

Aus der Klinik für Dermatologie und Venerologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschter
Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials -
Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dorit Düker

aus Magdeburg

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt/Abstract

Abkürzungsverzeichnis

1. Einleitung	10
1.1 Injizierbare Füllmaterialien	10
1.1.1 Allgemeine Grundlagen	10
1.1.2 Einteilung der injizierbaren Füllmaterialien nach ihrer Abbaubarkeit.....	11
1.1.3 Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien.....	12
1.2 Der Dermatologische Lebensqualitätsindex (DLQI).....	13
1.2.1 Definition Lebensqualität	13
1.2.2 Messung von Lebensqualität.....	14
1.2.3 DLQI	14
2. Ziel der Arbeit	17
3. Material und Methoden.....	18
3.1 IFS-Studiendesign.....	18
3.2 IFS-Studienaufbau.....	18
3.2.1 IFS - Falldefinition	18
3.2.2 Einschlusskriterien	19
3.2.3 Ausschlusskriterien	19
3.2.4 Kriterien zur Definition des verursachenden Füllmaterials	19
3.2.5 Definition von Lokalisationsarealen	20
3.3 Zeitlicher Ablauf der Injectable Filler Safety-Studie: Phase 4	20
3.3.1 Genehmigung durch die Ethikkommission	20
3.4 Datenerfassung.....	21
3.4.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen	21
3.4.2 Erfassungsbögen und Fotodokumentationsblatt.....	22
3.4.3 DLQI-Fragebogen	23
3.5 Webportal.....	24
3.6 Rückmeldung von IFS-Fällen an das BfArM	24
3.7 Literaturrecherche	24
3.8 Statistische Analyse	26

3.8.1	Verwendete Software	26
3.8.2	Deskriptive Auswertung.....	26
3.9	Qualitätssicherungsmaßnahmen	26
3.9.1	Datenschutz	26
4.	Ergebnisse	28
4.1	Patientenanalyse	28
4.1.1	Alter und Geschlecht bei den Patienten mit einem DLQI.....	29
4.1.2	Erfassungsmodus.....	29
4.1.3	Anzahl der Behandlungen	30
4.2	Verwendete Füllmaterialien	30
4.2.1	Einteilung	30
4.2.2	Unverträglichkeitsreaktionen, Areale und Schweregrade	33
4.2.2.1	Allgemeine Auswertung nach Arealen	33
4.2.2.2	Arealbezogene Auswertung der UAW in Abhängigkeit vom Füllmaterial	34
4.2.2.3	Auswertung der UAW nach Schweregrad und Füllmaterial	35
4.3	Lebensqualität der Studienteilnehmer	37
4.3.1	DLQI-Score in Abhängigkeit vom Füllmaterial	38
4.3.2	DLQI-Fragebogen	40
5.	Diskussion	43
5.1	Methodik Diskussion	43
5.1.1	Datenerfassung	43
5.1.2	DLQI-Fragebogen	43
5.2	Diskussion der Ergebnisse	44
5.2.1	Befragte und nicht befragte Patienten	44
5.2.2	Behandelnde und reagierende Areale.....	44
5.2.3	Verwendetes Füllmaterial	45
5.2.3.1	Vergleich des DLQI in Abhängigkeit des Fillers	45
5.2.3.2	Schweregrad der Reaktion	46
5.2.4	DLQI - Subgruppenanalyse.....	48
6.	Zusammenfassung.....	51
7.	Literaturverzeichnis.....	53
8.	Anhang	55
I.	Tabellenverzeichnis	55

II.	Abbildungsverzeichnis	56
III.	Eidesstattliche Versicherung	57
IV.	Lebenslauf	59
V.	Publikationsliste.....	62
VI.	Danksagung.....	63

Abstrakt

Einleitung:

Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien sind selten, sie können aber gerade bei nichtresorbierbaren Materialien einen schweren Verlauf annehmen und somit eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten darstellen.

Über etwaige Einschränkungen der Lebensqualität lagen jedoch bisher in der wissenschaftlichen Literatur kaum Informationen vor. Basierend auf den Daten der Injectable Filler Safety-Studie stand die Auswertung der Lebensqualität der Patienten im Fokus.

Material und Methodik:

Die Arbeit beruht auf den Daten der Injectable-Filler Safety-Study (IFS-Studie), einem etablierten Fallregister für Patienten mit unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien. Von 2008 bis 2012 erfolgte die Einführung des DLQI-Fragebogens, um auch die Lebensqualität analysieren zu können. Dadurch konnten erstmalig Studienpatienten neben ihrer Unverträglichkeitsreaktion auf injizierbare Füllmaterialien auch hinsichtlich ihrer Lebensqualität befragt werden. In Subanalysen wurden zudem Unterschiede beim verwendeten Füllmaterial und der Art der Reaktion untersucht. Die Auswertung des Datensatzes erfolgte mittels SSPS® 17.

Ergebnisse:

104 von 238 Patienten wurden mittels DLQI befragt und ausgewertet. 88,5% waren davon weiblich. 40,4% (n= 42) dieser Patienten wurden mit einem nichtresorbierbaren Filler behandelt, 50,0% (n= 52) mit einem resorbierbaren und 9,62% (n=10) Studienteilnehmer wurden als Kombinationspatienten gelistet (d.h. sie erhielten mehrere Filler in einem Areal). Insgesamt erfolgten 260 Behandlungen in 28 verschiedenen Arealen und daraus resultierend 614 unerwünschte Reaktionen in 29 Arealen. Als unerwünschte Wirkungen wurden entzündliche Abszesse, Knoten/Verhärtungen, Rötung/Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung, Juckreiz und andere Unverträglichkeiten (beispielsweise Gewebsverhärtungen) beobachtet. Am häufigsten erfolgte eine Behandlung im Bereich der NLF bzw. im Oberlippen- und Wangenbereich. Bei den nichtresorbierbaren Füllmaterialien zeigte sich durchschnittlich eine schwerere Granulombildung, auch Schwellung, Rötung/Entzündung und Verfärbung als bei den resorbierbaren Fillern. Juckreiz und Schmerzen kamen in leichterer Ausprägung bei allen Fillern vor.

Bei den von uns untersuchten Patienten mit unerwünschter Wirkung nach Injektion mit einem resorbierbaren Füllmaterial zeigte sich mit einem DLQI von 8,9 MW ($\pm 8,4$ SD) eine deutliche

Einschränkung der Lebensqualität. Die Einschränkung der Lebensqualität war stärker wenn die unerwünschte Wirkung auf einen permanenten Filler erfolgte.

Schlussfolgerung:

Die Studie ergibt erstmals Hinweise auf die Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschten Reaktionen auf Filler. Die mit der DLQI erfassten Beeinträchtigungen der Lebensqualität entspricht den Werten von Patienten mit chronisch dermatologischen Erkrankungen wie Psoriasis oder Neurodermitis. Bei der Behandlung von unerwünschten Reaktionen auf Filler sollte die Lebensqualität von Patienten und deren Verbesserung mit einbezogen werden.

Abstract

Background:

Injectable filler substances are commonly used in aesthetic medicine. Adverse reactions are rare but may cause severe impact on quality of life. To our knowledge, data on the impact of adverse reactions caused by injectable filler substances on quality of life is missing.

Objectives:

To evaluate the impact of adverse filler reactions on the quality of life.

Material and Methods:

The Injectable Filler Safety (IFS)-Study is a partially population based registry for adverse reactions due to injectable filler substances. For this analysis, patients were asked to complete a German translation of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) questionnaire in order to assess the impact of adverse filler reactions on quality of life. Statistical analysis was performed by means of SSPS® 17.

Results:

104 of 238 patients of the IFS study answered the DLQI and were included into the analysis. 88.5% were female with an average age of 49.2 years. 40.4% (n=42) of the patients were treated with permanent products, 50.0% (n=52) with biodegradable (non-permanent) filler substances and 9.62% (n=10) study participant were listed as combination patients (received different products in the same area). In total, 260 treatments have been registered in 28 different areas and from it resulted 614 adverse reactions in 29 areas. The most common adverse reactions were nodule formation and hardening (29.6%), swelling (19.5%), erythema and inflammation (16.0%), pain (12.2%), discoloration (10.7%), abscess formations, (5.2%), pruritus (4.7%) and other adverse reactions (1.95%). The most injected regions were the nasolabial folds followed by upper lips and cheeks. The common adverse reactions for permanent filler substances of moderate to severe intensity were nodule formation, followed by swelling, erythema and inflammation and discoloration than by non-permanent products. Pruritus and pain were almost mild.

In most patients, impact on quality of life was significantly altered with an average of $8.9 \pm 8.4SD$. The DLQI was higher patients who reported injections with a permanent filler compared to those who received a biodegradable filler.

Conclusion:

Patients with adverse reactions to injectable fillers showed a significant decrease of the quality of life comparable to the values of patients with chronically dermatological illnesses

Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschter Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials – Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie

like Psoriasis and Neurodermitis. Further clinical studies should include the DLQI as an additional outcome measure.

Abkürzungsverzeichnis

AK	Altersklasse
bds.	beidseits
CE	Communauté Européenne
dEBM	Division of Evidence based Medicine
DLQI	Dermatology Life Quality Index
FM	Füllmaterial
IFS	Injectable Filler Safety
MP	Medizinprodukte
MPG	Medizinproduktegesetz
NLF	Nasolabialfalte
NW	Nebenwirkungen
SAS	Statistical Analysis System (Software)

1. Einleitung

Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien sind selten, sie können aber gerade bei nichtresorbierbaren Materialien einen schweren Verlauf annehmen und somit eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten darstellen. Hierzu zählen vor allem die Fremdkörpergranulome, welche klinisch als subkutane Knoten auftreten und die gelegentlich sehr schmerzhaft sein können.

Ziel in dieser Dissertation war es herauszufinden, inwieweit die Lebensqualität von Patienten durch eine unerwünschte Unverträglichkeitsreaktion auf ein injiziertes Füllmaterial beeinflusst wurde. Ein Schwerpunkt stellt hierbei die Auswertung des in der Injectable Filler Safety-Studie (IFS) verwendeten DLQI-Fragebogens dar.

Im Folgenden wird ein Überblick über die injizierbaren Füllmaterialien und der daraus möglichen Unverträglichkeitsreaktionen dargestellt sowie eine Definition von Lebensqualität und deren Messbarkeit aufgezeigt.

1.1 Injizierbare Füllmaterialien

1.1.1 Allgemeine Grundlagen

Mehr als 60 verschiedene injizierbare Füllmaterialien sind auf dem deutschen Markt erhältlich (1). All jene werden als Medizinprodukte (MP) zugelassen und CE zertifiziert, was wiederum durch das Europäische Recht geregelt wird (MPG). Das bedeutet, dass Füllmaterialien im Gegensatz zu Arzneimitteln keine klinisch kontrollierte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit benötigen, um in Deutschland und Europa vertrieben zu werden. Medizinprodukte müssen aber bestimmte Anforderungen erfüllen und in einem vorgeschriebenen Konformitätsbewertungsverfahren überprüft werden (2).

Injizierbare Füllmaterialien werden vor allem zur Korrektur von Substanzdefekten genutzt bzw. um den altersbedingten Volumenverlust auszugleichen. In der ästhetischen Medizin werden diese Materialien beispielsweise sehr gern zur Wangenauffüllung und Unterspritzung von Falten verwendet. Durch verschiedene Merkmale, wie u.a. Materialbeschaffenheit, Effektdauer, Wirkmechanismus, Konsistenz oder Abbaumechanismus, sind injizierbare Füllmaterialien gut charakterisierbar (3).

Grundsätzlich können sie klassifiziert werden: a) nach ihrem Ursprungsmaterial (synthetisch = alloplastisch, autolog = körpereigen, homolog = aus menschlichem Spendergewebe hergestellt oder heterolog = artfremde Spezies), b) nach ihrem Injektionsort (dermal, subdermal oder supraperiostal) und c) nach ihrer Abbaubarkeit (resorbierbar = abbaubar oder nichtresorbierbar = permanent).

1.1.2 Einteilung der injizierbaren Füllmaterialien nach ihrer Abbaubarkeit

Füllmaterialien können in resorbierbare und nichtresorbierbare Produkte unterteilt werden.

Resorbierbare Füllmaterialien (Tabelle 1.1) können vom Körper abgebaut werden, da es sich zumeist um körpereigene Stoffe handelt, die im Bindegewebe häufig vorkommen. Dadurch entstehen keine permanenten Korrekturergebnisse, sondern Fülleffekte, die je nach Präparat, injizierter Menge und klinischer Indikation unterschiedlich lange andauern. Dies bedingt die regelmäßige Durchführung von Wiederholungsbehandlungen, um ein zufriedenstellendes Ergebnis erzielen zu können.

Zu den gebräuchlichsten resorbierbaren Füllern zählen Hyaluronsäure und Kollagen.

Resorbierbare injizierbare Füllmaterialien			
Material	Klasse	Herkunft	Auswahl an Handelsnamen
Kollagen	xenolog	Rind	<i>Zyderm*</i>
	xenolog	Schwein	<i>Evolence*</i>
	autolog	human	<i>Isologen*</i>
	homolog	human	<i>CosmoDerm*</i>
Hyaluronsäure	xenolog	Huhn	<i>Hylaform*</i>
	xenolog	bakteriell fermentiert	<i>Belotero, Emervel, Juvéderm, Restylane, Teosyal</i>
Hyaluronsäure plus Dextran	xenolog	bakteriell fermentiert	<i>Matridex, Reviderm</i>
Polymilchsäure	synthetisch	synthetisch	<i>Sculptra (vor 2004 New-Fill)</i>
Kalziumhydroxylapatit	synthetisch	synthetisch	<i>Radiesse</i>

Tabelle 1.1: Resorbierbare Füllmaterialien – eine Übersicht

*Nicht mehr auf dem europäischen Markt erhältlich

Sowohl *Sculptra* (Polymilchsäure) als auch *Radiesse* (Kalziumhydroxylapatit) sind zwar resorbierbare Filler und werden somit gut vom Körper biologisch abgebaut, aber aufgrund ihrer längeren Verweildauer im Körper von bis zu zwei Jahren werden sie manchmal auch als semi-permanent klassifiziert. Beide Medizinprodukte bleiben zunächst mit ihren festen Partikeln im Gewebe und stimulieren dort die Fibroblastenproliferation mit Neocollagenese.

Während die Partikel langsam resorbiert werden, erfolgt ein bindegewebiger Fülleffekt. Dieser Effekt ist vor allem für Sculptra belegt.

Nichtresorbierbare Füllmaterialien (Tabelle 1.2), bestehend aus sogenannten Polymeren, führen zu einem Langzeitergebnis, da sie nicht vom Körper abgebaut werden können.

Nichtresorbierbare (permanent) injizierbare Füllmaterialien		
Material	Klasse	Auswahl an Handelsnamen
Polyacrylamid	synthetisch	<i>Aquamid</i>
Polyalkylamid	synthetisch	<i>Bio-Alcamid*</i>
Silikon	synthetisch	<i>Bioplastique</i>
Nichtresorbierbare (permanent) injizierbare Füllmaterialien mit resorbierbaren und nichtresorbierbaren Anteilen		
Nichtresorbierbares Material	Resorbierbares M.	Auswahl an Handelsnamen
Polymethylmethacrylat	Kollagen (Rind)	<i>Artecoll</i>
Hydroxyethylmethacrylat und Ethylmethacrylat	Hyaluronsäure (bakteriell fermentiert)	<i>Dermalive*, DermaDeep*</i>

Tabelle 1.2: Nichtresorbierbare Füllmaterialien – eine Übersicht.

*Nicht mehr auf dem deutschen Markt

Ein Teil der nichtresorbierbaren Präparate enthält neben dem nicht resorbierbaren auch einen nichtresorbierbaren Anteil, wirken zunächst durch ihren abbaubaren Bestandteil auffüllend. In der folgenden Resorptionsphase wird die Fibroblastenaktivität von den Mikropartikeln des nicht abbaubaren Anteils angeregt, welche aufgrund ihrer Größe nicht phagozytiert werden können (4). Folglich führt dieses zu einer Bindegewebszunahme und kann je nach Oberflächenstruktur der Partikel zu einem erhöhten Risiko einer Fremdkörpergranulom Entstehung führen (5).

1.1.3 Unerwünschte Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien

Eine gute Verträglichkeit weisen die meisten dermalen Füllmaterialien auf. Jedoch kann es zu unerwünschten Wirkungen kommen. Je nach Art der injizierbaren Füllmaterialien werden die Inzidenzen zwischen 0,01 bis 3,0% geschätzt (2).

Charakteristische Unverträglichkeitsreaktionen sind wie folgt:

- Granulombildungen
- Ulzerationen
- Abszesse
- Entzündliche Verhärtungen (Einkapselung)
- Verfärbungen (Tyndall Effekt)
- Hyperpigmentierungen
- Persistierende Erytheme
- Gefäßbedingte Komplikationen, wie beispielsweise Nekrosen mit anschließender Narbenbildung

Eine weitere Einteilung nach Christensen stellt der Zeitpunkt und die Dauer der Unverträglichkeitsreaktionen dar. So weisen resorbierbare Füllmaterialien eher kurz- bis mittelfristige Beschwerden auf, während nichtresorbierbare Produkte langanhaltende Reaktionen verursachen können, wie beispielsweise Ulzerationen oder persistierende Granulome (6).

Ödeme, Hämatome an der Einstichstelle, Juckreiz oder Schmerzen zählen zu den kurzfristigen, unerwünschten Reaktionen. Sie entstehen nach Injektion mit einem Füllmaterial innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen und klingen in der Regel von alleine spontan ab.

Mittelfristig und langfristig können Knotenbildungen, Schwellungen, Ulzerationen, Fistelbildungen oder Entzündungen sowie Narbenbildungen auftreten.

1.2 Der Dermatologische Lebensqualitätsindex (DLQI)

1.2.1 Definition Lebensqualität

Bereits 1949 definierte die WHO Lebensqualität als körperliches, soziales und psychisches Wohlbefinden. Der Begriff *Lebensqualität* wird somit bei jedem Individuum sowohl von objektiven als auch von subjektiven Komponenten beeinflusst.

In vielen Bereichen der Medizin hat die Beurteilung der Lebensqualität von Patienten, neben der Bewertung von medizinischen Behandlungsverfahren (7), in den letzten 20 Jahren zunehmend an Wichtigkeit gewonnen; dennoch gibt es aktuell keine allgemein anerkannte Definition von Lebensqualität (8).

1.2.2 Messung von Lebensqualität

Bis in das letzte Jahrzehnt erfolgten Evaluationen von medizinischen Behandlungsprozeduren hauptsächlich über klinische und objektive Bewertungskriterien (9). Erst in den 90er Jahren rückten auch subjektives Empfinden, etwaige Belastungen und Erfahrungen von Patienten in den Vordergrund (9).

Weil die Lebensqualität oft ein mehrdimensionales Konstrukt darstellt, kann sie nicht direkt erfasst werden. Somit bilden Messverfahren immer nur einen Teilbereich von Lebensqualität ab, wobei dabei sowohl physische, psychische als auch soziale Komponenten erfasst werden können. Entsprechend gibt es eine Vielzahl von Verfahren zur Bemessung von Lebensqualität (10). Deren Ziel ist es, mögliche psychosoziale Belastungen bedingt durch Hauterkrankungen herauszufiltern und somit den Behandlungsverlauf neben der klinischen Beurteilung zu ergänzen.

In der Dermatologie haben sich zwei standardisierte Fragebögen zur Erfassung von Hauterkrankungen etabliert: der Dermatology Life Quality Index sowie der Skindex (11). Da in dieser Dissertation der Fokus sich auf den DLQI richtet, wird auf eine Erläuterung des Skindex verzichtet.

1.2.3 DLQI

Der DLQI ist ein krankheitsspezifischer, kurzer und symptomnaher Fragebogen, der bereits 1994 von Finlay für englischsprachige Patienten mit Hauterkrankungen entwickelt wurde (12).

Er besteht aus zehn einfachen und validierten Fragen (Abbildung 1.1), mit jeweils vier Antwortmöglichkeiten und sechs Kategorien: Symptome/Gefühle (Frage 1 und 2), tägliche Aktivitäten (Frage 3 und 4), Freizeit (Frage 5 und 6), Arbeit/Schule (Frage 7), persönliche Beziehungen (Frage 8 und 9) und Behandlung (Frage 10).

Aufgrund der Simplizität ist er gut im Klinikalltag und in der Forschung einsetzbar (13) und innerhalb von wenigen Minuten vom Patienten ausfüllbar.

Der DLQI wurde in der Vergangenheit und in internationalen Studien vor allem zur Bewertung von Hauterkrankungen und deren Therapie bei Psoriasis (14), Akne (15), Ekzemen (16, 17, 18), Keloide (19), Vitiligo und anderen dermatologischen Erkrankungen verwendet (19, 20, 21).

DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS-FRAGEBOGEN*

Zentrum-Nr.: |_|_|_|

Datum: |_|_|_|

DLQI

Patienten-Nr.: |_|_|_|

T / M / J

Patienten-Initialen: |_|_|_|

Diagnose: _____

Score

--

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

1.	Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt , war wund , hat geschmerzt oder gebrannt ?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
4z.	Wie sehr hat Ihre Hautveränderung die Wahl Ihres Make-Ups beeinflusst, das Sie in der letzten Zeit genutzt haben?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
5.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
6.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
7.	Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?	ja nein	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
	Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen?	ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner, Freunden oder Verwandten verursacht?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
9.	Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>

Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschter Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials – Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie

10.	Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)?	sehr ziemlich ein bißchen überhaupt nicht	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Frage betrifft mich nicht <input type="checkbox"/>
-----	---	--	--	--

Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

Abbildung 1.1: Verwendung des DLQI – Fragebogens innerhalb der IFS-Studie

2. Ziel der Arbeit

Basierend auf den Daten der Injectable Filler Safety-Studie stand die Auswertung der Lebensqualität der Patienten mit unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien im Fokus dieser Dissertation.

Folgende Fragen sollten dabei genauer analysiert und diskutiert werden:

Wie wurde die Lebensqualität bei den Patienten durch eine unerwünschte Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion mit einem Füllmaterial beeinflusst wurde?

Was für Nebenwirkungen traten im Allgemeinen auf?

Welche Unverträglichkeitsreaktionen entstanden infolge der Anwendung resorbierbarer vs. nichtresorbierbarer Filler?

Gab es signifikante Unterschiede bei der Einschränkung der Lebensqualität in Abhängigkeit des verwendeten Füllmaterials und der Art der Reaktion?

Ist der DLQI-Fragebogen ein adäquates Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität in der IFS-Studie?

3. Material und Methoden

Im folgenden Kapitel werden Design, Aufbau der IFS-Studie, dessen Datenerfassung und Dokumentation sowie die Auswertungsmöglichkeiten beschrieben. Zudem erfolgt eine Erläuterung des DLQI-Fragebogens, welcher neu in die IFS-Studie integriert worden ist.

3.1 IFS-Studiendesign

Die Injectable Filler Safety-Studie war ein etabliertes Fallregister, in dem seit dem Jahr 2003 Patienten mit unerwünschten Wirkungen auf injizierbare Füllmaterialien im deutschsprachigen Raum erfasst wurden. Das Register wurde von der dEBM betreut. Das Register war partiell populationsbezogen, da versucht wurde, alle Patienten aus dem Berliner Raum zu erfassen. Hierzu wurden Ärzte, die mit den injizierbaren Füllmaterialien arbeiteten oder Patienten betreuten, die davon betroffen waren, einmal im Jahr kontaktiert und gebeten ihre Nebenwirkungsfälle zu melden. Im nicht populationsbezogenen Teil wurden auch Patienten außerhalb von Berlin lebend in die Studie eingeschlossen.

Die IFS-Studie bestand aus insgesamt vier Phasen. Der Beginn der Patientendokumentation erfolgte am 01.04.2003 für insgesamt 12 Monate. Die Phase 2 schloss sich vom 01.05.2007 bis zum 30.09.2007 an. Phase 3 begann am 01.11.2007, endete am 30.09.2009 und wurde von der Phase 4 am 01.10.2009 abgelöst (vgl.3.3.1).

Erfasst wurden in diesen Phasen unerwünschte Wirkungen bei Patienten auf injizierbare Füllmaterialien zwischen den Jahren 1992 und 2012, welches einem Zeitraum von insgesamt 20 Jahren entspricht. Somit wurde in der Studie ein großer Teil der eingeschlossenen Patienten retrospektiv erfasst. Der kleinere Anteil (nach dem Studienphasenbeginn 4) prospektiv, d.h. die Befragung der Patienten erfolgte im Akutstadium der unerwünschten Reaktion. Die Studienpopulation bestand aus allen Patienten aus dem europäischen Raum, die innerhalb der Phasen 1 bis 4 erfasst wurden.

In der vorliegenden Dissertation wurden für die Auswertung alle patientenbezogenen Daten (entspricht 238 Patienten) der Phasen 1 bis 4 zusammengefasst. Relevant sind jedoch insgesamt 104 Patienten, bei denen eine Erfassung der Lebensqualität mit dem DLQI erfolgte.

3.2 IFS-Studienaufbau

3.2.1 IFS - Falldefinition

Als Fall definierte sich ein Patient mit einer oder mehreren unerwünschten Reaktionen, die in einem zeitlichen Zusammenhang zu der Behandlung mit einem Füllmaterial standen. Die

Applikation des verwendeten Füllmaterials musste dabei dem Auftreten der unerwünschten Reaktion zeitlich vorausgehen.

3.2.2 Einschlusskriterien

Notwendig für die Erfassung von Patienten in die IFS-Studie war die unterschriebene Einverständniserklärung.

Nach erfolgter Einwilligung wurden nur Patienten registriert, die eine Behandlung mit einem Füllmaterial erhielten, worauf sich in dem behandelten Areal dann eine bzw. mehrere unerwünschte Reaktionen gebildet hatten. Dazu gehörten:

- Hyperpigmentierungen und Farbveränderungen der Haut, die insgesamt länger als zwei Wochen andauerten
- Persistierende Schwellungen bzw. Erytheme
- Entzündliche Verhärtungen (Knotenbildung)
- Verhärtungen, die nicht entzündlich waren und über vier Wochen persistierten
- Ulzerationen
- Abszesse
- Lokale Nekrosen

Weiterhin von Bedeutung war, dass diese eben benannten Unverträglichkeitsreaktionen mindestens zwei Wochen anhielten.

3.2.3 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die unerwünschten Wirkungen auf eine Zeit von maximal zwei Wochen nach der Injektion begrenzt waren.

Patienten mit einem nicht entzündlichen Depot nach Injektion ohne Begleitreaktion, die eindeutig einem Behandlungsfehler zugerechnet werden konnten, wurden ebenso nicht mit eingeschlossen. Weiterhin ausgeschlossen wurden Nebenwirkungen auf andere Behandlungen der ästhetischen Medizin, wie z.B. Botulinumtoxin, Laserbehandlungen, chemische Peelings oder Facelifting.

3.2.4 Kriterien zur Definition des verursachenden Füllmaterials

Welches Füllmaterial bei der Injektion die verursachende unerwünschte Reaktion ausgelöst hatte, wurde im Rahmen der IFS-Studie nach bestimmten Kriterien definiert. Dies ist vor allem wichtig bei Patienten, die im selben Areal mit unterschiedlichen Füllmaterialien behandelt wurden. Patienten, wo sich ursächlich Filler nicht klar eruieren ließen, wurden als

Kombinationspatienten definiert und separat ausgewertet. Bei verschiedenen Füllern in einem Areal wurden, um den wahrscheinlichen Auslöser herauszufinden, die Bestandteile des Fillers berücksichtigt. Wenn es sich um einen abbaubaren Filler handelte und der Zeitraum der Injektion länger als zwei Jahre zurücklag, wurde in dem Fall der zweite Filler als möglicher Verursacher definiert.

Ebenso wenig galten Patienten, die in verschiedenen Arealen mit jeweils unterschiedlichen Füllern behandelt worden sind, als Kombinationspatienten. Dort wurde nur der Filler beachtet, in dessen Areal die Nebenwirkung auftrat. Das galt auch für Patienten, die in zwei Arealen auf jeweils unterschiedliche Filler Reaktionen zeigten. Diese wurden dann als zwei getrennte Fälle behandelt.

3.2.5 Definition von Lokalisationsarealen

Innerhalb der IFS-Studie wurde das Gesicht in verschiedene Areale eingeteilt. Dabei ist ein Areal als ein spezifischer Bereich definiert, das mit einem oder mehreren Füllmaterialien behandelt worden ist. Somit wurde wie folgt unterschieden:

als ein gesamtes Areal die Stirn, Glabella, Ober- und Unterlippe sowie das Kinn; Krähenfüße, Wangen, Nasolabialfalten und die Mundwinkel wiederum in ein rechtes und linkes Areal.

3.3 Zeitlicher Ablauf der Injectable Filler Safety-Studie: Phase 4

Nach Beginn der IFS-Studienphase 4 am 01.10.2009 stand primär das Recherchieren von Hintergrundinformationen zu den injizierbaren Füllmaterialien und deren Herstellern im Fokus. Parallel dazu erfolgte bis Januar 2012 die Erfassung und Dokumentation rückmeldender Fälle von Ärzten und direkte Aufnahme von betroffenen Patienten. Die vorerst letzte Patientenbefragung fand am 26.01.2012 statt.

Im Rahmen der Studienphase 4 wurde der bisherige standardisierte Fragebogen zur Erfassung der unerwünschten Wirkungen beibehalten. Lediglich eine Aktualisierung fand zu diesem Zeitpunkt statt. Ebenso erfolgte eine komplette Überarbeitung des IFS-Webportals.

3.3.1 Genehmigung durch die Ethikkommission

Eine Fortführung der IFS-Studie Phase 4 wurde am 01.07.2010 für zwei weitere Jahre von der Ethik-Kommission bewilligt.

3.4 Datenerfassung

Fallmeldungen von den niedergelassenen Ärzten wurden entweder über das Webportal der IFS-Studie (www.derma-filler.de) oder anhand des ausgefüllten Meldefaxes erfasst. Eine Meldung, die direkt durch den Patienten erfolgte, geschah entweder über das IFS-Webportal, telefonisch oder via Email an das Studienteam.

Wenn eine Fallmeldung über den Arzt eintraf, wurden die Patienten vorab schon einmal über die IFS-Studie informiert und gaben ein mündliches Einverständnis dem behandelnden Arzt ab, so dass dann ein Studienmitarbeiter zu dem Patienten Kontakt aufnehmen konnte. Im weiteren Verlauf wurde das Vorgehen mit dem Patienten genau besprochen, ebenso geklärt, ob der Fall den Einschlusskriterien genügt und in welcher Form das Gespräch stattfinden sollte.

Wenn die Einverständniserklärung des Patienten fehlte oder ein persönliches Interview nicht möglich war, dann erfolgte die Erfassung von unerwünschten Reaktionen auf ein Füllmaterial dann in einem telefonischen Gespräch zwischen dem meldenden Arzt und einem Mitarbeiter des IFS-Studienteams oder anhand der Aktenlage des behandelten Arztes anonymisiert.

Im besten Fall wurde der Patient in der Klinik im persönlichen Gespräch bzw. von einem IFS-Studienmitarbeiter telefonisch befragt, wobei der Patient im Vorfeld eine Einverständniserklärung und eine Patientenaufklärung per Post erhalten hat. Voraussetzung für eine patientenbezogene Erfassung war immer die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten.

Für die Objektivierung, Qualitätssicherung und die Dokumentation von unerwünschten Reaktionen wurden Fotos der Unverträglichkeitsreaktionen erstellt, wenn möglich gleich bei einem persönlichen Gespräch im Studienzentrum. Dafür musste jeder Patient eine separate Einverständniserklärung unterschreiben. Wenn die Fallerfassung nur telefonisch stattfand, gab es die Möglichkeit, den Patienten entweder zu einem späteren Zeitpunkt zu fotografieren oder Fremdfotos von ihm zu erhalten.

Zusätzlich wurden, sofern vorhanden, histologische Befunde, Laboruntersuchungen oder Nebenbefunde eingescannt und digital archiviert.

Für jeden vollständig erfassten Fall erhielt der meldende Arzt eine Aufwandsentschädigung.

3.4.1 Kontaktierung der meldenden Kollegen

Mit Hilfe der Berliner Ärztekammer wurde eine Adressliste von Kollegen erstellt, die Behandlungen mit Füllmaterialien durchführen oder aber Patienten mit den oben beschriebenen unerwünschten Wirkungen betreuen. Diese Kollegen wurden angeschrieben

und gebeten, neue oder bisher nicht gemeldete Patienten mit einem Antwortfax zu melden. Die Faxe wurden archiviert.

3.4.2 Erfassungsbögen und Fotodokumentationsblatt

Alle Patientendaten wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (CRF – Case Report Form) erfasst. Der Fragebogen wurde nach dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Literatur zum Thema Füllmaterialien in der Phase 1 entworfen. Zu Beginn der Studienphase 4 fand eine überarbeitete Auflage des Fragebogens statt, die beinhaltete:

- Fallnummer und Patienteninitialen
- Interviewdatum und Interviewerinitialen
- Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht des Patienten
- Art der Fallaufnahme sowie dessen Melder
- Status der Fotodokumentation
- Abfrage möglicher Risikofaktoren zur Entwicklung von Unverträglichkeitsreaktionen.

Dazu gehören: Erkrankungen (z.B. allergisch, autoimmun, chronisch oder sonstig bedingte Erkrankungen sowie Krebserkrankungen), Therapien (z.B. immunsuppressive, blutverdünnende, anti-allergische, sonstige medikamentöse Therapien, Vitamine/Mineralstoffe und Impfungen), Schwangerschaft/Rauchen. Des Weiteren:

- andere ästhetische Verfahren, z.B. Laser, Peeling, chirurgische Verfahren, Botulinumtoxin bzw.
- Dokumentation der durchgeführten Behandlungen. Dies wiederum nach:

Anzahl aller Behandlungen, Einrichtung der Behandlung (Klinik, Praxis, Institut), Fachrichtung des Behandlers, Lokalisation (Stirn, Glabella, Krähenfüße links/rechts, Wange links/rechts, Nasolabialfalte links/rechts, Oberlippe, Unterlippe, Mundwinkel links/rechts, Kinn, andere Lokalisationen links/rechts/ mitte), Behandlungsdatum und verwendetes Füllmaterial. Schließlich gehören noch dazu:

- die Dokumentation der aufgetretenen Unverträglichkeitsreaktionen:

Lokalisation (betroffenes Gesichtsareal); Qualität der unerwünschten Wirkung (Schmerz, Schwellung, Rötung/Entzündung, Knoten/Verhärtung, Verfärbung, Juckreiz, Abszess, andere unerwünschte Wirkungen); Objektivierung der Intensität der unerwünschten Wirkung (1=leicht, 2=mittel, 3=schwer); Zeitpunkt des ersten Auftretens der unerwünschten Wirkung; Zeitpunkt der Abheilung (Ende) der unerwünschten Wirkung oder anhaltender Status; Outcome am Tag des Interviews (1=abgeheilt, 2=abgeheilt mit Restzustand, 3=gebessert,

4=gleich bleibend, 5=verschlimmert); bisherige Therapien (1=Steroide, 2=Steroid+5-Floururacil, 3= Allopurinol, 4=sonstige Therapie).

- Name, Datum und Unterschrift des Interviewers

Die Fotodokumentation aller Phasen diene zur weiteren Qualitätssicherung sowie der Objektivierung der unerwünschten Wirkung. Im dafür vorgesehenen Formular wurden schriftlich festgehalten: die Einverständniserklärung des Patienten sowie die Einwilligung zum Anfertigen von Fotos durch den jeweiligen Fotografen des IFS-Studienzentrums.

3.4.3 DLQI-Fragebogen

Zur besseren Beurteilung der Lebensqualität (neben den sonst üblich klinisch verwendeten Parametern) entwickelte sich in den 90er Jahren der standardisierte Dermatology Life Quality Index (DLQI), (8). Damals kaum Beachtung gefunden, im deutschsprachigen Raum (6), ist er heute ein etablierter Fragebogen zur Beurteilung von u.a. chronischen Dermatosen.

Der DLQI wurde im Jahr 2008 in die IFS-Studie eingeführt, um eine mögliche Beeinträchtigung der Lebensqualität nach Injektion eines Füllmaterials mit unerwünschter Unverträglichkeitsreaktion zum Zeitpunkt der Patientenerfragung zu erheben. Insgesamt bestand der Test aus zehn Fragen, die vor allem Einflüsse der Hauterkrankung auf verschiedene Ereignisse des alltäglichen Lebens, wie z.B. der Arbeit oder des Sports erfassten. Zudem wurde das Selbstbewusstsein und eine eventuelle Beeinträchtigung zwischenmenschlicher Beziehungen erfasst.

Zur Beantwortung der zehn Fragen standen dem Patienten vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung (0= überhaupt nicht, 0= Frage betrifft mich nicht, 1= ein bisschen, 2= ziemlich, 3= sehr). Reflektierend, bis zu sieben Tagen vor der Erfassung, sollten die Patienten die Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität angeben. Durch Summierung der einzelnen Punktwerte ergab sich beim DLQI ein Gesamtscore von 0-30 Punktwerten. Ein Wert von 30 entspricht demzufolge einer maximal eingeschränkten Lebensqualität (Tabelle 3.1).

DLQI Punktwert	Beeinträchtigung der Lebensqualität
0-1	Keine
2-5	Schwach
6-10	Mittelmäßig
11-20	Sehr groß
21-30	Extrem groß

Tabelle 3.1: Beurteilung der Lebensqualität mittels DLQI-Punktwert (nach Finlay (12))

3.5 Webportal

Das Webportal der IFS-Studie – www.derma-filler.de - dient als eine Informationszentrale für betroffene Patienten, meldende Ärzte oder Interessierte.

Darin enthalten sind zahlreiche Informationen über den Verlauf der Studie, der ästhetischen Dermatologie, Füllmaterialien im Allgemeinen, Veröffentlichungen bzw. Publikationen der vergangenen Jahre und die Vorstellung des Studienteams.

Um eine Kontaktaufnahme mit der IFS-Studie herzustellen, sind für den behandelnden bzw. meldenden Arzt oder Patienten folgende Möglichkeiten gegeben: direkte Fallmeldung per Email oder ein Online-Formular. Das Webportal wurde im Januar 2011 komplett überarbeitet.

3.6 Rückmeldung von IFS-Fällen an das BfArM

Nach vollständiger Erfassung eines Falls und dessen interner Beurteilung erfolgte in der Studienphase 4, wie in den vorangegangenen Phasen auch, die regelmäßige Weitermeldung der anonymisierten Daten an das BfArM. Dafür wurde das bestehende Formblatt für die „Meldung von Vorkommnissen durch sonstige Inverkehrbringer sowie Betreiber und Anwender nach §3 Abs.2 und 4 der Medizinprodukte-Sicherheitsplanung“ verwendet.

3.7 Literaturrecherche

Für eine systematische Literaturrecherche kam die Software Ovid zum Einsatz, wodurch ein Zugriff auf die Medline-, Embase- und Pubmed-Datenbank möglich war.

Es wurde für die Dissertation mit relevanten Stichwörtern nach Veröffentlichungen gesucht, die in der Tabelle 3.2 aufgelistet sind. Anschließend erfolgte eine Verknüpfung der Kategorien mit „AND“. Die Suche ergab eine Trefferzahl von 4 Veröffentlichungen (Stand: 09.04.2014).

#	Searches	Results
1	DLQI.ab,ti.	461
2	Dermatology Life Quality Index.ab,ti.	622
3	1 or 2	682
4	"derma* filler*".ab,ti.	315
5	"injectable* filler*".ab,ti.	132
6	"aesthetic* filler*".ab,ti.	2
7	"esthetic* filler*".ab,ti.	1
8	exp Esthetics/	9441
9	„esthetic“ .ab,ti.	10304
10	„aesthetic“ .ab,ti.	16650
11	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	32827
12	3 and 11	4

Tabelle 3.2: Systematische Literaturrecherche mit Ovid am 09.04.2014

3.8 Statistische Analyse

3.8.1 Verwendete Software

Für die statistische Auswertung der Daten wurde die Software SPSS[®] statistics Version 17.0 für Windows verwendet. Eine weitere Dateneingabe erfolgte dann in die Microsoft Access Datenbank der IFS-Studie. Zudem wurde für den Abgleich der Erst- und Zweiteingabe das SAS-Skript benutzt.

3.8.2 Deskriptive Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgt primär deskriptiv. Für die Beschreibung der Ergebnisse dienen vor allem relative und absolute Häufigkeiten, Lokalisations- und Dispersionsmaße (Median, Mittelwert, Standardabweichung).

3.9 Qualitätssicherungsmaßnahmen

Um die Qualität der IFS-Studie zu gewährleisten, wurden bereits in der Phase 1 Maßnahmen etabliert, die in allen weiteren Studienphasen beibehalten wurden. Dazu gehören:

regelmäßige IFS-Teambesprechungen, vollständige Dokumentation des Interviews, die Besprechung jedes einzelnen erfassten Patienten innerhalb des Teams und eine Zuordnung der Reaktion zu einem oder mehreren Präparaten.

Zur Qualitätssicherung erfolgte die Erst- und Zweiteingabe in die MS Access-Datenbank. Die dafür notwendige Zugangsberechtigung zur Datenbank war nur mit einem persönlichen Login möglich.

Die doppelte Sicherung der Dokumentationen (Fotos der Patienten, histologische Befunde, Laborwerte etc.) erfolgten zum Einen in digitaler Form und zum Anderen als separater Aktenordnerschrank, der für alle Studienkollegen jederzeit zugänglich war, komplementierte die Qualitätssicherungsmaßnahmen.

3.9.1 Datenschutz

Alle Patientendaten, die durch den Interviewer erhoben wurden, sind handschriftlich und anonym im CRF dokumentiert.

Die ausgefüllten Fragebögen (einschließlich des Deckblattes, der Fotodokumentation und der Einwilligungserklärung des Patienten) sind in einem eingeschlossenen Aktenordnerschrank als Source Data aufbewahrt, und die Daten in einer Access-Datenbank sicher und zugangsbeschränkt eingefügt.

Jede Source Data wurde einer Fallaufnahmenummer (ID) zugeordnet und die Speicherung der digitalen Patientenfotos geschah ebenfalls anonymisiert. In die Datenbank sind nur die Initialen der Patienten und die Fallnummern eingegeben, welche auch die einzige Möglichkeit darstellten, was die Verknüpfung der externen Source Data und den Excel-Tabellen anbelangt. Deshalb wurde auch jede Datenbankeingabe doppelt und von zwei unabhängigen Personen eingetragen.

4. Ergebnisse

In diesem Abschnitt werden deskriptive Auswertungsergebnisse dargestellt. Dabei wird eine besondere Aufmerksamkeit auf den DLQI-Fragebogen gerichtet. Ebenso werden verschiedene Bereiche und Einschränkungen der Lebensqualität der IFS-Studienteilnehmer dargestellt, welche nach Injektion eines Füllmaterials mit unerwünschter Reaktion entstanden sind.

4.1 Patientenanalyse

Innerhalb des Berliner Fallregisters der IFS-Studie wurden 238 Patienten der Phasen 1-4 berücksichtigt. Von dieser Teilnehmeranzahl wurden 104 Patienten eingeschlossen, da hier ein DLQI-Fragebogen vorlag. Diese 104 unterschieden sich in einigen Merkmalen von den restlichen Patienten (Tabelle 4.1).

	Patienten mit DLQI (n=104)	Patienten ohne DLQI (n=134)
Alter	49,20 (± 9,80SD)	49,8 (± 11,1SD)
Geschlecht		
• weiblich	88,5%	97,0%
• männlich	11,5%	3,0%
Erfassungsmodus		
• Telefonisch	68,3%	35,1%
• Aktenlage	1,0%	12,2%
• Melder	2,9%	7,6%
• Persönlich im IFS-Studienzentrum	27,9%	45,0%
Material: resorbierbar	50,0%	38,8%
Material: nichtresorbierbar	40,4%	50,0%
Material: Kombination	9,6%	11,2%

Tabelle 4.1: Datenerfassung

4.1.1 Alter und Geschlecht bei den Patienten mit einem DLQI

Unter den 104 Patienten befanden sich insgesamt 92 Patientinnen (88,5%) und 12 Patienten (11,5%).

Das durchschnittliche Alter der eingeschlossenen Studienteilnehmer betrug 49,20 (\pm 9,80 SD) Jahre. Der jüngste Patient war 28 Jahre alt, der Älteste 72 Jahre. Fast 40% der Patienten befanden sich in der Altersklasse zwischen 50 und 59 Jahre (Abbildung 4.1).

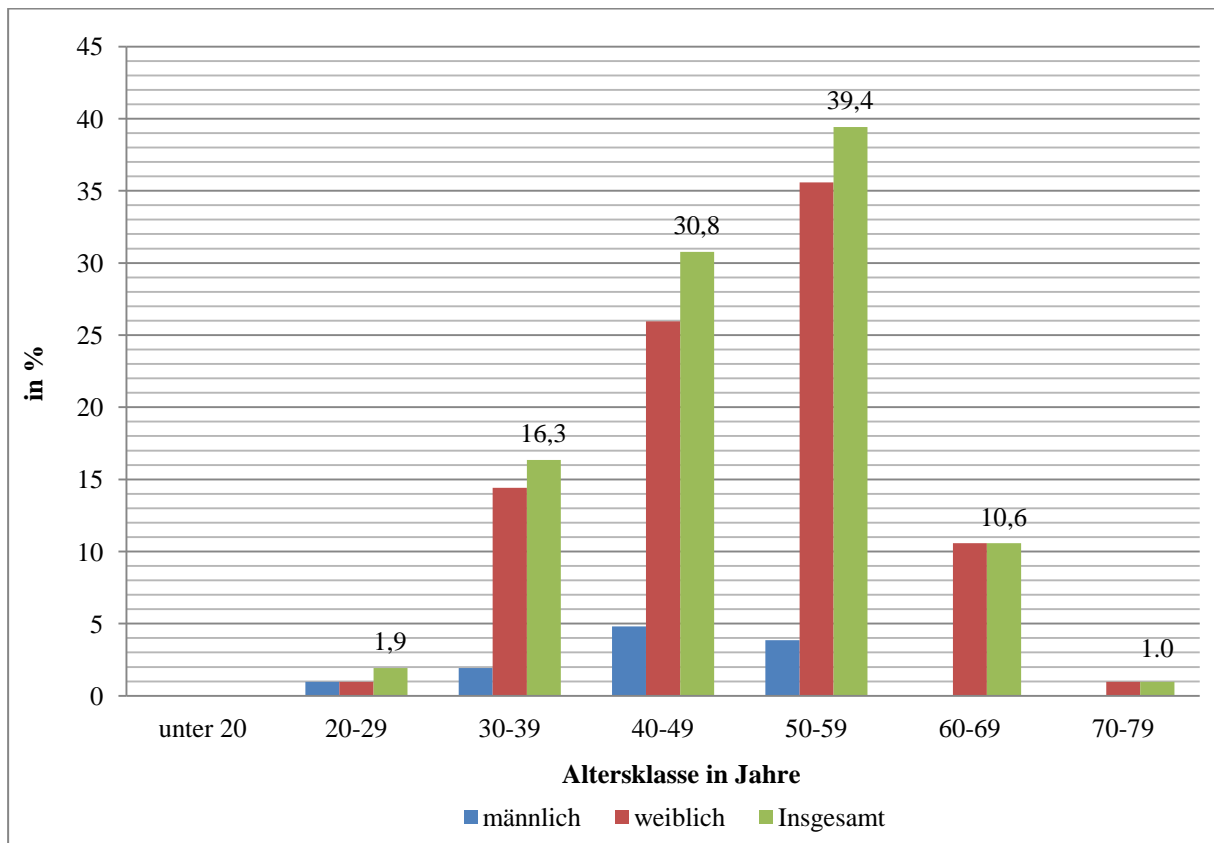


Abbildung 4.1: Anzahl der Patienten in Prozent innerhalb der sieben Altersklassen (= AK)

[AK 1 (< 20Jahre): n= 0, AK 2 (20-29Jahre): n=2, AK 3 (30-39Jahre): n= 17, AK 4 (40-49Jahre): n=32, AK 5 (50-59Jahre): n=41, AK 6 (60-69Jahre): n=11, AK 7 (70-79): n=1]

4.1.2 Erfassungsmodus

Am häufigsten erfolgte die Aufnahme in die Studie und somit der Erfassungsmodus telefonisch, und zwar durch einen IFS-Mitarbeiter (68,3%); persönlich im IFS-Studienzentrum lag sie bei 27,9% und ein kleinerer, prozentualer Anteil (3,9%) kam durch einen Melder zustande bzw. anhand der Aktenlage.

4.1.3 Anzahl der Behandlungen

Bei den Studienteilnehmern wurden insgesamt 260 Behandlungen mit einem Filler durchgeführt. Dabei bekamen 36 von 104 Patienten (34,6%) nur eine Behandlung, bevor es im entsprechenden Areal zu einer Reaktion kam. 27 Patienten (25,9%) erhielten zwei, 17 Patienten (16,4) drei und 16 Patienten (15,4%) jeweils vier Behandlungen.

Ein kleinerer Anteil von 7,7% (n= 8) unterzog sich fünf oder mehr Behandlungen und steht bei der deskriptiven Auswertung im Hintergrund (Abbildung 4.2).

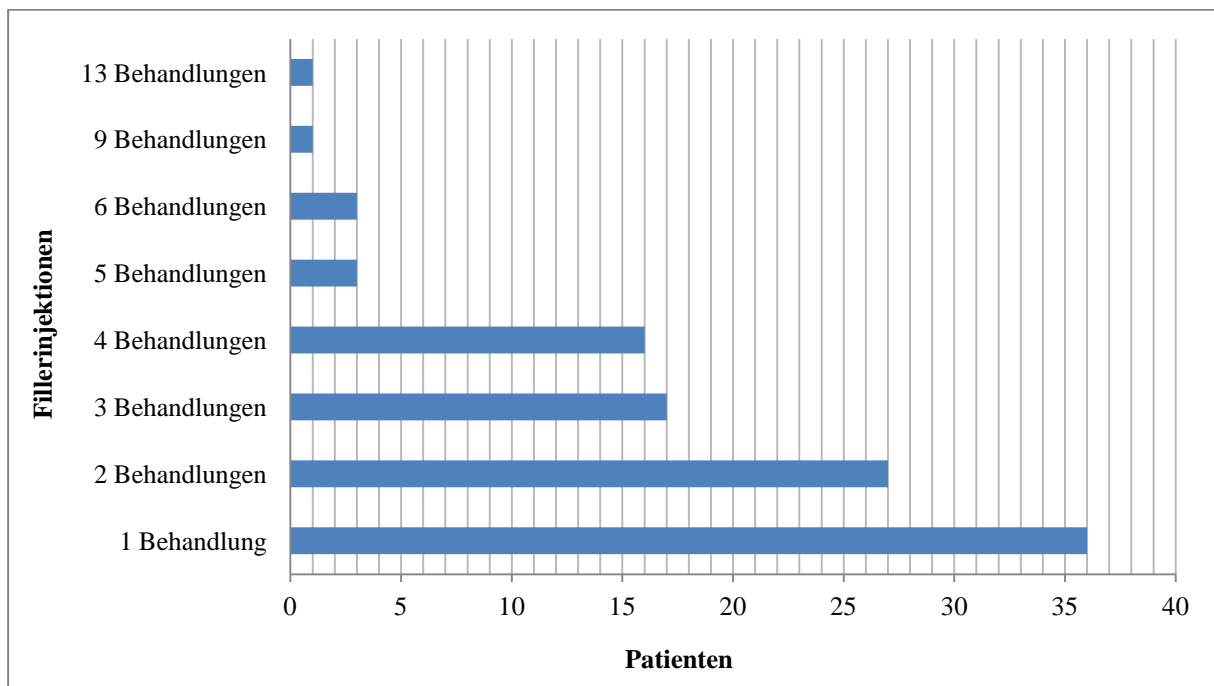


Abbildung 4.2: Anzahl der Behandlungen mit einem Füllmaterial pro Patient

4.2 Verwendete Füllmaterialien

4.2.1 Einteilung

Bei den 104 eingeschlossenen Studienteilnehmern mit unerwünschten Wirkungen nach Injektion eines Füllmaterials wurden insgesamt 28 verschiedene Materialien angewandt. 42 Patienten (40,4%) wurden mit einem nichtresorbierbaren Filler behandelt, 52 (50,0%) mit einem resorbierbaren und insgesamt 10 unserer Studienteilnehmer (9,6%) erhielten verschiedene Filler und wurden somit unter dem Begriff Kombinationspatienten betrachtet (Abbildung 4.3).

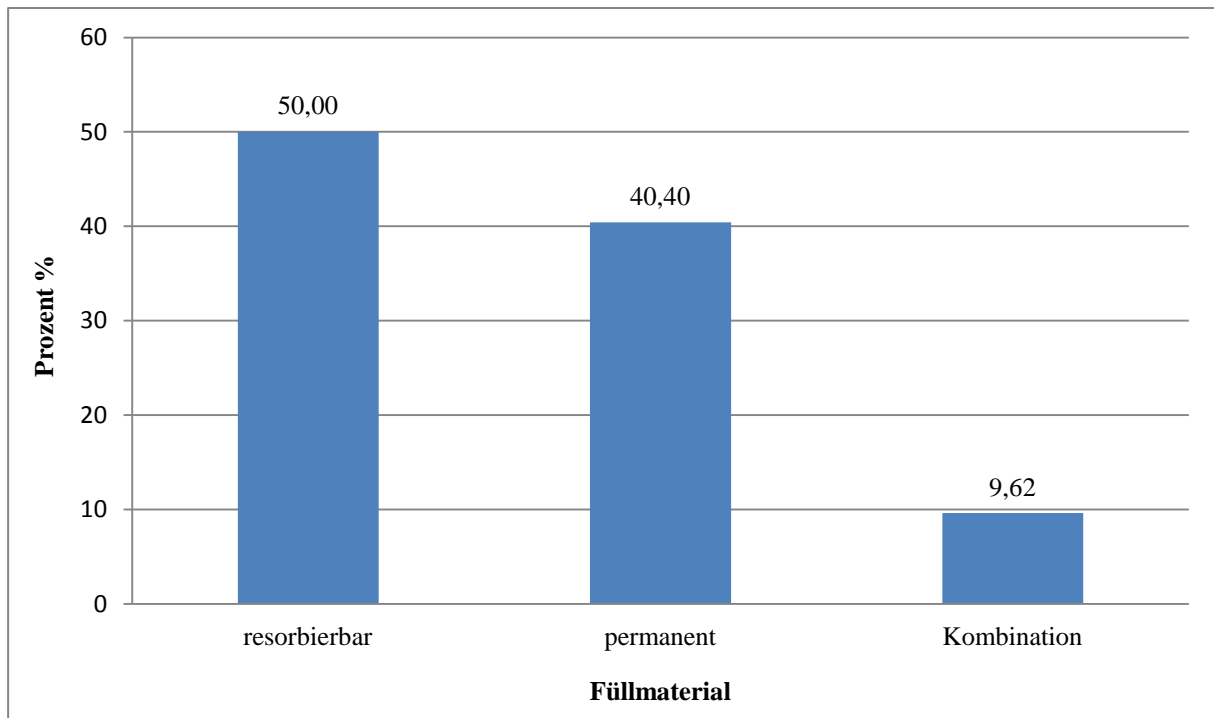


Abbildung 4.3: Verwendete Füllmaterialien geordnet nach Kategorien

Eine unerwünschte Wirkung nach Injektion mit einem resorbierbaren Füllmaterial erhielten 52 Patienten mit folgenden Präparaten: *Hyaluronsäure* (Restylane n=12, Juvederm n=3, Hyacorp n=3, Belotero n=2, Alayna n=1, Alayna light high n=1, Dermalive n=1, Hylaform n=1, Hyaluronsäure nicht spezifiziert n=1, Jolidermis n=1, Matridur n=1, Reviderm n=1, Teosyal n=1, Teosyal Kiss n=1, Varioderm n=1), *Alginat* (Novabel n=3), *Kollagen* (Evolence n=2, Rinderkollagen n=1) und mit *Polymilchsäure* (NewFill/Sculptra n=15).

Unter den nichtresorbierbaren Materialien kamen insgesamt sieben verschiedene Stoffgruppen zum Einsatz: 17 Patienten erhielten eine Anwendung mit *Hydroxyethylmethacrylat* (Dermalive), acht mit *Polyacrylamid* (Aquamid), vier mit *Polyalkylamid* (Bio-Alcamid), vier mit *Polyacrylamid*, vier mit *Polymethylmethacrylat* (Artecoll), vier mit *Silikon* und je ein Patient mit einem *Biopolymer*.

Insgesamt zehn von 104 Patienten wurden aufgrund der Kriterien zur Festlegung des verursachenden Füllmaterials als Kombinationspatienten geführt und werden separat ausgewertet (Abbildung 4.4).

Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschter Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials – Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie

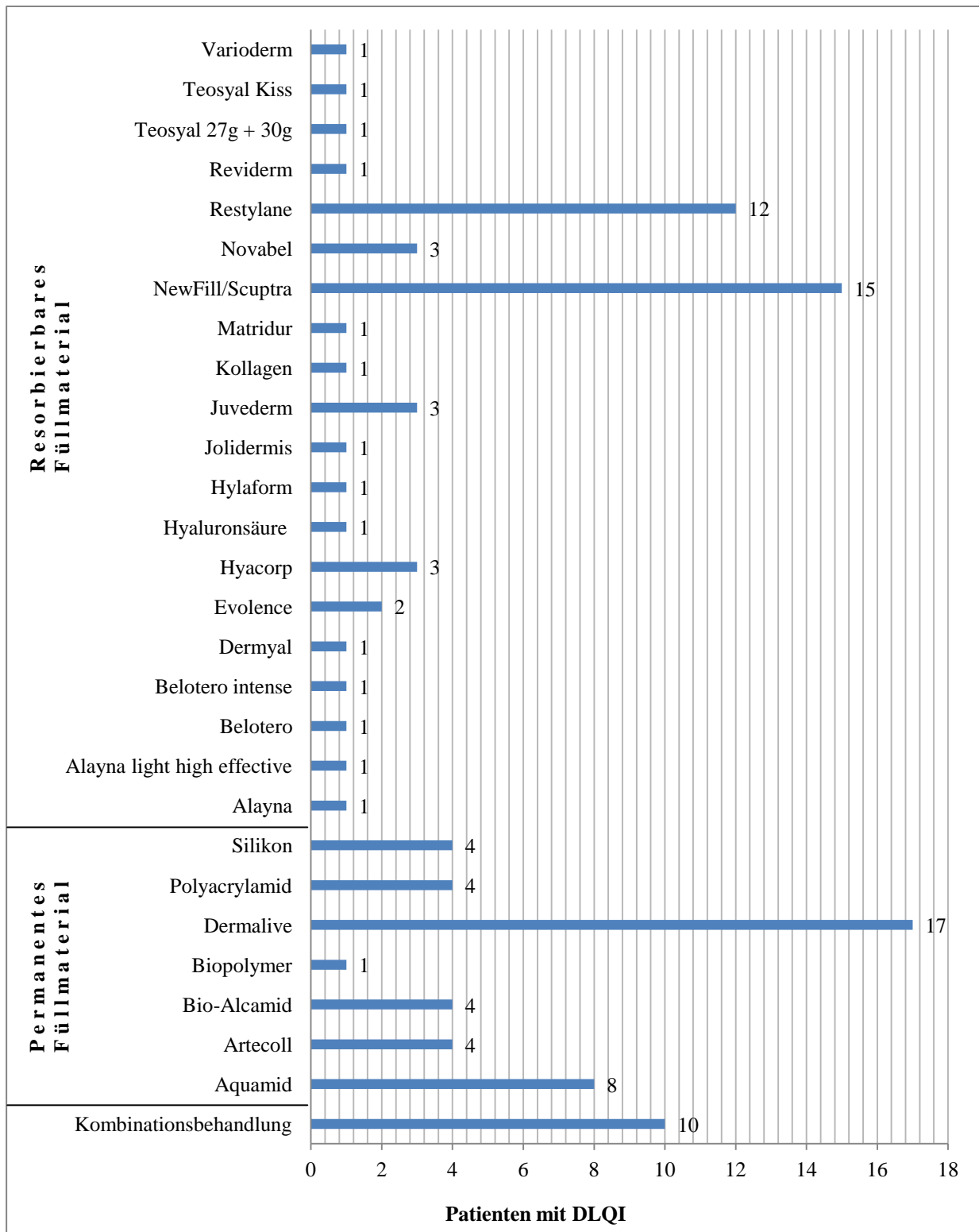


Abbildung 4.4: Übersicht der nebenwirkungsauslösenden Füllmaterialien bei den IFS-Studienteilnehmern mit DLQI-Fragebogen

4.2.2 Unverträglichkeitsreaktionen, Areale und Schweregrade

Bei der Auswertung von unerwünschten Reaktionen stand die Charakterisierung der Reaktion, dessen Areal sowie deren Schweregrad im Vordergrund.

Als unerwünschte Reaktionen wurden entzündliche Abszesse, Knoten/Verhärtungen, Rötung/Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung, Juckreiz und andere Unverträglichkeiten (beispielsweise Gewebsverhärtungen, Hämatome, Narbenbildung, Wärme- und Kälteempfinden) angegeben. Die häufigste Unverträglichkeitsreaktion stellten Knoten/Verhärtungen (29,6%, n=182) dar, gefolgt von Schwellung (19,5%, n=120), Rötung/Entzündung (16%, n=98), Schmerz (12,2%, n=75), Verfärbung (10,7%, n=66), entzündliche Abszesse (5,2%, n=32), Juckreiz (4,7%, n=29) und die Gruppe der anderen Reaktionen (1,95%, n=12).

4.2.2.1 Allgemeine Auswertung nach Arealen

Insgesamt traten 614 Reaktionen in den 29 Arealen auf, wovon 28 Areale davon mit einem Füllmaterial behandelt worden sind (n.b. die Reaktion griff auf anliegende nicht behandelte Areale über).

Die meisten unerwünschten Unverträglichkeitsreaktionen befinden sich im Bereich der Nasolabialfalten (24,4%, n=150), der Oberlippe (16,7%, n=103), Wangen- (12,4%, n=76), Glabella- (7,5%, n=46) und im Mundwinkelbereich (6,4%, n=39), der Unterlippe (6,0%, n=37) sowie die Kinnregion (5,2%, n=32).

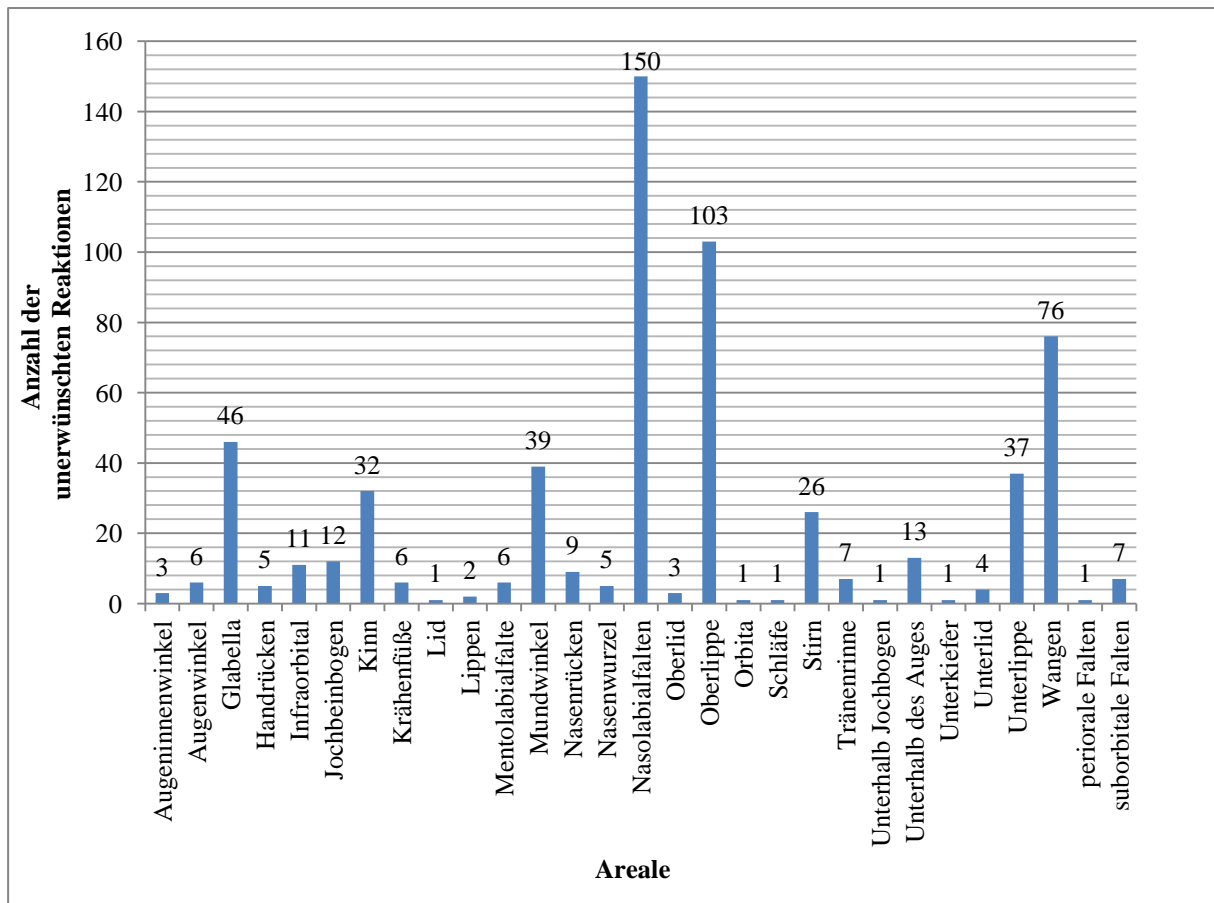


Abbildung 4.5: Häufigkeit unerwünschter Reaktionen pro Areal

4.2.2.2 Arealbezogene Auswertung der UAW in Abhängigkeit vom Füllmaterial

Die Häufigkeiten und Intensitäten von Unverträglichkeitsreaktionen stellen einen wichtigen Parameter zur Beurteilung der Beeinträchtigung der Lebensqualität dar.

Betrachtet man die Nebenwirkungen, die durch eine Behandlung mit einem resorbierbaren Füllmaterial (= FM) entstanden sind, so ergaben sich in 24 verschiedenen Arealen insgesamt 261 Unverträglichkeitsreaktionen. Die meisten davon im Bereich der Nasolabialfalten (=NLF) und im Oberlippenbereich.

Bei der Anwendung mit einem permanenten Füllmaterial ergaben sich insgesamt 277 unerwünschte Reaktionen in 18 verschiedenen Arealen, wobei auch hier die häufigsten im Bereich der NLF, der Oberlippe und im Glabella-, Wangen-, Stirn-, Kinn-, Unterlippen- und Mundwinkelbereich auftraten.

Patienten, die eine Kombinationsbehandlung erhalten haben, entwickelten die häufigsten Reaktionen im Bereich der NLF, der Oberlippe und im Wangenbereich. In sieben verschiedenen Arealen ergaben sich 61 unerwünschte Reaktionen (Tabelle 4.2).

Injektionsareal	Absolute Anzahl von Nebenwirkungen		
	Permanentes FM	Resorbierbares FM	Kombinationsbehandlung
Augenwinkel	6	0	0
Augeninnenwinkel	0	3	0
Glabella	27	17	1
Handrücken	0	5	0
Infraorbital	3	8	0
Jochbeinbogen	3	8	1
Kinn	22	9	1
Krähenfüße	0	6	0
Lid	1	0	0
Lippen	2	0	0
Mentolabialfalte	5	1	0
Mundwinkel	16	18	0
Nasenrücken	9	0	0
Nasenwurzel	5	0	0
Nasolabialfalten	60	72	18
Oberlid	0	3	0
Oberlippe	39	43	18
Orbita	0	1	0
Schläfe	0	1	0
Stirn	24	1	0
Tränenrinne	0	3	0
Unterhalb Jochbogen	0	1	0
Unterhalb des Auges	9	4	0
Unterkiefer	0	1	0
Unterland	0	4	0
Unterland	19	7	11
Wangen	26	38	11
Periorale Falten	0	1	0
Suborbitale Falten	1	6	0
Gesamt	277	261	61

Tabelle 4.2: Absolute Anzahl von Nebenwirkungen getrennt nach 30 Arealen und getrennt nach der Füllmaterialkategorie

4.2.2.3 Auswertung der UAW nach Schweregrad und Füllmaterial

225 Unverträglichkeitsreaktionen sind leicht (37,6%), 217 Unverträglichkeitsreaktionen sind mittelschwer (36,2%) und 157 Unverträglichkeitsreaktionen sind als schwer (26,2%) klassifiziert worden (Tabelle 4.3).

Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen mit einer leichten Intensität waren Knoten und Verhärtungen (48/225), gefolgt von Rötungen/Entzündungen (42/225), Schmerz (41/225) und Verfärbung (34/225). Die häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen mit einer mittleren Intensität stellten Knoten/Verhärtungen (77/217), Schwellungen (37/217) sowie Rötung/Entzündungen (35/217) dar.

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen mit einer schweren Intensität waren Knoten/Verhärtungen (52/157) und Schwellungen (52/157).

		Intensität/Schweregrad			
Art der UAW	Füllmaterial	Leicht	Mittel	Schwer	UAW Gesamt
Abszess/ Bakterielle Infektion	Resorbierbar	2	13	3	18
	Permanent	2	4	2	8
	Kombination	1	2	2	5
Juckreiz	Resorbierbar	8	1	1	10
	Permanent	13	4	2	19
	Kombination	0	0	0	0
Knoten/ Verhärtungen	Resorbierbar	18	36	25	79
	Permanent	19	35	24	78
	Kombination	11	6	3	20
Rötung/ Entzündung	Resorbierbar	19	14	10	43
	Permanent	18	17	7	42
	Kombination	5	4	1	10
Schmerz	Resorbierbar	13	11	5	29
	Permanent	27	8	4	39
	Kombination	1	4	1	6
Schwellung	Resorbierbar	13	15	24	52
	Permanent	13	19	23	55
	Kombination	3	3	5	11
Verfärbung	Resorbierbar	17	3	7	27
	Permanent	14	14	5	33
	Kombination	3	1	1	5
Andere	Resorbierbar	1	2	0	3
	Permanent	2	1	0	3
	Kombination	2	0	2	4
	Gesamt	225	217	157	599

Tabelle 4.3: Übersicht der unerwünschten Reaktionen bezogen auf die betroffenen Areale, getrennt nach Füllmaterial und der absoluten Anzahl angegebener und verschiedener Intensitäten

Die Analyse ergab also, dass unabhängig von der Füllmaterialkategorie und der Intensität entstandene Knoten und Verhärtungen (177/599), Schwellung (118/599) sowie Rötung/Entzündung (95/599) die drei häufigsten unerwünschten Reaktionen sind.

4.3 Lebensqualität der Studienteilnehmer

Bei 104 (43,7%) lag ein auswertbarer DLQI-Fragebogen vor.

26 Teilnehmer (25,0%) empfanden bei der Befragung und Unabhängigkeit vom Füllmaterial keine Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität, hingegen 25 Patienten (24,0%) eine sehr große Beeinträchtigung, 22 Patienten (21,2%) eine schwache Beeinträchtigung, 17 (16,3%) eine mittelmäßige Beeinträchtigung, und fast 14 Patienten (13,4%) weisen eine extrem große Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität auf (Abbildung 4.6).

Ein Fünftel der Studienteilnehmer (20,2%, n=21) zeigten keine Einschränkung hinsichtlich des Hautzustandes und somit ihrer Lebensqualität. Ein Patient (0,96%) gab einen Maximalscore von 30 Punkten an (Abbildung 4.7)

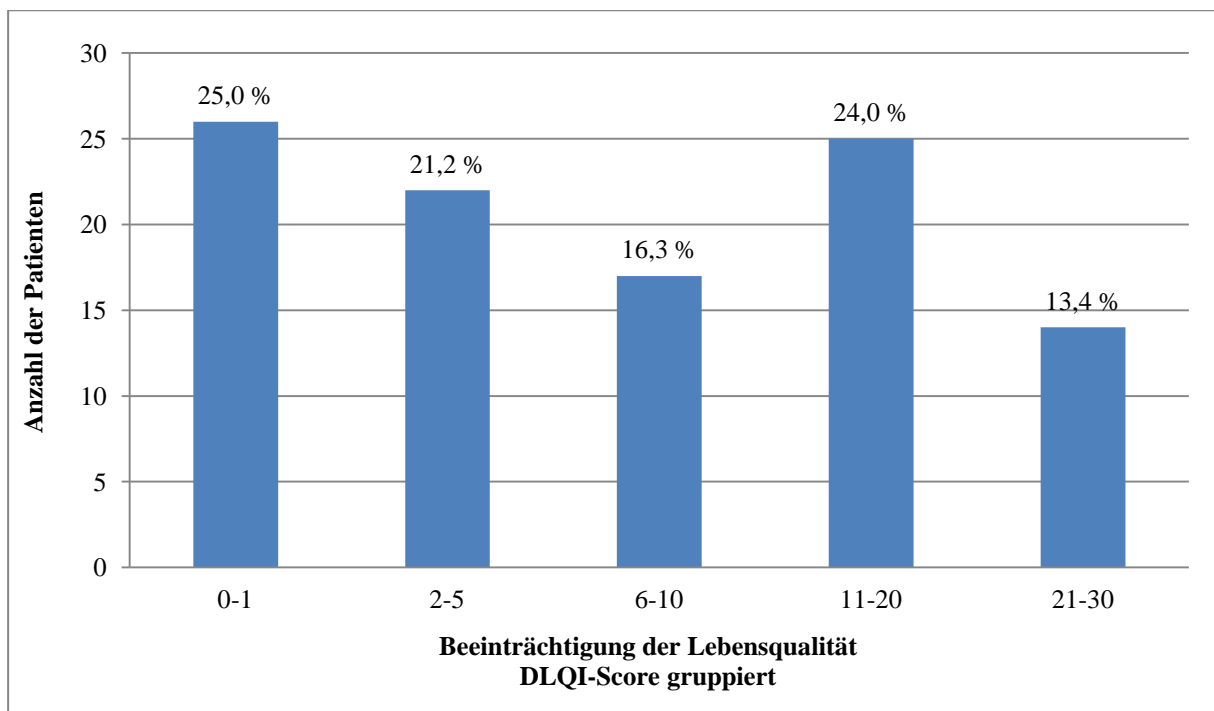


Abbildung 4.6: Bedeutung des DLQI Punktwertes

(0-1 = keine, 2-5 schwache, 6-10 mittelmäßige, 11-20 sehr große, 21-30 extrem große Beeinträchtigung der Lebensqualität)

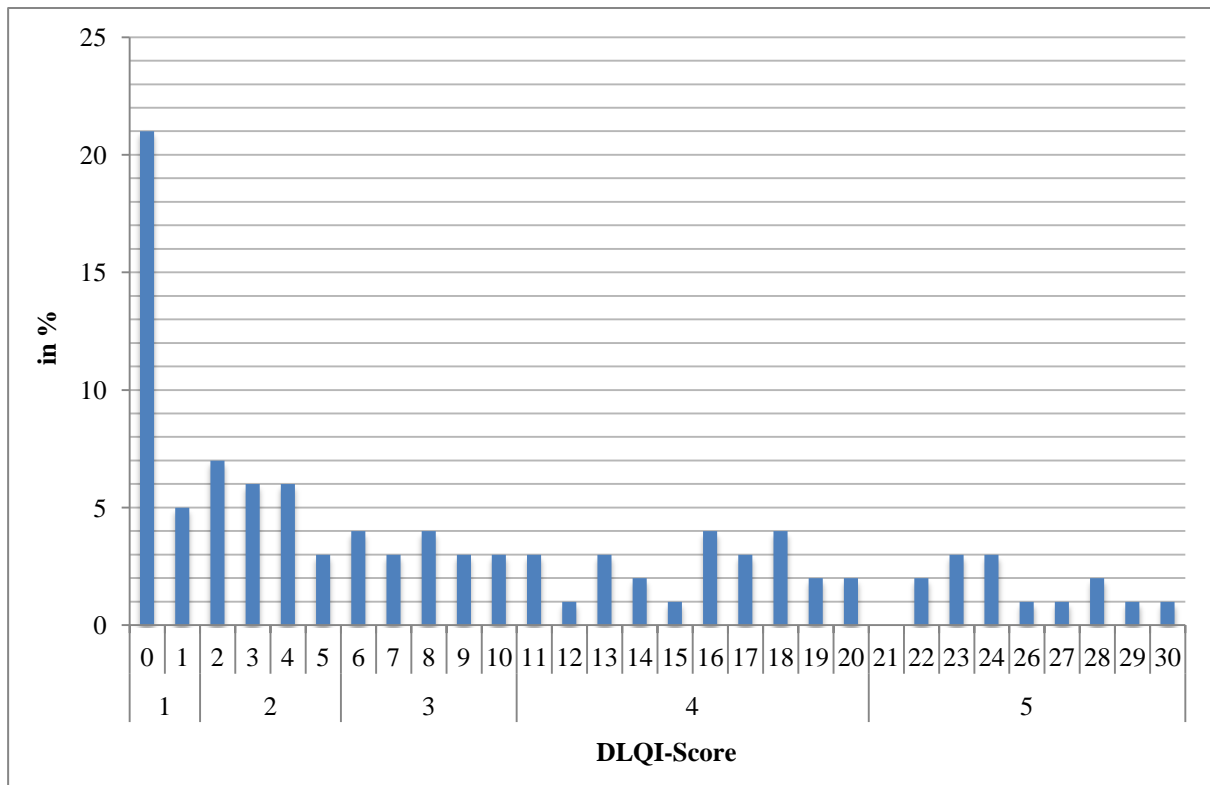


Abbildung 4.7: Häufigkeit der einzelnen DLQI-Scores 0-30 in Prozent

4.3.1 DLQI-Score in Abhängigkeit vom Füllmaterial

Unter Berücksichtigung der drei Füllgruppen ergab sich durchschnittlich eine mittlere Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Patienten mit einem resorbierbaren Filler 8,9 MW ($\pm 8,4$ SD) und bei Patienten mit einem permanenten Filler 10,5 MW ($\pm 9,4$ SD), wobei die Patienten mit einem Kombinationspräparat eher eine schwache Einschränkung aufwiesen (Tabelle 4.4).

Material	Anzahl der Patienten N	DLQI-Score Mittelwert	Standardabweichung	DLQI-Score Minimum	DLQI-Score Maximum
Resorbierbarer Filler	52	8,9 (mittelmäßig)	$\pm 8,4$	0	30
Nichtresorbierbarer Filler (= permanent)	42	10,5 (mittelmäßig)	$\pm 9,4$	0	29
Kombinationsbehandlung	10	4,9 (schwach)	$\pm 6,9$	0	20

Tabelle 4.4: Lebensqualität getrennt nach Füllmaterial (Analysevariable DLQI-Score)

Betrachtet man nun die Füllmaterialien mittels des DLQI-Punktwerts differenzierter, so zeigte sich keine Beeinträchtigung der Lebensqualität nach Injektion eines resorbierbaren Füllmaterials bei 12 von 52 Patienten (23,1%), 11,5% (n=6) hingegen haben eine extrem große Einschränkung erfahren.

Bei den nichtresorbierbaren Fillern empfanden 21,4% (n=9) keine und 19,0% (n=8) eine schwache Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. Jedoch trat bei insgesamt 19 Patienten (45,2%) eine sehr bis extrem große Einschränkung der Lebensqualität.

In der Gruppe der Patienten, die eine Kombinationsbehandlung erhalten haben, fühlten 50,00% (n=5) keine Minderung ihrer Lebensqualität. Je zwei Patienten (20,0%) spürten eine schwache, ein Teilnehmer eine mittelmäßige (10,0%) und 20,0% (n=2) eine sehr große Beeinträchtigung (Tabelle 4.5 und Abbildung 4.8).

		Füllmaterial		
DLQI-Punktwert	DLQI gruppiert	Permanent	Resorbierbar	Kombinationsbehandlung
1	0-1	21,4%	23,1%	50,0%
2	2-5	19,0%	23,1%	20,0%
3	6-10	14,3%	19,2%	10,0%
4	11-20	26,2%	23,1%	20,0%
5	21-30	19,0%	11,5%	0,0%

Tabelle 4.5: Lebensqualität getrennt nach Füllmaterial und Differenzierung des DLQI-Punktwertes

(0-1 = keine, 2-5 schwache, 6-10 mittelmäßige, 11-20 sehr große, 21-30 extrem große Beeinträchtigung der Lebensqualität)

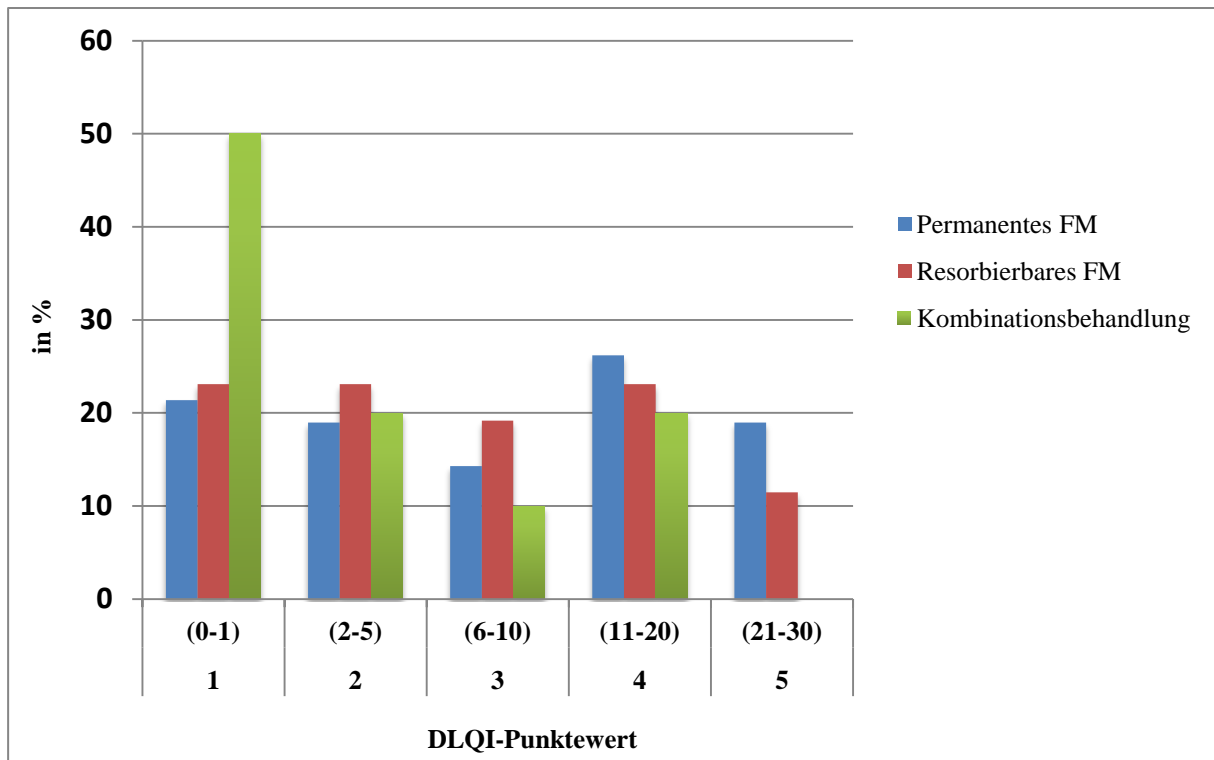


Abbildung 4.8: DLQI-Punktwert in Abhängigkeit der Füllmaterialkategorie

4.3.2 DLQI-Fragebogen

Bei der Einzelauswertung der 10 Fragen nahmen die Patienten die höchste Beeinträchtigung im Bereich ihres Selbstbewusstseins 1,5 MW ($\pm 1,2$ SD) wahr. Nur ein kleinerer Anteil von Patienten (32/104) fühlte sich diesbezüglich nicht beeinträchtigt.

Zudem litten viele der Studienteilnehmer unter ihrer eingeschränkten Freizeitgestaltung 1,2 MW ($\pm 1,3$ SD) und hatten Probleme bei der Auswahl ihres Make-ups.

Weniger belastend und beeinträchtigend empfanden die Patienten die Beziehung zum Partner bzw. zur Partnerin und den Umgang mit Freunden 0,7 MW ($\pm 1,1$ SD). Eine berufliche Einschränkung wurde im Allgemeinen von 94/104 Patienten ebenso verneint (Tabelle 4.6 und Abbildung 4.9).

Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschter Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials – Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie

Frage	Score 0 %	Score 1 %	Score 2 %	Score 3 %	Score 4 %	DLQI-Gesamtscore	
						Mittelwert	Standard- abweichung
1. Symptome	57,7	21,2	11,5	9,6	0	0,7	± 1,0
2. Selbstbewusstsein	30,8	17,3	20,2	31,7	0	1,5	± 1,2
3. Einkaufen	55,7	8,7	15,4	18,3	1,9	0,9	± 1,2
4. Kleidung	75,0	5,8	7,7	6,7	4,8	0,4	± 0,9
4z. Make-up	43,3	15,4	9,6	26,9	4,8	1,2	± 1,3
5. Freizeit	45,2	17,3	8,7	26,9	1,9	1,2	± 1,3
6. Sport	63,5	9,6	7,7	12,5	6,7	0,6	± 1,1
7. Arbeit, Studium	65,3	0	0	21,2	13,5	0,6	± 1,2
7z. Einschränkung Beruf	90,4	7,7	1,9	0	0	0,1	± 0,4
8. Beziehung	63,5	12,5	10,6	12,5	0,9	0,7	± 1,1
9. Sexualität	67,3	5,8	8,6	9,6	8,7	0,5	± 1,0
10. Therapie	61,5	9,6	10,6	11,5	6,8	0,7	± 1,1

Tabelle 4.6: DLQI-Score zur Lebensqualität mit unerwünschter Wirkung nach Injektion eines Füllmaterials

(Score 0= Frage betrifft mich überhaupt nicht, Score 1= ein bisschen, Score2 = ziemlich, Score 3= sehr, Score 4= Frage betrifft mich nicht)

Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschter Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials – Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie

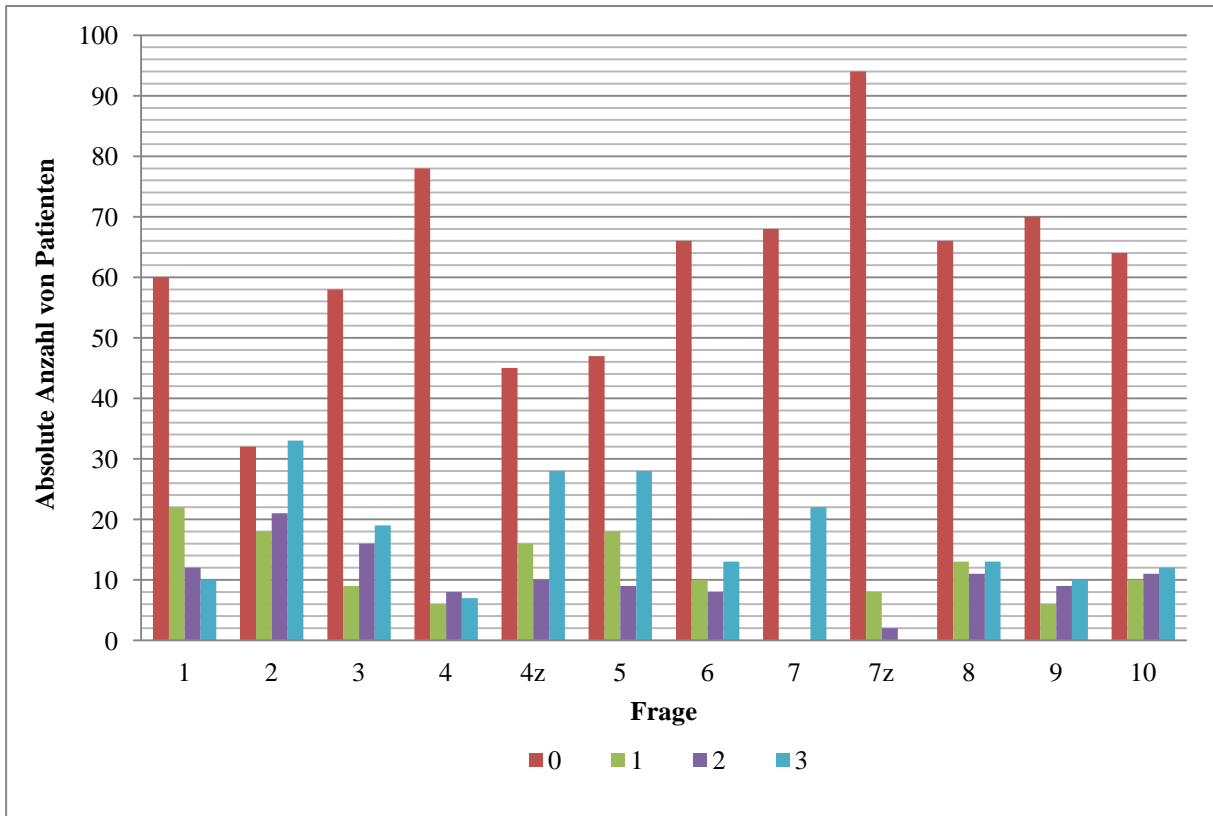


Abbildung 4.9: Differenzierung des DLQI-Scores zur Lebensqualität – Frage 1 bis 10

(Zur Beantwortung der 10 Fragen stehen dem Patienten vier Antwortmöglichkeiten zur Verfügung: 0= Frage betrifft mich überhaupt nicht, 1= ein bisschen, 2 = ziemlich, 3= sehr)

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Dissertation war die Erfassung von unerwünschten Wirkungen auf verschiedene injizierbare Füllmaterialien und die Auswertung der daraus resultierenden Lebensqualitätseinschränkungen für die betroffenen Patienten. Der Schwerpunkt der Auswertung erfolgte deskriptiv. Im folgenden Kapitel sollen die Ergebnisse ausführlich diskutiert werden.

5.1 Methodik Diskussion

5.1.1 Datenerfassung

Die Fallaufnahme und deren Dokumentation erfolgte innerhalb des IFS-Registers. Das IFS-Register ist ein Nebenwirkungsregister, das 4 Studienphasen umfasst. Das Studiendesign wurde während der Studienphasen beibehalten, lediglich eine Aktualisierung des standardisierten Fragebogens erfolgte. Neu war die Einführung des DLQI-Fragebogens im Jahr 2008, um auch die Lebensqualität erfassen zu können. Dadurch konnten erstmalig 104 Patienten neben ihrer Unverträglichkeitsreaktion auf injizierbare Füllmaterialien auch hinsichtlich ihrer Lebensqualität befragt werden.

Die Erfassung der Daten erfolgte anhand von Patientenbefragungen überwiegend retrospektiv, ein kleinerer Anteil nach dem Studienphasebeginn 4, prospektiv. Dessen Kontaktierung und Befragung gestaltete sich dabei weitestgehend problemlos, obwohl eine vollständige Dokumentation bezüglich einnehmender Medikation, Art und Dauer der Unverträglichkeitsreaktion sowie der genauen Behandlungszeitraum teilweise erst komplementiert werden konnte - durch Kontaktierung des behandelnden Arztes oder anhand der Aktenlage. Aufgrund der retrospektiven Ausrichtung der IFS-Studie gab es keine Kontrollpopulation, sprich Patienten, die ebenso mit einem Filler behandelt worden sind und im Verlauf keine Reaktion aufgetreten war. Daher handelt es sich um eine Querschnittsstudie.

5.1.2 DLQI-Fragebogen

Der DLQI Fragebogen ist ein etablierter Fragebogen in der Dermatologie. Innerhalb dieser Arbeit wurde er erstmals bei diesem Krankheitsbild, den unerwünschten Fillerreaktionen eingesetzt.

Jedoch konnte aufgrund der erst im späteren Studienverlauf erfolgten Eingliederung des DLQIs in den Fragebogen nicht bei allen Patienten innerhalb der IFS-Studie die

Lebensqualität untersucht werden. Ebenso wurde die Lebensqualität nur zum Zeitpunkt des Interviews einmalig erhoben.

Der DLQI Fragebogen selbst hat Vor- und Nachteile. Durch die Begrenzung auf wenige Fragen werden beispielsweise Auswirkungen auf die Psyche nicht ausführlich genug erfragt (8). Für die Anwendung des DLQI spricht indes die kurze Bearbeitungszeit (11), die prägnanten und einfachen Fragen sowie die internationale Verbreitung und Vergleichbarkeit in Studien.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Befragte und nicht befragte Patienten

Dadurch, dass die Patienten erst seit 2008 ergänzend den DLQI erhielten, unterscheiden sich die befragten und nicht befragten Patienten in einigen Parametern. So finden sich mehr Männer und mehr Patienten, die mit abbaubaren Produkten behandelt wurden unter den befragten Patienten. Dies spiegelt jedoch in erster Linie einen zeitlichen Trend wieder. Nicht resorbierbare Materialien werden deutlich seltener verwendet – zudem ist der Anteil der Männer, die sich Ästhetischen Behandlungen unterziehen, angestiegen.

5.2.2 Behandelnde und reagierende Areale

104 Patienten wurden insgesamt in 28 Arealen 260mal behandelt. In 34,6% der Patienten kam es nach der Erstbehandlung zu einer unerwünschten Reaktion in dem behandelten Areal.

Die häufigsten behandelten Areale bei Patienten mit einem resorbierbaren FM waren die NLF (19,7%), gefolgt von dem Wangen- (17,0%) und Oberlippenbereich (16,2%).

Bei den nichtresorbierbaren FM waren es ebenso die NLF mit 22,7%, gefolgt von der Oberlippe (15,5%) und der Unterlippe (11,3%).

27,3% der Kombinationsbehandlungen fanden im NLF- und 22,7% im Oberlippenbereich statt.

In den 28 behandelten Arealen traten bei 104 Patienten insgesamt 614 unerwünschte Wirkungen auf, wobei es keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit der aufgetretenen Reaktionen in den unterschiedlichen Arealen gab. Lediglich die NLF mit insgesamt 150/614 Reaktionen (24,4%) sowie aufgetretene unerwünschte Wirkungen im Oberlippen- (103/614, 16,7%) und Wangenbereich (76/614, 12,4%) stellten eine Ausnahme dar. Das ist aber allein durch die erhöhte Behandlungshäufigkeit begründbar.

Wegen der geringen Fallzahlen können zu NW, die im Jochbein-, Handrücken- oder beispielsweise dem Lidbereich aufgetreten sind, keine weiteren Aussagen getroffen werden (Abbildung 4.5, Tabelle 4.2).

5.2.3 Verwendetes Füllmaterial

Bewertet man allgemein die Lebensqualität anhand des DLQI-Punktwertes (Abbildung 4.6), so zeigte sich unabhängig vom Füllmaterial bei den Patienten eine relative Homogenität, was die Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität anbelangt. Lediglich 13,4% (n= 14 Patienten) haben einen DLQI-Punktwert von 5, was Ausdruck einer extrem großen Einschränkung der Lebensqualität darstellte.

5.2.3.1 Vergleich des DLQI in Abhängigkeit des Fillers

Das Ergebnis dieser Studie wies beim Vergleich der verschiedenen Füllmaterialgruppen eine mittelmäßige Beeinträchtigung der Lebensqualität der betroffenen 104 Patienten auf. Im Mittel haben alle Patienten (52/104) mit einem *resorbierbaren Filler* einen DLQI Gesamtscore von $8,9 \pm 8,4SD$, Patienten (42/104) mit einem *permanenten Filler* $10,5 \pm 9,4SD$ und *Kombinationspatienten* (10/104) einen DLQI Gesamtscore von $4,9 \pm 6,9SD$ und dementsprechend eine schwächere Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität.

Diese Daten zeigen, dass die Lebensqualität der Patienten durch die Art des verwendeten Füllmaterials unterschiedlich beeinträchtigt wurde. Innerhalb der IFS-Studie wird eine größere Einschränkung der Lebensqualität bei Behandlungen mit einem permanenten Filler sichtbar (Tabelle 4.5). Diese Filler bleiben per definitionem ja permanent im Körper des Patienten, im Gegensatz zu einem abbaubaren Filler, wo der Filler und damit z.B. der Stimulus für eine Fremdkörperreaktion nach einer gewissen Zeit weniger oder nicht mehr vorhanden ist (23).

Im Vergleich zu anderen entzündlichen Hauterkrankungen befindet sich der durchschnittliche Gesamtscore bei Patienten mit einem Atopischen Ekzem von $12,5 \pm 4,8 SD$ (12) höher als bei unseren Studienpatienten, die entweder mit einem resorbierbaren Filler behandelt worden sind oder eine Kombinationsbehandlung erhielten. Ursächlich für die sehr starke Beeinträchtigung der Lebensqualität sind vermutlich der chronische und folglich immer wiederkehrende Verlauf dieser Hauterkrankung, einhergehend mit einem starken Juckreiz und dem damit verbundenen Leidensdruck der oft noch jüngeren Patienten. Ein Grund könnte auch in der

größflächigeren Ausdehnung der Hauterkrankung liegen – im Gegensatz zu einer Reaktion auf einen injizierbaren Filler, die meistens auf den Injektionsort bzw. die Umgebung begrenzt ist.

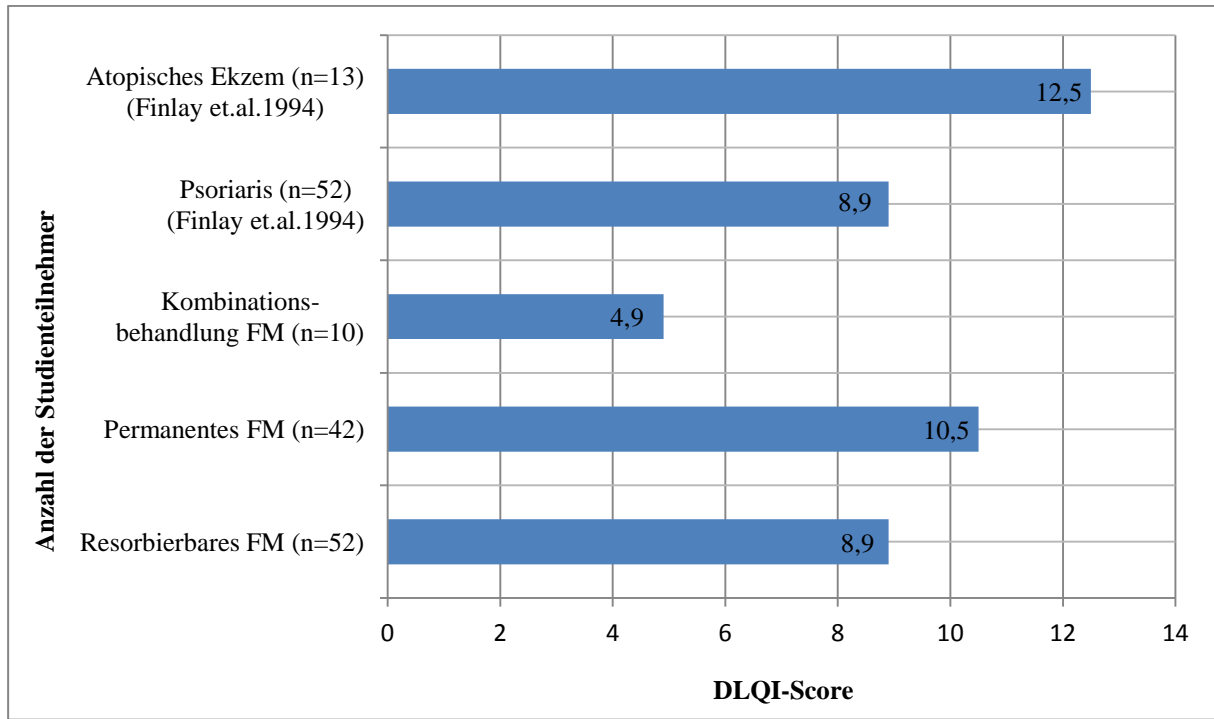


Abbildung 5.1: Vergleich des DLQI-Score von entzündlichen Hauterkrankungen und Fillerbehandlungen

Mit einem DLQI-Gesamtscore von $8,9 \pm 6,3SD$ lassen sich Psoriasis Patienten (12) ebenso in die Reihe der Erkrankungen einordnen, die mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität einhergehen, aufgrund des chronischen Verlaufes. Oftmals leiden die Patienten sehr unter dem Gefühl der Hoffnungslosigkeit, der Unvorhersehbarkeit von Psoriasis-schüben (26) und der körperlichen Scham, all dies in Bereichen des alltäglichen Lebens.

Dennoch erzielt das oben Genannte eine um etwa 2 Punkte geringere Lebensqualitätseinschränkung als unsere Studienteilnehmer, die mit einem permanenten Filler behandelt worden sind. Dies zeigt, dass die Ausdehnung einer Hauterkrankung nicht der alleinige Faktor darstellen kann.

5.2.3.2 Schweregrad der Reaktion

Ebenso berücksichtigt wurden in der Auswertung Patientinnen mit akuten, subakuten und verzögerten Unverträglichkeitsreaktionen, denn die Intensität der Unverträglichkeitsreaktionen gehört zu den wichtigsten Variablen zur Beurteilung der Lebensqualität.

Knoten/Verhärtungen (29,6%), Schwellungen (19,7%) sowie Rötung/Entzündung (16,0%) stellten in den behandelten Arealen allgemein betrachtet die häufigsten unerwünschten Wirkungen dar. 225 von 599 Unverträglichkeitsreaktionen wurden mit einer leichten (37,6%), 217 von 599 mit einer mittelschweren (36,2%) und 157 von 599 (26,2%) mit einer schweren Intensität angegeben.

Differenziert man nun die UAWs in Abhängigkeit vom Füllmaterial, so zeigte sich, dass die *permanenten Filler* die häufigsten und schwersten Nebenwirkungen (277/599) in 18 verschiedenen Arealen verursachten. Hervorzuheben sind auch hier der Nasolabial-, Oberlippen-, der Wangen- und Glabellabereich.

Reaktionen, wie Knoten/Verhärtungen und Schwellungen, kamen vor allem in dieser Fillerkategorie in mittelschwerer bis schwerer Form zum Ausdruck (Tabelle 4.3). Umgekehrt verhielt es sich mit den Reaktionen Juckreiz, Schmerz und Verfärbungen: Diese waren häufiger in leichter Ausprägung vorhanden.

Dieses Ergebnis spiegelte sich ebenso im DLQI-Score der Patienten wieder, denn 45,2% der Betroffenen gaben eine sehr, bis extrem große Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität an.

Weiterhin wurden 261 Unverträglichkeitsreaktionen in 25 verschiedenen Arealen durch eine Behandlung mit einem *resorbierbaren Filler* registriert. Unerwünschte Wirkungen, wie Rötung, Schmerz, Verfärbung oder Juckreiz, wiesen hauptsächlich leichte Intensitäten auf; Knoten/Verhärtungen sowie Schwellung vor allem mittelschwere bis schwere Intensitäten.

45,2% der Patienten (und folglich die Mehrheit in dieser Fillerkategorie) gaben keine bzw. nur eine schwache Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität nach ihrer Fillerbehandlung an. Jedoch war ein Teil der Patienten - 34,6% der Studienteilnehmer - sehr stark in ihrer Lebensqualität eingeschränkt (entspricht einem DLQI-Punktwert von 4 bis 5).

Patienten, die eine *Kombinationsbehandlung* erhielten, entwickelten im Verlauf 61 unerwünschte Wirkungen in sieben Arealen. Unterschiede in der Häufigkeit der aufgetretenen NW und ihrem Schweregrad zwischen den übrigen Arealen bestanden aber kaum. Als einzige Auffälligkeit konnte eine durchschnittlich stärkere Intensität in Form von Schwellung ausgemacht werden. Knotenbildung wurde als häufigste Unverträglichkeitsreaktion angegeben, allerdings mit leichterer Intensivität. Die Mehrheit der Studienteilnehmer (70%) gab im DLQI Score keine, und zum Teil schwache Einschränkungen an. Diese Gruppe ist jedoch sehr heterogen und kann nur eingeschränkt zum Vergleich hinzugezogen werden.

Kritisch zu betrachten ist allgemein die geringe Vergleichbarkeit der UAWs in Bezug auf die Abhängigkeit von den Füllkategorien, da einige Behandlungsareale pro Fillergruppe und Patient unterschiedlich in der Source Data dokumentiert wurden. Außerdem gab es eine deutliche Abweichung vom Behandlungsareal und dem angegebenen Areal der UAW. So ergaben sich beispielsweise bei Behandlungen mit einem resorbierbaren Füllmaterial - in ursprünglich 21 angegebenen behandelten Arealen - bei der Auswertung insgesamt 25 Areale mit unerwünschten Reaktionen. Diese Diskrepanz zeigte sich ebenso bei den permanenten und Kombinationsbehandlungen mit einem Filler. Das kann darin begründet sein, dass die Patientenangabe zum Zeitpunkt des Interviews rückblickend zu ungenau beschrieben wurde. Oftmals lagen die Symptome zu weit zurück, so dass die Studienteilnehmer keine exakten Angaben mehr tätigen konnten oder auch zu sehr emotional ergriffen waren (einige Patienten wiesen stärkere unerwünschte Wirkungen auf). Es kann aber auch sein, dass eine starke Reaktion ein benachbartes Areal mit erfasst, z.B. ein Abszess im Bereich der Nasolabialfalte weitet sich auf die Wange aus.

5.2.4 DLQI - Subgruppenanalyse

Aufgrund des Studiendesigns konnte die Lebensqualität nur einmalig zum Zeitpunkt des Patienteninterviews erfasst werden. Somit konnte keine Aussage zum zeitlichen Verlauf getroffen werden. Der Dermatologische Lebensqualitätsindex bezog sich jedoch immer auf den aktuellen Hautzustand zum Zeitpunkt der Befragung des Patienten und spiegelt damit die Einschränkungen der Lebensqualität zu diesem Zeitpunkt dar.

Eine Subgruppe (21/104 Studienteilnehmer, 20,19%) gab mit einem DLQI-Score von 0 gar keine Einschränkung der Lebensqualität nach Injektion mit einem Füllmaterial an. In dem Fall scheint die Fillerreaktion - unabhängig von der Resorbierbarkeit - keinen essentiellen Einfluss auf die Lebensqualität (mehr) zu haben. Hier scheint auch die Fillerkategorie ausschlaggebend zu sein. 10 der 21 Patienten erhielten einen resorbierbaren, sechs einen permanenten Filler und drei eine Kombinationsbehandlung. Unter Beachtung der Wirkdauer kann aber davon ausgegangen werden, dass vor allem unerwünschte Reaktionen von resorbierbaren Fillern nach einem gewissen Zeitraum nachlassen, da bereits die reaktionsauslösende Komponente abgebaut wurde. Insgesamt hatten 25% unserer Patienten (26/104) einen DLQI-Punktwert von 1 und folglich keine Beeinträchtigung.

Zusammenfassend fühlten eine große Anzahl der Patienten, die ein *resorbierbares Füllmaterial* injiziert bekamen, keine (n=12, 23,1%) oder eine schwache (n=12, 23,1%) Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität. 10 Patienten fühlten sich mittelmäßig eingeschränkt (19,2%). Jedoch gaben 18 Patienten eine sehr große bis extrem starke (34,6%) Einschränkung der Lebensqualität an.

Neun von 42 Probanden, die ein *permanentes Füllmaterial* erhalten haben, waren nicht in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt. Je 14 der Patienten (33,3%) dieser Subgruppe waren nur ein wenig oder mittelmäßig beeinträchtigt.

In der Gruppe derer, die eine Kombinationsbehandlung erhielten, spürten 70% (n=7) keine bis eine schwache Minderung ihrer Lebensqualität. Je ein Patient gab eine mittelmäßige Beeinträchtigung an. Jedoch ist (s.o.) diese Gruppe aufgrund der Heterogenität nur bedingt mit den anderen Gruppen vergleichbar.

Mit einem DLQI-Punktwert von 5 gaben 14 Studienteilnehmer eine sehr große Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität an. Rund 19,0% (n=8) der Patienten bekamen eine Injektion mit einem *permanenten Filler*, 11,5% (n=6) mit einem *resorbierbaren Präparat* und zwei Patienten (20,0%) mit einer Kombinationsbehandlung (Abbildung 5.1). Somit haben die Injektionen mit einem permanenten Füllmaterial die stärksten Wirkungen hervorgerufen (wie unter 5.2.3.2 beschrieben).

Differenziert man den DLQI-Score in dieser Subgruppe auf 21-30, so zeigte sich nur noch bei einem Patienten ein Maximalscore von 30 (Abbildung 4.7) – hierbei handelte es sich um eine Injektion mit einem resorbierbaren Füllmaterial.

Um diese Ergebnisse in Relation setzen zu können bedarf es einen Vergleich von DLQI Patienten mit entzündlichen und chronisch verlaufenden Erkrankungen.

Bei der Auswertung des DLQI-Fragebogens wiesen Neurodermitis Patienten in allen Dimensionen - tägliche Aktivitäten (Frage 3 und 4), Freizeit (Frage 5 und 6), Arbeit/Schule (Frage 7), persönliche Beziehungen (Frage 8 und 9) und Behandlung (Frage 10) - stets niedrigere Belastungen auf als Psoriasis Patienten; ausgeschlossen davon war die Kategorie Symptome/Gefühle (Frage 1 und 2), (24).

Patienten, die eine unerwünschte Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials entwickelten, hatten vor allem einen höheren Leidensdruck im Bereich ihres

Selbstbewusstseins, der Freizeitgestaltung sowie des Auftragens von Make-up; in allen anderen Bereichen allerdings die geringste Lebensqualitätseinschränkung (Tabelle 5.1).

Frage	DLQI-Gesamtscore (IFS-Studie)	DLQI-Gesamtscore (Jin-Gang An et.al.2013)	
	Median	Neurodermitis/ Median	Psoriasis/ Median
1. Symptome	0,0	2,0	2,0
2. Selbstbewusstsein	2,0	1,0	1,0
3. Einkaufen	0,0	0,0	1,0
4. Kleidung	0,0	1,0	1,0
4z. Make-up	1,0	-	-
5. Freizeit	1,0	1,0	1,0
6. Sport	0,0	0,0	1,0
7. Arbeit, Studium	0,0	1,0	1,0
7z. Einschränkung Beruf	0,0	-	-
8. Beziehung	0,0	0,0	1,0
9. Sexualität	0,0	1,0	1,0
10. Therapie	0,0	1,0	1,0

Tabelle 5.1: Vergleich des DLQI-Scores (Median Werte) von entzündlichen Hauterkrankungen und der IFS-Studie

Abhängig von der Schwere und dem Verlauf des Atopischen Ekzems waren teils erhebliche Unterschiede nachweisbar (DLQI-Score bei schwerem 10,2 ±5,6SD und mildem Verlauf 6,8 ±4,4SD). Mit einem DLQI Gesamtscore von 8,7 ±5,32 SD (n=247) waren Neurodermitis Patienten in einer britischen Studie (25) in ihrer Lebensqualität ähnlich wie unsere IFS-Studienteilnehmer mit resorbierbarem Filler beeinträchtigt.

6. Zusammenfassung

Die Lebensqualität – als messbarer Parameter – hat in vielen Bereichen der Medizin einen wichtigen Stellenwert eingenommen. Der Einfluss dermatologischer Erkrankungen auf die Lebensqualität von Patienten konnte seit dem letzten Jahrzehnt durch standardisierte Fragebögen für die Beurteilung von Krankheitserscheinungen und deren Therapieerfolg als neue Behandlungsmethode ergänzt werden.

Über etwaige Lebensqualitätseinschränkungen nach unerwünschten Wirkungen nach Injektion mit einem Füllmaterial lagen jedoch bisher in der wissenschaftlichen Literatur zur Ästhetischen Medizin keine Informationen vor.

Innerhalb der IFS-Studie gelang es daher erstmalig, durch aktive Erfassung mithilfe des DLQI-Fragebogens die Lebensqualität von Patienten mit unerwünschten Reaktionen auf injizierbare Füllmaterialien zu untersuchen. Die Sammlung dieser Daten erfolgte retrospektiv und wurde in Form eines standardisierten Fragebogens in einem Patienteninterview gewonnen. Die Erfassung erfolgt zum Zeitpunkt des Interviews, d.h. einem Zeitpunkt, der mit dem höchsten Schweregrad der unerwünschten Reaktion nicht übereinstimmen muss.

Aus der Datenbank der IFS-Studie wurden von 238 Patienten mit Unverträglichkeitsreaktionen insgesamt 104 Patienten (92 weiblich, 12 männlich, Alter $49,20 \pm 9,80$ SD) mit einem DLQI berücksichtigt und ausgewertet. 40,4% (n= 42) dieser Patienten wurden mit einem nichtresorbierbaren Filler behandelt, 50,0% (n= 52) mit einem resorbierbaren und 9,62% (n=10) Studienteilnehmer wurden als Kombinationspatienten gelistet.

Insgesamt erfolgten 260 Behandlungen in 28 verschiedenen Arealen und daraus resultierend 614 unerwünschte Reaktionen in 30 Arealen.

Als unerwünschte Wirkungen wurden allgemein entzündliche Abszesse, Knoten/Verhärtungen, Rötung/Entzündung, Schmerz, Schwellung, Verfärbung, Juckreiz und andere Unverträglichkeiten (beispielsweise Gewebsverhärtungen) beobachtet. Die häufigsten Injektionsareale erfolgten im Bereich der NLF bzw. im Oberlippen- und Wangenbereich.

Bei den nichtresorbierbaren Füllmaterialien zeigte sich durchschnittlich eine schwerere Granulombildung, auch Schwellung, Rötung/Entzündung und Verfärbung als bei den resorbierbaren Fillern. Juckreiz und Schmerzen kamen in leichter Ausprägung bei allen Fillern vor.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass bei den von uns untersuchten Patienten mit unerwünschter Wirkung nach Injektion mit einem Füllmaterial eine mittelmäßige Einschränkung der Lebensqualität eintrat. Der DLQI-Punktwert verdeutlichte zudem bei Injektionen mit einem permanenten Filler eine höhere bis extrem große Einschränkung der Lebensqualität, die resorbierbaren wiesen eher eine leichtere auf. Im Großen und Ganzen sind die mit dem DLQI erfassten Beeinträchtigungen der Lebensqualität den Werten von Patienten mit chronisch dermatologischen Erkrankungen wie Psoriasis und Neurodermitis vergleichbar. Dies zeigt, dass selbst bei einem kleinen betroffenen Areal - Teilen des Gesichtes - die Lebensqualität deutlich eingeschränkt sein kann.

Hervorzuheben sind bei allen Studienteilnehmern die Minderung von Selbstbewusstsein; vor allem auch in den anderen Bereichen des alltäglichen Lebens. Zu nennen wären u.a. Freizeitgestaltung, Umgang mit seinen Mitmenschen, Einkaufen oder Auswahl des Make-ups. Hier fühlten sich die Betroffenen fast gleichermaßen eingeschränkt. Beeinträchtigungen durch körperliche Symptome, wie Schmerzen oder Juckreiz sowie im Beruf, spielten weniger eine Rolle.

In der Zukunft sollte als ein wichtiges Zielkriterium sein, dass die Lebensqualität von Patienten in dermatologischen Studien weiterhin konsequent berücksichtigt und dokumentiert wird, um stetig neue Erkenntnisse über Häufigkeit und mögliche psychosoziale Beeinträchtigungen, neben den klinischen Zielgrößen, zu gewinnen. Wünschenswert wäre somit die Verwendung des DLQI oder eines anderen geeigneten Bogens auch in Bereichen der ästhetischen Medizin.

7. Literaturverzeichnis

1. Rauch L and Ruzicka T. *Aesthetic dermatology. Botulinumtoxin A and soft tissue augmentation*. Hautarzt 2004; 55: 621-9.
2. Zielke H, Wölber L, Wiest L, Rzany B. *Risk profiles of different injectable fillers: results from the Injectable Filler Safety Study (IFS Study)*. Dermatol Surg 2008; 34: 326-35.
3. Pavicic T. *Filler – ein Überblick*. Journal für Ästhetische Chirurgie 2009; 2: 15-22.
4. Wiest LG. *History and use of fillers for treating wrinkles*. Hautarzt 2007; 58: 224-231.
5. Rossner F. *Unerwünschte Wirkungen auf ein injiziertes Polymilchsäurepräparat: Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Study*. Dissertation 2010; 10-11 und 53-54.
6. Christensen L, et al. *Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers*. Aesthetic Plast Surg 2005; 29: 34-48.
7. Augustin M. *Erfassung von Lebensqualität in dermatologischen Studien*. Hautarzt 2001; 52: 697-700.
8. Iliev D, Furrer L, Elsner P. *Zur Einschätzung der Lebensqualität von Patienten in der Dermatologie*. Hautarzt 1998; 49: 453-456.
9. Augustin M, Langenbruch AK, Gutknecht M, Radtke MA, Blome C. *Quality of Life Measures for Dermatology: Definition, Evaluation, and Interpretation*. Curr Derm Rep 2012; 1: 148-159.
10. Bullinger M. *Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit*. Psychother Psychosom Med Psychol 1997; 47: 76-91.
11. Augustin M., Zschocke I, Lange S, Seidenglanz K, Amon U. *Lebensqualität bei Hauterkrankungen: Vergleich verschiedener Lebensqualitäts-Fragebögen bei Psoriasis und atopischer Dermatitis*. Hautarzt 1999; 50: 715-722.
12. Finlay AY, Khan GK. *Dermatology Life Quality Index (DLQI) - a simple practical measure for routine clinical use*. Clinical and Experimental Derm 1994; 19: 210-16.
13. Finlay AY. *Quality of life measurement in dermatology: a practical guide*. British Journal of Dermatology 1997; 136: 305-314.
14. Touw CR, Hakkaart-van Roijen L, Verboom P, et al. *Quality of life and clinical outcome in psoriasis patients using intermittent cyclosporin*. Br J Dermatol 2001; 144: 967-72.
15. Newton JN, Mallon E, Klassen A, et al. *The effectiveness of acne treatment: an assessment by patients of the outcome of therapy*. Br J Dermatol 1997; 137: 563-7.

16. Finlay AY. *Measures of the effect of severe atopic eczema on quality of life*. J Eur Acad Dermatol Venereol 1996; 7: 149-54.
17. Drake L, Prendergast M, Maher R, et al. *The impact of tacrolimus ointment on the health related quality of life of adult and pediatric patients with atopic dermatitis*. J Am Acad Dermatol 2001; 44: 565-72.
18. Coenraads PJ, Bouma J, Diepgen TL. *Lebensqualität bei Patienten mit berufsbedingten Handekzemen*. Der Hautarzt 2005; 55: 28-30.
19. Balci DD, Inandi T, Dogramaci CA, Celik E. *DLQI scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study*. JDDG 2009; 7: 688-92.
20. von der Werth JM, Jemec GBE. *Morbidity in patients with hidradenitis suppurativa*. Br J Dermatol 2001; 144: 809-13.
21. Hutchings CV, Shum KW, Gawkrödger DJ. *Occupational contact dermatitis has an appreciable impact on quality of life*. Contact Dermatitis 2001; 45: 17-20.
22. Poon E, Seed PT, Greaves MW, et al. *The extent and nature of disability in different urticarial conditions*. Br J Dermatol 1999; 140: 667-71.
23. Sperling B. *Therapie von Unverträglichkeitsreaktionen nach Injektion von Füllmaterialien: Status quo*. Dissertation 2011; 61-71.
24. Jin-Gang An et.al.. *Quality Of Life of Patients with Neurodermitis*. International Journal of Sciences 2013; 10(5): 593-598.
25. Misery L, Finlay AY, Martin N et.al. *Atopic Dermatitis: Impact on the Quality of Life of Patients and Their Partners*. Dermatology 2007; 215: 123-129.
26. Bhosle MJ, Kulkarni A, Feldman SR, Balkrishnan R. *Quality of life in patients with psoriasis*. Health and Quality of Life Outcomes 2006; 4:35.

8. Anhang

I. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Resorbierbare Füllmaterialien – eine Übersicht.....	11
Tabelle 1.2: Nichtresorbierbare Füllmaterialien – eine Übersicht.	12
Tabelle 3.1: Beurteilung der Lebensqualität mittels DLQI-Punktwert (nach Finlay (12)).....	24
Tabelle 3.2: Systematische Literaturrecherche mit Ovid am 09.04.2014	25
Tabelle 4.1: Datenerfassung	28
Tabelle 4.2: Absolute Anzahl von Nebenwirkungen getrennt nach 30 Arealen und getrennt nach der Füllmaterialkategorie	35
Tabelle 4.3: Übersicht der unerwünschten Reaktionen bezogen auf die betroffenen Areale, getrennt nach Füllmaterial und der absoluten Anzahl angegebener und verschiedener Intensitäten	36
Tabelle 4.4: Lebensqualität getrennt nach Füllmaterial (Analysevariable DLQI-Score)	38
Tabelle 4.5: Lebensqualität getrennt nach Füllmaterial und Differenzierung des DLQI-Punktwertes	39
Tabelle 4.6: DLQI-Score zur Lebensqualität mit unerwünschter Wirkung nach Injektion eines Füllmaterials.....	41

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Verwendung des DLQI – Fragebogens innerhalb der IFS-Studie	16
Abbildung 4.1: Anzahl der Patienten in Prozent innerhalb der sieben Altersklassen (=AK) ..	29
Abbildung 4.2: Anzahl der Behandlungen mit einem Füllmaterial pro Patient.....	30
Abbildung 4.3: Verwendete Füllmaterialien geordnet nach Kategorien.....	31
Abbildung 4.4: Übersicht der nebenwirkungsauslösenden Füllmaterialien bei den IFS-Studienteilnehmern mit DLQI-Fragebogen	32
Abbildung 4.5: Häufigkeit unerwünschter Reaktionen pro Areal.....	34
Abbildung 4.6: Bedeutung des DLQI Punktwertes	37
Abbildung 4.7: Häufigkeit der einzelnen DLQI-Scores 0-30 in Prozent.....	38
Abbildung 4.8: DLQI-Punktwert in Abhängigkeit der Füllmaterialkategorie	40
Abbildung 4.9: Differenzierung des DLQI-Scores zur Lebensqualität – Frage 1 bis 10.....	42
Abbildung 5.1: Vergleich des DLQI-Score von entzündlichen Hauterkrankungen und Filler-behandlungen	46

III. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dorit Düker, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschter Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials – Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

14.04.2015

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Dorit Düker hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Düker D¹, Erdmann R¹, Hartmann V, Nast A¹, Rzany B^{1,2}, Bachmann F¹, The impact of adverse reactions caused by injectable filler substances on quality of life: results from the Berlin Injectable Filler Safety (IFS) - Study. J Eur Acad Dermatol Venereol (Zur Veröffentlichung eingereicht, 2015).

¹Division of Evidence Based Medicine, Department of Dermatology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²RZANY & HUND, Private Practice for Dermatology and Aesthetic Medicine, Berlin, Germany

Beitrag im Einzelnen: Vorschlag des Themas, Patientenerfassung, Dateneingabe, Kontrolle und Auswertung der Daten, Zusammenfassung der Daten, zusätzliche Unterstützung von Herrn Dr. med. Bachmann und Herrn Ricardo Erdmann bei der Auswertung der Arbeit.

Prof.Dr.med.Berthold Rzany
betreuender Hochschullehrer

Dorit Düker
Doktorandin

IV. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschter Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials – Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie

Einfluss auf die Lebensqualität bei Patienten mit unerwünschter Unverträglichkeitsreaktion nach Injektion eines Füllmaterials – Ergebnisse der Injectable Filler Safety-Studie

V. Publikationsliste

Düker D¹, Erdmann R¹, Hartmann V, Nast A¹, Rzany B^{1,2}, Bachmann F¹, The impact of adverse reactions caused by injectable filler substances on quality of life: results from the Berlin Injectable Filler Safety (IFS)-Study, J Eur Acad Dermatol Venereol (Zur Veröffentlichung eingereicht, 2015).

¹Division of Evidence Based Medicine, Department of Dermatology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²RZANY & HUND, Private Practice for Dermatology and Aesthetic Medicine, Berlin, Germany

VI. Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung Division of Evidence Based Medicine in der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Charité Campus Mitte unter der Leitung von Prof.Dr.Rzany fertiggestellt. Für die gute Zusammenarbeit möchte ich mich daher beim gesamten Team der dEBM herzlich bedanken.

Ein besonderer Dank geht vor allem an meinen Doktorvater Herrn Prof.Dr.med.Berthold Rzany (ehemaliger Leiter der dEBM) für seine hilfreiche Unterstützung bei der Erstellung meiner Doktorarbeit.

Ebenso möchte ich mich für die vertrauensvolle und motivierende Unterstützung, sowie die begleitende Betreuung und konstruktive Kritik bei Herrn Dr. Frank Bachmann (ehemaliger IFS-Leiter und Koordinator) und Frau Dr.Vanessa Hartmann (ehemalige IFS-Koordinatorin) bedanken.

Ein großes Dankeschön richtet sich zudem auch an Herrn Ricardo Erdmann (Med.Dokumentar), der durch seinen großen persönlichen Einsatz in der dEBM und seiner Unterstützung maßgeblich zur Fertigstellung meiner Dissertation beigetragen hat.

Ein herzliches Dankeschön gilt auch meinem lieben Ehemann, der mich immer wieder motiviert und bedingungslos unterstützt hat sowie meinen Eltern, die mir das Studium erst ermöglicht haben und mir immer wegweisend und liebevoll zur Seite standen.