

Wie wichtig ist PPC?

Was gibt es Neues bei der Injektions-Lipolyse? Zu diesem Thema hielt Dr. med. Natalja Reich, Berlin, auf der Cosmedica in Bochum einen Vortrag mit durchaus kritischen Fragen auch zur Zusammensetzung bestimmter Präparate.

Die Injektions-Lipolyse hat in den vergangenen acht Jahren einen einzigartigen Siegeszug um die Welt angetreten. Allein in 2009 haben nur die plastischen Chirurgen 65.000 Injektions-Lipolysen durchgeführt, die Mitglieder des Netzwerk-Lipolyse haben in den letzten sieben Jahren mehrere Hunderttausend Behandlungen durchgeführt bei einer Nebenwirkungsrate, von der andere

einer Magistral-Rezeptur durchführbar sein. Diese Rezeptur ist nicht von jedem Apotheker herzustellen, dazu ist Wissen über die richtigen Rohstoffe, die Produktionstechnik und die notwendigen Produktionsverfahren unerlässlich. Dieses Know-how hat sich das Netzwerk im Laufe seiner mehr als siebenjährigen Beschäftigung mit dem Thema erarbeitet und kann deshalb seinen Mitgliedern eine



Vor und nach der Injektionslipolyse

Therapien nur träumen können. Alles wäre also bestens, wenn nicht immer noch diverse gegenläufige Entwicklungen zu registrieren wären: In Frankreich hat man gleich alle fettreduzierenden Verfahren (Injektions-Lipolyse, Radiofrequenz, Ultraschall, Carboxytherapie, Lipolaser) außer der Liposuktion verboten – ein einmaliger Vorgang, der einen klaren Eingriff in die Therapiefreiheit der Ärzte und die Wahlfreiheit der Patienten darstellt. In Europa verstärken sich die Bemühungen um eine europäische Norm zur Qualitätssicherung ästhetischer Verfahren. In Wahrheit handelt es sich hier nicht um eine qualitative Ausbildungsoffensive, die dringend notwendig wäre, sondern um reinen Lobbyismus, der eingeschränkten Fachgruppen den lukrativen Markt ästhetischer Behandlungen überlassen soll. Eine weitere Einschränkung hat die Injektions-Lipolyse dadurch erfahren, dass der Vertrieb eines Präparates bei einer juristischen Auseinandersetzung im Zuge der notwendigen Nachzulassung gegen das BfArM verloren hat und dies deshalb aus formalrechtlichen Gründen vom Markt genommen werden musste. Aber es gibt auch gute Nachrichten: Erstmals hat ein Global Player viel Geld in die Hand genommen, um ein Medikament für die subkutane Lipolyse zuzulassen. Das Netzwerk-Lipolyse und seine Mitglieder entwickeln derweil die Therapiestandards kontinuierlich fort, um in der Praxis ihren Patienten eine immer stärker optimierte Therapie anbieten zu können.

Gibt es Alternativen?

Der Entwicklungsvorsprung, den die deutsche Sektion des Netzwerks bislang erarbeitet hat durch die Verfügbarkeit eines zugelassenen Medikaments und seinen „Off Label“-Gebrauch, ist nunmehr dahin. In Zukunft wird die Injektions-Lipolyse in Deutschland ähnlich wie in allen anderen Ländern nur noch auf Basis

Apotheken benennen, die in der Lage ist, ein durch das Netzwerk laborgeprüftes Compound als Formula magistralis herzustellen. Insofern ändert sich für Netzwerk-Mitglieder in der Praxis erstmal nichts. Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang auf zahlreiche spanische Hersteller, die ebenfalls Phosphatidylcholin für mesotherapeutische Zwecke anbieten. Alle sind mit den richtigen Mengenangaben gelabelt, aber überprüft man diese, stimmen die tatsächlichen Mengen nicht mit dem Label überein. Es wurden von einem unabhängigen Labor Mengen zwischen 70 und 110 mg PPC gefunden, 250 mg sind aber notwendig auf 5 ml. Ein einziges Präparat zeigte die richtige Zusammensetzung. Die Laboranalyse zeigte gleichzeitig, dass die spanischen Mixturen nicht über das notwendige Produktions-Know-how verfügen können: Bei falscher Produktionstechnik wird nämlich sogenanntes Lyso-PC in hoher Konzentration gebildet, das ab neun Prozent toxisch wirkt. Alle Präparate bis auf das eine zeigten eine grenzwertige (neun Prozent) oder höhere Konzentration von Lyso-PC. Vorsicht also beim Kauf dieser vor allem spanischen Produkte.

Das neue Pain und Side Effect Management (PSM)

Jedem Lipolyse praktizierenden Arzt sind die manchmal auch belastenden Nebenwirkungen der initiierten Entzündung bekannt: starke Schwellungen, Hitze im Areal, Rötungen, Schmerzen während und nach der Injektion sowie Blutergüsse. Um den Patientenkomfort und damit die Patientenakzeptanz zu erhöhen, hat eine interdisziplinäre Netzwerk-Arbeitsgruppe eine Sequenz entwickelt, die von den Patienten sehr gut angenommen wird: das Pain und Side Effect Management. Es besteht aus vier Einheiten, die während und nach der Behandlung durchgeführt werden:

1. Lokalanästhesie
Bei einigen Behandlungsregionen wurden größere Schmerzen registriert, etwa bei der Behandlung der Hängebäckchen oder der Oberarme. Wir empfehlen hier eine Zugabe von Xylocain oder Lidocain (zwei Prozent, kein Vasokonstriktor). 1 ml Anästhesie-Beigabe auf 10 ml Compound bringt eine wirksame Schmerzreduktion.
2. Ultraschall-Nachbehandlung
Ein Ultraschall-Gerät mit 1 Mhz Frequenz ist geeignet. 0,5–3 cm ist die optimale Eindringtiefe.
3. Sehr gute Verteilung des PPCs zwischen den Fettzellen durch Mikro-Massage der Fettzellen
- Minimiert das lokale Druckgefühl
- Minimiert den Schmerz
- Erhöht die Mikro-Blutzirkulation
- Lässt Wirkstoffe tiefer eindringen
- Behandlung kann auch durch geschulte(n) Helfer(in) durchgeführt werden.
4. Skin Attitude After Care Gel (auch in Kombination mit dem Ultraschall)
Direkt nach der Behandlung wird das eigens entwickelte Gel zur Kühlung und Linderung eingesetzt. Die Ultraschallmassage kann gleichzeitig zur Einbringung des Gels genutzt werden. Das Gel enthält kühlende, schmerzlindernde und die Blutzirkulation unterstützende Substanzen: Koffein, Arnica, Aloe Vera und Menthol, und es ist für alle ästhetischen Therapien als Nachbehandlung empfehlenswert.
5. Bromelainpräparat für die Unterstützung der Behandlung von Schwellungen, Entzündungen und



Eine Patientin wird vorbereitet.

Blutergüssen. In Anwendung sind die bekannten Bromelainpräparate. Eine Neuentwicklung mit einer verbesserten Wirkstoffkombination ist gerade in der Testphase.

Das neue Netzwerk-Compound

Bereits 2005 wurden dem jetzt vom Markt genommenen PPC-DOC-Präparat einige Substanzen zugefügt, um die Wirksamkeit zu verbessern und die Nebenwirkungen zu reduzieren. Gleichzeitig wurde vom Medical Advisory Board eine Reduzierung der Dosierung vorgeschlagen, weil die bis dahin gebräuchliche Dosis je Einzelinjektion nach dem brasilianischen Rittes-Protokoll zu hoch war (0,8 ml). Um gleichzeitig das Be-

handlungsareal vergrößern zu können, wurde eine 50-prozentige Verdünnung mit NaCl 0,9 Prozent vorgeschlagen. Die Kooperation mit der Universität Regensburg erbrachte erstmals die Bestätigung für die von uns gewählte Dosierung 0,25 ml PPC-DOC je Injektion. Gleichzeitig untersuchten die Wissenschaftler auch die zugefügten Substanzen. Nach Abschluss der Studie wurden dem Netzwerk Veränderungen der Compound-Zusammensetzung vorgeschlagen, die im November 2009 erstmals vorgestellt wurden und zur Veränderung der Zusammensetzung führten: Das Buflomedil wurde aus der Mischung entfernt, hinzugefügt wurden Koffein und Vitamin C.

Schwierige Bewertung von ATX-101

Die Tochterfirma eines großen deutschen Pharmaherstellers hat 350 Mio. Dollar in die Hand genommen, um eine europäische Zulassung des DOC-Präparates mit der Bezeichnung ATX-101 zu erhalten. Zu begrüßen ist, dass damit erstmals eine Zulassung für die Reduzierung von Fett durch subkutane Injektion angestrebt wird. Wie bewerten wir ATX-101? Zunächst ist zu sagen, dass wir wie alle anderen die Ergebnisse der Phase-3-Studie abwarten müssen, die gerade erst begonnen wurde. Aber wir haben bereits jetzt einige kritische Fragen, die wir aufwerfen wollen: Die Basis von ATX-101 kommt von einem neu gegründeten Unternehmen in den USA. Es hält einige Patente von Adam Rotunda et al. Rotunda hat erstmals das in dem nicht mehr zugelassenen Präparat enthaltene Detergens Natriumdesoxycholat als Wirkstoff identifiziert, das die Zerstörung der Zellmembran bewirkt. Auch die Studien der Universitäten Bochum und Regensburg haben

diese Wirkung der Desoxycholsäure (DOC) bestätigt. Hat deshalb das darin enthaltene PPC keinerlei Bedeutung? Wir sind nicht dieser Ansicht, sondern es ist zu vermuten, dass diese Strategie damit zu begründen ist, dass patentrechtlich keine andere Lösung gefunden werden konnte. Es gibt zahlreiche Hinweise auf die Wirkung von DOC ohne PPC-Anteil. Zum einen haben amerikanische Dermatologen bereits 2005 und 2006 Rezepturen ohne PPC verwendet mit zum Teil erheblichen Nebenwirkungen und Komplikationen. Rotunda selbst hat in einem 2008 veröffentlichten Artikel seine Haltung bezüglich des PPC relativiert und angemerkt, dass PPC doch eine zusätzliche Wirkung haben könnte. Die Universität Regensburg hat alle Substanzen einzeln und in ih-



Dr. med. Natalja Reich

rer Kombination in dem Präparat in vitro an einem Fettzellmodell untersucht und kommt zu klaren Ergebnissen: DOC hat schon in sehr geringer Konzentration eine zellerstörende Wirkung, PPC allein hat keine Wirkung offenbart, PPC-DOC zusammen zeigen eine zellerstörende Wirkung bei einem gleichzeitigen lipolytischen Effekt, allerdings erst in höherer Dosierung. Das PPC schwächt also die Aggressivität der DOC-Gallensäure erheblich ab. Zu gleichen Ergebnissen kommen Dial et al. 2007, die die Wirkung von gesättigtem und ungesättigtem Phosphatidylcholin auf induzierte Membranzerstörung durch DOC untersucht haben und PPC als Membranprotektor kennzeichnen. Es besteht nach wie vor eine wissenschaftliche Auseinandersetzung darüber, ob neben dem entzündlichen Prozess andere Prozesse in den Abtransport des Fettes eingreifen, die in der Literatur mit dem Begriff Enzymkaskade beschrieben werden und 2005 erstmals von Ninian Peckitt als Erklärungsmodell des Wirkmechanismus angeboten wurden. Der Wirkmechanismus kann als einleuchtende Hypothese wie folgt beschrieben werden:

- ▶ DOC verflüssigt die Plasmamembran der Adipozyten und löst sie auf.
- ▶ Es folgt die Emulgierung des gespeicherten Fettes, ein partieller Abbau durch Enzyme (hormonsensitive Lipase, Triglyzeridlipasen), der Abtransport in die Leber durch HDL-Partikel und durch Micellenbildung und eine weitere Metabolisierung/Katabolisierung in der Leber, u.a. durch β -Oxydation der Fettsäuren in den Mitochondrien.
- ▶ Dieser Vorgang dauert acht Wochen.
- ▶ Die Endprodukte des Abbaus sind CO_2 , H_2O und Energie.
- ▶ DOC spielt die Hauptrolle bei der Zellmembrandestruktion und dem Emulgierungsprozess.
- ▶ PPC reduziert die Toxizität und die Nebenwirkungen des DOC signifikant.
- ▶ PPC aktiviert eine Enzymkaskade (Lipasen), welche die freigesetzten Triglyzeride abbaut.
- ▶ PPC erhöht die Aktivität der enzymatischen Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase (LCAT), welche die Aufnahme des freigesetzten Cholesterols in HDL unterstützt zum Abtransport in die Leber.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass unsere kritischen Fragen sich auf die Wirkung des PPC beziehen. Ist PPC wichtig bei der Injektions-Lipolyse oder spielt es überhaupt keine Rolle? Diese Frage ist nicht nur überlebenswichtig für die Neuzulassung, sondern auch für die Weiterentwicklung injektionslipolytischer Substanzen. ve ◆