

RIVM-briefrapport 078/2006 VGC/AH/RG/ccc

Mate van voorkomen en ernst van complicaties bij het gebruik van permanente vullers bij rimpelbehandelingen

Robert E. Geertsma, Adrie C.P. de Bruijn, Arjan W. van Drongelen,
Marianne L. Hollestelle, Wim H. de Jong, Esther A.E. van
Tienhoven

7 september 2006

Contact:

RE Geertsma

Centrum voor Biologische Geneesmiddelen en Medische Technologie

Robert.Geertsma@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht de Inspectie voor de Gezondheidszorg in het kader van project "Ondersteuning IGZ Medisch-Technologische Producten".

Inhoud

1. Inleiding	3
<i>Aanleiding</i>	3
<i>Vraag- en doelstelling</i>	3
<i>Injecteerbare vullers</i>	3
<i>Werkwijze</i>	5
2. Resultaten en discussie	6
<i>Complicaties bij gebruik van permanente vullers</i>	6
<i>Randvoorwaarden voor toepassing van permanente vullers</i>	7
3. Conclusies en aanbevelingen	9
4. Literatuur	10
Bijlage 1 Artecoll	11
Bijlage 2 Dermalive	15
Bijlage 3 New Fill/Sculptra	18
Bijlage 4 Bio-alcamid	23
Bijlage 5 Aquamid, uit de groep polyacrylamide gelen (PAAG)	26
Bijlage 6 Siliconenolie	33

1. Inleiding

Aanleiding

Het afgelopen jaar zijn er verschillende berichten in de media verschenen over ernstige bijwerkingen van het gebruik van injecteerbare permanente vullers voor cosmetische doeleinden. Een aantal mensen zou na behandeling met deze rimpelvullers misvormingen in het gezicht hebben opgelopen. Naar aanleiding van deze berichten zijn Kamervragen gesteld. De Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) heeft vervolgens informatie over rimpelvullers op haar website gezet [<http://www.igz.nl/nieuws/nieuwsberichten/211819>] en heeft begin 2006 aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gevraagd een literatuurstudie te verrichten naar complicaties gerelateerd aan deze producten.

Vraag- en doelstelling

Het doel van deze literatuurstudie is het in kaart brengen van de complicaties die optreden bij de toepassing van injecteerbare permanente rimpelvullers die in Nederland worden toegepast, zoals geïnventariseerd door Karim en Hage [2005]. Hierbij wordt alleen gebruik gemaakt van gegevens uit gepubliceerde wetenschappelijke studies.

Berichten in de media op basis van informatie van artsen, patiënten of andere partijen niet gepubliceerd in wetenschappelijke tijdschriften worden hier dus buiten beschouwing gelaten omdat deze moeilijk verifieerbaar zijn.

Deze studie is niet bedoeld of geschikt om uitspraken te doen over de kwaliteit van behandelingen met injecteerbare permanente rimpelvullers in Nederland.

Injecteerbare vullers

Sinds mensenheugenis wordt geprobeerd om het gezicht een jeugdige uitstraling te laten behouden. De medische wetenschap biedt hulp bij deze strijd om de tekenen van het ouder worden te bestrijden. Eén van de meest bekende mogelijkheden is het laten uitvoeren van een facelift, een ingrijpende operatie met een zekere herstelperiode voor de patiënt.

Tegenwoordig wordt steeds vaker gebruik gemaakt van injecteerbare materialen om rimpels te verminderen. Tijdens een kortdurende procedure wordt een zogeheten vuller onder de rimpel ingespoten. Dezelfde producten worden vaak ook toegepast voor plastisch-chirurgische behandeling van patiënten met littekens of andere afwijkingen in huid en onderliggend bindweefsel, zoals bijvoorbeeld HIV-patiënten met ernstige lipoatrofie (afwezigheid van onderhuids vet).

Vanuit het gezichtspunt van plastisch chirurgen moet een ideale vuller aan een aanzienlijk aantal eisen voldoen. Zo moet de gevulde rimpel er uitzien en aanvoelen als normaal weefsel, het resultaat zou langdurig moeten zijn en bestand tegen mechanische spanningen. Verder moet de injectie pijnloos of niet al te pijnlijk zijn, de stof moet door een klein naaldje kunnen en idealiter moet hij zowel geschikt zijn voor oppervlakkige lijnen als voor diepe rimpels. Hij mag niet allergeen of kankerverwekkend zijn of leiden tot afwijkingen in het nageslacht en de geïnjecteerde vuller mag zich niet verplaatsen vanaf de injectieplaats. Zonodig moet hij weer gemakkelijk kunnen worden verwijderd. Daarnaast is hij bij voorkeur steriliseerbaar en lang bij kamertemperatuur te bewaren. Tenslotte dient het product gemakkelijk verkrijgbaar te zijn

voor een redelijke prijs [Glavas 2005, Narins en Bowman 2005, Orentreich 2000]. Een dergelijk product bestaat echter niet.

Injecteerbare vullers kunnen worden ingedeeld naar de tijdsduur die ze in het lichaam aanwezig zijn. Er zijn resorbeerbare vullers, die door het lichaam worden afgebroken en na ongeveer 1 tot 5 maanden verdwenen zijn. Daarnaast zijn er semi-permanente vullers, die ook afbreekbaar zijn, maar in de regel pas na ongeveer 6 tot 12 maanden verdwenen zijn en permanente vullers, die levenslang aanwezig blijven. Deze laatste categorie is het onderwerp van deze studie.

De werking van permanente vullers berust op de inductie van een geringe ontstekingsreactie, een normale afweerreactie van het lichaam. Deze zogeheten “vreemd-lichaam-reactie” resulteert uiteindelijk in inkapseling van het geïnjecteerde materiaal. Het hierbij gevormde bindweefsel zorgt samen met het vullermateriaal voor opvulling van de rimpels. Volgens Karim en Hage [2005] zijn er diverse permanente vullers op de Nederlandse markt. Deze vullers zijn naar hun samenstelling onder te verdelen in een viertal hoofdgroepen (zie Tabel 1).

Tabel 1: Soorten permanente vullers in Nederland op de markt [naar Karim en Hage 2005]

Type vuller	Product	Fabrikant
Suspensie van inerte polymeer fragmenten / microsferen in een resorbeerbare vloeistof	Artecoll	Artes, VS; Rofil, NL
	Dermalive	Dermatech, FR
Suspensie van langzaam degradeerbare microsferen in een resorbeerbare vloeistof	New fill/Sculptra*	Dermik, VS Sanofi-Aventis, UK Sanofi-Aventis, Deutschland GmbH
Gelen; waterige polymeeroplossing.	Bio-alcamid	Polymekon, IT
	Aquamid	Contura International AS / Ferrosan AS, DK
Siliconenolie	PMS / PMS-350	Vikomed, DE ⁺ Fisher Farma, NL ^{+#} Laboratoires Sebbin, FR ^{+#}
	PMS / AdatoSil ^{\$}	Bausch & Lomb, DE ^{\$}
	Biopolymer / Silikon 1000 ^{\$}	Alcon Laboratories, VS ^{\$}

* Het betreft hier eigenlijk een semi-permanente vuller, maar omdat het product tenminste 2 jaar in het lichaam verblijft, is het bij de permanente vullers ingedeeld.

⁺ Deze bedrijven worden niet genoemd in [Karim en Hage 2005], maar zijn via literatuurverwijzingen gevonden.

[#] Deze bedrijven worden in literatuurbronnen genoemd als fabrikant/leverancier, maar hebben op dit moment geen verwijzing (meer) naar het product op hun website.

^{\$} Eerstgenoemde productnaam wordt vermeld in [Karim en Hage 2005]; deze productnamen kunnen niet gekoppeld worden aan genoemde fabrikanten, die echter wel een dergelijk product op de markt brengen (tweede naam). In beide gevallen lijkt dit product alleen in de VS op de markt te zijn.

Werkwijze

In literatuurzoeksystemen die de gehele relevante literatuur bestrijken, zoals PubMed en Scopus, is gezocht naar publicaties die de toepassing van de geselecteerde permanente vullers in het gezicht beschrijven. In het bijzonder is gezocht naar studies onder grotere groepen patiënten en publicaties die ook frequenties van bijwerkingen weergeven. De uitkomsten van de afzonderlijke literatuurstudies staan beschreven in de bijlagen 1 tot 6.

2. Resultaten en discussie

Het gebruik van permanente vullers heeft als voordeel dat je maar één of enkele behandelingen hoeft te ondergaan om levenslang effect te hebben. Een belangrijk nadeel van permanente vullers is dat het product en het daarbij behorende effect niet zonder blijvende schade verwijderd kan worden wanneer het cosmetische resultaat niet naar wens is of als er een ongewenste bijwerking is opgetreden. Om deze reden wordt vaak aangeraden om eerst te kiezen voor een tijdelijke vuller, omdat deze producten na enkele maanden geresorbeerd worden en daardoor de reactie en het effect van de behandeling afnemen. Dit is ook het officiële standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie [http://www.igz.nl/102857/152091/2006-05-18_richtlijn_NVPC.pdf].

De resultaten van de deelstudies die naar de afzonderlijke producten zijn verricht, en die zijn beschreven in bijlagen 1-6, zijn zeer vergelijkbaar. In dit hoofdstuk worden daarom geen afzonderlijke resultaten voor specifieke producten genoemd.

Complicaties bij gebruik van permanente vullers

Complicaties kunnen worden ingedeeld in korte termijn, middellange termijn en lange termijn reacties (Tabel 2) [Christensen et al 2005, Duffy 2005]. De korte termijn reactie verschijnt binnen enkele dagen en verdwijnt meestal spontaan na 1 tot 2 weken. Meestal betreft het hierbij niet-specifieke bijwerkingen van injecties. De gevolgen van een embolie, die kan optreden wanneer het product per ongeluk in een bloedvat wordt geïnjecteerd, kunnen afhankelijk van de migratie en locatie wel ernstig en zelfs levensbedreigend (longembolie) zijn.

De middellange en lange termijn reacties die worden gerapporteerd zijn in het algemeen wel karakteristiek voor injecteerbare permanente vullers, en zijn bij alle producten in meer of mindere mate bekend. Het vaakst genoemd worden granulomen, harde knobbels, die ongemakkelijk of zelfs pijnlijk voor de patiënt kunnen zijn. Bovendien doen zij ernstig afbreuk aan het cosmetische effect van de ingreep. Granulomen verdwijnen soms spontaan of na een behandeling met ontstekingsremmers zoals corticosteroiden. Indien dit niet het gewenste resultaat geeft zullen ze chirurgisch moeten worden verwijderd, hetgeen tot blijvende littekens kan leiden.

Tabel 2. Mogelijke bijwerkingen na behandeling met permanente vullers

	Tijd van optreden	Reactie
korte termijn reactie	Binnen enkele weken	pijn, zwelling, roodkleuring, pigment verkleuringen, koorts, verminderd gezichtsvermogen, embolie
middellange termijn reactie	Na 2-12 maanden	knobbeltje (granuloom), fistulatie, ulceratie, en excessief littekenweefsel
lange termijn reactie	Na 1 of meer jaren	pijnlijke knobbel (granuloom), migratie

Uit de literatuur is geen goed inzicht te krijgen in de frequenties waarmee de verschillende bijwerkingen optreden. Zo worden in sommige studies de standaard korte termijnreacties niet

als bijwerking geteld, terwijl andere publicaties melden dat dergelijke reacties vaak voorkomen (tot in ruim 40% van de gevallen). Verder zijn er weinig goed opgezette klinische studies met grotere groepen patiënten gepubliceerd, en vooral niet met de langdurige follow-up die men zou verwachten voor producten die permanent in het lichaam zullen blijven. Dit maakt een betrouwbare schatting van met name de langere termijnreacties onmogelijk. Ook de Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie beschrijft in haar Standpunt dat er nog onvoldoende duidelijkheid is over lange-termijn complicaties van injecteerbare permanente vullers in het menselijk lichaam; zij acht registratie van alle geïnjecteerde vullers met traceerbaarheid naar de patiënt, en van de complicaties noodzakelijk [http://www.igz.nl/102857/152091/2006-05-18_richtlijn_NVPC.pdf].

Veel van de gepubliceerde studies zijn retrospectieve overzichten. De auteurs zijn vaak zeer ervaren artsen die goed bekend zijn met het desbetreffende product en de daarbij behorende technieken. In dit soort studies worden lage percentages complicaties gemeld. Het is echter ook de verwachting dat het aantal complicaties in deze gevallen minder hoog zal zijn dan bij onervaren artsen of hiervoor niet specifiek opgeleide personen. In ieder geval blijft er altijd een kans op complicaties, ook wanneer het product op de juiste wijze wordt toegediend door een bekwame arts. Daarmee moeten patiënten en artsen rekening houden bij het maken van de risico-baten afweging van een cosmetische behandeling: wat is de, al dan niet medische, reden voor de behandeling en welk risico is daarbij aanvaardbaar.

Er lijkt dus sprake te zijn van een zekere publicatie-bias. Dit vermoeden wordt ondersteund door het verschijnen van case-studies waarin lange termijn bijwerkingen worden beschreven, vaak bij patiënten die in het verleden in andere centra een rimpelvuller kregen toegediend dan waar zij voor de bijwerkingen worden behandeld.

Bij verschillende producten wordt melding gemaakt van een grote afname van het aantal gerapporteerde complicaties nadat de samenstelling van het product of de instructies voor toediening zijn aangepast. Gevoegd bij de eerdere observatie dat er weinig goede klinische studies beschikbaar zijn, lijkt dit te wijzen op het gebruik van producten die onvoldoende ontwikkeld waren voor het bedoelde gebruik.

Randvoorwaarden voor toepassing van permanente vullers

De belangrijkste voorwaarde voor een succesvolle en veilige toepassing van permanente vullers is dat de ingreep moet worden verricht door een goed getrainde arts, bij voorkeur met een specialisatie in plastische en/of reconstructieve chirurgie, die de specifieke producten en hun toepassing kent. Alleen dan kan men erop vertrouwen dat het meest geschikte product wordt toegepast op de juiste manier. De manier van toedienen is een zeer kritische factor bij het slagen van de correctie met permanente vullers, en het al dan niet ontstaan van lange termijn complicaties zoals granulomen. Training en ervaring in het uitvoeren van de speciale injectietechniek behorend bij elke specifieke vuller zijn essentieel [Duffy 2005, Glavas 2005, Lowe et al 2005, Narins en Bowman 2005, Sclafani 2005]. Ook de diepte (intradermaal, subdermaal) waarop men de vuller injecteert is afhankelijk van het product en/of de anatomische locatie [Sclafani 2005]. Er is hierbij duidelijk sprake van een leercurve: naarmate een arts meer ervaring heeft met een bepaald product worden zijn resultaten beter. Verschillende producten hebben verschillende indicaties en contra-indicaties [Narins en Bowman 2005]. Afhankelijk van de wensen van de patiënt en van de anatomische locatie waar de correctie moet plaatsvinden, dient er dus een weloverwogen keuze te worden gemaakt. Hierbij dient men de patiënt duidelijk voor te lichten over de risico's op complicaties en de daarbij behorende mogelijkheden van behandeling, zoals ook door de Nederlandse Wet op de Geneeskundige Behandelingsovereenkomst wordt vereist. Er zijn diverse overzichten gepubliceerd van de verschillende beschikbare permanente vullers en hun

voor- en nadelen [Christensen et al 2005, Duffy 2005, Homicz en Watson 2004, Lowe et al 2005, Maas en Denton 2001, Narins en Bowman 2005, Scalfani en Romo 2000].

Tenslotte is het van belang om alleen producten toe te laten die wettelijk zijn toegelaten voor het betreffende bedoeld gebruik. Wanneer producten als medisch hulpmiddel in de handel worden gebracht, dan betekent dit in Europa dat het product een CE-merk moet hebben, dat is afgegeven voor het betreffende bedoeld gebruik. In de Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen [MDD 2003] staan essentiële eisen betreffende kwaliteit en veiligheid waaraan dergelijke producten moeten voldoen alvorens ze op de markt mogen worden gebracht. Op grond hiervan mag men verwachten dat dergelijke producten onderworpen zijn aan een goede klinische evaluatie met langdurige follow-up. Fabrikanten zijn ook verplicht om ervaringen met hun product na marktintroductie te verzamelen en te evalueren. Ernstige complicaties die product-gerelateerd zijn dienen zij te melden bij de nationale overheid, in Nederland bij de IGZ.

3. Conclusies en aanbevelingen

- De gepubliceerde klinische data over injecteerbare permanente vullers op de Nederlandse markt zijn onvoldoende om een conclusie te trekken over de veiligheid op lange termijn. Voor zover beschreven, betreffen complicaties veelal case-studies of retrospectieve data, waarbij niet altijd kan worden vastgesteld of de oorzaak product-gerelateerd is of te wijten is aan onbekwame toepassers. Aanbevolen wordt dat elk product met bijbehorende wijze van toediening wordt geëvalueerd in prospectieve klinische studies met een langdurige follow-up.
- Het risico op complicaties kan niet uitgesloten worden, ook wanneer het product op de juiste wijze wordt toegediend door een bekwame arts. Daarmee moeten artsen en patiënten rekening houden bij het maken van de risico-baten afweging van de behandeling: wat is de reden voor de behandeling en welk risico is daarbij aanvaardbaar.
- De kans op complicaties bij toepassing van alle injecteerbare vullers neemt sterk toe indien een arts onvoldoende bekend is met de specifieke (injectie)techniek en het specifieke indicatiegebied dat elk product vereist. Aanbevolen wordt daarom dat behandelingen met permanente vullers alleen worden uitgevoerd door artsen met een relevante specialisatie, die aantoonbaar voldoende kennis en ervaring hebben van het desbetreffende product en de toepassing ervan.
- De gebruiksaanwijzing van injecteerbare permanente vullers dient naast de indicaties en contra-indicaties nauwkeurig de injectietechniek te beschrijven. Verder dient de fabrikant de arts erop te wijzen dat productspecifieke training noodzakelijk is en deze scholing moet dan ook worden aangeboden.

4. Literatuur

Christensen L, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesth plast Surg* 2005;29:34-49.

Duffy DM. Complications of fillers: overview. *Dermatol Surg*. 2005 Nov;31(11 Pt 2):1626-33.

Glavas IP. Filling agents. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005 Jun;18(2):249-57.

Homicz MR, Watson D. Review of injectable materials for soft tissue augmentation. *Facial Plast Surg*. 2004 Feb;20(1):21-9.

Karim RB, Hage JJ Liever rimpels dan littekens. Risico's van injecteerbare permanente vullers onderschat. 2005. *Med Contact* 60:1152-1155.

Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg*. 2005 Nov;31(11 Pt 2):1616-1625.

Maas CS, Denton AB. Synthetic soft tissue substitutes: 2001. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2001 May;9(2):219-27.

MDD Medical Device Directive. COUNCIL DIRECTIVE 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices. OJ L 169, 12.7.1993, p. 1. Consolidated version including amendments. CONSLEG: 1993L0042 — 20/11/2003.

Narins RS, Bowman, PH. Injectable skin fillers. *Clin Plastic Surg* 2005; 32:151-62.

Orentreich DS. Liquid injectable silicone: techniques for soft tissue augmentation. *Clin Plast Surg*. 2000 Oct;27(4):595-612.

Sclafani AP, Romo T. Injectable fillers for facial soft tissue enhancement. *Facial Plast Surg* 2000;16:29-34.

Sclafani AP. Soft tissue fillers for management of the aging perioral complex. *Facial Plast Surg* 2005;21:74-8.

Bijlage 1 Artecoll

Methode

Er is gezocht in Scopus met de termen 'Artecoll' of 'Artefill' (24-05-06), zonder een periode op te geven. Dit leverde 81 referenties op vanaf 1995. Op basis van de bibliografische samenvatting en de beschikbaarheid binnen de belangrijkste Nederlandse bibliotheken zijn uiteindelijk 35 publicaties meegenomen in het onderzoek naar dit product. Daarnaast zijn de website van de fabrikant (<http://www.artesmedical.com/>), van het product (<http://www.artecoll.com/production.htm>) en de FDA website (<http://www.fda.gov/>) bezocht.

Productbeschrijving

Artecoll bestaat uit een combinatie van synthetische en biologische componenten: polymethylmethacrylate (PMMA) microsferen in 3.5% rundercollageen-oplossing en 0.3% lidocaïne (anestheticum). PMMA wordt eveneens gebruikt voor de productie van intraoculaire lenzen en botcement. In de periode 1989-1993 is een voorloper van dit product in de handel gebracht onder de naam Arteplast. De PMMA-bolletjes waren in Arteplast opgelost in gelatine [Haneke 2004]. Er zijn ongeveer 600 mensen met dit product ingespoten, waarvan éénderde vrijwillig ten behoeve van een klinisch onderzoek. Vooral omdat Arteplast vrij vaak aanleiding gaf tot granuloomvorming, is het product aangepast. De PMMA-bolletjes zijn nu zuiverder en gladder en de grootte van de bolletjes is homogener en de gelatine is vervangen door een collageen-oplossing. Theoretisch zorgt de grootte van de bolletjes in Artecoll (30 tot 42 µm) ervoor dat de bolletjes niet opgenomen worden door macrofagen door middel van fagocytose, waardoor deze niet door het lichaam kunnen worden verwijderd. Anderzijds kunnen de bolletjes ook weer niet te groot zijn, want dan wordt het injecteren daarvan te moeilijk [Cohen en Holmes 2004, Haneke 2004].

Door de matrix van de collageen-oplossing blijven de PMMA-bolletjes van elkaar gescheiden. De werking van Artecoll berust erop dat het lichaam het collageen uit Artecoll afbreekt en vervangt door lichaamseigen collageen (binnen 2-3 maanden).

Het collageen wordt gewonnen van de huiden van speciaal hiervoor gefokte kalveren. Volgens de fabrikant worden voldoende maatregelen getroffen om de overdracht van prionziekten door dit product uit te sluiten.

Artecoll wordt niet geleverd in Amerika en Japan, maar wel in Europa (sinds 1996) en Canada (sinds 1998). Het product wordt geleverd in steriele voorgevulde injectiespuiten van 0.5 ml. Het is de verwachting dat het product binnenkort een FDA-approval krijgt, waarna het als Artefill op de Amerikaanse markt gebracht zal worden. Sinds 1994 is Artecoll bij meer dan 200.000 patiënten toegepast [Lemperle et al 2003].

Toepassing

De plaatsing van Artecoll is cruciaal. Als het te oppervlakkig wordt geïnjecteerd is het zichtbaar en als het te diep wordt geïnjecteerd is er geen effect. De aangegeven implantatielocatie is strikt subdermaal, op de scheiding tussen de dermis en het subcutane vet. Door de hoge viscositeit van Artecoll is er een hoge druk nodig om het product door een injectienaald te injecteren. De tunnelling-techniek wordt aangeraden voor Artecoll. Doordat de matrix van de bolletjes wordt vervangen door lichaamseigen collageen, zal het uiteindelijke volume ongeveer gelijk zijn aan het geïnjecteerde volume.

In de eerste dagen na injectie is de geïnjecteerde vloeistof nog niet gefixeerd. Om verplaatsing en/of ophoping van Artecoll te voorkomen, dienen de spieren in het behandelde

deel van het gelaat de eerste dagen zo min mogelijk worden gebruikt. Dit geldt vooral voor toepassing in de lippen. Voor de FDA-toelating is toepassing van Artecoll voor lipvergroting uitgesloten.

De belangrijkste indicaties voor Artecoll zijn rimpels tussen de wenkbrauwen, rimpels tussen de neusvleugel en de bovenlip, rimpels rond de mondhoeken en afhangende mondhoeken [Lemperle et al 1995]. Daarnaast kan het ook voor bepaalde aandoeningen worden gebruikt zoals urine incontinentie, verlamming van de stembanden, lipoatrofie in het gezicht en huidvergroting i.v.m. snurken. Artecoll is niet geschikt voor dunne huid, veel losse huid, de rode delen van de bovenlip en de grote lipspier (orbicularis oris) [Lemperle et al 2003]. In de meeste publicaties wordt vermeld dat het de nodige tijd en oefening vergt voordat een arts goed met Artecoll kan werken. Een belangrijke reden om deze leercurve te benadrukken is het feit dat het effect van Artecoll in de loop van de tijd niet afneemt en dus een foutieve plaatsing altijd zichtbaar blijft. De arts die Artecoll gebruikt moet bekend zijn met de eigenschappen van het product en de juiste manier van toedienen.

Een onderzoek uit 1994 heeft aangetoond dat 91% van de betrokken patiënten een dergelijke behandeling opnieuw zou doen [Lemperle et al 1998].

Studies naar bijwerkingen

Een aanzienlijk deel van de publicaties over Artecoll zijn geschreven door dr. Lemperle, die het product in eerste instantie heeft bedacht en ontwikkeld en ook een belang heeft in de fabrikant van Artecoll (Artes Medical).

Kortdurende effecten

Er is in de literatuur één zorgvuldig opgezette klinische studie beschreven, die is uitgevoerd voor FDA-toelating. Aan dit onderzoek hebben 251 patiënten deelgenomen en is Artecoll vergeleken met implantatie van collageen (Zyplast), een semi-permanente vuller. De patiënten werden een jaar gevolgd. Uit dit onderzoek blijkt dat bij ca. 15% van de deelnemers korte termijn bijwerkingen optreden, zoals verhoogde gevoeligheid, aanhoudende roodheid (>2 dagen na implantatie), terugkerende herpes labialis, kortdurend wazig zichtvermogen en koortsachtige condities [Cohen en Holmes 2004]. Het onderzoek gaf aan dat Artecoll significant betere cosmetische resultaten gaf dan een collageen injectie zonder PMMA-bolletjes. Dit resultaat kan worden verklaard doordat het volume van Artecoll in de tijd niet afneemt, terwijl dit bij collageen wel het geval is.

Naar aanleiding van dit onderzoek is in februari 2003 door “the General and Plastic Surgery Device Panel” van de FDA geadviseerd om Artecoll toe te laten. Hierbij zijn twee voorwaarden gesteld: een contra-indicatie voor toepassing in lippen en een post approval studie voor de veiligheid van minimaal 5 jaar. Op het moment van publicatie van dit briefrapport is de toelating nog niet geëffectueerd.

Middellange en lange termijn reacties

De ervaringen van 10 jaar Artecoll-gebruik staan vermeld in een artikel van dr. Lemperle. Het is een overzichtsartikel, waarin de ervaringen met Artecoll in grote lijnen worden beschreven [Lemperle 2003]. In dit artikel wordt vermeld dat voor het oude Arteplast de frequentie van vorming van granulomen 2.5 % was, terwijl dit voor Artecoll slechts 0,01 % is [Lemperle 2003]. Deze gegevens zijn afkomstig van meldingen die de fabrikant heeft ontvangen. Waarschijnlijk ligt het werkelijke percentage hoger, omdat niet alle gevallen bij de fabrikant gemeld worden of bekend zijn.

Er is in de periode 1993-1994 een onderzoek gedaan naar de tevredenheid van patiënten (290 deelnemers, 515 implantaten) [Lemperle 1998]. Er wordt melding gemaakt van een overall voorkomen van complicaties op middellange termijn van 3% (6/201). Hierbij zijn echter ook

complicaties meegerekend, die zijn veroorzaakt door een onjuiste toepassing of een techniek die in een later stadium is gewijzigd. Het is daarom onbekend wat het percentage lange termijn complicaties is zonder deze 'technische fouten'.

Ook kan er overmatig veel littekenweefsel worden gevormd. Zeker wanneer Artecoll te ondiep is ingespoten neemt de kans hierop toe [Lemperle 2003].

Er is één geval van blindheid gerapporteerd in de literatuur, waarschijnlijk veroorzaakt doordat bij het opvullen van de rimpels tussen de ogen Artecoll in een bloedvat terecht is gekomen en er een embolie is ontstaan [Silva 2004].

Bij implantatie in de lip rapporteerde 64% van de patiënten een voelbaar implantaat en 40% voelde enige pijn bij druk op de lippen [Lemperle 1998]. Overigens in het gebruik van Artecoll in de lippen niet toegestaan voor de FDA-toelating.

Allergische reactie

Er kunnen allergische reacties optreden door collageen, terwijl allergie voor PMMA nog nooit is voorgekomen. Voor de FDA-toelating is het als verplichting opgenomen om eerst een test te doen met collageen om allergie te testen, voordat Artecoll wordt ingespoten. De frequentie van een allergische reactie die in de literatuur zijn gerapporteerd lopen uiteen van 1/1280 (0.08%) [Lemperle 2003] tot 1/290 (0.3%) [Lemperle 1998]. Daarnaast is er ook een keer een ernstige anafylactische shock opgetreden door collageen [Lemperle 1998].

Allergische reacties kunnen meestal afdoende behandeld worden.

Conclusie

Artecoll is een cosmetische vuller waar ruim tien jaar ervaring mee is. De cosmetische resultaten die hiermee worden gehaald zijn goed. Ondanks de veranderingen in de samenstelling van het product en de toepassing daarvan, treden er nog steeds lange termijn complicaties op. De literatuur bevat geen eenduidige informatie over het percentage lange termijn complicaties. Wel is duidelijk dat het aanleren van de voor dit product specifieke injectietechniek belangrijk is bij het voorkomen van de meeste lange termijn bijwerkingen/complicaties.

Literatuur

Cohen SR, Holmes RE. Artecoll: A long-lasting injectable wrinkle filler material: Report of a controlled, randomized, multicenter clinical trial of 251 subjects. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2004; 114(4): 964-976

Haneke E. Polymethyl methacrylate microspheres in collagen. *Semin Cutan Med Surg.* 2004 Dec;23(4):227-32. Review.

Lemperle G, Romano JJ, Busso M. Soft tissue augmentation with Artecoll: 10-Year history, indications, techniques, and complications. *Dermatologic Surgery* 2003; 29(6):573-587

Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Lemperle M. PMMA-Microspheres (Artecoll) for long-lasting correction of wrinkles:refinements and statistical results. *Aesthetic Plast Surg.* 1998 Sep-Oct;22(5):356-65.

Lemperle G, Hazan-Gauthier N, Lemperle M. PMMA microspheres (Artecoll) for skin and soft-tissue augmentation. Part II: Clinical investigations. *Plast Reconstr Surg.* 1995 Sep;96(3):627-34

Silva MT, Curi AL. Blindness and total ophthalmoplegia after aesthetic polymethylmethacrylate injection: case report *Arq Neuropsiquiatr.* 2004 Sep;62(3B):873-4.

Bijlage 2 Dermalive

Methode

Er is gezocht in PubMed op de zoekterm 'dermalive'. Er werden 10 artikelen gevonden (zie literatuurlijst). Vier van de 10 artikelen waren reviews (3 uit 2005 en 1 uit 2004), 5 waren case studies en 1 studie beschreef geen gezichtsbehandeling en is niet meegenomen.

De website van het bedrijf 'Dermatech' (<http://www.dermatech.fr/en/>) en de FDA website (<http://www.fda.gov/>) zijn geraadpleegd.

Product

Dermalive is in 1998 op de markt gebracht door het in Parijs gevestigde bedrijf 'Dermatech'. Volgens de website van het bedrijf heeft het product een CE-merk. Het product heeft geen FDA-goedkeuring voor cosmetische chirurgie. Het is geïndiceerd voor het op lange termijn vullen van diepe rimpels en voor het herstellen van lipcontouren. Het product wordt geleverd in 0.8 ml voorgevulde en daarna gesteriliseerde spuitjes.

De vuller bestaat uit een combinatie van 60% hyaluronzuur als oplosmiddel en acryl hydrogel deeltjes (45 tot 65 μm). De hydrogel is een copolymeer van hydroxyethylmethacrylate (HEMA) en ethylmethacrylate (EMA). Volgens de website zal, enkele weken na injectie, het hyaluronzuur verdwijnen (wordt geresorbeerd), wat de ontstekingsreactie zal doen afnemen. Het HEMA/EMA blijft achter en dit zal worden ingekapseld door bindweefsel. Dit gaat gepaard met de aanmaak van collageen wat zorgt voor het vuleffect.

Dit product behoort tot dezelfde categorie als Artecoll met dit verschil dat Artecoll gebruik maakt van dierlijk collageen in de oplossing. Het hyaluronzuur voor dit product wordt geproduceerd *in vitro* door bacteriële fermentatie.

Toepassing

De fabrikant meldt op zijn website dat, voordat het product gebruikt wordt, voorzorgsmaatregelen in acht genomen moeten worden. Dit houdt volgens de fabrikant in:

- Kennis van contra-indicaties en het risico op bijwerkingen.
- Het product moet alleen gebruikt worden door artsen die zeer deskundig zijn in het aanbrengen van vullers en die weten wat de karakteristieken zijn van het product. Het product mag niet geïnjecteerd worden in de oppervlakkige dermis.
- Inachtneming van de indicaties. Het is niet geïndiceerd voor het vullen van oppervlakkige rimpels, voorhoofd rimpels, het periorbitale gebied (ooglid, kraaienpootjes), en rode delen van de lippen. Met andere woorden, injectie in gebieden met een dunne huid wordt afgeraden.
- Niet combineren met het gebruik van een andere vuller.
- De arts moet de patiënt informeren over de bijwerkingen die in de gebruiksaanwijzing bij het product beschreven zijn.

Studies naar bijwerkingen

Het eerste artikel dat het gebruik van Dermalive beschrijft is van Parijse onderzoekers die meer dan drie jaar ervaring hadden met het gebruik van Dermalive [Bergeret-Galley et al, 2001]. Hoogstwaarschijnlijk zijn deze onderzoekers nauw betrokken bij het bedrijf Dermatech. Uit het artikel blijkt namelijk niet wat hun affiliatie is; ze zijn in Parijs werkzaam en beschrijven de bereiding en dierstudies.

De auteurs geven een overzicht van 455 patiënten. Onduidelijk is welk percentage hiervan Dermalive heeft ontvangen, aangezien ze de publicatie combineren met DermaDeep behandelingen (een gerelateerd product met andere indicatie). Korte termijn reacties (pijn, zwellingen) wordt in ongeveer 25% van de gevallen waargenomen. Voor wat betreft de middellange en lange termijn reactie werd dit geconstateerd in 1.2 per 1000 behandelde. Aangezien 455 patiënten gevolgd zijn (tot 3 jaar), die niet allen Dermalive ontvangen hebben, lijkt een aantal van 1.2/1000 niet haalbaar als resultaat, want dat zou neerkomen op ongeveer 0.3 aangedane personen in hun populatie. Voelbare knobbeltjes waren de meeste gevonden bijwerkingen. Verder geeft het artikel geen informatie over waar de patiënten de behandeling hebben ondergaan.

In 2001 verscheen in de literatuur de eerste volledige beschrijving van een patiënt met een granulomateuze reactie 1 jaar na injectie van Dermalive [Requena et al, 2001]. De patiënt meldde zich bij een Spaans ziekenhuis. Uit het artikel is niet op te maken, waar de patiënt de Dermalive injectie had ondergaan.

In 2003 verschijnt er een artikel van een Amerikaanse groep, die Dermalive in een arm van een van de auteurs heeft ingespoten [Lemperle et al, 2003]. Het artikel geeft een beschrijving van de histologie van de injectieplek. In vergelijking met de andere vullers werd verhoudingsgewijs veel nieuw weefsel gevonden en een zeer beperkt cellulair infiltraat (granulomateuze reactie).

In 2004 beschrijven Zwitserse onderzoekers de resultaten van biopten, die werden verkregen van vrouwen met ontstoken knobbeltjes in het gezicht [Lombardi et al, 2004]. Het ging voor Dermalive maar om 2 biopten afkomstig van een vrouw die 12 weken daarvoor behandeld was en een vrouw die 3 jaar geleden behandeld was. In beide vrouwen werd een sterke granulomateuze reactie gevonden. In het zelfde jaar verschijnt ook een soortgelijke case studie beschreven door Engelse onderzoekers [Sidwell et al, 2004]. Deze vrouw kon redelijk behandeld worden met corticosteroïde injecties. In 2005 verschijnt er nog een artikel waarin twee biopten onderzocht worden van vrouwen die behandeld waren met Dermalive en daar bijwerkingen bij hadden ondervonden [Christensen et al, 2005]. Zeer recent werd opnieuw een case-studie gepubliceerd over een vrouw die 4 maanden na behandeling met Dermalive rode huidknobbeltjes begon te ontwikkelen, die snel groter en harder werden [Vargas-Machuca et al 2006].

In 2005 verschijnen er drie review artikelen die geen nieuwe frequentie gegevens aandragen [Lowe et al 2005, Narins en Bowman 2005, Zimmerman en Clerici 2005].

Conclusie

Er zijn meerdere case reports waarin middellange en lange termijn complicaties beschreven worden. Er is slechts 1 studie beschreven met een grotere onderzoekspopulatie. Deze studie is niet duidelijk in de frequenties van mogelijke bijwerkingen en complicaties. Daarnaast lijkt deze studie subjectief te zijn opgeschreven.

Er kunnen uit de gepubliceerde literatuur geen duidelijke conclusies getrokken worden over de mogelijke complicaties op lange termijn, maar deze zijn gezien de case reports niet uit te sluiten.

Literatuur

Bergeret-Galley C, Latouche X, Ikklouz YG. The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery: DermaLive and DermaDeep. *Aesthetic Plast Surg.* 2001 25: 249-255. Cohort study

Christensen L, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesth plast Surg* 2005;29:34-49. Case study.

Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg.* 2003 Sep-Oct;27(5):354-366. Case study

Lombardi T, Samson J, Plantier F, Husson C, Kuffer R. Orofacial granulomas after injection of cosmetic fillers. Histopathologic and clinical study of 11 cases. *J Oral Pathol Med.* 2004 Feb;33(2):115-120. Case study

Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. *Dermatol Surg.* 2005 Nov;31(11 Pt 2):1616-1625. Review

Narins RS, Bowman PH. Injectable skin fillers. *Clin Plastic Surg* 2005;32:151-162. Review

Requena C, Izquierdo MJ, Navarro M, Martinez A, Vilata JJ, Botella R, Amorrortu J, Sabater V, Aliaga A, Requena L. Adverse reactions to injectable aesthetic microimplants. *Am J Dermatopathol.* 2001 Jun;23(3):197-202. Case report

Sidwell RU, Dhillon AP, Butler PE, Rustin MH. Localized granulomatous reaction to a semi-permanent hyaluronic acid and acrylic hydrogel cosmetic filler. *Clinical and Experimental Dermatology* 2004;29:630-632. Case report

Vargas-Machuca I, Gonzalez-Guerra E, Angulo J, del Carmen Farina M, Martin L, Requena L. Facial granulomas secondary to dermalive microimplants: Report of a case with histopathologic differential diagnosis among the granulomas secondary to different injectable permanent filler materials. *Am J Dermatopathol.* 2006 Apr;28(2):173-7. Case Report.

Zimmermann US, Clerici TJ. The histological aspects of fillers complications. *Semin Cutan Med Surg.* 2004 Dec;23(4):241-250. Review

Bijlage 3 New Fill/Sculptra

Methode

Met behulp van PubMed zijn 32 studies gevonden die de toepassing van Poly-L-melkzuur als injecteerbare vuller beschrijven (zoektermen: Sculptra, New-Fill; t/m april 2006). Zestien hiervan waren relevant voor dit onderzoek. Ook de websites van de FDA (<http://www.fda.gov/>) en de fabrikant Dermik (<http://www.dermik.com/Index.jsp> , <http://www.sculptra.com/>) zijn geraadpleegd. Op de website van de fabrikant staat een handleiding voor gebruik van de vuller.

Productbeschrijving

Poly-L-melkzuur (PLLA) is een biocompatibel, biologisch afbreekbaar, synthetisch polymeer uit de familie van de alfahydroxyzuren. Al sinds langere tijd wordt PLLA toegepast in onder meer oplosbare hechtingen en fixatiehulpmiddelen, maar sinds enkele jaren ook in gezichtsimplantaten [Humble en Mest 2004].

In 1999 wordt de vuller op basis van PLLA op de Europese markt gebracht als New-Fill: eerst als vuller voor kleine correcties (rimpels/littekens) en in 2004 ook voor grotere correcties van lipoatrofie (afwezigheid van onderhuids vet) in het gelaat [Humble en Mest 2004]. Introductie van New-Fill in Nederland vond plaats in het jaar 2000 [Beljaards et al 2005]. Het product heeft een CE-markering. In de Verenigde Staten wordt het implantaat onder de naam 'Sculptra' geleverd. Het product is in 2004 door de FDA goedgekeurd als vuller bij de behandeling van lipoatrofie bij HIV-patiënten.

De vuller is samengesteld uit PLLA, natriumcarboxymethylcellulose en niet-pyrogene mannitol en wordt geleverd in flesjes met een steriel droog poeder. Voor de behandeling moet de gebruiker met steriel water voor injecties (3-5 ml) een oplossing bereiden en het product minstens 2 uur laten staan, om ervoor te zorgen dat het poeder volledig door het water gehydrateerd is. Eventueel kunnen pijnverdovende middelen (lidocaïne zonder epinefrine) toegevoegd worden.

Hoewel New-Fill beschouwd wordt als semipermanente vuller is het effect langduriger dan dat van de meeste andere semipermanente vullers (tot 2 jaar). Het werkingsprincipe van de vuller is tweeledig [Humble en Mest 2004, Vochelle 2004]:

- in eerste instantie is er een volume-effect door de injectie van de oplossing onder de huid (dit effect blijft circa één week bestaan);
- na circa 2 weken treedt collageen synthese op rondom de PLLA-deeltjes. Door bioabsorptie en geleidelijke afbraak verdwijnt PLLA na verloop van tijd weer uit het lichaam.

Toepassing

Volgens de fabrikant moet het product subcutaan of diep intradermaal worden geïnjecteerd. De hoeveelheid ingespoten oplossing en het aantal injecties zal per patiënt anders zijn. Vaak zijn meerdere behandelingen nodig om het gewenste effect te krijgen [Burgess en Quiroga 2005, Humble en Mest 2004]. De fabrikant stelt verder dat New-Fill alleen mag worden gebruikt door gezondheidszorgverstrekkers die bedreven zijn in de correctie van volumedefecten, nadat ze zich volledig vertrouwd hebben gemaakt met het product en de handleiding.

Als contra-indicaties voor New-Fill gelden overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van het product en acute of chronische huidaandoening (infectie of ontsteking) in de buurt van het te behandelen gebied. Oppervlakkige injecties en overcorrecties (m.n. rond de mond

en oogkassen) moeten vermeden worden, omdat dit kan leiden tot knobbels. De oplossing mag niet geïnjecteerd worden in het rode gedeelte van de lip.

Om goede resultaten te krijgen is het belangrijk dat een homogene suspensie wordt gebruikt, anders kan de vuller de injectienaald blokkeren of slechte resultaten opleveren [Vochelle 2004]. Verder is niet onderzocht of het product gevaarlijk is voor zwangere vrouwen of kinderen. Ook zijn geen studies uitgevoerd naar interacties van het implantaat met geneesmiddelen of andere vullers [Vochelle 2004]. Het is aangetoond dat de behandeling met New Fill/Sculptra bij HIV-patiënten leidt tot verbetering van de kwaliteit van leven [Cattelan et al 2006].

Studies naar bijwerkingen

Vier klinische studies zijn door de fabrikant gebruikt om de effectiviteit en veiligheid van het product aan te tonen voor toelating op de Amerikaanse markt [Engelhard en Knies 2002, Valantin et al 2003, Humble en Mest 2004, Moyle et al 2004]. In deze studies zijn in totaal 277 HIV-patiënten, voornamelijk blanke mannen, met de vuller behandeld ter correctie van lipoatrofie. De fabrikant geeft aan dat twee van deze studies op initiatief van de onderzoekers zijn gestart.

Met deze klinische studies is aangetoond dat door de behandeling de huiddikte significant toeneemt en dat de effecten tot tenminste 2 jaar na het inspuiten van de vuller kunnen bestaan [Valantin et al 2003, Moyle et al 2004].

De FDA heeft als voorwaarde voor de markttoelating gesteld dat de fabrikant een aanvullende studie uitvoert om de lange termijn veiligheid (5 jaar) van het product te evalueren waarin tenminste 30 vrouwen en 30 personen met een donker huidtype zijn opgenomen. (www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01100.html). Voor zover bekend zijn de resultaten hiervan nog niet gepubliceerd.

De andere publicaties waarin frequenties over bijwerkingen zijn opgenomen, beschrijven studies die eveneens zijn uitgevoerd onder voornamelijk mannelijke HIV-patiënten met lipoatrofie en deze geven de effecten van de vuller weer tot 2 jaar na de behandeling [Burgess en Quiroga 2005, Cattelan et al 2006]. Eén retrospectieve studie beschrijft toepassing van het product bij diverse huidaandoeningen en rimpels [Woerle et al 2004].

Korte termijn

Korte termijn bijwerkingen die in de literatuur worden beschreven, zijn gerelateerd aan de injectieprocedure. Het gaat om bloedingen, pijn, bloeditstoringen, oedeem, (huid)ontstekingen. De frequentie waarmee deze bijwerkingen optreden, varieert. In een review van Humble en Mest [2004] loopt de frequentie hiervan uiteen van 0-38%. De duur is beperkt tot enkele dagen en de bijwerking verdwijnt veelal spontaan [Humble en Mest 2004].

Middellange termijn

De meest voorkomende bijwerking op middellange termijn zijn kleine, onzichtbare maar palpabele, knobbels of verhardingen in het injectiegebied. Deze knobbelvorming treedt gemiddeld pas enkele maanden na de start van de behandeling op. Bij de studies die zijn gebruikt voor de markttoelating van het implantaat ter behandeling van lipoatrofie bij HIV-patiënten in de VS, wordt deze knobbelvorming over het algemeen niet als hinderlijk ervaren [Humble en Mest 2004].

De frequentie waarmee de knobbelvorming optreedt, varieert sterk tussen de studies (van 0-56%) en neemt in later gepubliceerde, maar vrij kleine studies af (zie tabel 3). Deze afname is toe te schrijven aan veranderingen in de bereiding van de oplossing en het dieper inspuiten van de vuller. Bij een grotere retrospectieve studie onder patiënten met diverse huidaandoeningen (n=300) ontwikkelde 10% van de patiënten subcutane palpabele knobbels

wanneer aan het poeder 3 ml steriel water werd toegevoegd [Woerle et al 2004]. De frequentie hiervan nam af tot minder dan 1% wanneer de stof in 5 ml steriel water werd opgelost. Ook geven de auteurs als verklaring voor de afname van de knobbelvorming het dieper inspuiten van vuller (subcutaan i.p.v. in de lagere dermis) en het aanhouden van een langere bereidingstijd voor het oplossen van het poeder (36-48 uur voorafgaand aan inspuiten). Dit komt ook uit andere publicaties naar voren.

Meer ernstige complicaties, zoals zichtbare knobbels en de vorming van ernstige fistels (kanaalvormige zweren) worden in enkele casestudies beschreven [Beljaards et al 2005, Dijkema et al 2005, Lombardi et al 2004, Vochelle 2004]. Het betreft hier voornamelijk vrouwen waarbij het product is toegepast als rimpelvuller. De knobbels ontstonden op verschillende locaties (o.a. wangen, boven de lip, groeven rond de mond). Deze verschijnselen traden langere tijd (d.w.z. enkele maanden) na toediening van de injectie op. Ook is een kruisreactie met een andere vuller (Artecoll) beschreven [Vochelle 2004].

Tabel 3. Voorkomen van knobbelvorming door injectie met implantaat op basis van PLLA

Bron:	Steekproef	Behandeling	Onderzoeksopzet	% knobbel-vorming
Engelhard (2002)	N= 96	correctie van lipoatrofie bij HIV.	prospectief, 6mnd follow-up	56%
Valantin (2003)	N= 50	correctie van lipoatrofie bij HIV.	prospectief, 2 jaar follow-up	44%
Humble (2004)	N= 100	correctie van lipoatrofie bij HIV.	prospectief, 12 mnd follow-up	13%
Moyle (2004)	N= 30	correctie van lipoatrofie bij HIV.	prospectief, 2 jaar follow-up	31% ^a
Woerle (2004)	N= 300	diverse correcties (rimpels, lipoatrofie)	retrospectief	10-<1% ^b
Burgess (2005)	N= 61	correctie van lipoatrofie bij HIV.	prospectief, 12 mnd follow-up	3%
Borelli (2005)	N= 14	correctie van lipoatrofie bij HIV.	prospectief, 12 mnd follow-up	0%
Cattelan (2006)	N= 20	correctie van lipoatrofie bij HIV.	prospectief, 12 mnd follow-up	0%

a. Bron: Humble en Mest 2004

b. Afname in frequentie van de knobbelvorming door verandering van de bereidingswijze en injectiediepte

Verklaringen voor de ontstekingsreacties zijn [Dijkema et al 2005]:

- opeenhoping van PLLA-deeltjes doordat de substantie niet goed verdeeld is op de te behandelen plek;
- onjuiste injectiediepte (vaardigheden behandelend arts);
- variatie in grootte van de PLLA deeltjes (10-125 μm): de aanwezigheid van veel grote PLLA deeltjes zou granuloomvorming kunnen veroorzaken.

De knobbelvorming kan spontaan verdwijnen, maar dit kan meerdere maanden duren [Humble en Mest 2004, Valantin et al 2003, Woerle et al 2004]. Verder wordt voor knobbelvorming of late granuloomvorming behandeling met corticosteroiden of zoutoplossing op de plaats van het implantaat beschreven [Humble en Mest 2004, Dijkema et al 2005]. Dit kan het herstel bespoedigen. Wanneer het gaat om hardnekkige knobbels kan een injectie van Fluorouracil (5-FU) in combinatie met corticosteroiden worden toegepast [Humble en Mest 2004]. Behandeling met tetracyclines behoort tot de mogelijkheden, maar de resultaten zijn niet overtuigend [Vochelle 2004]. Ook is bij patiënten met ernstige granuloomvorming weefsel operatief verwijderd [Vochelle 2004, Dijkema et al 2005].

Conclusie

Na de oorspronkelijke marktintroductie traden er relatief veel bijwerkingen op met New Fill/Sculptra. Na aanpassing van de bereidingswijze en injectietechniek lijkt New-Fill/Sculptra nu op basis van enkele kleine studies een vuller te zijn met weinig ernstige bijwerkingen op de middellange termijn. Wel ontbreken gedegen studies die effecten bij andere doelgroepen dan HIV-patiënten beschrijven. Er zijn tevens te weinig lange termijn data om uitspraken te kunnen doen over effecten van de vuller die kunnen optreden meer dan 1 jaar na de behandeling. De injectietechniek lijkt een kritisch punt te zijn bij het voorkomen van bijwerkingen.

Literatuur

Beljaards RC, de Roos KP, Bruins FG. NewFill for skin augmentation: a new filler or failure? *Dermatol Surg.* 2005 Jul;31(7 Pt 1):772-6; discussion 776.

Borelli C, Kunte C, Weisenseel P, Thoma-Greber E, Korting HC, Konz B. Deep subcutaneous application of poly-L-lactic acid as a filler for facial lipoatrophy in HIV-infected patients. *Skin Pharmacol Physiol.* 2005 Nov-Dec;18(6):273-8. Epub 2005 Aug 19.

Burgess CM, Quiroga RM. Assessment of the safety and efficacy of poly-L-lactic acid for the treatment of HIV-associated facial lipoatrophy. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Feb;52(2):233-9.

Christensen L, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg.* 2005 Jan-Feb;29(1):34-48. Epub 2005 Mar 11. Review.

Cattelan AM, Bauer U, Trevenzoli M, Sasset L, Campostrini S, Facchin C, Pagiario E, Gerzeli S, Cadrobbi P, Chiarelli A. Use of polylactic acid implants to correct facial lipoatrophy in human immunodeficiency virus 1-positive individuals receiving combination antiretroviral therapy. *Arch Dermatol.* 2006 142(3), 362-364.

Dijkema SJ, van der Lei B, Kibbelaar RE. New-fill injections may induce late-onset foreign body granulomatous reaction. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Apr 15;115(5):76e-78e.

Engelhard P, Knies M. Safety and efficacy of New-Fill® (polylactic acid) in the treatment of HIV-associated lipoatrophy of the face (HALF). XIV International AIDS conference. Barcelona, Spain; July 7-12, 2002.

FDA approves lipoatrophy filler. AIDS Patient Care STDS. 2004 Jun;18(6):366.

Food and Drug Administration (FDA). Summary of safety and effectiveness data Sculptra. <<http://www.fda.gov/cdrh/PDF3/p030050b.pdf>> Geraadpleegd 07-05-2005.

Guaraldi G, Orlando G, De Fazio D, De Lorenzi I, Rottino, A, De Santis G, Pedone A, Spaggiari A, Borghi V, Esposito R. Comparison of three different interventions for the correction of HIV-associated facial lipoatrophy: a prospective study. Antivir Ther. 2005; 10 (6): 753-9.

Humble G, Mest D. Soft tissue augmentation using sculptra. Facial Plast Surg. 2004 May;20(2):157-63.

Jones D. HIV facial lipoatrophy: causes and treatment options. Dermatol Surg. 2005;31:1519-1529.

Moyle GJ, Lysakova L, Brown S, Sibtain N, Healy J, Priest C, Mandalia S, Barton SE. A randomized open-label study of immediate versus delayed polylactic acid injections for the cosmetic management of facial lipoatrophy in persons with HIV infection. HIV Med. 2004 Mar;5(2):82-7.

Lombardi, T, Samson J, Plantier F, Husson C, Küffer R. (2004). Orofacial granulomas after injection of cosmetic filler. Histopathologic and clinical study of 11 cases. J Oral Pathol Med, 33: 115-120.

Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal fillers: review. Dermatol Surg. 2004; 31, 1616-1625.

Valantin MA, Aubron-Olivier C, Ghosn J, Laglenne E, Pauchard M, Schoen H, Bousquet R, Katz P, Costagliola D, Katlama C. Polylactic acid implants (New-Fill) to correct facial lipoatrophy in HIV-infected patients: results of the open-label study VEGA. AIDS. 2003 Nov 21;17(17):2471-7.

Vochelle D. The use of poly-L-lactic acid in the management of soft-tissue augmentation: a five-year experience. Semin Cutan Med Surg. 2004 Dec;23(4):223-6.

Vleggaar D. Facial volumetric correction with injectable poly-L-lactic acid. Dermat Surg. 2005; 31: 1511-1518.

Woerle B, Hanke CW, Sattler G. Poly-L-lactic acid: a temporary filler for soft tissue augmentation. J Drugs Dermatol. 2004 Jul-Aug;3(4):385-9.

Bijlage 4 Bio-alcamid

Methode

Gezocht is in PubMed op de zoekterm 'bioalcamid' tot mei 2006. Er werden acht artikelen gevonden (zie literatuurlijst onder aan deze bijlage). Vier van de acht artikelen gaven follow-up gegevens, twee gaven informatie over in vitro biocompatibiliteitsonderzoek, één was een case-studie en één beschreef een methode om het lekken van de naald tegen te gaan.

De websites van de bedrijven 'Polymekon' (<http://www.polymekon.it>), <http://www.bioalcamid.com/>), ABMedical (<http://www.abmedical.nl/>) en de FDA-website (<http://www.fda.gov/>) zijn geraadpleegd.

Productbeschrijving

Bio-Alcamid is een viskeuze synthetische hydrogel die bestaat uit 96% pyrogeenvrij water en 4% polyalkylimide. Het product wordt gemaakt door het Italiaanse bedrijf Polymekon Laboratories. Polyalkylimide is chemisch en fysisch stabiel, niet in water oplosbaar, niet allergeen, niet mutageen, niet carcinogeen, het bevat geen monomeren en is bijzonder elastisch. Bio-Alcamid raakt niet geïntegreerd in het omliggende weefsel en kan daardoor weer gemakkelijk operatief verwijderd worden of in het geval van onregelmatigheden kan het opnieuw verdeeld worden. Na injectie in het subcutane weefsel wordt een gering kapsel (ongeveer 0,2 mm dik) rondom de stof gevormd. Daarmee wordt het materiaal op de ingebrachte plaats gefixeerd. Volgens de website van de fabrikant is het product bedoeld voor correcties aan lippen, gezicht of andere plaatsen aan het lichaam.

Het product heeft een CE-markering, maar geen FDA toelating. Overigens beweert de Nederlandse vertegenwoordiger dat het product sinds 2005 een FDA toelating heeft voor de behandeling van de patiënten met het Parry-Romberg syndroom en de behandeling van lipoatrofie bij AIDS-patiënten {<http://www.abmedical.nl>}. Op de FDA website worden Bio-Alcamid en de firma Polymekon echter niet genoemd.

De fabrikant geeft op zijn website geen informatie over de toe te passen injectietechnieken. De Nederlandse vertegenwoordiger geeft wel 'richtlijnen'. Zo moet Bio-Alcamid altijd subdermaal, in de vorm van depots, ingebracht worden. Er mag geen 'tunnelingtechniek' gebruikt worden, die bij andere typen vullers wel gebruikelijk is. Opvallend is dat voor het injecteren een relatief dikke naald (tot 3,5 mm) wordt gebruikt; . Het middel is niet geschikt voor fijne oppervlakkige lijnen of rimpels. Andere contra-indicaties worden niet gegeven. De kwalificatie van de toepasser wordt evenmin genoemd.

Studies naar bijwerkingen

Het eerste artikel dat is verschenen over Bio-Alcamid is afkomstig van een Italiaanse onderzoeksgroep [Pacini et al 2002]. Zij beschrijven de resultaten van een multi-centre studie waarin gedurende een periode van drie jaar, 2000 patiënten werden behandeld met Bio-Alcamid voor ernstige esthetische afwijkingen (pectus excavatum (ingevallen borstbeen) en Poland Syndrome (aangeboren afwijking borst, onderarmen en vingers)) en 'gewone' cosmetische indicaties (lippen, kaaklijn, kin, etc).

In 12 van de 2000 patiënten zijn complicaties waargenomen. Slecht drie gevallen konden aan het geïmplanteerde/geïnjecteerde materiaal toegeschreven worden, de andere gevallen waren het gevolg van ontoereikende techniek of te weinig aandacht van de patiënt voor de instructies voor de periode na de ingreep. In alle gevallen werd een besmetting met *Staphylococcus* vastgesteld, en moest het materiaal verwijderd worden. De 1988 patiënten

zonder complicaties waren tevreden over het resultaat. Het weefsel voelde zacht aan en de “implantaten” waren netjes verdeeld. Er werden geen migraties, granulomen, allergische reacties of andere bijwerkingen waargenomen.

Een jaar later publiceerde dezelfde onderzoeksgroep een studie waarin 73 patiënten 3 jaar lang zijn gevolgd [Protopapa et al 2003]. Deze patiënten waren HIV-positief en leden aan lipoatrofie als gevolg van de antivirale therapie. De esthetische resultaten waren erg goed; de “implantaten” voelden zacht aan en de gel was gelijkmatig verdeeld. De zwelling die kort na de injecties optrad was na drie tot vier dagen verdwenen. In de follow-up periode werden geen complicaties waargenomen. Er was geen sprake van migratie, granuloomvorming, allergische reacties of andere bijwerkingen.

Deze groep publiceerde ook de resultaten van elektronen microscopie van 7 gezonde vrijwilligers die ingespoten werden met Bio-alcamid [Formigli et al 2004]. Ook hier werden geen bijwerkingen waargenomen.

Een onderzoeksgroep beschreef de resultaten van *in vitro* en *in vivo* biocompatibiliteit [Pacini et al 2003, Ramires et al 2005]. Zij concludeerden dat het product biocompatibel is.

Een Franse groep heeft 50 patiënten behandeld voor het opvullen van het gezicht (andere indicatie dan rimpelbehandelingen) [Lafarge Claoue en Rabineau 2005]. Over korte termijn complicaties wordt geen frequentie gerapporteerd. Wel wordt er beschreven dat in 2 patiënten een aantal maanden later een infectie werd waargenomen; volgens de onderzoekers werd deze veroorzaakt door een kaakbehandeling die na de injectie met de vuller is uitgevoerd.

De publicaties van de hierboven genoemde onderzoeken zijn alle beschikbaar op de website van de fabrikant. Dr. Protopapa en dr. Cammarota zijn lid van de wetenschappelijke afdeling van Polymekon. Dr. Ramires werkt voor de researchafdeling.

Conclusie

Uit het beperkte aantal onafhankelijke publicaties dat beschikbaar is, lijkt Bio-Alcamid een vuller met bijzonder weinig bijwerkingen te zijn. De meeste publicaties zijn geschreven door onderzoekers die op één of andere manier verbonden zijn met de fabrikant. Resultaten van ander onafhankelijk onderzoek is niet gevonden in dit literatuur onderzoek. Lange termijn prospectief onderzoek, hetgeen wel noodzakelijk wordt geacht, is niet gepubliceerd. Een definitieve conclusie over de veiligheid is daarom nog niet mogelijk.

De fabrikant heeft een website, maar verstrekt weinig concrete informatie over de eigenschappen, toepassing, injectietechnieken, contra-indicaties en benodigde kwalificaties van de toepasser.

Literatuur

Formigli L, Zecchi S, Protopapa C, Caporale D, Cammarota N, Lotti TM. Bio-Alcamid: an electron microscopic study after skin implantation *Plast Reconstr Surg.* 2004 Mar;113(3):1104-6

Lafarge Claoue BL, Rabineau P. The polyalkylimide gel: experience with Bio-Alcamid *Semin Cutan Med Surg.* 2004 Dec;23(4):236-40

Orenstein A, Bar-Meir E. Bio-alkamid: avoiding the leak. *Plast Reconstr Surg.* 2005 May;115(6):1789-90

Pacini S, Ruggiero M, Cammarota N, Protopapa C, Gulisano M. Bio-Alcamid, a novel prosthetic polymer, does not interfere with morphological and functional characteristics of human skin fibroblasts. *Plast Reconstr Surg.* 2003 Jan;111(1):489-91.

Pacini S, Ruggiero M, Morucci G, Cammarota N, Protopapa C, Gulisano M. Bio-alcamid: a novelty for reconstructive and cosmetic surgery. *Ital J Anat Embryol.* 2002 Jul-Sep;107(3):209-14.

Protopapa C, Sito G, Caporale D, Cammarota N. Bio-Alcamid in drug-induced lipodystrophy. *J Cosmet Laser Ther.* 2003 Dec;5(3-4):226-30.

Ramires PA, Miccoli MA, Panzarini E, Dini L, Protopapa C. In vitro and in vivo biocompatibility evaluation of a polyalkylimide hydrogel for soft tissue augmentation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2005 Feb 15;72(2):230-8.

Terenzi V, Leonardi A, Covelli E, Buonaccorsi S, Indrizzi E, Fenicia V, Perdicchi A, Fini G. Parry-Romberg syndrome. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Oct;116(5):97e-102e

Bijlage 5 Aquamid, uit de groep polyacrylamide gelen (PAAG)

Methode

Gezocht is in Scopus op de zoekterm 'aquamid' en op 'polyacrylamide' (tot mei 2006). Zeven artikelen gaven follow-up gegevens, waarvan 1 prospectief, één gaf informatie over in vitro biocompatibiliteitsonderzoek. Drie artikelen beschreven een single-case studie. Tevens is de website van de fabrikant (<http://www.contura.com/> , <http://www.aquamid.com/>) geraadpleegd, waar een aantal publicaties on-line beschikbaar zijn.

Productbeschrijving

Polyacrylamide-gel (PAAG) wordt sinds 1980 toegepast in de plastische chirurgie. Voornamelijk in Rusland en China is het veel toegepast als injecteerbaar borstimplantaat. Polyacrylamide wordt verder gebruikt in zachte contactlenzen en implantaten en in tal van cosmetica. PAAG is stabiel, biologisch inactief, niet-giftig en niet biologisch afbreekbaar. Als gevolg van de grote afmetingen van de moleculen kan het niet door celmembranen dringen.

Aquamid

De Deense firma Contura International AS brengt het product Aquamid op de markt, dat door de firma Ferrosan AS wordt geproduceerd. Aquamid is een hydrogel van 2,5% cross-linked PAA in pyrogeenvrij water. De fabrikant beweert op zijn website dat Aquamid niet-resorbeerbaar, niet-allergeen, biocompatibel, fysisch en chemisch stabiel en immunologisch inactief is. Verder zou het hoog elastisch zijn, overeenkomen met het eigen lichaamsmateriaal, niet migreren en geen aanleiding geven tot verharding van het weefsel. Er vindt slechts een geringe kapselvorming plaats. Het volume verandert na injectie niet, hoewel in de literatuur éénmaal wordt gemeld dat in de eerste twee dagen een volumereductie van ongeveer 10% kan optreden als gevolg van osmotische uitwisseling van het water in Aquamid en vocht in het weefsel [De Cassia Novaes en Berg 2003]. Het product wordt gebruiksklaar in 1 ml spuitjes geleverd. Het wordt via een dunne naald geïnjecteerd. Sinds 2001 heeft het product een CE markering. Het heeft geen FDA toelating. Naast de 'standaard' Aquamid wordt het product in twee andere varianten geleverd; Aquamid Reconstruction, dat viskeuzer is en daardoor meer geschikt voor toepassingen die meer volume vergen en Bulkamid dat ter hoogte van de sluitspier in de wand van de urethra wordt geïnjecteerd om incontinentie tegen te gaan.

De fabrikant is duidelijk over de toepassingsindicaties en de wijze van toediening. Op de website beschrijft en illustreert de fabrikant de verschillende soorten correcties die met het middel uitgevoerd kunnen worden, o.a. opvullen van lippen, plooien/rimpels naast de mond en op het voorhoofd, alsmede diepe rimpels, vergroten van kin, neuscorrecties en het corrigeren van lipoatrofie die bij AIDS-patiënten op kan treden als bijwerking van antivirale therapie. Naast een reeks van expliciet genoemde toepassingen geeft de fabrikant aan dat het middel ook gebruikt kan worden voor niet nader gespecificeerde 'andere typen gezichts- en lichaamscontouring'. De injectietechniek wordt kort beschreven en door middel van duidelijke video's gedemonstreerd.

Aquamid mag uitsluitend subcutaan geïnjecteerd worden. Bij oppervlakkige injectie zal het implantaat zichtbaar blijven. Het middel mag nooit intravasculair, intradermaal of intramusculair of in ontstoken delen van de huid geïnjecteerd worden. De behandeling hoeft niet in één sessie voltooid te worden, maar kan bij onvoldoende resultaat na enkele weken aangevuld worden. De fabrikant laat doorschemeren dat een behandeling in meerdere sessies

de voorkeur heeft, maar zegt dit niet expliciet. Er wordt evenmin een aanwijzing gegeven over de maximaal te injecteren hoeveelheden.

De fabrikant geeft duidelijk aan dat Aquamid niet geschikt is voor borstvergroting of gebruik in de genitaliën. Aquamid is evenmin geschikt voor het opvullen van fijne rimpels.

Aquamid mag uitsluitend door gekwalificeerde artsen en/of verplegers toegepast worden; de betekenis van 'gekwalificeerd' wordt echter niet gespecificeerd. De verplegers worden overigens maar één keer genoemd; verder spreekt de fabrikant steeds over de 'physician'. De arts en de patiënt moeten een 'consent form' tekenen. Dit is een duidelijk formulier dat de patiënt de nodige informatie biedt over het product en de procedure. De informatie geeft aan dat ernstige complicaties zeldzaam zijn (minder dan één op duizend), maar gaat niet in op de ernst en omvang van deze complicaties. Op het formulier wordt de medische status van de patiënt vastgelegd. Naast medicijngebruik wordt gevraagd of de patiënt lijdt aan actieve herpes of andere huidaandoening, diabetes of een (auto-)immuunziekte heeft, antibiotica gebruikt of andere vullers toegediend heeft gekregen. Al deze zaken zijn contra-indicaties voor gebruik van Aquamid.

Veiligheidsaspecten van polyacrylamide en het monomeer

Om de biocompatibiliteit aan te tonen heeft de fabrikant, behalve testen die in ISO 10993 (internationale norm voor biocompatibiliteit van medische hulpmiddelen) voor lange termijn implantaten worden beschreven, aanvullende testen gedaan naar reproductietoxiciteit [MacAnulty 2000, Edwards 2000, Edwards 2001, Bruhn 2000]. Op de website is een tabel beschikbaar waarin de uitgevoerde testen en de resultaten staan opgesomd. Geen van de testen liet een probleem zien. Een Italiaanse studie bevestigt dat de cytotoxiciteit binnen de normen van de United States Pharmacopoeia valt [Zarini et al 2004]. De fabrikant concludeert dat PAAG als geïmplanteerd materiaal ook op de lange duur getolereerd wordt zonder verschijnselen van toxiciteit of biodegradatie. Overigens moet hierbij aangetekend worden dat de biodegradatietest liet zien dat onder invloed van UV licht degradatie van het polymeer optreedt. De afbraakproducten zouden echter niet giftig zijn. De fabrikant geeft aan dat onderzoeken naar de afbraak van PAA door direct zonlicht controversiële resultaten opleveren. Twee studies concluderen dat PAA degradeert naar acrylamide monomeer [Smith et al 1996, Smith et al 1997]. Een recentere studie met een aangepaste analysemethode voor het monomeer laat zien dat PAA onder invloed van UV licht niet degradeert naar het monomeer [Ver Vers 1999]. Het is overigens de vraag in hoeverre UV licht een rol van betekenis kan spelen bij degradatie van het polymeer gezien de subcutane plaatsing van het implantaat. Pigment vorming, dat dient ter bescherming van het onderliggende weefsel tegen UV licht vindt direct onder de epidermis plaats. De fabrikant adviseert om altijd een zonnebrand met hoge beschermingsfactor te gebruiken.

Het monomeer acrylamide is enige jaren geleden uitgebreid in het nieuws geweest [Swedish National Food Administration 2002] omdat het in relatief grote hoeveelheden voorkomt in friet en chips en in 1994 door de IARC (International Agency for Research on Cancer van de WHO) geclassificeerd is in categorie 2A, d.w.z. 'waarschijnlijk kankerverwekkend bij de mens'. Ook PAAG bevat geringe hoeveelheden van het monomeer. Algemeen zijn de beoordelende instanties (Gezondheidsraad, Scientific Committee on Food van de Europese Commissie, Wereld Gezondheids Organisatie) van mening dat acrylamide genotoxisch en carcinogeen is.

Op zijn website zet de fabrikant uiteen dat de risico's van het acrylamide monomeer niet eenduidig zijn vastgesteld. Enerzijds komt het vrij veel voor in ons voedsel. Zetmeel houdend voedsel dat bij hoge temperatuur (frituren, bakken) is bereid, zoals brood en patat, bevat

relatief grote hoeveelheden acrylamide. Door het eten van deze voedingsmiddelen krijgt een gemiddelde volwassene 35 tot 50 µg acrylamide per dag binnen. Aardappelchips bevatten bijvoorbeeld ongeveer 30 µg acrylamide per 100g. Herhaalde toediening van acrylamide leidt tot perifere neuropathie. De TDI (tolerable daily dose, d.w.z. de dosis die bij levenslange dagelijkse inname niet zal leiden tot gezondheidsschadelijke effecten) voor deze neuropathie bedraagt ongeveer 5 µg per kg lichaamsgewicht per dag. Anderzijds blijkt acrylamide in rattenstudies kankerverwekkend te zijn.

Op grond van het carcinogene risico (waarvoor geen drempelwaarde geldt) is het MTR (maximaal toelaatbaar risico, d.w.z. de dosering die bij levenslange dagelijkse inname leidt tot één additioneel geval van kanker op 10.000 blootgestelden gedurende het gehele leven) ongeveer 0,1 µg per kg lichaamsgewicht per dag. Het verwaarloosbaar risico (VSD: virtual safe dose, ofwel de dosering die bij levenslange dagelijkse inname leidt tot één additioneel geval van kanker op 1.000.000 blootgestelden gedurende het gehele leven) bedraagt derhalve 0,001 µg (= 1 ng) per kg lichaamsgewicht per dag. In tegenstelling tot de hierboven geciteerde bewering van de fabrikant zijn de risico's van acrylamide wel degelijk conform de gebruikelijke procedures vastgesteld.

Op basis van de algemeen geaccepteerde zeer goede biologische beschikbaarheid van acrylamide na orale toediening, en de eveneens te verwachten zeer goede biologische beschikbaarheid na subcutane toediening kan worden gesteld dat de orale inname (te weten TDI voor niet-carcinogene risico's en MTR/VSD voor carcinogene risico's) eveneens geldig zijn voor subcutane toediening.

Een injectie van één spuitje dat 2 µg acrylamide bevat leidt dan tot een blootstelling van 2 µg per 60 kg lichaamsgewicht (noot: omdat het grotendeels toepassing zal vinden bij volwassen vrouwen) ofwel ca. 0,03 µg (= 30 ng) per kg lichaamsgewicht per dag. Dat is ruimschoots beneden de TDI voor niet-carcinogene risico's, en ongeveer een factor 3 minder dan het MTR voor carcinogene risico's. De gemiddelde blootstelling van de algemene bevolking aan acrylamide via de voeding bedraagt ongeveer 0,5 µg per kg lichaamsgewicht per dag. Een éénmalige toepassing van de onderhavige rimpelvuller brengt dus slechts een zeer geringe (éénmalige of zeer incidentele) verhoging met zich mee.

Studies naar bijwerkingen van PAAG en Aquamid in het bijzonder

De fabrikant geeft aan dat milde bijwerkingen die het gevolg zijn van 'injecties in het algemeen' zoals lichte zwelling, roodheid, gevoeligheid, blauwe plekken, etc. ook te verwachten zijn bij injectie met Aquamid. Deze behoren na een paar dagen over te zijn. Bij aanhoudende symptomen kan er sprake zijn van een bacteriële infectie. De fabrikant geeft voor de bestrijding daarvan een protocol; het 'complication management protocol'. Het gebruik van corticosteroiden en niet-steroidale ontstekingsremmers wordt ten strengste ontraden. Eén studie geeft aan dat het gebruik van deze middelen de problemen erger maakt [Christensen et al 2006]. Eén single case studie geeft aan dat behandeling met antibiotica niet werkte en dat na een injectie met corticosteroiden de problemen snel verdwenen [Amin et al 2004].

De fabrikant noemt een retrospectieve studie naar de histologische effecten van het gebruik van PAAG voor borstvergroting [Christensen et al 2003]. Het betreft een groep patiënten uit Kiev. De groep bestond uit 27 patiënten die de injecties ontvangen hadden in de periode van 20 maanden tot bijna 9 jaar voorafgaand aan het onderzoek. De onderzoekers concluderen dat PAAG goed getolereerd wordt.

In 2004 beschreef een Deens/Zweedse groep een retrospectief onderzoek (uitgevoerd onder auspiciën van het bedrijf) onder 104 patiënten die in de periode tussen 1994 en 2004 een gezichtscorrectie hadden ondergaan in Kiev met behulp van PAAG [Breitung et al 2004].

Van 96 patiënten waren de verzamelde gegevens bruikbaar voor analyse. In 31% van de patiënten was de gel voelbaar als knobbelletjes, voornamelijk in de lippen. Er bleek geen verband te zijn met de periode sinds de injectie of het aantal injecties. De knobbelletjes waren overigens niet zichtbaar. Verder werden als neveneffect genoemd, een geringe (enkele mm) migratie naar aangrenzend weefsel in 3 patiënten, dit als gevolg van de injectie van een overmatige hoeveelheid, oedeem in 2 patiënten, pijn bij palpering in 1 patiënt en volume afname bij 1 patiënt. Het is voor de onderzoekers niet duidelijk wat de oorzaak is; mogelijk een onzorgvuldige toepassing. Alle patiënten waren tevreden tot zeer tevreden met het resultaat. De onderzoekers concluderen dat PAAG goed getolereerd wordt en een veelbelovend product lijkt voor gezichtscorrecties.

Een aantal studies zijn beschreven waarin patiënten gevolgd zijn. In 2003 beschrijft een Zweedse onderzoeksgroep de follow-up van 59 patiënten die met Aquamid zijn behandeld [De Cassia Novaes en Berg 2003]. De patiënten zijn gemiddeld 9 maanden gevolgd. Alle patiënten waren tevreden over het resultaat. Bijwerkingen op de korte termijn (<36 uur) waren roodheid en gevoeligheid. Bij één patiënt waren de zwelling en de pijn na week teruggekomen, maar verdwenen ook weer snel zonder verdere behandeling. Er werden geen bijwerkingen op de lange termijn gemeld.

In een overzichtsartikel wordt beschreven dat de applicatie van Aquamid zorgvuldig uitgevoerd moet worden [Trevidic 2004]. De auteur stelt dat Aquamid een permanent implantaat is en geen vuller voor oppervlakkige rimpels. De injectieprocedure moet daarom veilig en onder chirurgische condities uitgevoerd worden. Hij ziet Aquamid duidelijk als een vuller die bij goed geïnformeerde en gemotiveerde patiënten toegepast kan worden en nooit als eerste vuller. De eerste vuller zou altijd een resorbeerbare vuller moeten zijn. De arts krijgt dan een goed beeld van de hoeveelheid vuller die nodig is voor het gewenste resultaat en bij een tegenvallend resultaat is er geen blijvende schade toegebracht.

Een Duitse onderzoeksgroep heeft de resultaten beschreven van een prospectief onderzoek uitgevoerd onder 228 patiënten die geïnjecteerd werden en gedurende één jaar gevolgd [Von Buelow et al 2005]. De personen waren vooraf geselecteerd. Hierbij werd rekening gehouden met de contra indicaties zoals door de fabrikant worden aangegeven en bovendien werden personen uitgesloten die drugs gebruiken of met psychische problemen kampen. Gedurende het jaar werden bijwerkingen in 37 patiënten gezien, meest van voorbijgaande aard en toegeschreven aan de injecties op zich. Er was slechts in één geval sprake van ernstige bijwerkingen, maar deze werden niet door de behandeling met Aquamid veroorzaakt. De auteur meldt verder dat in tegenstelling tot wat er in literatuur wordt vermeld (knobbelvorming, 6 maanden na injectie), tijdens de onderzoeksperiode de vorming van subdermale knobbels niet is waargenomen. De auteur pleit voor lange termijn studies waarin de waarnemingen van het eerste jaar geverifieerd kunnen worden. Zestien patiënten waren niet tevreden met het resultaat; zij zagen geen of onvoldoende verschil met de situatie voor de behandeling. Dit werd in 8 gevallen door de arts onderkend.

Christensen heeft onderzoek gedaan naar de bijwerkingen van injecteerbare permanente vullers [Christensen et al 2005, Christensen et al 2006]. Alle onderzochte typen injecteerbare vullers inclusief Aquamid worden in principe goed verdragen, maar kunnen jaren na de implantatie problemen geven in de vorm van pijnlijke knobbels. De auteurs presenteren een theorie dat de oorzaak van de knobbels ligt in een bacteriële infectie (biofilm) van het kapsel dat rond het implantaat wordt gevormd. Aanwijzingen voor de juistheid van de theorie die hierbij worden gepresenteerd zijn dat vreemd-lichaam reacties in een periode tussen 6 maanden en 2 jaar verdwijnen, de pijnlijke knobbels vaak optreden na het doorlopen van een

infectie of chemotherapie en dat deze goed reageren op antibiotica. Aquamid heeft het voordeel dat kapselvorming, en dus ook de vorming van een biofilm, slechts in beperkte mate optreedt, wat het ontstaan van langdurige sluimerende infecties voorkomt. Dit zou dan weer verklaren waarom de lange termijn effecten die bij andere typen permanente vullers worden waargenomen bij Aquamid niet optreden.

Dat geen of beperkte kapselvorming ook nadelen heeft wordt door Cheng et al [2006] beschreven. Zij rapporteren over de behandeling van patiënten waarbij migratie van PAAG geïnjecteerd in een eerdere behandeling was opgetreden; bij 8 patiënten was het gebruikt voor borstvergroting. Hierbij zijn grote hoeveelheden geïnjecteerd; tot 360 ml. Bij zes andere patiënten was PAAG geïnjecteerd in wenkbrauwen, wangen of de slaap. De auteurs menen dat de problemen voortkwamen uit het feit dat bij subcutane toepassing rondom PAAG slechts een dun kapsel wordt gevormd wat bij injectie in spieren in het geheel achterwege blijft. Onder de invloed van spieractiviteiten, waaronder gezichtsuitdrukkingen, kauwen en sporten kan het geïnjecteerde PAAG door het zwakke kapsel heendringen en migreren. Een stevig kapsel daarentegen helpt om de geïnjecteerde gel op zijn plaats te houden. De fabrikant komt aan deze problemen deels tegemoet door duidelijk voor te schrijven dat Aquamid niet geschikt is voor borstvergrotingen en dat het middel uitsluitend subcutaan toegepast mag worden. De auteurs achtten het te vroeg om te concluderen dat PAAG een veilig toe te passen vuller is, vanwege de neiging om te verplaatsen onder invloed van de zwaartekracht of spieractiviteit.

Een enquête onder artsen die de periode mei 2001 tot september 2003 Aquamid hebben toegediend bij 40.000 patiënten gaf aan dat er bij 55 patiënten, 61 bijwerkingen waargenomen werden [Christensen et al 2006]. Het artikel geeft niet aan hoeveel artsen de enquête hebben ingevuld en hoeveel patiënten door de responderende artsen behandeld werden. Er kan dus niet vastgesteld worden hoe representatief dit onderzoek is. Het meest genoemd werden zwellingen en knobbels (39 en 17). De symptomen traden op na 2 tot 364 dagen; het vaakst na 12 dagen. In 17 gevallen waren de bijwerkingen ernstig, hetgeen door de onderzoekers is gedefinieerd als een noodzaak tot ziekenhuisopname. In 17 gevallen was de gel geïnjecteerd terwijl er sprake was van de door de fabrikant genoemde contra-indicaties. In 19 patiënten kon de oorzaak van de bijwerkingen vastgesteld worden; virale en bacteriële infecties. Na behandeling (51 patiënten) zijn 42 patiënten volledig genezen. De gemiddelde behandelingsduur was 43 dagen, met uitschieters naar 240 dagen. Bij 5 patiënten is gedeeltelijk herstel waargenomen, 2 patiënten zijn niet hersteld. Nog eens 2 patiënten zijn niet bij de arts teruggeweest.

Conclusie

Aquamid lijkt een vuller met weinig bijwerkingen te zijn, mits correct toegepast en in kleine volumes. Bij grotere volumes kan migratie optreden. Retrospectieve onderzoeken en één prospectief onderzoek gedurende één jaar geven de indruk dat Aquamid goed wordt verdragen. Lange termijn prospectief onderzoek is echter nog niet uitgevoerd.

De fabrikant heeft een website met duidelijke informatie voor de beroepsgroep. De informatie is echter weinig expliciet ten aanzien van de kwalificaties van de toepasser van Aquamid en de voorlichting naar de patiënt over de mogelijke bijwerkingen op de langere termijn, hoe zeldzaam ook. De suggestie dat Aquamid door verpleegkundigen toegepast zou kunnen worden is risicovol. Gezien het permanente karakter van injecteerbare implantaten is terughoudendheid geboden en wordt geadviseerd het product alleen door in de cosmetische chirurgie gespecialiseerde artsen te laten toedienen.

Literatuur

Amin S, Marmur E, Goldberg D. Complications from injectable polyacrylamide gel, a new nonbiodegradable soft tissue filler. *Dermatol Surg* 2004;30:1507-1509.

Breiting V, Aasted A, Jorgensen A, Opitz, P Rosetzky A. A study on patients treated with polyacrylamide hydrogel injection for facial corrections. *Aesth plast Surg* 2004;28:45-53.

Bruhn A. Pyrogen test in rabbits. Scantox, Denmark 2000 ; Lab. No. 41447.

Cheng N, et al. Migration of implants: a problem with injectable polyacrylamide gel in aesthetic plastic surgery. *Aesth plast Surg* 2006;215-225.

Christensen, Lise H., Breiting, V., Aasted, A., Jørgensen, A., Kebuladze, I. Long term effects of polyacrylamide hydrogel (PAAG, Interfall/Contura SA) in human breast tissue. *Plast. Reconstr. Surg.* 111: 1883, 2003.

Christensen L. Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesth plast Surg* 2005;29:34-49.

Christensen L. Breiting V, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions following injection with a permanent facial filler polyacrylamide hydrogel (Aquamid): causes and treatment. *Eur J Plast Surg* 2006;464-471.

De Cassia Novaes W, Berg A. Experiences with a new nonbiodegradable hydrogel (Aquamid): a pilot study. *Aesth plast Surg* 2003;29:376-380.

Edwards CN. Cytotoxicity test. Scantox, Denmark 2000; Lab. No. 40769, pp 10.

Edwards CN. PAAG hydrogel Ames test. Scantox, Denmark 2001; Lab. No. 41257, pp 12.

Edwards, CN. In vitro mammalian cell gene mutation test performed with mouse lymphoma L5178Y cells. Scantox, Denmark 2001. Lab. No. 41258.

Edwards CN. Hemolysis test. Scantox, Denmark 2001; Lab. No. 43820:1-9.

MacAnulty PA. Polyacrylamide Gel (PAAG) Toxicological Expert Report. Toxicological Expert Report 2000.

McCollister D, Hake C, Sadek E, Rowe V. Toxicologic Investigations of polyacrylamides. *Toxicology and applied pharmacology* 1965;639-651.

Mucci LA, Dickman PW, Steineck G, Adami HO, Augustsson K. Dietary acrylamide and cancer of the large bowel, kidney, and bladder: absence of an association in a population-based study in Sweden. *Br J Cancer.* 2003 Jan 13;88(1):84-9.

Smith EA, Prues SL, Oehme FW. Environmental degradation of polyacrylamides. 1. Effects of artificial environmental conditions: temperature, light and pH. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 1996;35:121-35.

Smith EA, Prues SL, Oehme FW. Environmental degradation of polyacrylamides. II. Effects of environmental (outdoor) exposure. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 1997;37:76-91.

Swedish National Food Administration. Acrylamide is formed during the preparation of food and occurs in many foodstuffs. Press release April 24, 2002.

Trevidic P. Polyacrylamide gel in cosmetic procedures: experience with Aquamid. *Semin cutan med surg* 2004;23:233-235.

Von Buelow S, Heimburg D, Pallua N. Efficacy and safety of polyacrylamide hydrogel for facial soft-tissue augmentation. *Plast reconstr surg* 2005;116:1137-

Ver Vers LM. Determination of acrylamide monomer in polyacrylamide degradation studies by high performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. Sci.* 1999;37:486-94.

Zarini E, Supino R, Pratesi G, Laccabue D, Tortoreto M, Scanziani E, Ghisleni G, Paltrinieri S, Tunesi G, Nava M. Biocompatibility and tissue interaction of a new filler material for medical use. *Journal of plastic and reconstructive surgery* 2004;93:4-42.

Bijlage 6 Siliconenolie

Methode

Gezocht is in PubMed met de zoektermen ‘silicone’, ‘permanent’, ‘injectable’ en ‘fillers’ in diverse combinaties, en op de productnamen PMS-350, Biopolymer, Silikon 1000, AdatoSil en Silskin. Op basis van de relevantie voor dit onderzoek (op basis van het abstract), recente publicatiedatum en de beschikbaarheid binnen de belangrijkste Nederlandse bibliotheken zijn publicaties geselecteerd voor het onderzoek naar dit type product. Ook de websites van de producenten van deze producten (<http://www.vikomed.de/anwendungen.php?ref=pms350> , <http://www.fisherfarma.com/content/home.asp> , <http://www.alconlabs.com/> , <http://www.silikon1000.com/> , <http://www.bausch.com/> , http://www.bausch.com/en_us/ecp/surgical/silicone_ecp.aspx , <http://www.sebbin.com/>) en de FDA-website (<http://www.fda.gov/>) zijn geraadpleegd.

Productbeschrijving

“Siliconen” is in feite een algemene aanduiding voor een familie van polymeren die gebaseerd zijn op het element Silicium (in het Engels “silicon”), met als repeterende eenheid dimethylsiloxane (-O-Si(CH₃)₂-). Siliconen zijn in eerste instantie een olie, maar wanneer chemische dwarsverbindingen tussen de polymeerketens worden gemaakt (door cross-linking of vulcanisatie) ontstaat een gel en uiteindelijk een vaste stof. Voor de behandeling van rimpels wordt voornamelijk de siliconenolie toegepast. Dit gebeurt al sinds de jaren '40 [Selmanowitz 1977]. Commercieel verkrijgbare siliconenolie bevat een mengsel van polymeren van verschillende ketenlengte (tien tot enkele honderden eenheden). De vloeistof is helder, kleurloos, geurloos, smakeloos, niet-vluchtig en olieachtig. De viscositeit van de vloeistof is afhankelijk van de gemiddelde ketenlengte. “Liquid injectable silicone”, ook wel aangeduid als “medical grade” of “injectable grade”, heeft een standaard viscositeit, die binnen de variatie van de lichaamstemperatuur niet verandert, en is vrij van zware metalen, korte keten vluchtige polymeren, onoplosbare deeltjes en andere onzuiverheden. Het product is chemisch inert, dat wil zeggen ondergaat geen chemische verandering tijdens langdurige opslag bij kamertemperatuur, blootstelling aan lucht, zonlicht of contact met allerlei chemische stoffen inclusief lichaamsvloeistoffen, en het is geen voedingsbodem voor micro-organismen [Orentreich 2000].

Siliconenolie staat onder de naam Dimeticone opgenomen in de Europese Farmacopee [Ph. Eur. 2005]. De farmacopee stelt eisen aan de samenstelling van grondstoffen, niet aan eindproducten.

Producten:

Er zijn vele typen siliconen-olie op de markt, wel of niet met de claim geschikt te zijn voor injectie-doeleinden. Alleen zeer zuivere, goedgekeurde medische producten zouden moeten worden gebruikt. De volgende producten zijn geïdentificeerd:

- PMS-350 –; – firma Fisher Farma (Lelystad, NL) – bedoeld gebruik: permanente vuller ; heeft CE-merk 0344 gehad; product is nu niet meer op website te vinden.
- PMS-350 – Laboratories Sebbin, Pontoise, Frankrijk; heeft materiaal geleverd voor klinische studie [Naoum et al 1998]; product is nu niet meer op website te vinden.
- PMS-350 – firma Vikomed (Meinerzhagen, Duitsland - bedoeld gebruik: permanente vuller ; CE-merk 0344)
- Biopolymer – Alcon labs volgens [Karim en Hage 2005] – niet op de website van Alcon

- Silikon 1000 (bedoeld gebruik: “retina tamponade”; FDA-goedgekeurd voor die indicatie) – firma Alcon Laboratories – Alleen in de VS op de markt. Genoemd als zeer geschikt voor gebruik als vuller [Benedetto en Lewis 2003, Jones et al 2004]
- AdatoSil ; Adato Sil-ol 5000 (oorspronkelijk Adatomed Silicone Oil OP5000) (Bedoeld gebruik: “retina tamponade”; FDA-goedgekeurd voor die indicatie) – firma Bausch & Lomb Surgical - Alleen in de VS op de markt. Wellicht te visceus voor toepassing als permanente vuller [Jones et al 2004].
- Silskin ; firma RJ Development Corporation, dochter van Richard James, Inc. (failliet – niet meer op de markt) NB: dit is in feite hetzelfde product als Silikon 1000; RJ heeft in 1997 FDA-goedkeuring voor bedoeld gebruik “retina tamponade” verkregen onder deze naam. Andere naam Vitresil 1000 – door [Jones et al 2004] gebruikt in klinische studie, verkregen van RJ, Inc.

Wettelijke status:

In de VS is subcutane injectie van vullers, inclusief siliconen, opgenomen als handeling in de “Physicians’ Current Procedural Terminology” van de American Medical Association. Silikon 1000 en Adatosil zijn goedgekeurd voor gebruik in bepaalde oogheelkundige toepassingen, maar niet voor toepassing als permanente vuller. Sinds in 1997 de FDA Modernization Act van kracht werd, is off-label gebruik van producten toegestaan op verantwoordelijkheid van de arts [Orentreich 2000, Duffy 2005b]. Volgens Prather en Jones [2006] lopen er op dit moment met goedkeuring van de FDA klinische studies met Silskin voor het bedoeld gebruik als injecteerbare vuller voor enkele indicaties. De fabrikant (RJ Development Corporation, dochterbedrijf van Richard James, Inc.) van dit product is echter in 2004 failliet gegaan (http://bankrupt.com/TCR_Public/040218.mbx), en de website van het bedrijf (<http://www.richard-james.com/>) is niet meer toegankelijk. Verdere informatie over eventuele lopende studies is niet aangetroffen.

Bovengenoemde producten zijn in Europa niet op de markt. Wel op de markt in Europa is PMS-350. De firma Vikomed heeft voor dit product een CE-merk voor het bedoeld gebruik als vuller.

Toepassing

In de literatuur bestaat consensus dat de juiste toepassing van siliconenolie cruciaal is voor het succes en voor een minimaal risico op ongewenste complicaties [Duffy 2005b, Orentreich 2000, Prather en Jones 2006]. Van belang zijn met name:

- Indicaties en contra-indicaties
- Injectietechniek
- Gebruik van kleine volumes
- Herhaalde behandelingen met voldoende tussentijd

Daarnaast wordt vaak gewaarschuwd dat de behandeling uitsluitend dient te worden uitgevoerd door bekwame artsen, die goed getraind zijn voor het uitvoeren van dit type behandelingen [Bigata et al 2001, Duffy 2005a, Jones et al 2004, Orentreich en Leone 2004, Prather en Jones 2006].

Indicaties and contra-indicaties

Siliconenolie is geschikt voor de volgende indicaties:

- Littekens – dieper liggend, breed en vervormbaar (o.a. na acne, trauma, infecties)
- Rimpels
- Cosmetische correcties van lippen, oorlelletjes, neus, kin, hals
- Contour-afwijkingen, bijv. lipoatrofie geassocieerd met HIV-infectie

Als contra-indicaties worden de volgende genoemd:

- Toepassing in borst-weefsel, met name de klieren
 - Cosmetische correcties aan oogleden
 - Diepe, onvervormbare littekens
 - Holtes van cystes
 - Plaatsen waar een actieve ontsteking is
 - Patiënten met een actieve ontsteking elders in het lichaam
- [Orentreich 2000, Duffy 2005b]

Injectietechniek

In de literatuur bestaat consensus dat de siliconenolie dient te worden geïnjecteerd met behulp van de zogeheten “microdruppel serial puncture technique” door een getrainde arts. Hierbij worden vele druppeltjes met behulp van een dunne naald separaat aangebracht in de subdermis. Een microdruppeltje heeft een volume van 0.005-0.01 ml. De microdruppeltjes worden met een onderlinge afstand van 2-10 mm aangebracht. De juiste hoek waaronder de naald dient te worden ingebracht en de juiste diepte waarop het druppeltje moet worden geïnjecteerd varieert afhankelijk van de behandlingsplaats, en met name de onderliggende structuren. [Orentreich 2000]. Ook Benedetto en Lewis [2003] onderschrijven het grote belang van het goed toepassen van deze techniek om complicaties te voorkomen en zij hebben daartoe onderzoek gedaan naar een geschikte naald voor de injectie van microdruppeltjes siliconenolie met een viscositeit van 1000 centistoke.

Volume en herhaalde behandelingen

Het totale volume voor een behandeling is afhankelijk van de gewenste correctie. Gemiddeld wordt ongeveer 0.25-0.75 ml gebruikt voor een behandeling. Om het totale gewenste effect te bereiken, dienen meerdere behandelsessies te worden gebruikt met een interval van tenminste een maand of langer. Als de gewenste correctie bijna bereikt is wordt zelfs aanbevolen om 2-6 maanden te wachten met een volgende sessie [Orentreich 2000].

Studies naar bijwerkingen

In vivo induceert de siliconenolie een granulomateuze reactie die leidt tot een inkapseling van elke druppel met fibreus weefsel na een aantal weken. Normaal is deze ontstekingsreactie zelf-limiterend. Dit is noodzakelijk voor een natuurlijke toename van het weefsel en is het bedoelde werkingsmechanisme van het product.

Er bestaan vele voor- en tegenstanders van het gebruik van siliconen voor cosmetische correcties. De voorstanders claimen dat dergelijke complicaties altijd te wijten zijn aan het gebruik van onzuivere siliconen, toepassing op de verkeerde plaats (contra-indicatie) of van te grote hoeveelheden op één plaats, of toediening door een verkeerde injectietechniek. [Duffy 2005, Hexsel et al 2003, Humble en Mest 2004, Orentreich 2000, Prather en Jones 2006].

De tegenstanders wijzen op de vele gedocumenteerde gevallen waarbij complicaties zoals knobbels, granuloom-vorming, cellulitis en migratie zijn gerapporteerd [Chiu et al 2005, Lloret et al 2005, Maillard 2005, Rapaport et al 1996, Rohrich en Potter 2004, Shafir 2005]. In een aantal van deze publicaties wordt een oproep gedaan om alle geconstateerde bijwerkingen te melden en te evalueren. Ook officiële standpunten van de Nederlandse Vereniging van Plastische Chirurgie (NVPC) en de International Committee for Quality Assurance, Medical Technologies and Devices in Plastic Surgery (IQUAM) roepen op tot langdurige post-market surveillance door fabrikanten, registratie van injecties met vullers, en melding van alle complicaties in een centraal register en aan de overheid.

Kortdurende effecten

Diverse mogelijke bijwerkingen zijn gerelateerd aan het injecteren van een product en zijn niet specifiek voor siliconen. Het betreft een lichte pijn, zichtbare injectieplaats, jeuk, voorbijgaande zwelling (oedeem), bloeduitstortingen, rode huidskleur (erytheem) [Orentreich 2000, Duffy 2005a]. Het gebruik van geneesmiddelen zoals aspirine, anti-coagulantia of anti-ontstekingsmiddelen dient vermeden te worden om het risico op dergelijke complicaties te verkleinen [Duffy 2005a].

Middellange en lange termijn reacties

In sommige gevallen kan een bruin-gele of zelfs blauwachtige verkleuring optreden als gevolg van het gebruik van onzuiver materiaal of van te oppervlakkige injectie. [Orentreich 2000] Bij grote correcties kan de huid rubberachtig gaan aanvoelen, en bij zeer grote hoeveelheden of een te oppervlakkige toediening kan een sinaasappelhuid ontstaan doordat lymfevaten worden geblokkeerd. Een reëel risico is overcorrectie. Met name wanneer men een snel resultaat nastreeft, en teveel siliconen in één keer injecteert, of meerdere behandelingen te snel na elkaar uitvoert. Te grote en te oppervlakkig geplaatste druppeltjes kunnen leiden tot het ontstaan van kleine stevige bobbeltjes of randjes die in enkele gevallen na verloop van tijd weer verdwijnen [Orentreich 2000, Duffy 2005a].

De meest ernstige bijwerking die wordt beschreven betreft gevallen waarin de granulomateuze ontstekingsreactie niet zelf-limiterend is, en leidt tot grotere knobbels of granulomen, ook wel eens "siliconomen" genoemd. Deze bijwerkingen worden toegeschreven aan ofwel het gebruik van onzuivere siliconen, ofwel een verkeerde injectietechniek, vooral met toepassing van grote volumes op één plaats [Orentreich 2000]. Eén case-report beschrijft het ontstaan van een pseudo-lymfoom vlakbij siliconen-gerelateerde granulomen 5 jaar na injectie met siliconenolie [Lee et al 2003]. Een ander case report beschrijft een patiënt waarin de ontstekingsreactie gepaard ging met zweren in het gezicht [Mastruserio et al 1996]. Het was onbekend wat voor olie was gebruikt. In 1:5.000 à 1:10.000 gevallen worden locale ontstekingsreacties gerapporteerd, die wel in verband worden gebracht met het optreden van een infectie elders in het lichaam [Orentreich 2000]. Duffy schrijft dat met name patiënten die vaak last hebben van infecties aan de tanden, de luchtwegen of lippen (herpes), een hoger risico lopen op dit soort effecten [Duffy 2005a]. In het algemeen kan ook migratie optreden als ongewenst effect bij gebruik van (permanente) vullers. Ook voor siliconen is migratie langs weefselstructuren beschreven. Dit kan optreden bij gebruik van grote volumes op één plaats, vooral onder invloed van de zwaartekracht, veelvuldige spierbewegingen of externe druk. Bij gebruik van de juiste injectietechniek, en met inachtneming van de overige toepassingseisen (zie hoofdstuk Toepassing) is het optreden van migratie nog niet beschreven [Orentreich 2000]. Duffy gelooft dat in een fractie van 1% van de gevallen altijd complicaties zullen optreden, ook als men zich zal houden aan protocollen en goede producten (FDA-goedgekeurd) gebruikt [Duffy 2002].

Allergische reacties / autoimmuunziekten

Allergische reacties tegen zuivere siliconen zijn niet bekend in de literatuur. Naar aanleiding van de controversie rond siliconen borstimplantaten heeft het Institute of Medicine een uitgebreide studie verricht. Daarin heeft zij geconcludeerd dat er geen bewijzen zijn voor het optreden van enige systemische reacties, inclusief auto-immuunziekten [IoM 2000]. Wel wordt door sommige auteurs uit voorzichtigheid gesteld dat patiënten met meervoudige allergieën of persistente systemische infecties een hoger risico lopen op ontstekingsreacties of granulomateuze complicaties (Duffy 2005b).

Klinische studies

Er zijn vrijwel geen goed opgezette prospectieve klinische studies met een langdurige follow-up gepubliceerd met de producten zoals die op de markt zijn. Tegenstanders, maar ook voorstanders van het gebruik van siliconenolie als permanente vuller geven aan dat dergelijke studies noodzakelijk zijn alvorens de producten als veilig kunnen worden beschouwd [Hexsel et al 2003, IQUAM 2006, Jones et al 2004, Prather en Jones 2006, Rapaport et al 1996, Rohrich en Potter 2004]. Wel zijn er vele publicaties waarin retrospectief ervaringen met soms grote aantallen patiënten worden gepresenteerd. Verreweg het grootste aantal hiervan is geschreven door auteurs uit de Verenigde Staten. Het is niet altijd duidelijk welke producten er zijn gebruikt, welke volumes zijn geïnjecteerd of welke techniek is toegepast. In een aantal gevallen betreft het niet slechts rimpelbehandelingen, maar ook andere indicaties; vooral HIV-lipoatrofie patiënten lijken een veel gebruikte patiëntengroep te zijn voor klinische studies. In Tabel 4 staat een overzicht van de belangrijkste publicaties met een kleine samenvatting.

Diverse auteurs verwijzen naar lopende, grote en goed gecontroleerde studies met zuivere siliconenolie, ingebracht met behulp van de microdroplet serial puncture technique [Carruthers en Carruthers 2005, Duffy 2005b, Jones et al 2004, Orentreich en Leone 2004, Prather en Jones 2006]. Resultaten hiervan zijn echter nog niet gepubliceerd.

Tabel 4: Overzicht gepubliceerde klinische ervaringen met siliconenolie.

Duffy 2005b	impressies uit 22 jaar ervaring met meer dan 3.000 patiënten + literatuur. Ernstige complicaties geschat tussen 1:1.000 en 1:10.000 in literatuur; eigen praktijk zeer sporadisch. Bij goed gebruik zullen in “een fractie van 1% van de gevallen” complicaties optreden.
Jones 2004	pilot trial 77 patiënten met HIV-gezichts-lipoatrofie, Silikon 1000 (97% van de patiënten) en Vitresil 1000, geen adverse events – in 415 (subset 77 betreft behandeling gereed, volledige data beschikbaar), patiënten worden nog gevolgd, tot nu toe geen gevallen van silicone granuloom. Conclusie: korte termijn veiligheid en functionaliteit bewezen; voor de lange termijn kan nog geen conclusie worden getrokken.
Lemperle 2003	injecties in de arm van auteurs, PMS-350 intradermaal, terwijl andere auteurs altijd subdermaal aangeven – granulomen in de dermis.
Naoum 1998	10 patiënten – injectie in arm, PMS-350, 2dgn – 14 mnd., korte termijn ontstekingsreacties, granuloom bij grote dosis; conclusie: niet gevaarlijk wanneer microdroplet techniek wordt gebruikt.
Rapaport 1996	54 case reports van patiënten die elders siliconen-injecties hadden gekregen, gezicht, been, injectietechniek onbekend, volume onbekend, product onbekend, meeste complicaties tussen 5 en 20 jaar na injectie, vermoedt complicaties ondanks goede techniek en goed materiaal maar kan dit niet onderbouwen
Dow Corning 1990 ; gerefereerd in Prather 2006	FDA-approved studie in 1978; 128 patiënten, 12 jaar, diverse typen atrofie in gezicht, Dow MDX 4-4011 350 cSt siliconen, diverse technieken en volumes, 36 milde-matige complicaties in 26 patiënten ; 2 ernstige complicaties- onbehandelbaar oedeem; patiënten vrijwel allemaal tevreden.

Duffy 1990 ; gerefereerd in Duffy 2005b	verwijst naar FDA-approved studie ; 1400 patiënten, 20 jaar ; 2 ernstige complicaties – 1 migratie in het been van polio-patiënt die grote hoeveelheid kreeg ingespoten, 1 chronische ontstekingsreactie in een patiënt met de ziekte van Weber-Christian, verder geen problemen
Webster 1986a	2811 behandelingen in 235 patiënten, 20 jaar, diverse indicaties – retrospectief, anecdotisch, linear, fanning en tattooing “microdroplet technique”, 2 locale infecties (succesvol behandeld), verder geen problemen
Webster 1986b	1937 behandelingen in 347 patiënten, correcties aan de neus, 20 jaar – retrospectief, anecdotisch, lineair, fanning en tattooing “microdroplet technique”, 1X knobbeltje, verder geen problemen
Webster 1986c	17.022 behandelingen, diverse indicaties, 24 jaar – retrospectief, anecdotisch, lineair, fanning en tattooing “microdroplet technique”, nieuwe definitie behandeling in vgl. met andere publ. geen problemen
Webster 1984	587 patiënten, diverse indicaties, 20 jaar – retrospectief, 3 injectietechnieken afhankelijk van locatie, 4 korte termijn tijdelijke bijwerkingen, verder geen problemen
Aronsohn 1984	4.862 behandelingen, diverse indicaties, 22 jaar – retrospectief, anecdotisch, eerst grotere volumes en een toegevoegde verontreiniging – migratie, erythema en knobbeltjes bij ongespecificeerd aantal patiënten, na microdroplet technique geen migratie meer, na gebruik zuivere siliconen vrijwel helemaal geen problemen meer.
Rees 1973	73 patiënten, 10 jaar, diverse typen atrofie in gezicht, Dow MDX 4-4011 350 cSt siliconen, volumes 3.5-55.5 ml, techniek onbekend. 68 patiënten goed-excellent resultaat, 4 matig en 1 slecht (met succes behandeld).

Conclusie

Er is een overweldigende hoeveelheid literatuur beschikbaar waarin wordt beargumenteerd dat het gebruik van siliconenolie veilig en effectief is, mits gebruik wordt gemaakt van zuivere, steriele producten met een constante viscositeit, waarbij indicaties en contra-indicaties strikt in acht worden genomen, en waarbij alleen kleine volumes in meerdere behandelingen met voldoende tussentijd worden toegediend met behulp van de “microdroplet serial puncture technique” door goed getrainde artsen. Verder is er een aantal publicaties waarin gewaarschuwd wordt dat ernstige complicaties kunnen optreden, en dat vooral rekening gehouden dient te worden met lange termijn complicaties. Dit wordt gebaseerd op vele case reports die dergelijke complicaties beschrijven. Complicaties van ernstige aard worden mogelijk veroorzaakt door het niet voldoen aan één of meerdere van bovenstaande eisen. Het is echter niet uitgesloten dat ook bij toepassing van het product volgens de regelen der kunst complicaties op lange termijn optreden. Er zijn namelijk voorsnog geen grote, goed opgezette prospectieve klinische studies gepubliceerd waarin het gebruik van siliconenolie als permanente vuller goed is onderzocht met een langdurige follow-up. Het is daarom ook aan te bevelen om de lange termijn risico's van tevoren goed te bespreken met de patiënt. Verder dient men zich altijd te houden aan bovengenoemde voorwaarden voor veilige toediening. Om meer inzicht te krijgen in de lange termijn resultaten is het eveneens van belang om de patiënten langdurig systematisch te volgen. Complicaties zouden behalve aan de fabrikant van het gebruikte product ook centraal gemeld en geregistreerd moeten worden.

Literatuur

Aronsohn RB. A 22 year experience with the use of silicone injections. *Am. J Cosm Surg.* 1984;1(1):21-8.

Benedetto AV, Lewis AT. Injecting 1000 centistoke liquid silicone with ease and precision. *Dermatol Surg.* 2003 March; 29(3):211-4.

Bigata X, Ribera M, Bielsa I, Ferrandiz C. Adverse granulomatous reaction after cosmetic dermal silicone injection. *Dermatol Surg.* 2001 Feb;27(2):198-200.

Carruthers JDA, Carruthers A. Facial Sculpting and tissue augmentation. *Dermatol Surg.* 2005 Nov;31(11):1604-12.

Chiu ES, Sharma S, Siebert JW. Salvage of silicone-treated facial deformities using autogenous free tissue transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Oct;116(5):1195-203.

Duffy DM. Silicone: a critical review. *Adv. Dermatol.* 1990; 5:93-110.

Duffy DM. The silicone conundrum: a battle of anecdotes. *Dermatol Surg.* 2002;28:590-4.

Duffy DM. Complications of fillers: overview. *Dermatol Surg.* 2005a Nov;31(11 Pt 2):1626-33.

Duffy DM. Liquid silicone for soft tissue augmentation. *Dermatol Surg.* 2005b Nov;31(11 Pt 2):1530-41.

Hexsel DM, Hexsel CL, Iyengar V. Liquid injectable silicone: history, mechanism of action, indications, technique, and complications. *Semin Cutan Med Surg.* 2003 Jun;22(2):107-14.

Humble G, Mest D. Soft tissue augmentation using silicone: an historical review. *Facial Plast Surg.* 2004 May;20(2):181-4.

IoM – Committee on the safety of silicone breast implants. Safety of silicone breast implants. In: Bondurant S, Ernster V, Herdman R (Eds). Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Washington (DC). National Academy Press; 2000. p. 1-284.

Jones DH, Carruthers A, Orentreich D, Brody HJ, Lai MY, Azen S, Van Dyke GS. Highly purified 1000-cSt silicone oil for treatment of human immunodeficiency virus-associated facial lipoatrophy: an open pilot trial. *Dermatol Surg.* 2004 Oct;30(10):1279-86.

Karim RB, Hage JJ Liever rimpels dan littekens. Risico's van injecteerbare permanente vullers onderschat.. 2005. *Med Contact* 60:1152-1155.

Lee MW, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK. A case of cutaneous pseudolymphoma associated with silicone injection. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(4):312-3.

Lloret P, Espana A, Leache A, et al. Successful treatment of granulomatous reactions secondary to injection of esthetic implants. *Dermatol Surg.* 2005;31:486-90.

Maillard GF. Medical Alert: facial wrinkles – injectable filler materials. *Plast Reconstr Surg.* 2005 Jan;115(1):337-8.

Mastruserio DN, Pesqueira MJ, Cobb MW. Severe granulomatous reaction and facial ulceration occurring after subcutaneous silicone injection. *J Am Acad Dermatol.* 1996 May;34(5 Pt 1):849-52.

Naoum C, Dasiou-Plakida D, Pantelidaki K, Dara C, Chrisanthakis D, Perissios A. A histological and immunohistochemical study of medical-grade fluid silicone. *Dermatol Surg.* 1998 Aug;24(8):867-70.

Orentreich DS. Liquid injectable silicone: techniques for soft tissue augmentation. *Clin Plast Surg.* 2000 Oct;27(4):595-612.

Orentreich D, Leone AS. A case of HIV-associated facial lipoatrophy treated with 1000-cs liquid injectable silicone. *Dermatol Surg.* 2004 Apr;30(4 Pt 1):548-51.

Ph. Eur. 2005 : European Pharmacopoeia 5.05 01/2005 : 0138.

Prather CL, Jones DH. Liquid injectable silicone for soft tissue augmentation. *Dermatol Ther.* 2006 May-Jun;19(3):159-68.

Rapaport MJ, Vinnik C, Zarem H. Injectable silicone: cause of facial nodules, cellulitis, ulceration, and migration. *Aesthetic Plast Surg.* 1996 May-Jun;20(3):267-76.

Rees TD, Ashley FL, Delgado JP. Silicone fluid injections for facial atrophy: a ten-year study. *Plast Reconstr Surg* 1973; 52:118-27.

Rohrich RJ, Potter JK. Liquid injectable silicone: is there a role as cosmetic soft-tissue filler? *Plast Reconstr Surg.* 2004;113:1239-1241.

Selmanowitz VJ, Orentreich N. Medical grade fluid silicone – A monographic review. *J Dermatol Surg Oncol* 1977;3(6): 597-611.

Shafir R. Liquid injectable silicone: is there a role as a cosmetic soft-tissue filler? *Plast Reconstr Surg.* 2005 Feb;115(2):667.

Webster RC, Fuleihan NS, Gaunt JM, Hamdan US, Smith RC. Injectable silicone for small augmentations: Twenty years experience in humans. *Am. J Cosm Surg.* 1984;1(4):1-10.

Webster RC, Gaunt JM, Hamdan US, Fuleihan NS, Smith RC. Injectable silicone for facial soft-tissue augmentation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986a Mar;112(3):290-6.

Webster RC, Hamdan US, Gaunt JM, Fuleihan NS, Smith RC. Rhinoplastic revisions with injectable silicone. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986b Mar;112(3):269-76.

Webster RC, Fuleihan NS, Hamdan US, Gaunt JM, Smith RC. Injectable silicone: Report of 17.000 Facial treatments since 1962. *Am. J Cosm Surg.* 1986c;3(2):41-8.

Centrum voor Biologische Geneesmiddelen en Medische Technologie
RIVM
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl