte anzeigen. Dies kann nach erstmaliger oder wiederholter Exposition auftreten. IgE stimuliert Mastzellen zur Degranulation und setzt Proteasen, Heparin, Histamin, Zytokine, Prostaglandine, Leukotriene und plättchenaktivierenden Faktor frei, die zu den für eine allergische Reaktion charakteristischen Ödemen, Erythemen, Schmerzen und Juckreiz führen. Das Angioödem tritt innerhalb von Stunden nach der Exposition auf. Die Reaktionen können schwerwiegend sein und mehrere Wochen andauern (3). Die Ödeme können auf die Injek-

tionsstellen beschränkt sein, aber auch generalisiert auftreten. In vielen Fällen bildet sich die Schwellung nach einigen Stunden oder Tagen spontan zurück. Chronische Angioödeme beziehen sich auf Episoden, die länger als 6 Wochen andauern. Diese Fälle sind oft schwierig zu behandeln und sprechen unterschiedlich auf Medikamente an. Antihistaminika, Kortikosteroide und Leukotrienantagonisten stellen die Kernsäulen der Therapie dar.

T-Zell- (Nicht-Antikörper-) vermittelte verzögerte Ödeme repräsentieren verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen und sind durch Verhärtungen, Erytheme und Ödeme gekennzeichnet. Sie treten typischerweise einen Tag nach der Injektion auf, können aber auch erst mehrere Wochen (!) nach der Injektion auftreten und über viele Monate anhalten (4). Verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen sprechen nicht auf Antihistaminika an. Das Allergen sollte daher entfernt werden. Im Falle von HA bedeutet dies eine Behandlung mit Hyaluronidase. Bei anderen Füllstoffen kann eine Behandlung mit Steroiden bis zur Resorption des Füllstoffs, eine Laserevakuierung und/oder eine Exzision erforderlich sein (5).

Die Symptome sollten mit der möglichst niedrigen Dosis von oralen Steroiden (Prednison) kontrolliert werden. Die Abbildung 2 zeigt einen möglichen Therapiealgorithmus bei Antikörper-/Nicht-Antikörper-vermittelten Ödemen nach dermalen Fillerbehandlung.

Moderna COVID-19-Vakzine

Wenn wir das Risiko für faziale Schwellungen bei Patienten mit dermalen Fillern nach Injektion der mRNA-1273 Moderna COVID-19-Vakzine betrachten, so ist dieses im Kollektiv der in der Phase-III-Zulassungsstudie 15.184 geimpften Patienten als sehr gering zu beurteilen. Allerdings müssen diese Zahlen aufgrund immanenter wirtschaftlicher/politischer Interessen den-

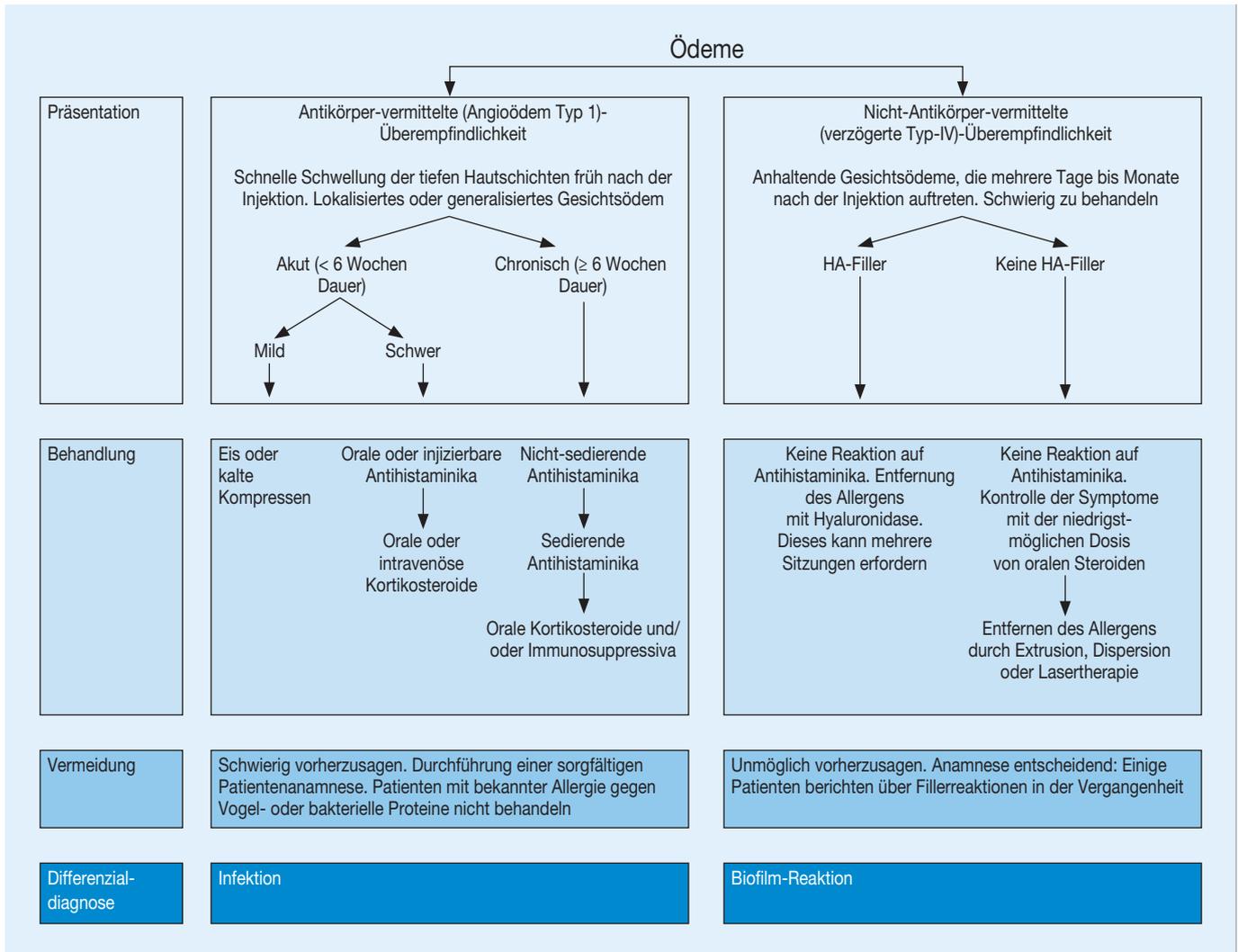


Abb. 2: Möglicher Therapiealgorithmus bei Antikörper-/Nicht-Antikörper-vermittelten Ödemen nach dermalen Fillerbehandlung. HA = Hyaluronsäure (mod. nach 2)

noch kritisch evaluiert werden. Die sehr unspezifische Nebenwirkung einer Schwellung nach Injektion eines wasserbindenden Hydrogels bei Hyaluronsäure kann prinzipiell multifaktoriell bedingt sein und lediglich assoziativ mit einer Impfung eingestuft werden. Es gibt keine Evidenz für eine kausale Ursachenzuschreibung.

Die Überprüfung der FDA-Daten aus der Moderna-Impfstoffstudie ergab, dass insgesamt drei Teilnehmer von 15.184 Patienten, die mindestens eine Dosis mRNA-1273 erhielten, Schwellungen im Gesicht oder an den Lippen entwickelten, die vermutlich mit der Platzierung des dermalen Fillers zusammenhängen. Alle Ereignisse bildeten sich nach der Behandlung zurück,

waren vollständig reversibel. Die Details sind in der Tabelle zusammengefasst.

Bemerkenswert ist, dass kein Patient in der Placebogruppe über fillerbezogene Ereignisse berichtete. Bislang wurden unerwünschte Ereignisse für SARS-CoV-2-Impfstoffe nur in der Moderna-mRNA-Studie berichtet (Stand 12.01.2021). Obwohl beide derzeit verfügbaren Impfstoffe nahezu identisch sind und die mRNA enthalten, die das Virusprotein der Capsidhülle codiert (sog. Spike-Protein, das dem Virus ein Eindringen in die Zielzelle ermöglicht), liegen bisher keine Berichte über Schwellungen im Zusammenhang mit dem BioNTech-/Pfizer-Impfstoff vor, obwohl die Anzahl der Impf-

stoffprobanden bei diesem Impfstoff fast dreifach höher war (43.500 vs. 15.184).

Leitfaden der »American Society for Dermatologic Surgery« (ASDS)

Da sich unsere globale Gesellschaft aktuell mit der wohl größten Impfkampagne in der Menschheitsgeschichte konfrontiert sieht, dürfen auch extrem selten auftretende, mögliche Nebenwirkungen nicht unterschätzt werden. Im Hinblick auf mögliche Impfreaktionen im Zusammenhang mit Fillern hat die »American Society for Dermatologic Surgery« daher einen präzisen Leitfaden veröffentlicht (6):

Tabelle

Die von der »Food and Drug Administration« (FDA) berichteten Reaktionen bei Patienten mit dermalen Fillern, die nach Dosis 1 des Impfstoffs Moderna mRNA-1273 eine nachfolgende Gesichtsschwellung aufwiesen (gemeldete Fälle 25.11.2020 bis 28.12.2020) (mod. nach 6)

Patienten Demografie	Berichtete Reaktion	Zeitpunkt post injectionem	Zeitpunkt der Fillerplatzierung	Vollständig reversibel
Alter 51, weiblich	Faziale Schwellung	2 Tage	2 Wochen zuvor	Ja
Alter 46, weiblich	Faziale Schwellung	1 Tag	6 Monate zuvor	Ja
Alter 29, weiblich	Lippen Angioödem*	2 Tage	Unbekannt	Ja

* Als medizinisch bedeutsam, aber nicht als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft; diese Patientin hatte in der Vergangenheit eine ähnliche Reaktion nach einer Influenza-Impfung

1. Verzögerte Entzündungsereignisse bei dermalen Fillern treten sehr selten auf, sowohl bei Hyaluronsäure- als auch bei Nicht-Hyaluronsäure-Fillern.

2. Es gibt Hinweise darauf, dass diese Reaktionen immunologisch durch virale und bakterielle Erkrankungen, Impfungen wie die Grippeimpfung und zahnärztliche Eingriffe getriggert werden können.

3. Diese seltenen, unerwünschten Ereignisse sind vorübergehend und sprechen auf Behandlungen wie orale Kortikosteroide und Hyaluronidase an. Sie verschwinden oft ohne Behandlung vollständig.

4. In Anbetracht der derzeit verfügbaren Daten sollten Patienten, die bereits mit dermalen Fillern behandelt wurden, nicht davon abgehalten werden, Impfungen zu erhalten. Ebenso sollten Patienten, die bereits geimpft wurden, nicht abgeraten werden, in Zukunft mit Fillern unterspritzt zu werden.

5. Speziell in Bezug auf die Moderna-mRNA-1273-Studie gab es insgesamt 3 Reaktionen, die möglicherweise mit dermalen Fillern in Verbindung stehen, bei 15.184 Impfungen. Es ist nicht bekannt, wie viele Probanden in der Studie zuvor mit dermalen Fillern behandelt worden waren.

Take-Home-Message

1. Verzögerte Entzündungsereignisse bei dermalen Fillern treten sehr selten auf.
2. Es existieren Hinweise, dass diese Reaktionen auch durch Impfungen immunologisch triggerbar sind.
3. Diese Fälle sind äußerst selten, gut behandelbar und meist vollständig reversibel.
4. Nach aktueller Datenlage sollten mit dermalen Fillern vorbehandelte Patienten nicht von einer Impfung abgehalten werden. Ebenso sollte Patienten, die bereits geimpft wurden, nicht abgeraten werden, in Zukunft mit Fillern unterspritzt zu werden. Ein Mindestabstand von sechs Wochen zur letzten/nächsten Impfung erscheint sinnvoll.
5. Eine umfassende Impfanamnese vor Unterspritzung mit Fillern sowie eine ausführliche Filleranamnese bei Impfungen sollte durchgeführt werden. Mögliche Komplikationen sollten den Herstellern (Filler- und Impfstoffhersteller) gemeldet werden. Dies unterstreicht die Kompetenz des evidenzbasiert arbeitenden, progressiven Arztes.
6. Insbesondere in Zeiten der Corona-Pandemie wird erneut deutlich, dass dermale Filler ausschließlich von erfahrenen Ärzten appliziert werden sollten, die sowohl Experten in der Injektion von dermalen Fillern als

auch im Management der daraus resultierenden Komplikationen sind.

Literatur

1. GVR (2020): <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/facial-injectables-industry>
2. Funt D, Pavicic T (2013): Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 6, 295–316
3. Van Dyke S, Hays GP, Caglia AE, Caglia M (2010): Severe Acute Local Reactions to a Hyaluronic Acid-derived Dermal Filler. *J Clin Aesthet Dermatol* 3 (5), 32–35
4. Arron ST, Neuhaus IM (2007): Persistent delayed-type hypersensitivity reaction to injectable non-animal-stabilized hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol* 6 (3), 167–171
5. Cassuto D, Marangoni O, De Santis G, Christensen L (2009): Advanced laser techniques for filler-induced complications. *Dermatol Surg* 35 (Suppl 2), 1689–1695
6. Avram M, Bertucci V, Cox S, Jones D, Mariwalla K (2020): Guidance Regarding SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Side Effects in Dermal Filler Patients. www.asds.net/Portals/0/PDF/secure/ASDS-SARS-CoV-2-Vaccine-Guidance.pdf. Abgerufen am 7. Januar 2021

Anschrift für die Verfasser:

*Dr. med. David Conrad
Referent der Deutschen Gesellschaft
für ästhetische Botulinum-
und Fillertherapie
Prof. Dr. med. Christian Raulin
Vizepräsident der Deutschen
Gesellschaft für ästhetische
Botulinum- und Fillertherapie
MVZ Dres. Raulin und Kollegen GbR
Kaiserstraße 104
76133 Karlsruhe
E-Mail aesthetic@raulin.de*