

## UPDATE INJECTION LIPOLYSIS

# Stand der Injektions-Lipolyse

KLAUS FRITZ<sup>1,2</sup> UND GEORGE-SORIN TIPLICA<sup>2</sup>**KEY WORDS:** Injection lipolysis, lipostabil, network-lipolysis**SCHLÜSSELWÖRTER:** Injektionslipolyse, Lipostabil, Netzwerk-Lipolyse**SUMMARY:**

Since its introduction in 2004 injection lipolysis has seen an unexpected boom as an alternative to other therapies for fat reduction. Back in 2003 and 2004 there were still many critical voices, but since the founding of the Network-Lipolysis, they have become fewer, because the network has trained more than 1.000 lipolysis therapists in well proven and standardized procedural methods and made accessible to all the exchange between doctors of expert knowledge and eventual complications. The Network treatment protocol proved to be an efficient treatment with low side effects (0,0017%) when applied correctly. Since Lipostabil is no longer available, a proven compound manufactured in certified pharmacies is now available on prescription and starting 2013 ATX-101 registered by Kythera (US) is planned to be approved and distributed worldwide by Intendis, the dermatology branch of Bayer. This will help to establish IL as an well accepted therapy and to give IL a great future.

**ZUSAMMENFASSUNG:**

Die Injektionslipolyse hat seit ihrer Einführung in Europa 2004 einen ungeahnten Aufschwung als willkommene Alternative zu anderen Therapien genommen, mit denen Fettpolster reduziert werden sollen. Gab es in 2003 und 2004 noch viele kritische Stimmen, wurden diese nach Gründung des NETZWERK-Lipolyse immer weniger, weil das Netzwerk mehr als 1.000 Lipolysetherapeuten auf bewährte standardisierte Vorgehensweisen schulte und einen innerärztlichen Austausch von Erfahrungen und evtl. Komplikationen allen zugänglich macht. Das neu erarbeitete Behandlungsprotokoll belegte ein effizientes und gleichzeitig nebenwirkungsarmes Vorgehen, mit nur ganz wenigen Komplikationen (0,0017%), wie Auswertungen aus dem Netzwerk Lipolyse zeigen. Als Therapeutica stehen nach dem Vertriebsende von Lipostabil nunmehr geprüfte Rezepturen aus zertifizierten Apotheken zur Verfügung, und ab 2013 ATX-101 von der US-Firma Kythera – eine Zulassung und Vertrieb durch die Bayer-Tochter Intendis soll weltweit erfolgen. Dies wird helfen, die IL wieder als akzeptierte Behandlung zu etablieren. Langfristig wird die Injektionslipolyse sicherlich eine große Zukunft haben.

**EINLEITUNG**

Bereits 1995 hatte die brasilianische Dermatologin Patricia Rittes in Brasilien einen Boom ausgelöst, indem sie sich selbst injizierte, allerdings gleich in einer Risikoindikation: in die Tränensäcke. Leider führte dies in Brasilien dann zu einer unkontrollierten Ausbreitung dieser Methode, und sogar Friseure und Kosmetikerinnen injizierten plötzlich unter hygienisch ungeeigneten Bedingungen, ohne Kenntnis und Ausbildung, ohne klaren Injektionsplan und ohne Zulassung eines Arzneimittels, also nicht nur mit dem originalen Medikament Lipostabil, das off label verwendet wurde, sondern mit unkontrollierten Nachbauprodukten. Sehr viele Komplikationen wurden ausgelöst und letztlich musste von den brasilianischen Gesundheitsbehörden PPC Präparationen verboten werden.

Einen ähnlichen Weg nahm die Injektionslipolyse in vielen anderen Ländern, in denen ihre Anwendung regelrecht untersagt wurde, wie in den USA, Kanada, Brasilien und England. In Schweden unterbanden die Gesundheitsbehörden parallel zum

Botox auch die Injektionslipolyse. In Frankreich wurden per Erlass vom 11. Mai 2011, alle minimal invasiven Therapieverfahren zur Fettreduktion verboten, ein Erlass der allerdings wenige Monate später wieder aufgehoben wurde.

Dort wo es nicht behördlich untersagt war, weigerten sich zumindest viele Haftpflichtversicherer, diese Behandlungsform abzudecken.

In manchen Staaten wurden wiederum andere Wege gesucht, die neue Therapieoption Lipolyse einzuschränken: In Großbritannien wurde die Werbung für den Off-Label-Use verboten, das Medikament konnte aber weiterhin auf Rezept aus Deutschland von Patienten importiert werden. Dennoch entsprach die Therapie GMP (good medical practice), festgestellt nach einer juristischen Auseinandersetzung zwischen dem General Medical Council und einem praktizierenden Arzt [1].

In Europa hingegen hat die Injektionslipolyse seit ihrer Einführung 2004 einen ungeahnten Aufschwung genommen. Sie gilt als willkommene Alternative zu anderen Therapien, die Fettpolster reduzieren. Gab es in 2003 und 2004 noch viele

<sup>1</sup> Hautärzte + Laserzentren Landau und Kandel, Lehrbeauftragter der Universität Osnabrück, Dozent und Lehrbeauftragter für Laserdermatologie Universitätsklinik Bern (CH), associate Professor at 2

<sup>2</sup> Klinik für Dermatologie, Univ. für Medizin und Pharmazie „Carol Davila“, Bukarest (Ro)



### Beispiel für richtige Konzentration

Phospholipid	Gew.-%	Mol.-%
PC	5,23	97,90
1-LPC	---	---
2-LPC	0,08	2,10
PI	---	---
PS-Na	---	---
LPS	---	---
SPH	---	---
PE	---	---
LPE	---	---
APE	---	---
PG	---	---
DPG	---	---
PA	---	---
LPA	---	---
Rest	---	---
Summe	5,31	100,00

PC = PPC 261,5 mg / 5ml  
 $5,23:100 \times 5 \times 1000 = \text{PC je 5ml}$

2-LPC = 1,51 % der gesamten  
 Phospholipidmenge  
 $2\text{-LPC}:5,31 \times 100 = \text{LysoPC in \%}$

Lab Test Okt. 8, 2010

### Beispiel für falsche Konzentration

Phospholipid	Gew.-%	Mol.-%
PC	1,49	86,54
1-LPC	---	---
2-LPC	0,16	13,46
PI	---	---
PS-Na	---	---
LPS	---	---
SPH	---	---
PE	---	---
LPE	---	---
APE	---	---
PG	---	---
DPG	---	---
PA	---	---
LPA	---	---
Rest	---	---
Summe	1,65	100,00

PC = PPC 74,5 mg / 5ml  
 $1,49:100 \times 5 \times 1000 = \text{PC je 5ml}$

2-LPC = 9,70 % des gesamten PC  
 $0,16:1,65 \times 100 = \text{LysoPC in \%}$

Lab Test Okt. 18, 2010

kritische Stimmen, wurden diese nach Gründung des NETZWERK-Lipolyse immer weniger, weil das Netzwerk mehr als 1.000 Lipolysetherapeuten auf bewährte standardisierte Vorgehensweisen schulte und einen innerärztlichen Austausch von Erfahrungen und evtl. Komplikationen allen zugänglich macht. So entstand eine Standardisierung und qualitätsgesicherte Vorgehensweise. Pionier dieser Aktivität ist Dr. Franz Hasengschwandtner. Durch seine Arbeit und der einiger engagierter Kollegen wurde ein erster wichtiger Schritt zur Akzeptanz der Therapie geleistet mit der Erarbeitung von Therapiestandards sowie eines sicheren Behandlungsprotokolls.

Erleichtert wurde die Therapieeinführung dadurch, dass ein zugelassenes Medikament – Lipostabil N – im Off-Label-Use Verwendung finden konnte, das allerdings nur in Deutschland zugelassen war. In der Anfangszeit gab es auch noch das Medikament Essentiale, dessen Rezeptur mit Lipostabil identisch und das in vielen europäischen Ländern als Leberschutzpräparat zugelassen war. Toxikologie, pharmazeutische Technologie und Wirkstoffe waren beim Lipostabil N seit Langem bekannt und brachten den deutschen Ärzten die Vorreiterrolle in der Therapieentwicklung.

### DAS LIPOLYSE-BEHANDLUNGSPROTOKOLL

Bis 2011 entwickelte sich das (ursprünglich brasilianische) Behandlungsprotokoll weiter, indem die Dosierung der einzelnen Injektionen, die Gesamtdosis, die Injektionsabstände und die Behandlungsintervalle gegenüber dem brasilianischen Protokoll verändert wurden (Tab. 1).

TABELLE 1

Brasilianisches Protokoll	NETZWERK Protokoll
0,8 ml PPC-DOC je Injektion	0,25 ml PPC je Injektion
500 mg PPC je Behandlung Maximum	2.500 mg PPC Maximum
Injektionsabstand: 3 cm	Injektionsabstand: 1,5 cm
Intervall: alle 14 Tage, bis zu 20 Behandlungen	Intervall: alle 8 Wochen, 2–4 Behandlungen

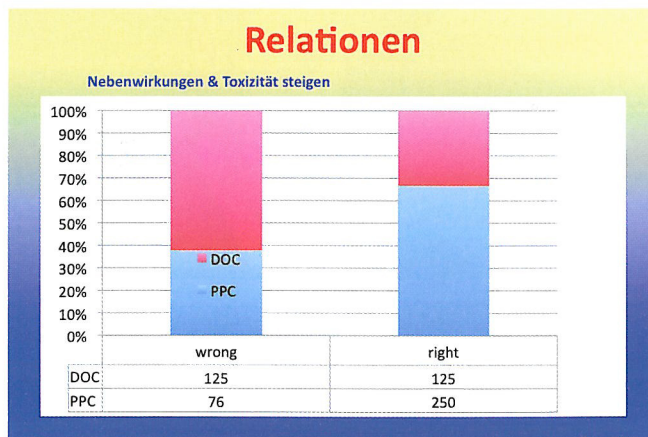
Das neu erarbeitete Behandlungsprotokoll belegte ein effizientes und gleichzeitig nebenwirkungsarmes Vorgehen, insbesondere auch, weil die vom NETZWERK und seinen Mitgliedern gesammelten statistischen Ergebnisse klar aufzeigten, dass bei richtiger Anwendung die Injektionslipolyse (IL) nur ganz wenige Komplikationen (0,0017%) [2–5] hervorrief (v.a. Nekrosen) und selbst die Kollegen, die vor allem Liposuktion durchführen, die Vorteile der Nachbehandlung von operativen Irregularitäten mit IL bald erkannten. 2009 wurden nach ISAPS Statistik allein von plastischen Chirurgen weltweit über 65.000 IL Behandlungen durchgeführt. Im Rahmen des notwendigen Nachzulassungsverfahrens für eine europäische Zulassung entschied der deutsche Hersteller von Lipostabil – die Klosterfrau AG – das Medikament vom Markt zu nehmen [6].

### COMPOUNDING ALS ALTERNATIVE ZU LIPOSTABIL

Das NETZWERK hatte bereits in 2005 dafür gesorgt, dass auch die europäischen, australischen und amerikanischen Kollegen durch Compounding, also die Herstellung von Magistralrezepturen, mit dem notwendigen Wirkstoff legal versorgt werden konnten. Diese Alternative steht uns auch heute offen, denn auch wir können Magistralrezepturen verwenden. In vielen Ländern ist die Herstellung von Magistralrezepturen erlaubt (das so genannte „Compounding“).

Allerdings sollte jedem bewusst sein, dass die Herstellung einer dem Lipostabil N ähnlichen Rezeptur nicht von jedem Apotheker durchgeführt werden kann, auch wenn er es rechtlich darf. Das NETZWERK arbeitet deshalb mit Apotheken zusammen, die über das technische Equipment, z.B. Reinraum, verfügen, um die Substanzkombination herzustellen. Das NETZWERK hat sich durch die Beschäftigung mit diesem Thema das notwendige Know-how erarbeitet, um Apotheker





dazu zu befähigen, eine adäquate Rezeptur herzustellen. Es hat außerdem geeignete Laborpartner gefunden, die die Qualität der Rezeptur kontrollieren können.

Parallel zum NETZWERK-Lipolyse wurde deshalb ein Netzwerk von professionellen Compound Apotheken gegründet, das nach gleichen Produktionsstandards die Lipostabil Rezeptur nachbaut (USA, Kanada, Australien, Holland, Israel, Ägypten).

Neben der Formula Magistralis werden darüber hinaus zahlreiche kosmetische Präparationen eingesetzt, die für die Mesotherapie genutzt werden und die auf ihrem Label ebenfalls die Zusammensetzung von Lipostabil N versprechen. Die Zukunft der Injektionslipolyse ist abhängig von einer guten Qualität der eingesetzten Materialien. Deshalb hat das NETZWERK zum Schutz seiner Mitglieder die angebotenen Mesomixturen und auch die bislang einzige europäische Magistralrezeptur von einem auf Phosphatidylcholin spezialisierten Labor untersuchen lassen – mit erstaunlich guten Ergebnissen.

Bis auf NWL 1 von Neftis zeigten alle spanischen Produkte gravierende Abweichungen von ihren Labels. Alle waren mit 250 mg PPC auf 5 ml gelabelt, hatten jedoch nur PPC Anteile zwischen 71 und 110 mg auf 5 ml. Als Referenz wurde das Lipostabil N ebenfalls untersucht (PPC: 254 mg / 5 ml; LysoPC: 5,71%). Insbesondere ist neben dem PPC-Anteil die Konzentration an LysoPC als bei der Herstellung anfallendem Abfallpro-

dukt von Interesse. Nach Herstellerangaben ist eine Konzentration von 9% LysoPC in der Mixtur toxisch. Die hohen LysoPC Konzentrationen von 8,18% bis 12,26% in allen analysierten Produkten – wiederum mit Ausnahme von NWL 1 – deuten eindeutig darauf hin, dass hier der Produktionsprozess nicht so durchgeführt wird, wie dies für Phosphatidylcholin Rezepturen zur subkutanen Anwendung notwendig ist. NETZWERK-Recherchen in Spanien haben ergeben, dass die Hersteller zu Beginn tatsächlich die richtigen Mengen verwandt haben, dass aber durch den nicht korrekten Produktionsprozess bei Mesotherapie-Behandlungen mit diesen Produkten in Spanien Komplikationen auftraten, daß man stillschweigend die Mengen reduzierte. Inwieweit damit auch der Anteil des zweiten Wirkstoffs, der Desoxycholsäure, verändert wurde, bedarf weiterer, leider sehr aufwendiger Untersuchungen. Diese Abweichungen von den Labels mögen für mesotherapeutische Indikationen nicht so gravierend sein – für die Injektionslipolyse ist ihr Einsatz nicht empfehlenswert.

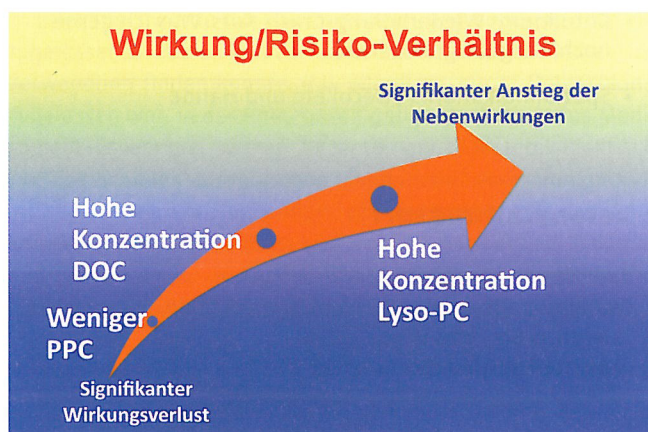
Hoffnung für die Injektionslipolyse besteht seit Kurzem in der Zulassung eines Wirkstoffs mit Namen ATX-101 für die subkutane Lipolyse. ATX-101 wurde von der US Firma Kythera entwickelt, die einige Patente zur Anwendung von Desoxycholsäure für die subkutane Lipolyse hält. Seit 2011 wird eine Phase 3 Studie für eine europäische und weltweite Zulassung durchgeführt, der Vertrieb soll ab 2013 durch die Bayer-Tochter Intendis weltweit erfolgen, nur in den USA durch Kythera selbst.

Neben dem Nachweis der Wirkung besteht der Vorteil einer eigens für diese Indikation zugelassenen Substanz vor allem auch darin, dass die Vorgehensweise eng auf eine Indikation überprüft und festgelegt ist und dies natürlich als rein ärztliche Therapie, sodass dem Wildwuchs mit off label Rezepturen und selbst ernannten Therapeuten und den damit verbundenen Risiken ein Ende hat. Dies wird helfen, die IL wieder als akzeptierte Behandlung zu etablieren.

Unter den die IL anwendenden Ärzten gibt es bereits seit mehreren Jahren die Diskussion über die Bedeutung der beiden im Lipostabil enthaltenen Wirkstoffe Phosphatidylcholin (PPC) und Desoxycholsäure (DOC). Es ist mittlerweile bewiesen, daß die in Lipostabil N enthaltene DOC für die Lyse der Adipozyten verantwortlich ist [7]. Es liegen hingegen keine klinischen Studien vor, die eine Aktivität von PPC ohne Zugabe von DOC zeigen.

Zwei weitere Aspekte sind noch in Diskussion: PPC als Membrantherapeutikum kann die aggressive Wirkung der Gallensäure DOC reduzieren und PPC kann eine Funktion bei der Metabolisierung der durch die Membranzerstörung freigesetzten Fette haben, die durch die Initiierung einer Enzymkaskade erfolgen könnte – eine Annahme, die noch auf Bestätigung wartet [8, 9].

Es ist davon auszugehen, dass auch andere Firmen an Rezepturen zur Fettauflösung durch injizierte Substanzen arbeiten, der Markt ist mindestens so attraktiv wie der Markt für Filler oder Botulinumtoxin. Langfristig wird IL also sicherlich eine Zukunft für uns haben, es kommt jetzt darauf an, alle legalen Bedingungen zu nutzen, um die noch junge IL Therapie weiter zu entwickeln.



## Literatur

1. ISAPS Statistics 2009 unter <http://www.isaps.org/stats.php>
2. Persönliche Mitteilung eines ärztlichen Mitgliedes im NETZWERK-Lipolyse.
3. Lipolyse Report 2009, noch nicht veröffentlicht.
4. Duncan DI, Chubaty R: Clinical safety data and standards of practice for injection lipolysis: a retrospective study. *Aesthet Surg J* 2006; 26: 575-85.
5. Palmer M, Curran J, Bowler P: Clinical experience and safety using phosphatidylcholine injections for the localized reduction of subcutaneous fat: a multicentre, retrospective UK study. *J Cosmet Dermatol* 2006; 5: 218-26
6. Die Fa. Klosterfrau hat folgende Meldung an die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker gesandt (Auszug):  
„Die Lipostabil N Ampullen verlieren aus formalen Gründen mit sofortiger Wirkung ihre Verkehrsfähigkeit. Dies beruht auf einer verwaltungsgerichtlichen Entscheidung im Rahmen des Nachzulassungsverfahrens. Die pharmazeutische Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels waren nicht Gegenstand dieses Verfahrens. Wir bitten Sie um Überprüfung Ihrer Bestände...“
7. Rotunda A et al. Detergent effects of sodium deoxycholate are a major feature of an injectable phosphatidylcholine formulation used for localized fat dissolution. *Derm Surg.* 2004; 30:1001-1008.
8. Heinrich, K-G. Efficacy of injections of phosphatidylcholine into fat deposits – a non-surgical alternative to liposuction in body-contouring. In: *Indian J Plast Surg.* 38, Nr. 2, 2005, S. 118–121.
9. Rittes, P. The Use of Phosphatidylcholine for Correction of Localized Fat Deposits. In: *Aesth Plast Surg.* Nr. 27, 2003, S. 315–318.

## Korrespondenzadresse:

Dr. med. Klaus Fritz  
Hautärzte + Laserzentren Landau und Kandel,  
Lehrbeauftragter der Universität Osnabrück,  
Dozent und Lehrbeauftragter für Laserdermatologie  
Universitätsklinik Bern  
Associate Professor Dept. of Dermatology,  
Univ for Medizin and Pharmacy, Bukarest  
Reduitstraße 13  
D-76829 Landau  
[drklausfritz@t-online.de](mailto:drklausfritz@t-online.de)