

# Vergleichsuntersuchung eines monophasischen CPM- und eines biphasischen NASHA-Fillers zur Korrektur der Nasolabialfalten

## Comparison of a Monophasic CPM- and a Biphasic NASHA-Filler for the Correction of Nasolabial Folds

### Autoren

H. Buntrock, T. Reuther, G. Sattler, M. Kerscher

### Institut

Abteilung Kosmetikwissenschaft, Department Chemie, Universität Hamburg

### Bibliografie

**DOI** <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325790>  
 Online-Publikation: 12.11.2012  
 Akt Dermatol 2012; 38: 423–428  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Martina Kerscher**  
 Abt. Kosmetikwissenschaft  
 Department Chemie  
 Universität Hamburg  
 Martin-Luther-King-Platz 6  
 20146 Hamburg  
 martina.kerscher@uni-hamburg.de

### Zusammenfassung



**Hintergrund:** Behandlungen mit Hyaluronsäure (HA) zählen zu den am häufigsten eingesetzten minimal-invasiven Verfahren zur Augmentation von Falten und Volumendefiziten. Es gibt jedoch eine große Anzahl an verschiedenen Produkten, die wesentliche Unterschiede in der Art der Herstellung und der damit verbundenen Eigenschaften aufweisen.

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war die intraindividuelle In-vivo-Evaluierung der Effekte eines monophasischen HA-Fillers mit Cohesive Polydensified Matrix (CPM®) mit denen eines biphasischen, nicht-animalischen, stabilisierten HA-Fillers (NASHA®) auf die Patientenwahrnehmung.

**Methoden:** In den randomisierten, doppelblinden Halbseitenvergleich wurden 20 Patienten im Alter von 35 bis 65 Jahren mit einer symmetrischen Ausprägung der Nasolabialfalten (WSRS für NLF Grad 3–4) eingeschlossen. Die Patienten wurden einmalig mit einem monophasischen CPMHA-Filler und einem biphasischen NASHA-Filler zu gleichen Injektionsvolumina behandelt; touch-ups waren nicht erlaubt. Mittels validierter Scores wurde 2, 24 und 48 Wochen nach Studienbeginn die Falentiefe und die ästhetische Verbesserung durch den Prüfarzt ermittelt (WSRS, GAIS) und anhand verblindeter Fotos die Falentiefe durch einen Independent Rater beurteilt (Merz-Scale). Zudem wurde eine Patientenselbstbeurteilung erhoben (Injektionsempfinden, WSRS, GAIS, Patientenzufriedenheit).

**Ergebnisse:** Die Daten von 20 Patienten (52±5,6 Jahre) dokumentierten eine signifikant geringere Schmerzempfindung bei Injektion des monophasischen HA-Präparates ( $p \leq 0,011$ ). Eine signifikant

verbesserte Patientenzufriedenheit zeigte sich mit beiden HA-Produkten bis zu 48 Wochen, jedoch ergaben sich signifikante Unterschiede zugunsten des monophasischen CPMHA-Fillers nach 24 und 48 Wochen ( $p=0,002$ ,  $p=0,005$ ). Eine signifikant bessere Bewertung der Falentiefe (WSRS) und ästhetischen Verbesserung (GAIS) durch die Patienten zeigte sich 2 Wochen nach Injektion des monophasischen CPMHA-Produktes ( $p \leq 0,012$ ,  $p \leq 0,011$ ), während nach 24 und 48 Wochen ähnlich signifikante Ergebnisse auftraten. Die Beurteilung der ästhetischen Verbesserung der NLF durch den Prüfarzt dokumentierte nach 2 Wochen signifikant bessere Effekte des monophasischen HA-Produktes ( $p \leq 0,025$ ), während nach 24 und 48 Wochen ähnlich signifikante Ergebnisse auftraten. Die vom Independent Rater mittels Merz-Scale gescorte Ausprägung der NLF zeigte nach 2 und 24 Wochen eine ähnlich signifikante Reduzierung der NLF mit beiden Prüfprodukten, während sich nach 48 Wochen nur die CPMHA-injizierte NLF signifikant verminderte ( $p=0,034$ ). Das WSRS-Prüfarzt-Rating ergab eine signifikant verringerte Falentiefe mit beiden HA-Fillern bis zu 48 Wochen.

**Schlussfolgerung:** Die einmalige Injektion eines mono- und biphasischen HA-Fillers im randomisierten, doppelblinden Halbseitenvergleich dokumentierte signifikante Verbesserungen mit beiden Präparaten bei allen einbezogenen Parametern bis zu 48 Wochen. Es zeigten sich jedoch signifikante Unterschiede bzgl. Injektionsempfinden, Falentiefe, ästhetischer Verbesserung und Patientenzufriedenheit, die darauf hinweisen, dass die Behandlung mit dem monophasischen CPMHA-Filler besser toleriert wird.

## Einleitung

Dermafiller (z. B. Hyaluronsäure, HA) sind seit mehr als 5 Jahren unter den „Top 5“ der minimal-invasiven Eingriffe und nahmen in den vergangenen 11 Jahren um 190% zu [1].

HA ist eine wesentliche Komponente der dermalen extrazellulären Matrix mit zahlreichen mechanischen und strukturellen Aufgaben und einem hohen Wasserbindungsvermögen. Die Konzentration der hauteigenen HA nimmt mit dem Alter ab, sodass HA in der ästhetischen Medizin therapeutisch in hoch gereinigter, nativer (streptogener) und chemisch vernetzter Form zur Revitalisierung der Haut und zur Faltenaugmentation (Dermafiller) eingesetzt wird. Mittlerweile ist eine große Anzahl von HA-basierten Fillern auf dem Markt, die sich sowohl in ihrer chemischen Struktur als auch ihren physischen Eigenschaften unterscheiden (z. B. Vernetzung, Viskosität, Injektionsempfinden, Wirkdauer). So werden bei der NASHA®-Technologie (Non-animal stabilized hyaluronic acid) unterschiedlich große Partikel aus BDDE (Butandiol-Diglycidyl-Ether)-quervernetzter HA in einer Mischung aus unvernetzter HA und physiologischer Kochsalzlösung suspendiert. Das resultierende biphasische HA-Gel zeigt ein hohes Partikelvolumen und viskoelastische Eigenschaften. Monophasische HA-Filler der neuesten Generation hingegen basieren auf der sogenannten CPM®-Technologie (Cohesive Polydensified Matrix), bei der das in einem ersten Vernetzungsvorgang mit BDDE hergestellte monophasische Gel in einem weiteren Vernetzungsvorgang mit unvernetzter HA und BDDE verlinkt wird. Durch die mehrstufige Vernetzungsmethode entsteht ein monophasisches Gel mit unterschiedlichen Dichtezonen und deutlich geringerer Viskoelastizität. Im Gegensatz zu den biphasischen ist es auch ohne Zerkleinerung der Hyaluronsäurepartikel so fließfähig, dass es englumige Kanülen kohäsiv passieren kann [2–7].

Histologische Untersuchungen zeigen Unterschiede in der Gewebeategration. So ist aufgrund der unterschiedlichen viskoelastischen Eigenschaften anzunehmen, dass sich monophasische CPMHA-Filler selbsthelfend im dermalen Gewebe ausbreiten und somit homogen integrieren, während biphasische NASHA-Filler grobschollige Ablagerungen bilden und Kollagenfasern auseinanderdrücken. Sie könnten postinjektionsbedingte Schwellungen, sogenannte „blue lines“, oder eine unregelmäßige oder perlenstrangartige Materialverteilung begünstigen [4, 8]. In einer ersten intra-individuellen Vergleichsuntersuchung eines monophasischen und biphasischen HA-Fillers über vier Wochen empfanden die Patienten die CPMHA-Injektion als tendenziell weniger schmerzhaft und bewerteten bei guter bis sehr guter Verträglichkeit die monophasische CPMHA als weniger „fühlbar“ als das biphasische NASHA-Produkt. Zudem konnte gezeigt werden, dass die monophasische CPMHA die nasolabiale Falten tiefe signifikant besser reduziert als der NASHA-Filler [9].

Ziel des vorliegenden randomisierten, doppelblinden, Halbseitenvergleichs über 12 Monate war die intraindividuelle In-vivo-Evaluierung der Effekte eines monophasischen HA-Fillers (Belotero® Intense, Merz Pharmaceuticals, Frankfurt am Main, Deutschland) mit einem biphasischen HA-Filler (Restylane Perlane™, Q-MED, Uppsala, Schweden) auf die Hautphysiologie und die Patientenwahrnehmung.

Tab. 1 Patientencharakteristika

Patientencharakteristika (n=20)	Wert	
Alter	35–65 Jahre	
Ø	52 ± 5,6	
Geschlecht	Frauen	18
	Männer	2
Ethnische Zugehörigkeit	kaukasisch	20
Fitzpatrick-Hauttyp	I	0
	II	10
	III	8
	IV	2
	V	0
Frühere Behandlung der NLF	0	
WSRS baseline	4	
SAE (Serious adverse event)	0	
Drop outs	0	
Injektionsvolumen pro NLF	1,0 ml	

## Material und Methoden

Die Studie wurde durch die lokale Ethikkommission Hamburg genehmigt und gemäß den GCP (Good Clinical Practice)-Richtlinien und der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki durchgeführt.

### Patienten

Nach Patientenaufklärung und erteiltem Einverständnis konnten 20 hautgesunde Patienten (Fitzpatrick-Hauttyp I–IV) im Alter von 35–65 Jahren mit symmetrischer Ausprägung der Nasolabialfalten gemäß 5-stufigem Wrinkle Severity Rating Scale (WSRS for NLF) Grad 3–4 (mäßige bis starke Falten) in die Studie eingeschlossen werden [10] (► Tab. 1). Als Kontraindikationen galten u. a. Behandlungen mit permanenten, semi-permanenten oder nicht-permanenten Füllmaterialien im Implantationsbereich, Behandlungen mit injizierbaren Revitalisierungspräparaten sowohl im als auch außerhalb des Behandlungsareals, Behandlungen mit Botulinumtoxin, Chemical Peeling, Laser oder Operationen im Behandlungsareal ebenso wie die gleichzeitige Anwendung von topischen oder systemischen Wirkstoffen gegen Hautalterung.

### Studiendesign

Die Studie erstreckte sich für jeden Patienten über 12 Monate. Dieser Zeitraum beinhaltete eine Behandlung und vier Untersuchungstermine (baseline, nach 2, 24 und 48 Wochen). An jedem Studientermin wurden die Patienten klinisch-dermatologisch untersucht und nach unerwünschten Wirkungen, Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Behandlung befragt.

Die einmalige dermale Injektion der Prüfprodukte erfolgte am ersten Studientag. Entsprechend der Randomisierung wurde mittels serieller Punkttechnik mit den beiliegenden 27-GG-Kanülen in eine Nasolabialfalte Belotero® Intense (Merz Pharmaceuticals, Frankfurt am Main, Deutschland) und in die kontralaterale Nasolabialfalte Restylane Perlane™ (Q-MED, Uppsala, Schweden) injiziert. Touch-ups waren nicht erlaubt. Für die Dauer der Studie sollten die gewohnten Hautpflege- und Hautreinigungsgewohnheiten nicht geändert werden. Die Einführung neuer Hautpflege- bzw. Hautreinigungsprodukte war nicht erlaubt. Vor jedem Termin im Prüfzentrum durfte das Behandlungsareal mindestens 12 Stunden im Voraus nicht gewaschen oder gecremt werden, um die Hautphysiologie nicht zu beein-



Abb. 1 Merz Aesthetics Scale, Nasolabial folds at rest [11].

flussen. Im Anschluss an eine 30-minütige Akklimatisierungsphase, unter standardisierten Raumbedingungen (20–21°C, 40–50% Luftfeuchtigkeit), erfolgte die Evaluation klinischer und hautphysiologischer Effekte mithilfe international standardisierter klinischer Scores und standardisierter Fotografie.

### Standardisierte Fotografie

Die standardisierte Fotografie mittels Mediscope® (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach) diente der Dokumentation sichtbarer Veränderungen der Haut. Zusätzlich zu den standardisierten Raumbedingungen und Lichtverhältnissen trägt die Gerätekonstruktion und -software zur Reproduzierbarkeit der Fotografien bei. Ein fest montiertes Stativ, die Overlay-Technik und die automatische Objektiveneinstellung gewährleisteten die Erfassung derselben Areale unter gleichen Bedingungen (z.B. Aufnahme-winkel).

### Patientenselbstbeurteilung

An definierten Zeitpunkten im Studienverlauf wurden die Patienten dazu aufgefordert, den Injektionsschmerz, die Ausprägung der NLF, die ästhetische Veränderung bzw. Verbesserung der NLF, die Zufriedenheit mit dem Erscheinungsbild der NLF und den Behandlungserfolg zu bewerten. Die Beurteilungen wurden sowohl an der linken als auch an der rechten NLF durchgeführt. Die Patienten bewerteten den Injektionsschmerz mithilfe einer visuellen Analogskala. Die VAS-Skalierung verläuft dabei von 0 bis 10 (kein Schmerz bis starker Schmerz). Die Ausprägung der NLF beurteilten die Patienten im Live-Rating anhand des 4-stufigen Wrinkle Severity Rating Scale (WSRS for NLF). Die abgebildeten Ausprägungsstufen gliedern sich von 1 bis 5 (keine, milde, mäßige, starke bis extreme Falten) [10]. Zur Bewertung der ästhetischen Veränderung bzw. Verbesserung der NLF gegenüber dem Erscheinungsbild vor der Behandlung wurden die NLF standardisiert fotografiert. Im Anschluss erfolgte die Beurteilung anhand der fotografischen Dokumentation mittels 5-stufigem Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) durch die Patienten [2]. Die Patientenzufriedenheit wurde ebenfalls mittels einer visuellen Analogskala ermittelt (VAS-Skalierung 0 bis 10, sehr zufrieden bis überhaupt nicht zufrieden).

Das Auftreten und die Dauer unerwünschter Wirkungen, Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen wurden von den Patienten in einem ausgehändigten Patiententagebuch festgehalten.

### Prüfarzt-Rating, WSRS und GAIS

Die Ausprägung der NLF beurteilte der verblindete Prüfarzt im Live-Rating anhand des 4-stufigen Wrinkle Severity Rating Scale (WSRS for NLF). Die abgebildeten Ausprägungsstufen gliedern sich von 1 bis 5 (keine, milde, mäßige, starke bis extreme Falten) [10].

Die Bewertung der ästhetischen Veränderung bzw. Verbesserung der NLF gegenüber dem Erscheinungsbild vor der Behandlung erfolgte durch den verblindeten Prüfarzt anhand standardisierter Fotografien vor der Injektion versus 2, 24 und 48 Wochen nach Injektion mittels 5-stufigem Global Aesthetic Improvement Scale (GAIS) [2].

### Independent Rating, Merz-Scale

Die klinische Beurteilung der Ausprägung der NLF durch einen Independent Rater wurde mithilfe standardisierter Fotografien durchgeführt. Zum Studienende wurden die definierten Detailbilder bzgl. Prüfprodukt und Untersuchungstermin randomisiert und in einem Durchgang durch den geschulten Experten (Independent Rater) anhand der kürzlich veröffentlichten Merz Aesthetics Scales (The lower face scales, Nasolabial folds at rest) jeweils halbseitig bewertet.

Der Merz Aesthetics Scale für NLF im Ruhezustand ist eine im Februar 2012 publizierte normierte Beurteilungsskala, auf der die altersbedingten Veränderungen im Gesicht in einzelne Stadien eingeteilt sind. Anhand der abgebildeten Einteilung von 0 bis 4 kann gescort werden, ob die Nasolabialfalten nicht sichtbar, mild, mäßig, stark oder extrem ausgeprägt sind [11] (● Abb. 1).

### Statistik

Die Daten der Studie wurden mithilfe des Statistikprogramms SPSS® PASW® Statistics 18 digital erfasst und bearbeitet. Die ordinalskalierten Variablen wurden mittels Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben überprüft. Ziel der Prüfung war es, statistisch relevante Unterschiede zwischen den unterschiedlich behandelten Nasolabialfalten und den Untersuchungsterminen (baseline, nach 2, 24 und 48 Wochen) festzustellen. Es wurde mit den drei folgenden Signifikanzniveaus getestet:  $p \leq 0,05$  signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%),  $p \leq 0,01$  hoch signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1%),  $p \leq 0,001$  höchstsignifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 0,1%).

### Ergebnisse

Von 20 eingeschlossenen Patienten konnten in die statistische Auswertung die Daten aller 20 Patienten (18 Patientinnen, 2 Patienten) im Alter von 35 bis 65 Jahren ( $52 \pm 5,6$ ) eingehen.

### Patientenselbstbeurteilung

Im Vergleich zur biphasischen NASHA empfanden die Patienten signifikant weniger Injektionsschmerz bei Injektion der monophasischen CPMHA ( $p=0,011$ ).

Die Ausprägung der NLF (WSRS-Live-Rating) verringerte sich nach Behandlung mit biphasischer NASHA und monophasischer CPMHA höchstsignifikant zum ersten Untersuchungstermin nach 2 Wochen ( $p=0,000$ ) und zum zweiten Untersuchungstermin nach 24 Wochen ( $p=0,001$ ). Auch zur Abschlussuntersuchung nach 48 Wochen zeigte sich mit beiden Prüfprodukten noch eine hochsignifikant verringerte Ausprägung der NLF (NASHA  $p=0,008$ , CPMHA  $p=0,004$ ). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Prüfprodukten konnte zwei Wochen nach Injektion zugunsten der monophasischen CPMHA festgestellt werden ( $p=0,012$ ).

Zwei Wochen nach der Behandlung mit biphasischer NASHA empfanden 60% der Patienten eine starke Verbesserung der NLF, 68% der Patienten stellten eine starke Verbesserung der NLF nach der Behandlung mit monophasischer CPMHA fest (GAIS-Score: NASHA 2,0 und CPMHA 1,6). Auch hier konnte 2 Wochen nach Injektion ein signifikanter Unterschied zwischen den Prüfprodukten zugunsten der monophasischen CPMHA festgestellt werden ( $p=0,011$ ). Beide Prüfprodukte zeigten in der Patientenselbstbeurteilung eine hoch- bzw. höchstsignifikante ästhetische Verbesserung der NLF (GAIS) bis zur Abschlussuntersuchung nach 48 Wochen (NASHA  $p=0,002$ , CPMHA  $p=0,000$ ).

Die Patienten gaben zwei Wochen nach der Behandlung mit dem biphasischen und dem monophasischen Prüfprodukt eine höchstsignifikante Zufriedenheit mit beiden Prüfprodukten an ( $p=0,000$ ). Innerhalb der ersten 2 Wochen stieg die Patientenzufriedenheit mit der NASHA von baseline 31% auf 77%, mit der CPMHA von 29% auf 79%. Nach 24 und 48 Wochen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Prüfprodukten zugunsten der monophasischen CPMHA festgestellt werden ( $p=0,002$ ,  $p=0,005$ ) (● Abb. 2).

### Prüfarzt-Rating, WSRS und GAIS

Die mittels WSRS vom Prüfarzt im Live-Rating gescorte Ausprägung der NLF (WSRS) veränderte sich sowohl mit biphasischer NASHA als auch mit monophasischer CPMHA zu allen Untersuchungsterminen höchstsignifikant ( $p=0,000$ ). Es zeigte sich, dass sich im Gegensatz zur NASHA-injizierten NLF die Ausprägung der CPMHA-injizierten NLF zu allen Untersuchungsterminen bei mindestens 5% der Patienten um 3 Stufen verbesserte (2 Wochen 15%, 24 Wochen 10%, 48 Wochen 5%). 24 Wochen nach Injektion der monophasischen CPMHA hatte sich die Ausprägung der NLF bei 60% der Patienten um mindestens 2 Stufen verbessert, verglichen mit 35% der Patienten mit NASHA (● Abb. 3).

Die vom Prüfarzt gescorte höchstsignifikante ästhetische Verbesserung der NLF (GAIS) zeigte sich sowohl mit biphasischer NASHA als auch mit monophasischer CPMHA zu allen Untersuchungsterminen ( $p=0,000$ ). Zwei Wochen nach Injektion konnte, ähnlich dem GAIS-Rating der Patienten, ein signifikanter Unterschied zwischen den Prüfprodukten zugunsten der monophasischen CPMHA festgestellt werden ( $p=0,025$ ).

### Independent Rating, Merz-Scale

Die vom verblindeten Independent Rater anhand standardisierter Fotografien gescorte Ausprägung der NLF (Merz Aesthetics Scale) verringerte sich nach Behandlung mit biphasischer NASHA und monophasischer CPMHA höchstsignifikant zum ersten Untersuchungstermin nach 2 Wochen ( $p=0,001$ ,  $p=0,000$ ) und signifikant zum zweiten Untersuchungstermin nach 24 Wochen ( $p=0,039$ ,  $p=0,020$ ). Zur Abschlussuntersuchung nach 48 Wochen zeigte sich nur noch bei der monophasischen CPMHA eine

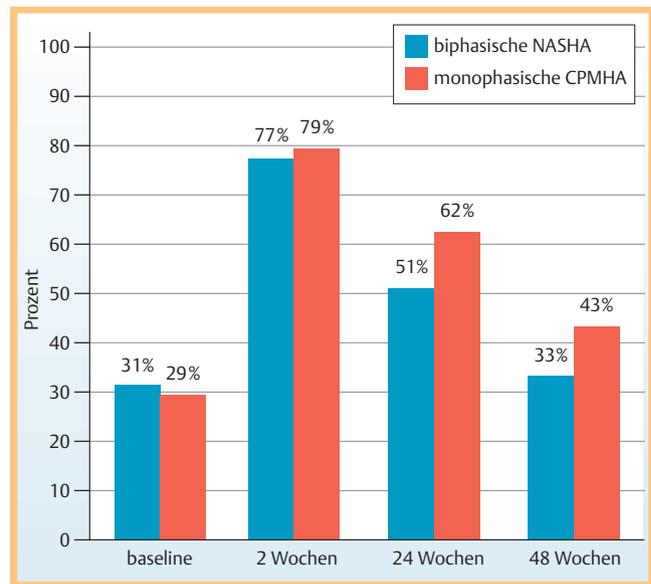


Abb. 2 Patientenzufriedenheit in Prozent.

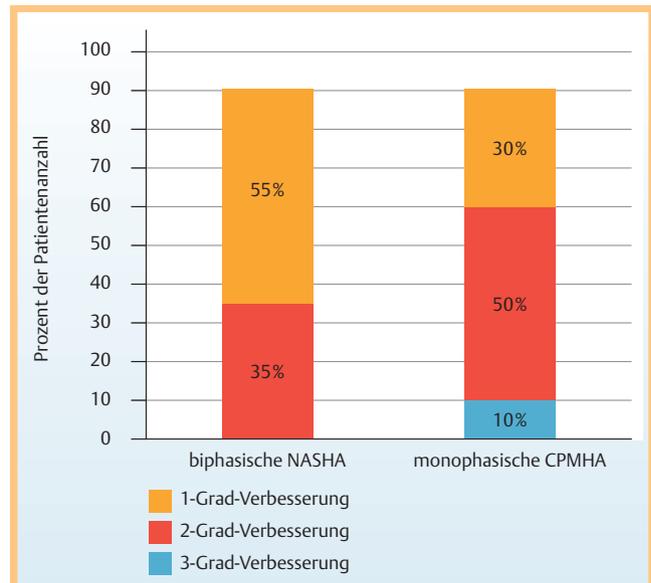


Abb. 3 WSRS-Prüfarzt-Live-Rating: Verbesserungsrate von baseline zu Woche 24 in Prozent.

signifikant verminderte Ausprägung der NLF ( $p=0,034$ ). Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Prüfprodukten festgestellt werden (● Abb. 4).

### Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stellen den ersten randomisierten, doppelblinden Halbseitenvergleich einer CPMHA-Formulierung und einer NASHA-Formulierung über 12 Monate dar. Ziel der Studie war die intra-individuelle In-vivo-Evaluierung der Effekte eines monophasischen HA-Fillers mit Cohesive Polydensified Matrix (CPM®) mit denen eines biphasischen, nicht-animales, stabilisierten HA-Fillers (NASHA®) auf die Patientenzufriedenheit und die Hautphysiologie mithilfe von international standardisierten klinischen Scores und nicht-invasiven, bio-



**Abb. 4** a–d Patient mit einmaliger dermaler Injektion einer bisphasischen NASHA (baseline, 2 Wochen, 24 Wochen, 48 Wochen). e–h Patient mit einmaliger dermaler Injektion einer monophasischen CPMHA (baseline, 2 Wochen, 24 Wochen, 48 Wochen). Die Fotos einer Gesichtsseite wurden zur besseren Vergleichbarkeit gespiegelt.

physikalischen Messmethoden 2, 24 und 48 Wochen nach Injektion. In die Studie wurden 20 Patienten (18 Frauen, 2 Männer) im Alter von 35 bis 65 Jahren ( $52 \pm 5,6$ ) mit Wunsch nach einer Korrektur der Nasolabialfalten (WSRS for NLF Grad 3–4, keine Asymmetrien) eingeschlossen und bilateral mit einem monophasischen CPMHA-Filler und einem biphasischen NASHA-Filler zu gleichen Injektionsvolumina behandelt. Touch-ups waren nicht erlaubt.

Unsere Ergebnisse zeigen signifikante Verbesserungen für beide Prüfprodukte bei allen einbezogenen Parametern bis zu 48 Wochen bei signifikant geringerem Injektionsschmerz des monophasischen CPMHA-Produktes. Der signifikant faltenglättende Langzeiteffekt beider Produkte kann bestätigt werden, allerdings mit einem Trend zugunsten der monophasischen CPMHA. Die Patientenselbstbeurteilung offenbart signifikante Unterschiede zwischen den Prüfprodukten sowohl in der Verminderung der Faltenantiefe als auch in der ästhetischen Verbesserung und der Patientenzufriedenheit zum Vorteil der monophasischen CPMHA. Auch Prüfarzt- und Independent Rating spiegeln dieses Ergebnis wider. Die Verträglichkeit beider Prüfprodukte ist ausgesprochen gut. Außer milden injektionsbedingten Reaktionen traten keine Nebenwirkungen auf.

Diese Effekte könnten mit der unterschiedlichen Produktionstechnologie und dem daraus resultierenden unterschiedlichen Verhalten der HA-Filler im dermalen Gewebe erklärt werden. Die mehrstufige Vernetzungsmethode der CPMHA führt zu einem monophasisch polydensifizierten HA-Gel mit unterschiedlichen Dichtezonen (CPM®-Technologie: Cohesive Polydensified Matrix). Dies könnte entsprechend histologischer Untersuchungen zu einer homogeneren Verteilung des Gels im Gewebe führen, als dies bei einer partikelhaltigen NASHA möglich ist [8]. Diese unterschiedliche Gewebsverteilung der HA-Fil-

ler bzw. der daraus resultierende niedrigere Injektionsdruck der weniger viskosen monophasischen CPMHA könnte auch den signifikant geringeren Injektionsschmerz und die höhere Patientenzufriedenheit erklären.

Zusammen mit unseren Ergebnissen – signifikant weniger Injektionsschmerz, weniger ausgeprägte Falten, signifikant größere Patientenzufriedenheit und signifikant besseres Patienten-, Prüfarzt- und Independent Rating bzgl. ästhetischer Verbesserung und Faltenausprägung – könnten diese Argumente das bessere Behandlungsergebnis mit der monophasischen CPMHA begründen. Zudem werden die sehr gute Verträglichkeit und die Applikationsfreundlichkeit des monophasischen Fillers bestätigt.

### Zusammenfassung

▼ Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die einmalige dermale Injektion (no touch-ups) einer monophasischen CPMHA und einer biphasischen NASHA zu gleichen Injektionsvolumina im randomisierten, doppelblinden Halbseitenvergleich signifikant bessere Effekte zugunsten der monophasischen CPMHA im Injektionsschmerz, in der Ausprägung der NLF nach 2 Wochen (WSRS-Patienten-Rating) und 48 Wochen (Merz Independent Rating), in der ästhetischen Verbesserung der NLF 2 Wochen nach Injektion (GAIS-Prüfarzt-/Patienten-Rating) und in der Patientenzufriedenheit nach 24 und 48 Wochen aufzeigte. Beide Prüfprodukte wiesen eine hohe Verträglichkeit auf und zeigten signifikante Verbesserungen bei allen einbezogenen Parametern bis zu 48 Wochen. Die Patientenzufriedenheit war signifikant höher mit der monophasischen CPMHA, weshalb die Patienten eine Folgebehandlung mit einem CPMHA-Filler wünschten.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Abstract

### Comparison of a Monophasic CPM- and a Biphasic NASHA-Filler for the Correction of Nasolabial Folds

**Background:** Intradermal injection of hyaluronic acid (HA) is currently the criterion standard to reduce the appearance of nasolabial folds (NLF). There are a lot of different HA filler available, mainly differing in their physical characteristics.

**Objective:** Aim of this study was the comparative evaluation of the effects of a monophasic HA filler with Cohesive Polydensified Matrix (CPM®) technology with those of a biphasic stabilised hyaluronic acid-based gel of non-animal origin (NASHA®) for treatment of NLFs on patient satisfaction.

**Methods:** A randomised, double-blind, half-side comparison study was conducted with 20 subjects aged 35–65 years and symmetric NLF grade 3–4. Subject was randomized to receive a single intradermal injection of the monophasic CPMHA-filler in one NLF and of the biphasic NASHA-filler in the contralateral NLF. Each subject received the same amount of HA and touch-ups weren't allowed. Efficacy was assessed 2, 24 and 48 weeks after baseline using WSRS and GAIS (rated by investigator), Merz-Scale (rated by a blinded independent evaluator using photographs taken at each visit), subject questionnaire (injection comfort, WSRS, GAIS and patient satisfaction).

**Results:** Data from 20 subjects ( $52 \pm 5,6$  years) recorded a significantly less injection pain for the monophasic HA-filler ( $p \leq 0,011$ ). Significantly improved patient satisfaction was confirmed with both HA products up to 48 weeks, however, there was a significant difference after 24 and 48 weeks in favour of the monophasic CPM-filler ( $p = 0,002$ ,  $p = 0,005$ ). Subject rated WSRS and GAIS revealed significantly more improvement with the monophasic HA filler after 2 weeks ( $p \leq 0,012$ ,  $p \leq 0,011$ ), while after 24 and 48 weeks both products showed similar significant effects. Investigator rated GAIS revealed significantly more improvement with the monophasic HA filler after 2 weeks ( $p \leq 0,025$ ), while after 24 and 48 weeks both products showed similar significant effects. Independent Rater scored Merz-Scale showed after 2 and 24

weeks similar significant effects with both products, while after 48 weeks just the CPMHA injected NLF showed significant improvements ( $p = 0,034$ ). Investigator rated WSRS improved significantly with both fillers up to 48 weeks.

**Conclusion:** A single intradermal injection of a mono- and a biphasic HA-filler in a randomized, double-blind, half-side comparison study showed a significant improvement with both products up to 48 weeks. However, there was a significant difference in injection comfort, wrinkle severity, aesthetic improvements and patient satisfaction in favour of the monophasic CPMHA-filler.

## Literatur

- 1 The American Society Of Plastic Surgeons. 2011 Statistics. Available at: <http://www.plasticsurgery.org/Documents/news-resources/statistics/2011-statistics/2011-cosmetic-procedures-trends-statistics.pdf> Accessed April 2012
- 2 Narins RS, Brandt F, Leyden J et al. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zylplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2003; 29: 588–595
- 3 Carruthers A, Carey W, De Lorenzi C et al. Randomized, double-blind comparison of the efficacy of two hyaluronic acid derivatives, restylane perlane and hylaform, in the treatment of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2005; 31 (Suppl. 11): 1591–1598
- 4 Reimmüller J. Monophasic dermal filler based on hyaluronic acid: a new era of tissue augmentation-introduction to the topic. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 2: 1–3
- 5 Narins RS, Coleman WP 3rd, Donofrio LM et al. Improvement in nasolabial folds with a hyaluronic acid filler using a cohesive polydensified matrix technology: results from an 18-month open-label extension trial. *Dermatol Surg* 2010; 36 (Suppl. 03): 1800–1808
- 6 Pavicic T. Efficacy and tolerability of a new monophasic, double-cross-linked hyaluronic acid filler for correction of deep lines and wrinkles. *J Drugs Dermatol* 2011; 10 (Suppl. 02): 134–139
- 7 Kerscher M. *Dermatocosmetik*. 2. Aufl. Würzburg: Steinkopff, 2009
- 8 Flynn TC, Sarazin D, Bezzola A et al. Comparative histology of intradermal implantation of mono and biphasic hyaluronic acid fillers. *Dermatol Surg* 2011; 37 (Suppl. 05): 637–643
- 9 Prager W, Steinkraus V. A prospective, rater-blind, randomized comparison of the effectiveness and tolerability of Belotero® Basic versus Restylane® for correction of nasolabial folds. *Eur J Dermatol* 2010; 20 (Suppl. 06): 748–752
- 10 Dirting K, Lampe H, Wolters M et al. Hyaluronic acid filler for correction of nasolabial grooves – results of a clinical study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6 (Suppl. 02): 10–14
- 11 Narins RS, Carruthers J, Flynn TC et al. Validated assessment scales for the lower face. *Dermatol Surg* 2012; 38: 333–342