

2/2022 April

C 51932

forum

Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde



»Smoker's lines« – Evidenz ästhetischer Kombinationstherapien in der Perioralregion

David Conrad,
Gregor Cornelius Weber,
Christian Raulin

Summary

Rejuvenation procedures targeting perioral wrinkles include various non-invasive agents such as dermal fillers, neurotoxin, (radiofrequency) micro-needling, fractional/full skin resurfacing and chemical peels.

In clinical practice, combination treatments are considered the gold standard of modern aesthetic medicine.

This paper examines the evidence based on studies of the effectiveness of modern combination treatments in the perioral region.

Keywords

Smoker's lines, pleated wrinkles, combination treatments, aesthetic medicine, skin resurfacing.

Zusammenfassung

Zu den Verjüngungsverfahren, die auf periorale Falten abzielen, gehören verschiedene nicht-invasive Mittel wie dermale Filler, Neurotoxin, (Radiofrequenz-) Microneedling, fraktioniertes/vollständiges »Skin Resurfacing« sowie chemische Peelings.

In der klinischen Praxis gelten Kombinationsbehandlungen als Goldstandard der modernen ästhetischen Medizin.

Diese Arbeit untersucht die Evidenz, welche studienbasiert der Effektivität moderner Kombinationsbehandlungen

gen in der perioralen Region zugrundeliegt.

Schlüsselwörter

Raucherfalten, Plisséefalten, Kombinationsbehandlungen, ästhetische Medizin, »Skin Resurfacing«.

Einleitung

Der Alterungsprozess im perioralen Bereich ist durch eine Reihe komplexer Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Geweben gekennzeichnet und hat weltweit zu einer steigenden Zahl von Anfragen nach ästhetischen Eingriffen geführt.

Um zu verstehen, wie Ärzte bestimmte Herausforderungen in diesem Bereich gründlich und evidenzbasiert angehen können, muss man sich darüber im Klaren sein, welche Dimensionen des Alterungsprozesses antizipiert und antagonisiert werden können und welche Erwartungen des Patienten zufriedenstellend erfüllt werden können.

Die »periorale Region« markiert in etwa einen dreiecksförmigen Bereich um den Mund, der äußerlich durch die Nasolabial- sowie die Marionettenfalten begrenzt wird und starke Auswirkungen der Gesichtsalterung in Abhängigkeit von intrinsischen sowie extrinsischen Faktoren dieses Alterungsprozesses erfährt. Vor allem UV-Lichtschäden führen zu Dyspigmentierungen (Lentigines), solarer Elastose, gepaart mit feinen Fältchen und Textur-unregelmäßigkeiten (1).

Veränderungen in der Volumenverteilung der Fettkompartimente, Resorptionsprozesse des Kieferknochens sowie Gravitationseffekte tragen zusam-

men mit den Rauchgewohnheiten und der muskulären Scherkraft weiter zur Entstehung der perioralen Falten bei. Der Gesamtaspekt des alternden »unteren Gesichtsdrittels« ist durch komplexe Veränderungen in Form von fortschreitenden Nasolabial-/Marionettenfalten, Atrophie des Oberkiefers, Ausdehnung einer abgeflachten Oberlippensilhouette, heruntergezogenen Mundwinkeln, die einen traurigen Ausdruck vermitteln und einer verringerten Lippenrotgrenztextur neben einer verringerten, sichtbaren Projektionsfläche der Schneidezähne beim Lachen gekennzeichnet (2). Der starke Einfluss des Alterungsprozesses auf diese spezielle Gesichtszone, der im Durchschnitt mit Anfang/Mitte 30 beginnt, führt dabei zu einer massiven, subjektiv wahrgenommenen Diskrepanz zwischen der inneren Disposition/Stimmung und dem äußerlich wahrgenommenen Sentiment. Aufgrund dieser vorherrschenden Diskrepanz fühlen sich viele Patienten fehlinterpretiert und wünschen sich daher eine Verjüngungsbehandlung in dieser am meisten nachgefragten Gesichtspartie, um ihr Selbstkonzept wieder zu harmonisieren. In den letzten Jahren wurden zahlreiche nicht-invasive und invasive Verfahren mit sehr unterschiedlichen Evidenzgraden entwickelt, um verschiedene Aspekte des Alterungsprozesses in diesem Bereich anzugehen.

Viele Patienten sind besonders besorgt über ihre perioralen »Plisséefältchen«, die bei Frauen stärker ausgeprägt sind, was auf das Fehlen von Haarfollikeln zurückzuführen ist, womit ein geringerer Schutz gegen muskulomechanische, kontraktive und längsgerichtete Belastungen einhergeht. Diese Falten lassen sich in dynamische, statische oder kopfsteinpflasterartige (weit fort-



Abb. 1 a–c: a) Eine 48-jährige Patientin mit perioralen und periorbitalen Falten zu Beginn der Behandlung. b) Patientin mit weißem »Frosting« kurz nach Anwendung von Jessner-Lösung plus Trichloressigsäure 35 % auf Stirn, Wangen und Nase. Hetter's Formel mit 1,1 % Crotonöl und 33 % Phenol wurde 30 Minuten vor der Aufnahme auf den perioralen Bereich und die Glabella der Patientin aufgetragen. Der Endpunkt der Epidermolyse des perioralen Segments und der Glabella zeigt ein relativ tiefes Peeling. Der periokuläre Bereich war noch nicht behandelt worden. c) Die 48-jährige Patientin 6 Monate nach der Anwendung von Hetter-Phenol 33 % und Crotonöl 1,1 % im Perioralbereich und auf der Glabella. Das übrige Gesicht wurde mit Jessner-Lösung plus Trichloressigsäure 35 % behandelt (5)

geschrittene) Strukturveränderungen unterteilen (3), je nachdem, ob sie nur bei der Kontraktion des Orbicularis-Oris-Muskels (dynamisch), bei der Entspannung (statisch) oder als komplexes Langzeitresultat der oben genannten in Kombination mit intrinsischen/extrinsischen Alterungsfaktoren (kopfsteinpflasterartig) auftreten. Aufgrund ihrer multidimensionalen Genese erfordern adäquate Behandlungsmethoden multidimensionale Ansätze.

Zu den Verjüngungsverfahren, die auf periorale Fältchen abzielen, gehören verschiedene nicht-invasive Mittel wie dermale Filler, Neurotoxine, (Radiofrequenz-) Microneedling, fraktioniertes/vollständiges »Skin Resurfacing« sowie chemische Peelings. In der klinischen Praxis wird häufig ein kombinierter Behandlungsplan unter Berücksichtigung der individuellen Bedürfnisse und Präferenzen des Patienten angewandt (3, 4).

Klinisches Szenario

Eine 45-jährige Patientin, Fitzpatrick-Hauttyp II, konsultiert ihren Dermato-

logen, weil sie zunehmend unzufrieden mit ihren perioralen Fältchen ist (Abb. 1). Sie gibt an, dass sie in den letzten 6 Monaten abgenommen hat, da sie sich um ihre dementen Eltern kümmern musste, was für sie körperlich und psychisch belastend war. Da sie derzeit nicht arbeitet, wäre sie mit jeder Behandlungsmethode einverstanden, auch wenn dies eine Ausfallzeit von bis zu 2 Wochen erfordern würde.

Sie hat realistische Erwartungen und würde sich freuen, wenn ihr Lächeln und ihre Mimik etwas freundlicher, milder und weniger traurig wirken.

Systematisierung der klinischen Fragestellung

- Patientengruppe – humane Patienten, die unter vertikalen perioralen Falten leiden.
- Intervention/bestimmende Frage – kombinierte nicht-chirurgische Behandlungen.
- Relevante Ergebnisse – vertikale periorale Falten oder Lebensqualität der Patienten.

Demnach lautet die klinische Fragestellung: Bei (humanen Patienten, die unter vertikalen perioralen Falten leiden) können (kombinierte nicht-chirurgische Behandlungen) eine objektifizierbare Verbesserung (vertikaler perioraler Falten oder der Lebensqualität der Patienten) erzielen?

Suchstrategie

Die unten genannten Datenbanken wurden über die Universitätsbibliothek als Datenquellen recherchiert:

- Die Datenbank Medline wurde über die Pubmed-Schnittstelle mit Datumsbeschränkungen aufgerufen: 2012 bis 22. Februar 2022.
- Cochrane Library 2012 bis 22. Februar 2022.

Die Suchbegriffe führten zu unterschiedlichen Ergebnissen der dreiteiligen klinischen Fragestellung.

Es wurden nur Arbeiten eingeschlossen, die nachvollziehbare Kombinationstherapien von perioralen Falten

Tabelle 1

Relevante Publikationen

Autor, Datum, Land	Patientengruppe	Studientyp (»Level of Evidence« (LoE))	Therapieergebnis	Schlüsselergebnisse	Studienschwächen
Leheta et al., 2013 Egypt (6)	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT); 24 weibliche Patientinnen	RCT (»Randomized Controlled Trial«) (I)	Bewertung der Skala zur globalen ästhetischen Verbesserung und Messung der Patientenzufriedenheit	Injektionslipolyse + Dermalfiller + 1.540-nm-Fraktionslaser dem Studienarm ohne Laser zu jedem Messzeitpunkt überlegen: Nach 6, 13 und 18 Monaten	– Nur 24 Patienten – Geschlechtsspezifische Verzerrungen – Objektivität nicht auf Inter-Rater-Basis
Bertossi et al., 2019 Italy (7)	45 Patienten zwischen 35 und 52 Jahren; 38 Frauen, 7 Männer	Prospektive Studie (III)	Wirkungen/Verbesserungen der Glätte der Hautoberfläche, Hautdefekte, Verfärbungen, Straffheit der Haut, Talgdrüsensekretion	Kombinationstherapie aus 5 Fraxel-Laserbehandlungen, 1 Volite HA-Injektion, 1 Microbotox-Sitzung liefert bessere und schnellere Ergebnisse als eine einzelne Behandlung	– Kein RCT – Geschlechts- und bevölkerungsspezifische Unterschiede – Relativ kleine Gruppe von 35-52 Jahre alten Patienten
Omer Ibrahim et al., 2019 USA (8)	10 Patienten mit mäßigen schweren perioralen Rhytiden	Eine prospektive, unilaterale, verblindete, einarmige Studie (III)	Schweregrad der Falten vor/nach Anwendung von IT-generierten Analysen. Verblindete Bewerter und Probanden verwendeten die »Global Aesthetic Improvement Scale« (GAIS)	Verblindete Gutachter, Computeranalysen und Probanden bestätigten eine Verbesserung der Rhythmusstörungen durch die Kombinationstherapie aus fraktioniertem CO ₂ -Laser mit niedriger Dichte und topischer PLLA-Behandlung	– Kleine Anzahl von Individuen – Kurzer Beobachtungszeitraum
Chang et al., 2018 USA (9)	32 Patientinnen mit Alterungserscheinungen im Gesicht, keine vorherige Gesichtsbehandlung innerhalb von 1 Jahr	Prospektive Studie (III)	Digitale Bildkorrelation (DIC) und Patientenzufriedenheit mittels FACE-Q-Umfrage vor der Injektion sowie 14 und 90 Tage danach	Die bimodale Behandlung mit 18 IE Dysport + 1 ml Restylane Silk führte zu einer signifikanten Patientenzufriedenheit bei allen Messpunkten. Die Kombinationstherapie führte zu einer Verringerung der Belastung in Übereinstimmung mit einer hohen Patientenzufriedenheit	– Wenige Patienten – Behandlungsprotokoll lässt sich kaum standardisiert anwenden – Geschlechtsspezifische Voreingenommenheit
Araco et al., 2019 Italy (10)	50 Frauen, die unter mittelschweren bis schweren perioralen Falten leiden	Prospektive, placebokontrollierte Studie (II)	Verbesserung der oberflächlichen perioralen Falten	Eine einzige Sitzung mit fraktioniertem CO ₂ -Laser-Hautresurfacing + intradermale Injektion von PRP + 2 mal täglich topisch appliziertes PRP für 12 Wochen nach der Laserbehandlung war der Behandlung mit Gentamicin + Betamethason in Bezug auf die Verringerung künstlicher perioraler Falten überlegen	– Nicht doppelt verblindet – Keine bildgebenden Verfahren, die objektivere Ergebnisse liefern und mit subjektiv empfundenen Wirkungen korrelieren könnten
PLLA = »Poly-L-Lactic Acid«, PRP = »Platelet Rich Plasma«					

ohne kritische finanzielle Interessen untersuchen. Redundante Arbeiten wurden ausgeschlossen.

Suchbegriffe

(perioral rejuvenation) AND ((combined) OR (combination) AND (treatment))

Suchergebnis

- Pubmed Bibliothek: Die Suche ergab 25 Arbeiten, von denen die vorgestellten für die klinische Frage relevant waren.
- Cochrane Library: Die Suche mit dem gleichen Suchansatz ergab keine weiteren Ergebnisse.

Diskussion

Die Zusammenstellung der für die klinische Fragestellung relevanten wissenschaftlichen Literatur bestätigte sehr deutlich, was in den meisten Kliniken zu beobachten ist, wenn sie mit der Herausforderung der perioralen Plisséefältchen konfrontiert werden: Es besteht ein massiver Mangel an hochrangiger Evidenz zu ästhetischen Kombinationstherapien für die periorale Region, und dies spiegelt wider, warum es in der klinischen Praxis so viele verschiedene Ansätze gibt, ohne dass eine evidenzbasierte differenzierte Sicht auf die einzelnen Behandlungsmodalitäten oder deren Kombinationen besteht.

Bei placebokontrollierten Einzelbehandlungsstudien, wie zum Beispiel zu Hyaluronsäure-Füllern, besteht gerade im Bereich der Ästhetik die große Gefahr der Publikationsverzerrung, da viele teilnehmende Institutionen häufig bei Fillerbehandlungen mit finanziellen Interessenkonflikten konfrontiert sind (11).

Unser übergeordnetes Ziel als Behandler sollte es sein, unseren Patienten die kostenwirksamsten Behandlungen mit dem geringsten Risiko und der größten Chance auf Erfüllung der Patienten-



Abb. 2a–c: Falten a) vor und b) nach Behandlung mit dem kombinierten, fraktionierten Erbium:YAG/CO₂ Laser. c) Zustand 5 Monate nach extern durchgeführtem chirurgischen Face-Lifting mit kaum objektivierbarer Besserung des Befunds (18)

erwartungen bei minimaler Ausfallzeit anbieten zu können. Daher wäre es ideal, einen therapeutischen Algorithmus anzubieten, der einen Fahrplan für einen an den Patienten angepassten Ansatz bei schwierigen perioralen Falten bietet. Wie bereits erwähnt, lassen sich periorale Rhytiden in dynamische, statische oder kopfsteinpflasterartige (weit fortgeschrittene) Texturveränderungen unterteilen (3).

Um die einzelnen Behandlungsmodalitäten zu verstehen, müssen wir zunächst einen Blick auf die Auswirkungen ausgewählter Einzelbehandlungen werfen: Botulinum-Neurotoxin Typ A hat sich als wirksame Methode zur Verringerung dynamischer perioraler Fältchen erwiesen, und zwar durch Mikroparalyse stark kontrahierender Teile des Orbicularis-Oris-Muskels (12), wobei mit 7,5 IE Onabotulinum ein hohes Maß an Patientenzufriedenheit bei geringem Risikoprofil erreicht wurde.

Carruthers et al. untersuchten in einer randomisierten, multizentrischen Studie den vergleichenden Nutzen der alleinigen Anwendung von Onabotulinum A oder glatter kohäsiver Hyaluronsäure (HA) im Vergleich zu deren Kombinationstherapie zur Verjüngung des perioralen Bereichs (13). Was zunächst erwartet wurde, konnte objektiviert werden: Beide Therapeutika allein erwiesen sich als sicher und wirksam bei der Verjüngung, aber die Kombinationstherapie war auch bei der Verringerung der statischen Mimikfalten einer der beiden Modalitäten allein signifikant überlegen und hielt mehr als 6 Monate an.

Bei statischen Falten haben sich Microneedling- und Laserbehandlungen als wirksam erwiesen, wenn auch mit einem geringen Risiko von postinterventioneller Erytheme, postinflammatorischer Hyperpigmentierungen oder einer Herpes-simplex-Reaktivierung. Micro-needling selbst kann als hochwirksames Verfahren zur Milderung perioraler Falten mit minimaler Ausfallzeit angesehen werden, wenn die Patienten die Zeit aufbringen, sich über ein halbes Jahr hinweg einer Serie

von etwa monatlichen Microneedling-Sitzungen zu unterziehen (14).

Beeindruckend ist, dass selbst 30 Wochen nach 2 Microneedling-Sitzungen eine signifikante Reduktion der Falten-tiefe zu verzeichnen war (15). Darüber hinaus hilft Microneedling in Kombination mit Radiofrequenz, periorale Rhytiden noch effektiver und über einen längeren Zeitraum zu korrigieren – jedoch zum Preis von etwas mehr Ausfallzeit als bei Microneedling allein, aber weniger als bei ablativen Lasern (16).

Bei Patienten mit kopfsteinpflasterartigen Hautveränderungen sind vollständig ablative Laserverfahren zur Hauterneuerung die vorrangige Behandlungsmethode mit einer Ausfallzeit von bis zu 2 Wochen und Effekten, die bis zu Jahren anhalten und dauerhaft sein können (3).

Chemische Tiefenpeelings können zwar mit den Effekten mithalten und sind sogar kostengünstiger als einige Laser, bergen aber ein deutlich höheres Risiko für unerwünschte Ereignisse, einschließlich allergischer Reaktionen oder sogar kardialer Ereignisse (17).

Aus diesem Blick auf die solide Evidenz für isolierte Behandlungen gegen periorale Falten lässt sich schließen, dass der nächste Schritt darin bestehen sollte, bereits bewährte Therapien systematisch mit ihrer Einzelbehandlung in unterschiedlicher Intensität zu kombinieren, um sowohl zusätzliche als auch synergistische Effekte auf den Falten-schweregrad und die Patientenzufriedenheit in einer hochrepräsentativen Population zu ermitteln.

Diese Studien sollten eine große Anzahl von Patienten umfassen, multizentrisch angelegt sein und die Auswirkungen unter Berücksichtigung von Alter/Geschlecht/Gesundheit und Risikofaktoren/ethnischer Zugehörigkeit/Raucherstatus beschreiben, um eine höhere Validität und Zuverlässigkeit bei der Übertragung der neu gewonnenen Erkenntnisse auf den Einzelfall zu erreichen.

Klinisches Fazit und Schlussfolgerung

Ein evidenzbasiertes Protokoll für die vorteilhafteste Kombinationstherapie zur individuellen und systematischen Behandlung von perioralen Rhytiden wurde noch nicht erstellt.

Unserer Erfahrung nach empfehlen wir aufgrund der Reproduzierbarkeit, Dosierbarkeit und fehlenden Möglichkeit anaphylaktischer oder kardiotoxischer Reaktionen Laserpeelings in Kombination mit Tretinoin vor chemischen Peelings bei der Behandlung perioraler Fältchen. Supportiv topisch wirken sich Retinol, Niacinamid, Hexylresorcinol und Resveratrol positiv auf lichtgeschädigte, perioral vorgealterte Areale aus (19).

Die Herausforderung bei der Untersuchung von Kombinationstherapien ergibt sich sowohl aus der exponentiellen Anzahl der möglichen Kombinationen und ihrer Alternativtherapien in verschiedenen Dosierungen/Intensitäten und Frequenzen, den unzähligen zu kontrollierenden Patientenvariablen als auch in gewisser Hinsicht aus dem Mangel an finanziellen Mitteln im Vergleich zum Nachweis der Wirkung einer einzelnen Behandlungsmodalität bei gleichzeitiger »Unterstützung« durch das jeweilige Unternehmen.

Unser übergeordnetes Ziel als Therapeuten, denen die Patienten vertrauen, muss es sein, unseren Patienten ehrliche, kosteneffiziente, sichere und individuelle Behandlungen anzubieten, deshalb müssen wir wissen, was unsere Patienten von dem erwarten können, was die Kliniker zu liefern versprechen. Es gibt mehrere Behandlungsmodalitäten mit sehr guten Wirksamkeits-Nebenwirkungs-Profilen bei einer vernünftigen Kosten-Nutzen-Risiko-Bewertung, aber dennoch muss der Patient darüber informiert werden, dass es nur wenig Evidenz für die Kombination dieser Behandlungen gibt.

Deshalb sind stärkere Daten aus doppelblinden, placebokontrollierten, mul-

tizentrischen, randomisierten Studien notwendig, um das Wissen über die erzielbaren Ergebnisse und ihre Dauerhaftigkeit zu erweitern sowie die beste evidenzbasierte Medizin zu bieten, die unsere Patienten verdienen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Literatur

1. Danhof RS, Cohen JL (2016): A Combination Approach to Perioral Rejuvenation. *J Drugs Dermatol* 15 (1), 111–112
2. Morera Serna E, Serna Benbassat M, Terré Falcón R, Murillo Martín J (2021): Anatomy and Aging of the Perioral Region. *Facial Plast Surg* 37, 176–193
3. Grewal SK, Ortiz A (2021): Perioral Rejuvenation in Aesthetics: Review and Debate. *Clin Dermatol* S0738–081X (21) 00252–2
4. Perkins SW, Sandel HD (2007): Anatomic Considerations, Analysis, and the Aging Process of the Perioral Region. *Facial Plast Surg Clin North Am* 15, 403–407
5. Lee KC, Sterling JB, Wambier CG, Soon SL, Landau M, Rullan P, Brody HJ (2019): Segmental phenol–Croton oil chemical peels for treatment of periorbital or perioral rhytides. *Journal of the American Academy of Dermatology* 81 (6), e165–e166
6. Leheta T, El Garey M, Hegazy R, Abdel Hay RM, Abdel Halim D (2013): Non-ablative 1540 fractional laser: how far could it help injection lipolysis and dermal fillers in lower-face rejuvenation? A randomized controlled trial. *J Cosmet Laser Ther* 15 (1), 13–20
7. Bertossi D, Giampaoli G, Lucchese A, Manuelli M, Albanese M, Nocini R, Nocini PF (2019): The skin rejuvenation associated treatment-Fraxel laser, Microbotox, and low G prime hyaluronic acid: preliminary results. *Lasers Med Sci* 34 (7), 1449–1455
8. Ibrahim O, Ionta S, Depina J, Petrell K, Arndt KA, Dover JS (2019): Safety of Laser-Assisted Delivery of Topical Poly-L-Lactic Acid in the Treatment of Upper Lip Rhytides: A Prospective, Rater-Blinded Study. *Dermatologic Surg* 45, 968–974
9. Chang CS, Chang BL, Lanni M, Wilson AJ, Beer J, Percec I (2018): Perioral Rejuvenation: A Prospective, Quantitative Dynamic Three-Dimensional Analysis of a Dual Modality Treatment. *Aesthetic Surg J* 38, 1225–1236
10. Araco A (2019): A prospective study comparing topic platelet-rich plasma vs. placebo on reducing superficial perioral wrinkles and restore dermal matrix. *J Cosmet Laser Ther* 21, 309–315
11. Bertucci V, Nikolis A, Solish N, Lane V, Hicks J (2021): Subject and partner satisfaction with lip and perioral enhancement using flexible hyaluronic acid fillers. *J Cosmet Dermatol* 20, 1499–1504
12. Cohen JL, Dayan SH, Cox SE, Yalamanchili R, Tardie G (2012): OnabotulinumtoxinA Dose-Ranging Study for Hyperdynamic Perioral Lines. *Dermatologic Surg* 38, 1497–1505
13. Carruthers A, Carruthers J, Monheit GD, Davis PG, Tardie G (2010): Multicenter, randomized, parallel-group study of the safety and effectiveness of onabotulinumtoxinA and hyaluronic acid dermal fillers (24-mg/ml smooth, cohesive gel) alone and in combination for lower facial rejuvenation. *Dermatol Surg* 36 Suppl 4, 2121–2134
14. Haimovic A, Ibrahim O, Lee NY, Dover JS (2018): Ensuring Consistent Results When Microneedling Perioral Rhytides. *Dermatologic Surg* 44, 595–597
15. Fabbrocini G, De Vita V, Di Costanzo L, Pastore F, Mauriello MC, Ambra M, Annunziata MC, di Santolo MG, Cameli N, Monfrecola G (2011): Skin needling in the treatment of the aging neck. *Skinmed* 9 (6), 347–351
16. Hong JY, Kwon T, Kim JH, Lee BC, Kim BJ (2020): Prospective, preclinical comparison of the performance between radiofrequency microneedling and microneedling alone in reversing photoaged skin. *J Cosmet Dermatol* 19, 1105–1109
17. Sayan A, Gonen ZB, Ilankovan V (2021): Adverse reactions associated with perioral rejuvenation using laser, fat and hyaluronic acid: systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* 59, 1005–1012
18. Raulin C, Greve B (2003): Laser und IPL-Technologie in der Dermatologie und Ästhetischen Medizin. 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 96
19. Farris P, Zeichner J, Berson D (2016): Efficacy and Tolerability of a Skin Brightening/Anti-Aging Cosmeceutical Containing Retinol 0.5%, Niacinamide, Hexylresorcinol, and Resveratrol. *J Drugs Dermatol* 15 (7), 863–868

Anschrift der Verfasser:

Dr. med. David Conrad

Dr. Gregor Cornelius Weber

Prof. Dr. med. Christian Raulin

MVZ Dres. Raulin und Kollegen GbR

Kaiserstraße 104

76133 Karlsruhe

E-Mail aesthetic@raulin.de