



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Reconstructieve toepassing van fillers

RIVM Briefrapport 2019-0005
A.E. Oostlander et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Reconstructieve toepassing van fillers

RIVM Briefrapport 2019-0005
A.E. Oostlander et al.

Colofon

© RIVM 2019

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2019-0005

A.E. Oostlander (auteur), RIVM
S. Eising (auteur), RIVM
M. van Elk (auteur), RIVM
W.H. de Jong (auteur), RIVM
P.H.J. Keizers (auteur), RIVM

Contact:
Peter Keizers
Centrum Gezondheidsbescherming,
Afdeling Productsamenstelling
Peter.keizers@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Inspectie van Gezondheidszorg en Jeugd in het kader van toezicht.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Reconstructieve toepassing van fillers

Zogeheten fillers zijn vulmaterialen die om een medische of schoonheidsreden via een injectie worden aangebracht in het lichaam. Behandelingen met permanente fillers hebben een grotere kans op ernstige bijwerkingen dan behandelingen met niet-permanente fillers, zoals ernstige, terugkerende ontstekingen. Voor esthetische, dus 'niet-reconstructieve', toepassingen is het gebruik van permanente fillers sinds 2015 in Nederland verboden. In de praktijk mogen ze nog gebruikt worden om beschadigingen van het lichaam te herstellen die bijvoorbeeld als gevolg van een ongeval zijn ontstaan (reconstructieve toepassing).

De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) heeft het RIVM daarom gevraagd om meer duidelijkheid te scheppen welke fillers in welke situatie gebruikt mogen worden. Daarvoor is uitgezocht welke fillers als permanent worden beschouwd en welke toepassingen met een filler als reconstructief moeten worden gezien. Het RIVM heeft de definities opgesteld op basis van literatuuronderzoek en interviews met wetenschappelijke verenigingen van artsen die fillers toepassen.

Het RIVM definieert permanente fillers als vulmiddelen die niet volledig afbreekbaar zijn en dus in het lichaam aanwezig blijven. Volgens alle geïnterviewde wetenschappelijk verenigingen van artsen hebben permanente fillers nadelen ten opzichte van niet-permanente fillers, waardoor ze niet meer gebruikt zouden moeten worden, ook niet voor reconstructieve toepassingen.

Kernwoorden: fillers, permanent, levensduur, reconstructie, esthetisch

Synopsis

Reconstructive application of fillers

So-called fillers are filling materials that are applied via injection into the body, for a medical reason or reasons of beauty. Treatment with permanent fillers present a higher probability of serious adverse effects compared to treatments with non-permanent fillers, such as severe recurring inflammations. Since 2015 non-reconstructive applications with permanent fillers are not allowed in the Netherlands. In practise, permanent fillers may still be used, for instance to treat injuries that have resulted from an accident (reconstructive use).

The Health and Youth Care Inspectorate therefore requested the RIVM to create clarity on which fillers should be used in which situation. Consequently, it was investigated which fillers should be considered as being permanent and which applications of permanent fillers should be considered as being reconstructive. RIVM has addressed these questions based on literature research and interviews with scientific associations of physicians who apply fillers.

RIVM defines permanent fillers as filling agents that are not fully degradable and therefore remain present in the human body. According to all interviewed scientific associations permanent fillers have disadvantages compared to non-permanent fillers and should therefore not be applied anymore, not even in reconstructive applications.

Keywords: fillers, permanent, lifetime, reconstruction, esthetic

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 11

1.1 Aanleiding — 11

1.2 Vraag- en doelstelling — 11

1.3 Aanpak — 11

2 Levensduur van fillers — 13

2.1 Literatuuronderzoek — 13

2.2 Indeling fillers — 13

2.3 Definitie van permanent — 14

2.4 Overzicht van fillers en filler materialen — 14

3 Reconstructieve versus esthetische toepassingen — 19

3.1 Interviews — 19

3.2 Paneldiscussie — 21

4 Beschouwing — 23

5 Literatuur — 25

Bijlage 1. Fillermaterialen en producten — 31

Bijlage 2. Vragen bij de interviews — 42

Bijlage 3. Samenvatting resultaten invultabel — 43

Samenvatting

In het Besluit medische hulpmiddelen wordt bepaald dat de toepassing van een rimpelvuller die levenslang in het lichaam aanwezig blijft, verboden is voor andere dan reconstructieve doeleinden. De Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd heeft het RIVM gevraagd om meer duidelijkheid te scheppen over welke fillers beschouwd moeten worden als permanent en welke toepassingen van een permanente filler als esthetisch dan wel reconstructief gezien moeten worden. Deze vragen zijn beantwoord op basis van literatuuronderzoek en interviews met wetenschappelijke verenigingen van artsen die fillers toepassen.

Uit literatuuronderzoek en de interviews komt naar voren dat permanente fillers niet-autologe injecteerbare vulmiddelen zijn voor toepassing in de weke delen, die niet afbreekbaar en niet resorbeerbaar zijn door het lichaam. Fillers kunnen meerdere materialen bevatten. Als één van deze materialen niet resorbeerbaar en/of afbreekbaar is, dan wordt deze filler geclassificeerd als permanent.

Volgens de wetenschappelijke verenigingen van artsen heeft een esthetische toepassing van fillers uitsluitend tot doel het verbeteren van de schoonheid van het lichaam. Over een omschrijving van reconstructieve toepassing van permanente fillers werd geen consensus bereikt door de wetenschappelijke verenigingen van artsen. Wel waren alle verenigingen van mening dat permanente fillers zwaarwegende nadelen hebben (risico op irreversibele complicaties) ten opzichte van niet-permanente fillers en daarom niet meer toegepast zouden moeten worden.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Behandelingen met permanente fillers hebben een grotere kans op ernstige complicaties dan behandelingen met niet-permanente fillers [1]. Om deze reden wordt het gebruik van permanente fillers ontmoedigd en is sinds 1 januari 2015 artikel 16a over permanente rimpelvullers uit het Besluit medische hulpmiddelen van kracht [2]. Dit besluit stelt dat 'de toepassing van een rimpelvuller die levenslang in het lichaam aanwezig blijft, verboden is voor andere dan reconstructieve doeleinden'. In de Nota van Toelichting wordt de achtergrond van het verbod nader uitgelegd [3]. De Inspectie voor Gezondheidszorg en Jeugd (IGJ) handhaaft op onwettige toepassing van permanente fillers, maar stelt dat de wet onvoldoende duidelijk omschreven is voor adequate en gerichte handhaving vanwege ruimte voor interpretatie met betrekking tot het begrip "reconstructieve doeleinden". IGJ heeft aan het Rijksinstituut van Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gevraagd om meer bewijzen en standpunten aan te bieden over welke fillers beschouwd moeten worden als permanent en welke toepassingen van een permanente filler als esthetisch dan wel reconstructief gezien moeten worden. In dit rapport wordt het antwoord op deze vragen beschreven.

1.2 Vraag- en doelstelling

Dit onderzoek heeft twee doelen:

- Het eerste doel is om een wetenschappelijk onderbouwde definitie te geven van de term 'permanente fillers' en daarbij op basis van de huidige wetenschappelijke inzichten op materiaalniveau een overzicht te geven van de verkrijgbare injecteerbare fillers en het mogelijke permanente karakter hiervan. Daarbij wordt aangegeven waarom bepaalde fillers ook conform de definitie van de wet als permanent beschouwd moeten worden.
- Het tweede doel is om op basis van standpunten van de relevante partijen in het veld te definiëren wat verstaan wordt onder reconstructieve toepassing van permanente fillers en wat onder esthetische toepassing van permanente fillers.

1.3 Aanpak

Voor het eerste deel van het onderzoek is een literatuurstudie uitgevoerd waarbij gebruik is gemaakt van een literatuur search in zowel de wetenschappelijke als grijze literatuur. Voor het tweede deel van het onderzoek is contact opgenomen met diverse wetenschappelijke verenigingen van artsen die fillers toepassen. Met behulp van interviews en een paneldiscussie met vertegenwoordigers van de wetenschappelijke verenigingen zijn de begrippen reconstructieve toepassing van permanente fillers en esthetische toepassing van permanente fillers verder gedefinieerd.

Het onderzoek met betrekking tot de definities richt zich op algemene toepassingen voor het opvullen van zachte weefsels en niet specifiek op de toepassing bij rimpels. Het onderzoek is gericht op toepassingen van

fillers waarbij esthetische aspecten een rol spelen, ook als er reconstructie plaats vindt. Toepassingen tegen urineverlies bijvoorbeeld zijn hierdoor van het onderzoek uitgesloten, hoewel ze voor de volledigheid wel worden opgenomen in de overzichten van filler materialen en producten. Verder focust het onderzoek op producten met een CE-markering die worden toegepast als filler, niet op ander opvulmateriaal zoals lichaamseigen vetweefsel en ook niet op draden om weefsels te liften.

2 Levensduur van fillers

2.1 Literatuuronderzoek

Er is onderzoek gedaan naar producten en productmaterialen die toegepast worden als filler met als doel een overzicht te vormen en de materialen in te kunnen delen op levensduur na injectie. Voor dit onderzoek is een literatuursearch uitgevoerd waarbij literatuur is verzameld vanaf 2005 tot en met augustus 2018. Er is gezocht in Embase.com (een combinatie van de Medline en Embase databank), met behulp van de volgende zoektermen: gel, polymer, subcutaneous, tissue, cosmetic, skin, soft tissue, hydrogel, hyaluronic acid, filler, new, novel, innovat, drug analysis, parameter characteris, tissue filler, cosmetic, dermal, polymer, compatible, degradable, gel for injection, subcutaneous tissues, soft tissues, wrinkles.

Daarnaast is er gebruik gemaakt van grijze literatuur. Op basis van de gevonden literatuur en de huidige wetenschappelijke inzichten is een definitie van permanente fillers beschreven en een overzicht gemaakt van welke fillers afbreekbaar en/of resorbeerbaar zijn. Het overzicht van fillers en de gebruikte materialen is weergegeven in Bijlage 1.

2.2 Indeling fillers

Fillers worden op verschillende manieren ingedeeld, bijvoorbeeld op basis van het werkingsmechanisme, origine van het materiaal, plaats van toediening, niveau van plaatsing, tijdsduur van het effect of levensduur in het lichaam. De laatste twee indelingen gebruiken beide de term 'permanente filler'. Een permanent effect van een filler is een arbitraire maat. In de literatuur duidt dit niet altijd op een levenslang effect, maar wordt de term ook gebruikt voor een effect met een tijdsduur van langer dan twee jaar [4, 5], of drie jaar [6]. Permanent aanwezig in het lichaam duidt in de literatuur op fillers die levenslang in het lichaam aanwezig blijven. Deze laatste definitie is conform de beschrijving in artikel 16a [2], waarin permanente fillers ook worden beschreven als fillers die levenslang in het lichaam aanwezig blijven.

Het RIVM-briefrapport 360050003 getiteld 'Mate van voorkomen en ernst van complicaties bij het gebruik van permanente vullers bij rimpelbehandelingen' uit 2006 is als basis genomen voor deze studie naar permanente fillers [7]. In het briefrapport werden injecteerbare fillers ingedeeld naar de tijdsduur dat ze in het lichaam aanwezig zijn. Er werd onderscheid gemaakt tussen resorbeerbare fillers, die door het lichaam worden afgebroken en/of geresorbeerd, en permanente fillers, die levenslang aanwezig blijven. De resorbeerbare fillers werden ingedeeld in twee categorieën; fillers die na 1 tot 5 maanden niet meer aanwezig waren in het lichaam en zogenaamde semipermanente fillers die na 6 tot 12 maanden niet meer aanwezig waren. De semipermanente fillers die langer dan 2 jaar in het lichaam verblijven, werden meegenomen in het briefrapport als permanente fillers.

Naast dat de term 'semipermanent' kan duiden op een bepaalde tijdsduur van de filler in het lichaam, wordt het ook gebruikt in de literatuur voor een combinatieproduct dat opgebouwd is uit zowel een

permanente filler als een niet-permanente filler. De International Committee for Quality Assurance, Medical Technologies and Devices in Plastic Surgery (IQUAM), raadde in 2006 aan dat fillers die zowel tijdelijke als permanente onderdelen bevatten, beschouwd dienen te worden als permanente fillers [8]. De beschrijving van deze combinatieproducten als semipermanente fillers is verwarrend en daarom heeft de IQUAM aanbevolen deze term niet meer te gebruiken. In dit rapport wordt de term semipermanente fillers verder niet gebruikt.

2.3 Definitie van permanent

Conform de definitie van de wet zijn fillers permanent als ze levenslang in het lichaam aanwezig blijven [2]. Dit is het geval als de filler niet, of alleen voor een deel, kan worden afgebroken en/of geresorbeerd, onafhankelijk van of de filler in het geïnjecteerde gebied aanwezig blijft en het bedoelde effect veroorzaakt. Dit is de definitie die in dit rapport wordt aangehouden.

2.4 Overzicht van fillers en filler materialen

Tabel 1 geeft een overzicht van fillers die een CE-markering bezitten of een CE-markering hebben gehad. Per filler materiaal wordt aangegeven of deze afbreekbaar en/of resorbeerbaar zijn. Hierbij moet rekening gehouden worden met het feit dat materialen chemisch gemodificeerd kunnen worden, wat invloed kan hebben op de afbreekbaarheid en snelheid van afbreken van de producten in het lichaam. Daarnaast kan in het overzicht gevonden worden in welke producten de verschillende materialen worden toegepast en of deze producten momenteel verkrijgbaar zijn. Er zijn fillers die uit meerdere materialen bestaan. Hierdoor kan het voorkomen dat een product dat een resorbeerbaar materiaal bevat beschouwd wordt als niet-resorbeerbaar, omdat het tevens materiaal bevat dat niet afgebroken of geresorbeerd kan worden. Dit staat met een sterretje (*) aangegeven in de tabel. In Bijlage 1 wordt per type materiaal uitgelegd waarom een bepaald materiaal afbreekbaar en/of resorbeerbaar is en waarom dit voor een ander materiaal niet geldt.

Tabel 1. Overzicht van materialen die worden gebruikt in fillers en voorbeelden van producten op basis van deze materialen. Er is aangegeven of deze producten momenteel beschikbaar zijn en waarvoor ze worden toegepast.

Materiaal	Productnaam	Verkrijgbaar	Toepassing
Calcium hydroxyapatiet Afbreekbaar en/of resorbeerbaar	Coaptite	Ja	Stressincontinentie
	Radiesse	Ja	Huidfiller, stressincontinentie
	Radiesse Voice	Ja	O.a. stemband verlamming, heesheid
Poly-L-melkzuur Afbreekbaar en/of resorbeerbaar	Sculptra	Ja	Huidfiller
Polycaprolacton Afbreekbaar en/of resorbeerbaar	Ellansé	Ja	Huidfiller
Lutrol F127 Onduidelijk	Profill	Nee	Huidfiller
Polyethyleenoxide Afhankelijk van molecuulgewicht	Laresse	Nee	Huidfiller
Polyacrylamide Niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar	Aqualift	Onduidelijk	Huidfiller
	Aquamid	Ja	Huidfiller
	Beautical 2, 5	Nee	Huidfiller
	Bulkamid	Ja	Stressincontinentie
	Evolution	Nee	Huidfiller
Polyalkylimide Niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar	Bio-alcamid	Nee	Huidfiller
Polymethylmethacrylaat Niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar	Bellafill/Artefill/Art esense	Onduidelijk	Huidfiller
	Metacrill	Ja	Huidfiller
Hydroxyethylmethacry- laat-ethylmethacrylaat copolymeer Niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar	DermaDeep	Nee	Huidfiller
	DermaLive	Nee	Huidfiller

Materiaal	Productnaam	Verkrijgbaar	Toepassing
Polyvinyl alcohol			
Afhankelijk van product	Bioinblue	Nee	Huidfiller
	Evolution*	Nee	Huidfiller
* Evolution bevat niet resorbeerbaar en/of afbreekbaar polyacrylamide			
Polyvinylpyrrolidon			
Niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar bij een hoog molecuulgewicht	Bioplastique	Nee	Huidfiller
	Macroplastique	Ja	Stressincontinentie, vesicoureterale reflux
	PTQ Implants	Ja	Passieve fecale incontinentie
	VOX Implants	Onduidelijk	Unilaterale vocal cord rehabilitation
Alginaat			
Afbreekbaar en/of resorbeerbaar	Novabel	Nee	Huidfiller
Carboxymethylcellulose			
Afbreekbaar en/of resorbeerbaar	Ellansé	Ja	Huidfiller
	Erelle	Ja	Huidfiller
	Laresse*	Nee	Huidfiller
	Metacrill**	Ja	Huidfiller
	Radiesse	Ja	Huidfiller
	Sculptra	Ja	Huidfiller
* Laresse bevat niet resorbeerbaar en/of afbreekbaar polyethyleenoxide			
** Metacrill bevat niet resorbeerbaar en/of afbreekbaar polymethylmethacrylaat			
Dextraan			
Onduidelijk	CRM-DX	Nee	Huidfiller
	CRM Vurdex	Onduidelijk	Vesicoureterale reflux
	Deflux	Ja	Vesicoureterale reflux bij kinderen
	Genefill-DX	Onduidelijk	Huidfiller
	Matridex	Nee	Huidfiller
	Reviderm intra	Nee	Huidfiller
	Solesta	Ja	Fecale incontinentie
	Urodex	Onduidelijk	Stressincontinentie
Hyaluronzuur			
Afbreekbaar en/of resorbeerbaar	Aliaxin	Ja	Huidfiller
	Amalian Soft Gel	Ja	Huidfiller
	Belotero	Ja	Huidfiller
	Captique	Nee	Huidfiller
	Crespine Gel	Ja	Osteoartritis
	CRM	Nee	Huidfiller

Materiaal	Productnaam	Verkrijgbaar	Toepassing
	Ele vess	Ja	Huidfiller
	Emervel	Ja	Huidfiller
	Esthelis	Onduidelijk	Huidfiller
	Genefill	Nee	Huidfiller
	Hyacorp	Nee	Huidfiller
	Hyabell		
	Hyaluderm	Onduidelijk	Huidfiller
	Hydrelle	Ja	Huidfiller
	Juvederm	Ja	Huidfiller
	MacDermol	Ja	Huidfiller
	Macrolane	Onduidelijk	Body-contouring
	Matridur/Matrigel	Onduidelijk	Huidfiller
	Puragen/Prevelle	Onduidelijk	Huidfiller
	Perfectha	Ja	Huidfiller
	Restylane	Ja	Huidfiller
	Revanesse	Ja	Huidfiller
	Surgiderm	Onduidelijk	Huidfiller
	Stylage	Ja	Huidfiller
	Teosyal	Ja	Huidfiller
	Uma Jeunesse	Ja	Huidfiller
	Varioderm	Ja	Huidfiller
	Visagel	Onduidelijk	Huidfiller
	CRM-DX	Nee	Huidfiller
	CRM Vurdex	Onduidelijk	Vesicoureterale reflux
	Deflux	Ja	Vesicoureterale reflux bij kinderen
	DermaLive *	Nee	Huidfiller
	DermaDeep *	Nee	Huidfiller
	Genefill-DX	Onduidelijk	
	Matridex	Nee	Huidfiller
	Reviderm intra	Nee	Huidfiller
	Solesta	Ja	Fecale incontinentie
	Urodex	Onduidelijk	Stressurine- incontinentie

* DermaLive en DermaDeep bevatten niet resorbeerbaar en/of afbreekbaar HEMA/EMA

Collageen

Afbreekbaar en/of
resorbeerbaar

	Cosmoderm/Cosm oplast	Nee	Huidfiller
	Evolence	Nee	Huidfiller
	Zyderm/Zyplast	Nee	Huidfiller
	Cymetra	Nee	O.a. Huidfiller
	Dermalogen	Nee	Huidfiller
	Bellafill/Artefill/ Artesense*	Onduidelijk	Huidfiller

* Bellafill/Artefill/ Artesense bevat niet afbreekbare en/of resorbeerbare PMMA microsferen

Polydimethylsiloxaan

Niet afbreekbaar en/of
resorbeerbaar

	Adatosil	Ja	Netvliesloslating
--	----------	----	-------------------

Materiaal	Productnaam	Verkrijgbaar	Toepassing
	PMS 350	Nee	Huidfiller
	Silikon 1000	Ja	Netvliesloslating
	Silskin	Nee	Onbekend
	Vitresil 1000	Nee	Onbekend
	Bioplastique	Nee	Huidfiller
	Macroplastique	Ja	Stressincontinentie, vesicoreterale reflux
	PTQ Implants	Ja	Passieve fecale incontinentie
	VOX Implants	Onduidelijk	Unilaterale vocal cord rehabilitation

3 Reconstructieve versus esthetische toepassingen

In dit deel van het onderzoek is getracht om meer duidelijkheid te verschaffen over de reikwijdte van Artikel 16A van het Besluit medische hulpmiddelen [2]. Hierin is opgenomen dat 'de toepassing van een rimpelvuller die levenslang in het lichaam aanwezig blijft, verboden is voor andere dan reconstructieve doeleinden'. De huidige wettekst is onvoldoende duidelijk voor adequate en gerichte handhaving, ook met gebruikmaking van de bijbehorende nota van toelichting [3]. Wat wordt verstaan onder een permanente filler? Wanneer is een toepassing van permanente fillers een reconstructieve toepassing en wanneer een esthetische toepassing? Het RIVM heeft op basis van interviews en een paneldiscussie met deskundigen uit het veld geprobeerd deze termen te definiëren.

3.1 Interviews

Het RIVM heeft contact gezocht met de volgende wetenschappelijke verenigingen van artsen die fillers toepassen:

- Nederlands Oogheekundig Gezelschap (NOG)
- Nederlandse Vereniging Cosmetische Geneeskunde (NVCG)
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
- Nederlandse Vereniging voor Esthetische Plastische Chirurgie (NVEPC)
- Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheekunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied (NVKNO)
- Nederlandse Vereniging voor Mondziekten, Kaak- en Aangezichts chirurgie (NVMKA)
- Nederlandse Vereniging voor Plastische Chirurgie (NVPC)
- Nederlandse Vereniging voor Cosmetische Chirurgie (NVVCC)

Aan de vertegenwoordigers van deze verenigingen zijn onder meer de volgende vragen gesteld:

1. Hoe zou u esthetische toepassing van permanente fillers definiëren?
 - Wat zijn indicaties/klachten bij cliënten waardoor u een toepassing als esthetisch zou definiëren?
2. Hoe zou u reconstructieve toepassing van permanente fillers definiëren?
 - Wat zijn indicaties/klachten bij cliënten waardoor u een toepassing als reconstructief zou definiëren?
3. Wat verstaat u onder een medische indicatie? Aangezien de definitie van reconstructieve doeleinden volgens de Nota van Toelichting is: behandelingen waarvoor een duidelijke medische indicatie bestaat. [2]

Tevens is de geïnterviewde gevraagd naar voorbeelden van toepassingen/situaties waarvan hij/zij vindt dat deze duidelijk onder esthetische toepassingen dan wel reconstructieve toepassingen vallen. Ook is er gevraagd naar voorbeelden van toepassingen/situaties waarbij hij/zij het onderscheid tussen esthetisch en reconstructief lastig te

maken vindt. Tenslotte is gevraagd om in een tabel met diverse toepassingen/situaties aan te geven of hij/zij deze zou indelen in esthetische dan wel reconstructieve toepassingen van permanente fillers (zie Bijlagen 2 en 3).

Esthetische toepassing van fillers

De verenigingen zijn het er over eens dat toepassing van fillers in elk geval als esthetisch beschouwd kan worden, indien deze puur gericht is op het vergroten van de schoonheid van het lichaam. De toepassing hoeft niet bij te dragen aan de gezondheid van de patiënt en hoeft geen invloed te hebben op een lichaamsfunctie. Ook hoeft er geen afwijking aan ten grondslag te liggen. Esthetische toepassingen van fillers die onder deze definitie vallen zijn voornamelijk behandelingen in het gelaat, zoals contourverbetering van de neus, volumeherstel van het jukbeen en verfraaiing van de lippen.

Reconstructieve toepassing van fillers

De verenigingen zijn het er over eens dat een reconstructieve toepassing een toepassing is die gericht is op het herstel van een functie. De meerderheid van de verenigingen geeft een definitie van reconstructieve toepassing van permanente fillers die lijkt op de hierover opgestelde definitie van de NVDV: 'Een behandeling voor het oplossen of herstellen van deformiteiten ontstaan door ziekte, aangeboren afwijkingen of uitwendig inwerkend letsel buiten de keuze of invloedssfeer van de patiënt'. Wel wordt gewaarschuwd voor het gebruik van de begrippen 'ziekte' en 'aangeboren afwijking', omdat deze begrippen rekbaar zijn. Daarom zou scherp gedefinieerd moet worden welke ziektes en aangeboren aandoeningen wel behandeld mogen worden met permanente fillers en welke niet. Toepassingen van permanente fillers die worden beschouwd als reconstructief zijn onder meer behandelingen van misvorming door kanker, misvorming door trauma, en misvorming door een aangezichtsverlamming. Daarnaast worden door een aantal verenigingen specifieke voorbeelden genoemd, zoals correctie van een bovenlipcontour bij een schisis-patiënt, correctie van asymmetrie van het gelaat bij een patiënt met een oogprothese en een defect in het gelaat ten gevolge van het Parry-Romberg syndroom (hemifaciale atrofie).

Sommige verenigingen opperen dat men zou kunnen stellen dat alles wat door de zorgverzekering vergoed wordt, gecategoriseerd zou kunnen worden als reconstructief. Wel wordt opgemerkt dat de verzekering streng is en dat bepaalde indicaties die het veld wel als reconstructief beschouwd niet vergoed worden, zoals het geval bij behandeling van hangende oogleden.

Verschillen in visie

De verenigingen hebben op enkele punten verschillende visies. Zo zit er een discrepantie in het indelen van behandelingen ten gevolge van veroudering. De NVCG en de NVVCC stellen dat behandeling bij veroudering reconstructief is, aangezien hierbij de jeugd-anatomie hersteld wordt. Andere verenigingen stellen dat veroudering een esthetische indicatie is, aangezien veroudering een natuurlijk proces is en omdat deze 'afwijking' binnen de normale populatievariatie valt.

De meeste verenigingen hebben moeite met het indelen van behandelingen ten gevolge van psychische klachten. Psychische klachten kunnen resulteren in fysieke problemen en sociaaleconomische hinder. Het onderscheid tussen esthetisch en medisch is bij deze groep personen onduidelijk. Wel is men het er over eens dat personen met de psychische aandoening body dysmorphic disorder niet behandeld zouden moeten worden. De Leidraad 'Injecteerbare fillers' van de NVDV geeft aan dat (een vermoeden van) body dysmorphic disorder een contra-indicatie is voor behandeling [9].

Gebruik permanente fillers

Hoewel daar niet specifiek naar gevraagd is, geven alle geïnterviewden aan dat er (binnen hun subspecialisme) geen ruimte is voor het gebruik van permanente fillers, ongeacht de toepassing. Als reden wordt het gezondheidsrisico van de permanente middelen genoemd. Dat staat niet in acceptabele verhouding tot het resultaat, vergeleken met niet-permanente fillers. Alle implantaten veroorzaken een zogenaamde "vreemd-lichaam-reactie", waarbij de mate van de reactie bepaalt of deze als een bijwerking gezien moet worden of als een te verwachten en geaccepteerde afweerreactie. Met name bij de permanente middelen kan deze reactie ontsporen tot een chronische reactie en bijwerking in verband met de langdurige aanwezigheid van de materialen. Daarnaast vindt men het esthetisch gezien geen goede keuze om een permanente filler te gebruiken in het gelaat, omdat de anatomie van het gezicht in de tijd verandert terwijl het product blijft zitten.

3.2 Paneldiscussie

De informatie uit de interviews is gebundeld. Op basis van de gebundelde informatie heeft het RIVM definities voor de volgende termen opgesteld: permanente fillers, esthetische toepassing van permanente fillers, reconstructieve toepassing van permanente fillers, en medische indicatie. De definities zijn in een paneldiscussie met de vertegenwoordigers van alle verenigingen besproken met als doel tot breed gedragen definities te komen. In Tekstbox 1 staan de uitspraken/definities waarover tijdens de discussie consensus met alle verenigingen werd bereikt.

Statement gebruik permanente fillers

Alle verenigingen gaven tijdens de interviews aan dat er geen ruimte is voor het gebruik van permanente fillers, ongeacht de toepassing. Ook tijdens de paneldiscussie kwam dit ter sprake. Hierop volgend, bereikten de verenigingen consensus over het volgende statement: Permanente fillers hebben zwaarwegende nadelen (risico op irreversibele complicaties) ten opzichte van niet-permanente fillers en zouden daarom niet meer toegepast moeten worden.

Definitie reconstructieve toepassing van permanente fillers

De verenigingen gaven aan zich het beste te kunnen vinden in de definitie van een reconstructieve toepassing zoals geformuleerd door de NVDV: "Een reconstructieve toepassing heeft primair tot doel het oplossen of herstellen van deformiteiten ontstaan door ziekte, aangeboren afwijkingen of uitwendig inwerkend letsel buiten de keuze of

invloedsfeer van de patiënt". Er werd echter geen consensus bereikt over de definitie van reconstructieve toepassing van permanente fillers.

Tekstbox 1. Uitspraken waarover consensus is bereikt

Gebruik permanente fillers

Permanente fillers hebben zwaarwegende nadelen (risico op irreversibele complicaties) ten opzichte van niet-permanente fillers en zouden daarom niet meer toegepast moeten worden.

Definitie permanente fillers

Permanente fillers zijn niet-autologe injecteerbare vulmiddelen voor toepassing in de weke delen, die niet afbreekbaar en niet resorbeerbaar zijn door het lichaam.

Definitie esthetische toepassing van permanente fillers

Esthetische toepassing van permanente fillers heeft uitsluitend tot doel het verbeteren van de schoonheid van het lichaam.

Definitie reconstructieve toepassing van permanente fillers

Geen consensus.

Definitie medische indicatie

Medische indicatie is een verwijzing of bewijs van een arts voor een bepaalde aandoening of ziekte.

Opmerkingen naar aanleiding van het verslag van de paneldiscussie

De vertegenwoordiger van de NVPC en NVEPC heeft tijdens het interview aangegeven dat 'de NVPC en NVEPC geen consensus zullen bereiken binnen een bespreking waaraan de NVVCC in huidige vorm deelneemt, aangezien zij het bestaansrecht van de NVVCC niet erkennen'. Tijdens de paneldiscussie werd met alle verenigingen, dus ook de NVPC en NVEPC, consensus bereikt over alle definities behalve die van reconstructieve toepassing van permanente fillers. Naar aanleiding van het verslag van de paneldiscussie herhaalde de NVPC/NVEPC echter haar hierboven genoemde statement.

De vertegenwoordiger van de NVPC/NVEPC gaf aan zijn opmerkingen over semipermanente middelen in het verslag te missen. De vertegenwoordiger van de NVCG gaf juist aan de term 'semipermanent' graag uit het verslag verwijderd te zien, aangezien middelen permanent of niet permanent zijn. Verder heeft de vertegenwoordiger van de NVPC/NVEPC tijdens de bijeenkomst opgemerkt dat er draden, zogenaamde threadlifts, zijn die zich kunnen gedragen als permanent vulmiddel. De focus in het huidige onderzoek ligt echter op permanente fillers, dit soort aspecten vallen daarom buiten de scope van het onderzoek.

Tenslotte heeft de vertegenwoordiger van de NVCG aangegeven dat hij graag opgemerkt zou zien dat esthetische toepassing van permanente fillers al of niet gepaard kan gaan met een gezondheidskundig doel. Deze toevoeging heeft echter niet de consensus definitie gehaald.

4 Beschouwing

De IGJ heeft het RIVM gevraagd om meer duidelijkheid te scheppen over welke fillers beschouwd moeten worden als permanent en welke toepassingen van een permanente filler als esthetisch dan wel reconstructief gezien moeten worden.

Op basis van literatuuronderzoek en interviews met wetenschappelijke verenigingen van artsen die fillers toepassen, is een definitie van permanente fillers opgesteld. Permanente fillers zijn niet-autologe injecteerbare vulmiddelen voor toepassing in de weke delen, die niet afbreekbaar en niet resorbeerbaar zijn door het lichaam. Fillers kunnen meerdere materialen bevatten. Als een filler zowel een niet resorbeerbaar en/of afbreekbaar materiaal bevat als een wel resorbeerbaar en/of afbreekbaar materiaal, dan wordt deze filler geclassificeerd als permanent. Er is een overzicht gemaakt van de materialen die gebruikt worden in fillers en daarbij is aangegeven of deze beschouwd dienen te worden als permanent.

Wat betreft reconstructieve toepassing, kwamen de wetenschappelijke verenigingen van artsen die fillers toepassen, tot de volgende uitspraken: Permanente fillers hebben zwaarwegende nadelen (risico op irreversibele complicaties) ten opzichte van niet-permanente fillers en zouden daarom niet meer toegepast moeten worden. Esthetische toepassing van permanente fillers heeft uitsluitend tot doel het verbeteren van de schoonheid van het lichaam. Over een omschrijving van reconstructieve toepassing van permanente fillers daarentegen, werd geen consensus bereikt.

5 Literatuur

1. D. Van Dam, B. Van Der Lei, and M. Cromheecke, *Statements on the Safety of Permanent Soft Tissue Fillers in Europe*. *Aesthetic Plastic Surgery*, 2009. **33**(4): p. 479-481.
2. E. Schippers, *Besluit medische hulpmiddelen. Permanente rimpelvullers. Artikel 16a*, in *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden*. 2014, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport: 's Gravenhage.
3. E. Schippers, *Besluit van 1 december 2014, houdende wijziging van het Besluit medische hulpmiddelen in verband met een verbod op de toepassing van permanente rimpelvullers anders dan voor reconstructieve doeleinden, Nota van Toelichting*, in *Staatsblad van het Koninkrijk der Nederlanden*. 2014, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport: 's Gravenhage.
4. L. P. Sturm, R. D. Cooter, K. L. Mutimer, J. C. Graham, and G. J. Maddern, *A systematic review of dermal fillers for age-related lines and wrinkles*. *ANZ J Surg*, 2011. **81**(1-2): p. 9-17.
5. C. M. Burgess and N. J. Lowe, *Letter: NewFill for skin augmentation: A new filler or failure?*. *Dermatol Surg*, 2006. **32**(12): p. 1530-2.
6. E. Forbat, F. R. Ali, and F. Al-Niaini, *The role of fillers in the management of acne scars*. *Clin Exp Dermatol*, 2017. **42**(4): p. 374-80.
7. R. E. Geertsma, et al., *Mate van voorkomen en ernst van complicaties bij het gebruik van permanente vullers bij rimpelbehandelingen*. 2006, RIVM, Briefrapport 360050003.
8. M. Topaz and C. Neuhann-Lorenz, *Position statement of IQUAM 15 July 2006*. *Eur J Plast Surg*, 2007. **29**: p. 249-54.
9. L. Habbema, et al., *Leidraad Injecteerbare fillers*. 2015, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV).
10. BioForm. *10 years radiesse technology - the radiesse times*. 2010.
11. J. A. Sklar and S. M. White, *Radiance FN: a new soft tissue filler*. *Dermatol Surg*, 2004. **30**(5): p. 764-8.
12. Merz Aesthetics. *Radiesse*. [cited 01-08-2018]; Available via: <https://www.radiesse.com/>.
13. Boston Scientific Corporation. *Urethral Bulking 2018* [cited 01-08-2018]; Available via: <http://www.bostonscientific.com/en-US/medical-specialties/female-pelvic-medicine/pelvic-floor-institute/treatments/sui/urethral-bulking.html>.
14. Merz. *Implants for vocal cord augmentation*. 2011 [cited 01-08-2018]; Available via: <http://imedex.cz/data/attachment/product/m7ps8lq2une5m2p.pdf>.
15. P. Flaharty, *Radiance*. *Facial Plast Surg*, 2004. **20**(2): p. 165-9.
16. Z. Sheikh, et al., *Mechanisms of in Vivo Degradation and Resorption of Calcium Phosphate Based Biomaterials*. *Materials (Basel)*, 2015. **8**(11): p. 7913-7925.
17. R. Z. LeGeros, *Biodegradation and bioresorption of calcium phosphate ceramics*. *Clin Mater*, 1993. **14**(1): p. 65-88.

18. Alastair Carruthers, Marc Liebeskind, Jean Carruthers, and Bruce B. Forster, *Radiographic and Computed Tomographic Studies of Calcium Hydroxylapatite for Treatment of HIV-Associated Facial Lipoatrophy and Correction of Nasolabial Folds*. *Dermatol Surg*, 2008. **34**: p. S78-S84.
19. G. Lemperle, V. Morhenn, and U. Charrier, *Human histology and persistence of various injectable filler substances for soft tissue augmentation*. *Aesthetic Plast Surg*, 2003. **27**(5): p. 354-66; discussion 367.
20. M. E. Pfulg and S. Lê-Huu, *Chapter 17. Esthetic Skin Treatments (Fillers)*, in *Plastic and Reconstructive Surgery*, M.Z. Siemionow and M. Eisenmann-Klein, Editors. 2010: Springer Specialist Surgery Series.
21. C. G. Pitt, M. M. Gratzl, G. L. Kimmel, J. Surles, and A. Schindler, *Aliphatic polyesters II. The degradation of poly (DL-lactide), poly (epsilon-caprolactone), and their copolymers in vivo*. *Biomaterials*, 1981. **2**(4): p. 215-20.
22. P. A. Gunatillake and R. Adhikari, *Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering*. *Eur Cell Mater*, 2003. **5**: p. 1-16; discussion 16.
23. L. Christensen, V. Breiting, M. Janssen, J. Vuust, and E. Hogdall, *Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers*. *Aesthetic Plast Surg*, 2005. **29**(1): p. 34-48.
24. Marie-Odile Christen. *Ellansé Safety - A Polycaprolactone-based Collagen Stimulator*; <https://ellanse.com/wp-content/uploads/sites/2/2017/04/1605-Ellansé-eSafety-report.pdf>.
25. F. de Melo, et al., *Recommendations for volume augmentation and rejuvenation of the face and hands with the new generation polycaprolactone-based collagen stimulator (Ellansé)*. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2017. **10**: p. 431-40.
26. S. C. Woodward, P. S. Brewer, F. Moatamed, A. Schindler, and C. G. Pitt, *The intracellular degradation of poly(epsilon-caprolactone)*. *J Biomed Mater Res*, 1985. **19**(4): p. 437-44.
27. P. Andre, J. Wechsler, and J. Revuz, *Facial lipoatrophy: report of five cases after injection of synthetic filler into naso-labial folds*. *J Cosmet Dermatol*, 2002. **1**(3): p. 120-3.
28. P. Andre, *Facial lipoatrophy secondary to a new synthetic filler device (Profill) treated by lipofilling*. *J Cosmet Dermatol*, 2002. **1**(2): p. 59-61.
29. A. W. Klein, *Techniques for soft tissue augmentation: an 'a to z'*. *Am J Clin Dermatol*, 2006. **7**(2): p. 107-20.
30. P. Andre, N. J. Lowe, A. Parc, T. H. Clerici, and U. Zimmermann, *Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences*. *J Cosmet Laser Ther*, 2005. **7**(3-4): p. 171-6.
31. M. C. D'Aloiso, M. Senzolo, and B. Azzena, *Efficacy and Safety of Cross-Linked Carboxymethylcellulose Filler for Rejuvenation of the Lower Face: A 6-Month Prospective Open-Label Study*. *Dermatol Surg*, 2016. **42**(2): p. 209-17.
32. R. P. Gullapalli and C. L. Mazzitelli, *Polyethylene glycols in oral and parenteral formulations-A critical review*. *Int J Pharm*, 2015. **496**(2): p. 219-39.
33. J. A. Kadouch, *Werking en bijwerking van fillers*. *Nederlands tijdschrift voor dermatologie en venereologie*, 2014. **24**(09).

34. C.G.J.C.A. de Vries and R. E. Geertsma, *Injecteerbare semi-permanente rimpelvullers in Nederland. Inventarisatie van toepassing en complicaties*. 2007, RIVM, Briefrapport 360050008.
35. *Amended final report on the safety assessment of polyacrylamide and acrylamide residues in cosmetics*. Int J Toxicol, 2005. **24 Suppl 2**: p. 21-50.
36. L. H. Christensen, V. B. Breiting, A. Aasted, A. Jorgensen, and I. Kebuladze, *Long-term effects of polyacrylamide hydrogel on human breast tissue*. Plast Reconstr Surg, 2003. **111**(6): p. 1883-90.
37. K. W. Broder and S. R. Cohen, *An overview of permanent and semipermanent fillers*. Plast Reconstr Surg, 2006. **118**(3 SUPPL.): p. 7S-14S.
38. Contura International A/S, *Aquamid for Facial Augmentation, white paper*. Archived from the original at 06-2018.
39. Contura International A/S. *aquamid*. 2018 [cited 01-08-2018]; Available via: <http://www.aquamid.com/>.
40. S.R. Cohen and T.M. Born, *Techniques in Aesthetic Plastic Surgery Series. Facial Rejuvenation with Fillers*, M.A. Codner, Editor. 2009, Saunders Elsevier. p. 169.
41. J. Alijotas-Reig, V. Garcia-Gimenez, F. Miro-Mur, and M. Vilardell-Tarres, *Delayed immune-mediated adverse effects of polyalkylimide dermal fillers: clinical findings and long-term follow-up*. Arch Dermatol, 2008. **144**(5): p. 637-42.
42. L. Nelson and K. J. Stewart, *Early and late complications of polyalkylimide gel (Bio-Alcamid)*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011. **64**(3): p. 401-4.
43. EUROQUIRURGICA. *META<>CRILL*. 2018 [cited 13-07-2018]; Available via: <http://www.metacrill.net/index.php/en/>.
44. K. C. Smith, *New fillers for the new man*. Dermatol Ther, 2007. **20**(6): p. 388-93.
45. M. H. Gold and N. S. Sadick, *Optimizing outcomes with polymethylmethacrylate fillers*. J Cosmet Dermatol, 2018. **17**(3): p. 298-304.
46. INC SUNEVA MEDICAL. *Suneva Medical*. 2018 [cited 13-07-2018]; Available via: <http://www.sunevamedical.com/>.
47. Suneva Medical Inc. *Bellafill*. 2018 [cited 13-07-2018]; Available via: <https://bellafill.com/>.
48. V. P. Shastri, *Non-degradable biocompatible polymers in medicine: past, present and future*. Curr Pharm Biotechnol, 2003. **4**(5): p. 331-7.
49. Hiroyuki Oonishi, et al., *The long-term in vivo behavior of polymethyl methacrylate bone cement in total hip arthroplasty*. Acta Orthopaedica, 2011. **82**(5): p. 553-558.
50. C. Bergeret-Galley, X. Latouche, and Y. G. Illouz, *The value of a new filler material in corrective and cosmetic surgery: DermaLive and DermaDeep*. Aesthetic Plast Surg, 2001. **25**(4): p. 249-55.
51. E. Demir, A. Perez-Bouza, and N. Pallua, *Adverse late reactions after cosmetic implantation of hydroxyethylmethacrylate particles suspended in hyaluronic acid: clinics and complication management*. Aesthetic Plast Surg, 2013. **37**(3): p. 576-86.

52. L. G. Wiest, W. Stolz, and J. A. Schroeder, *Electron microscopic documentation of late changes in permanent fillers and clinical management of granulomas in affected patients*. *Dermatol Surg*, 2009. **35 Suppl 2**: p. 1681-8.
53. Emo Chiellini, Andrea Corti, Salvatore D'Antone, and Roberto Solaro, *Biodegradation of poly (vinyl alcohol) based materials*. *Prog Polym Sci*, 2003. **28**(6): p. 963-1014.
54. T. Punzi, et al., *In vivo effects of a novel degradable filler*. *Ita J Anat Embryol*, 2005. **110**(2): p. 93-100.
55. G. Lemperle, *Chapter 73. Injectable Dermal Fillers - Resorbable or Permanent*, in *Aesthetic Surgery of the Facial Mosaic*, D.E. Panfilov, Editor. 2007, Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
56. R. A. Ersek, *Bioplastique: specific technical advice on its use and possible complications*. *Aesthetic Plast Surg*, 1992. **16**(1): p. 67-8.
57. R. A. Mladick, *Twelve months of experience with Bioplastique*. *Aesthetic Plast Surg*, 1992. **16**(1): p. 69-76.
58. A. M. Nacul, A. P. Nacul, and A. Greca de Born, *Bioplastique as a complement in conventional plastic surgery*. *Aesthetic Plast Surg*, 1998. **22**(6): p. 444-50.
59. R. A. Ersek and A. A. Beisang, 3rd, *Bioplastique: a new biphasic polymer for minimally invasive injection implantation*. *Aesthetic Plast Surg*, 1992. **16**(1): p. 59-65.
60. X. Liu, Y. Xu, Z. Wu, and H. Chen, *Poly(N-vinylpyrrolidone)-modified surfaces for biomedical applications*. *Macromol Biosci*, 2013. **13**(2): p. 147-54.
61. Mirela Teodorescu and Maria Bercea, *Poly(vinylpyrrolidone) – A Versatile Polymer for Biomedical and Beyond Medical Applications*. *Polym Plast Technol Eng*, 2015. **54**(9): p. 923-43.
62. Thorsteinn Loftsson, *Essential Pharmacokinetics: A Primer for Pharmaceutical Scientists*. 2015, Elsevier Science Publishing Co Inc. p. 101.
63. R. A. Ersek and A. A. Beisang, 3rd, *Bioplastique: a new textured copolymer microparticle promises permanence in soft-tissue augmentation*. *Plast Reconstr Surg*, 1991. **87**(4): p. 693-702.
64. S. Schuller-Petrovic, M. D. Pavlovic, S. S. Schuller, B. Schuller-Lukic, and N. Neuhold, *Early granulomatous foreign body reactions to a novel alginate dermal filler: the system's failure?* *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2013. **27**(1): p. 121-3.
65. M. V. Osikov and O. I. Ogneva, *Relationship between the change of ethological status and concentration of certain cytokines in blood in experimental desynchronization under led lighting*. *Patol Fiziol Eksp Ter*, 2016. **60**(4): p. 93-100.
66. P. Andre and I. Moulouguet, *Alginate (novabel): a new class of injectable filler*. *Facial Plast Surg*, 2014. **30**(6): p. 644-6.
67. M. Leonardis and A. Palange, *New-generation filler based on cross-linked carboxymethylcellulose: study of 350 patients with 3-year follow-up*. *Clin Interv Aging*, 2015. **10**: p. 147-55.
68. D. M. Varma, G. T. Gold, P. J. Taub, and S. B. Nicoll, *Injectable carboxymethylcellulose hydrogels for soft tissue filler applications*. *Acta Biomater*, 2014. **10**(12): p. 4996-5004.

69. A. S. Turaev, *Dependence of the biodegradability of carboxymethylcellulose on its supermolecular structure and molecular parameters*. Chem Nat Compd, 1995. **31**(2): p. 254-259.
70. BioScience GmbH. *BioScience*. 2018 [cited 01-08-2018]; Available via: <https://www.bio-science.org/products/>.
71. Salix Pharmaceuticals. *DISEASES & PRODUCTS*. 2018 [cited 01-08-2018]; Available via: <https://www.salix.com/what-we-treat/diseases-products>.
72. G. Sun and J. J. Mao, *Engineering dextran-based scaffolds for drug delivery and tissue repair*. Nanomedicine (Lond), 2012. **7**(11): p. 1771-84.
73. S. R. Van Tomme and W. E. Hennink, *Biodegradable dextran hydrogels for protein delivery applications*. Expert Rev Med Devices, 2007. **4**(2): p. 147-64.
74. B. L. Eppley, D. J. Summerlin, C. D. Prevel, and A. M. Sadove, *Effects of a positively charged biomaterial for dermal and subcutaneous augmentation*. Aesthetic Plast Surg, 1994. **18**(4): p. 413-6.
75. Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd. *Meer producten van fabrikant van Hyacorp filler verboden*. 2016 [cited 01-08-2018]; Available via: <https://www.igj.nl/actueel/nieuws/2016/04/19/meer-producten-van-fabrikant-van-hyacorp-filler-verboden>.
76. A. da Costa, et al., *Durability of Three Different Types of Hyaluronic Acid Fillers in Skin: Are There Differences Among Biphasic, Monophasic Monodensified, and Monophasic Polydensified Products?* Aesthet Surg J, 2017. **37**(5): p. 573-581.
77. A. La Gatta, A. Papa, C. Schiraldi, and M. De Rosa, *Hyaluronan dermal fillers via crosslinking with 1,4-butandiol diglycidyl ether: Exploitation of heterogeneous reaction conditions*. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2016. **104**(1): p. 9-18.
78. IGZ, *Incidentenonderzoek rondom Hyacorp-fillers. Niet eenduidige informatie, in combinatie met specifieke producteigenschappen, heeft geleid tot klachten over bijwerkingen na cosmetische behandeling*. 2015, Inspectie voor de Gezondheidszorg, Utrecht, the Netherlands.
79. R. S. Narins and P. H. Bowman, *Injectable skin fillers*. Clin Plast Surg, 2005. **32**(2): p. 151-62.
80. L. Baumann, J. Kaufman, and S. Saghari, *Collagen fillers*. Dermatol Ther, 2006. **19**(3): p. 134-40.
81. H. G. Welgus, J. J. Jeffrey, and A. Z. Eisen, *The collagen substrate specificity of human skin fibroblast collagenase*. J Biol Chem, 1981. **256**(18): p. 9511-5.
82. L. Requena, et al., *Adverse reactions to injectable soft tissue fillers*. J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(1): p. 1-34.
83. S. Pitaru, et al., *Long-term efficacy of a novel ribose-cross-linked collagen dermal filler: a histologic and histomorphometric study in an animal model*. Dermatol Surg, 2007. **33**(9): p. 1045-54.
84. P. E. Chasan, *The history of injectable silicone fluids for soft-tissue augmentation*. Plast Reconstr Surg, 2007. **120**(7): p. 2041-3.
85. D. S. Orentreich, *Liquid injectable silicone: techniques for soft tissue augmentation*. Clin Plast Surg, 2000. **27**(4): p. 595-612.

86. R. S. Narins and K. Beer, *Liquid injectable silicone: a review of its history, immunology, technical considerations, complications, and potential*. *Plast Reconstr Surg*, 2006. **118**(3 Suppl): p. 77S-84S.
87. E. Zappi and J. G. Barnett, *The long-term host response to liquid silicone injected during soft tissue augmentation procedures: a microscopic appraisal*. *Dermatol Surg*, 2007. **33 Suppl 2**: p. S186-92.
88. Chris Batich, Don DePalma, James Marotta, and Guy Latorre. *Silicone Degradation Reactions*. 1996. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
89. Cogentix Medical. 2018; Available via: <https://www.cogentixmedical.com/patients/products/macroplastique>.
90. Cogentix Medical. *Macroplastique*. 2018 [cited 01-08-2018]; Available via: <https://www.cogentixmedical.com/health-care-professionals/products/macroplastique>.
91. G. Bergamini, et al., *Therapy of unilateral vocal fold paralysis with polydimethylsiloxane injection laryngoplasty: our experience*. *J Voice*, 2010. **24**(1): p. 119-25.

Bijlage 1. Fillermaterialen en producten

Calcium hydroxyapatiet

Radiesse, vroeger Radiance genaamd, bevat calcium hydroxyapatiet (CaHA) [10, 11]. Het product is op de markt gebracht voor stressurine-incontinentie en is daarna goedgekeurd als huidfiller.[10, 11] Op dit moment is Radiesse als twee type huidfillers op de markt, namelijk Radiesse en Radiesse (+) [12]. Radiesse (+) bevat lidocaïne om het ongemak tijdens en na de injectie te reduceren, en heeft een lagere viscositeit en elasticiteit dan Radiesse. Radiesse Voice, op de markt voor o.a. vocal cord verlamming en heesheid, heeft dezelfde samenstelling als Radiesse. Coaptite is een andere CaHA filler die op de markt is voor stressurine-incontinentie [13, 14]. Alle bovengenoemde fillers bevatten een suspensie van CaHA microsferen in een gelcarrier bestaande uit o.a. carboxymethylcellulose.

Calcium hydroxyapatiet (CaHA) is een anorganisch mineraal in botten en tanden. Na injectie van CaHA fillers, wordt de gelcarrier afgebroken en deze wordt vervangen door een collageen matrix die de CaHA microsferen omhuld. De microsferen vallen na vele maanden tot jaren uiteen door middel van dissolutie [15, 16]. De kleine deeltjes die hierdoor afgescheiden worden van de microsferen kunnen gefagocytiseerd worden. Uiteindelijk zal de CaHA teruggebracht worden tot natuurlijk-voorkomende, onschadelijke calcium- en fosfaationen. De snelheid van de afbraak van CaHA microsferen is afhankelijk van o.a. de grootte van de deeltjes, de porositeit, en de chemische zuiverheid van de deeltjes [17]. Over de snelheid van biodegradatie van deze fillers kan niet worden uitgeweid, door gebrek aan informatie over deze producten.

Er zijn twee studies die aantonen dat fillers met CaHA microsferen in het lichaam worden afgebroken. De eerste studie heeft waargenomen dat CaHA deeltjes duidelijk kunnen worden waargenomen met een CT-scan direct na injectie [18]. Bij 30% van de patiënten zijn de microsferen 12 maanden na injectie volledig verdwenen. De tweede studie heeft gerapporteerd dat de microsferen in biopsies genomen op de injectieplaats na 9 maanden veel kleiner in diameter zijn en dat de microsferen vervormd zijn [19]. Omdat er weinig macrofagen aanwezig zijn in deze studie, wordt hier gesuggereerd dat de CaHA microsferen worden afgebroken door enzymatische afbraak i.p.v. fagocytose.

CaHA wordt in het lichaam afgebroken en is daarom afbreekbaar en/of resorbeerbaar.

Poly-L-melkzuur

In 1999 werd een poly-L-melkzuur (poly-L-lactic acid, PLLA) filler op de Europese markt gebracht onder de naam New-Fill [7]. In het begin werd New-Fill gebruikt als huidfiller voor kleine correcties (rimpels/littekens) en sinds 2004 wordt het ook toegepast bij grotere correcties van lipoatrofie (afwezigheid van onderhuids vet) in het gelaat [7]. De introductie van New-Fill in Nederland vond plaats in 2000. Inmiddels wordt New-Fill onder de productnaam Sculptra verkocht. De filler is

samengesteld uit PLLA microsferen (1-63 μm) en natriumcarboxymethylcellulose [20].

PLLA is een synthetisch polymeer dat ester verbindingen bevat die in het lichaam worden afgebroken via hydrolyse [21]. Net na injectie zal enkel het molecuulgewicht van het polymeer afnemen doordat de polymeren in kleinere delen worden opgebroken. Dit heeft geen invloed op de grootte van het volume van de filler. Daarna wordt het polymeer verder afgebroken (o.a. door macrofagen) tot water, CO_2 en klein organische moleculen zoals melkzuur, die uitgescheiden worden door het lichaam [19, 22]. De geschatte degradatietijd is >24 maanden [22].

Het werkingsprincipe van de filler is tweeledig; 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 afzetting op rondom de PLLA-deeltjes. Dit kan een langdurig effect geven aangezien het collageen aanwezig blijft na degradatie van de PLLA microsferen.[23] Histologisch onderzoek liet zien dat na 9 maanden PLLA niet meer zichtbaar is op de plaats van het implantaat [19].

Poly-L-melkzuur fillers zijn dus afbreekbaar en/of resorbeerbaar.

Polycaprolacton

Ellansé is een huidfiller gemaakt van 30% polycaprolacton microsferen (20-50 μm) in een carboxymethylcellulose gel [24, 25]. Er zijn verschillende typen Ellansé beschikbaar, namelijk Ellansé s, m, l en e. Deze verschillen van elkaar op basis van het molecuulgewicht. Hoe hoger het molecuulgewicht hoe langzamer deze uit het lichaam verwijderd wordt. De producent claimt dat de verschillende typen Ellansé respectievelijk 1, 2, 3 of 4 jaar in het lichaam aanwezig blijven [24, 25].

Polycaprolacton (poly(ϵ -caprolacton), PCL) is biodegradeerbaar [21, 22, 24, 26]. Het degradatieproces is vergelijkbaar met dat van PLLA, met het verschil dat PCL langzamer afgebroken wordt [21]. Ook PCL bezit ester verbindingen die worden afgebroken via hydrolyse. De snelheid is afhankelijk van de gemiddelde lengte van de polymeerketens. Door degradatie worden de polymeerketens korter. Wanneer het molecuulgewicht rond de 3000-5000 Da ligt, kunnen de ketens vrijkomen uit de microsferen en worden uitgescheiden via de normale metabole routes.

Ellansé valt dus onder de afbreekbare en/of resorbeerbare fillers.

Lutrol F127

Profill is een gel van Lutrol F127 en is in 1997 op de Franse markt geïntroduceerd [27] en is tegenwoordig niet meer verkrijgbaar. Er zijn ernstige bijwerkingen van Profill gerapporteerd wat er mogelijk toe heeft geleid dat het product momenteel niet meer verkrijgbaar is [27, 28].

De gel van Lutrol F127 bestaat uit een blokkopolymeer van polyoxyethyleen en polyoxypropyleen. De filler is een vloeistof die na injectie een gel vormt. De samenstelling van dit product is niet volledig

bekend. Volgens één artikel worden er additieven als mineraalzouten, aminozuren en vitamines aan toegevoegd [29].

In de literatuur wordt beschreven dat Profill biodegradeerbaar is [27, 30]. Deze artikelen doen hier echter geen onderzoek naar en er zijn geen overige onderzoeksresultaten die dit bevestigen [27, 30]. Polyoxyethyleen is niet biodegradeerbaar en enkel absorbeerbaar bij lage molecuulgewichten (zie hieronder). Van polyoxypropyleen, dat in structuur erg vergelijkbaar is, wordt hetzelfde verwacht. Aan de hand van de structuurformule wordt verwacht dat Lutrol F127 niet hydrolyseert. Het zou mogelijk kunnen oxideren, maar dan slechts over een langere periode. In de literatuur wordt gespeculeerd dat de afbraakproducten van Profill bijwerkingen veroorzaken, wat suggereert dat het product afbreekbaar is [27].

Aan de hand van de beschikbare informatie kan niet vastgesteld worden of Profill afbreekbaar of resorbeerbaar is.

Polyethyleenoxide

Laresse is een filler die bestaat uit twee type polymeren; polyethyleenoxide (PEO) en carboxymethylcellulose [31]. PEO, ook wel polyethyleen glycol (PEG) genoemd, is een polymeer waarvan de ketenlengte kan verschillen. Bij PEO met een laag molecuulgewicht, zoals PEG200 en PEG400, kunnen de polymeerketens na orale en subcutane toediening onveranderd worden uitgescheiden via de urine [32]. Waarschijnlijk is het molecuulgewicht van de polymeren in de filler echter hoger. PEO wordt gezien als biologisch inert.

Polyethyleenoxide is daarom afhankelijk van de lengte van PEO wel of niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar.

Polyacrylamide

Sinds 1980 zijn er injecteerbare fillers verkrijgbaar die bestaan uit polyacrylamide hydrogelen. Voornamelijk in China en Rusland waren deze producten populair [7]. Op het moment lijkt Aquamid (en mogelijk Aqualift) als huidfiller in Nederland verkrijgbaar [33]. Beautical 2 en Beautical 5 zijn niet meer verkrijgbaar [34]. Bulkamid is op de markt als product tegen stressincontinentie [7].

Polyacrylamide (PAA) is een synthetisch polymeer dat bestaat uit een koolstofhoofdketen met amide zijketens [35]. De injecteerbare fillers zijn PAA hydrogelen die bestaan uit pyrogeenvrij water en een klein percentage gecrosslinkte polyacrylamide (2.5-5%). De gecrosslinkte PAA is gemaakt door polymerisatie van acrylamide en *N,N'*-methylenbisacrylamide. De gecrosslinkte polyacrylamide is stabiel en niet biologisch afbreekbaar [36].

De gecrosslinkte PAA moleculen kunnen door hun afmetingen niet worden opgenomen door macrofagen en kunnen niet door het lichaam migreren. Histologisch onderzoek tot 8 jaar na injectie laat zien dat het PAA netwerk aanwezig blijft in het lichaam [36]. Echter, één artikel vermeldt dat kleine hoeveelheden gel in 9 maanden langzaam leken te worden geresorbeerd [19]. In twee artikelen staat vermeld dat de halveringstijd van de filler in het menselijk lichaam langer is dan 20 jaar

[19, 37]. Deze artikelen verwijzen echter niet naar onderzoeksresultaten die deze uitspraak onderbouwen.

De gevonden literatuur duidt erop dat polyacrylamide hydrogelen niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar zijn. Dit wordt ook beschreven op de websites van verschillende fabrikanten van polyacrylamide fillers (o.a. Aquamid en Bulkamid) [38, 39].

Polyalkylimide hydrogel

Bio-alcamid is een polyalkylimide hydrogel (4%) [7] die in 2001 een CE-markering heeft ontvangen. De hydrogel was beschikbaar in 3 verschillende typen die verschillen in dichtheid. Na het op de markt brengen werden er ernstige bijwerkingen gemeld en is de productie in 2012 gestaakt [33]. Informatie over dit product is schaars. De productinformatie is van de website van de producent (Polymekon) gehaald en literatuurreferenties zijn niet meer beschikbaar.

De term polyalkylimide is chemisch onduidelijk en specificaties over de structuurformule ontbreken. Mogelijk is polyacrylamide de basis van Bio-alcamid, waarvan de amides zijn gecrosslinkt waardoor alkylimides worden gevormd [40]. De alkaanhoofdketen van polyacrylamide is inert. Indien Bio-alcamid een polyacrylamide is, is het een niet afbreekbare en/of resorbeerbare filler.

In de literatuur is beschreven dat Bio-alcamid volgens de fabrikant niet resorbeerbaar is [41]. Daarnaast is er een casestudie gerapporteerd waarbij de filler 3 jaar na injectie nog aanwezig is in het lichaam [42].

Polymethylmethacrylaat (PMMA)

Er zijn meerdere fillers die bestaan uit polymethylmethacrylaat (PMMA), namelijk Bellafill en Metacrill. Metacrill is een huidfiller met CE-markering die bestaat uit 2, 10 of 30% PMMA in carboxymethylcellulose [43]. Volgens de firma wordt het product niet geresorbeerd en geeft het een permanent effect [43]. Bellafill, ook bekend onder de namen Artefill en Artesense, bestaat voor 20% uit PMMA microsferen in rundercollageen [44, 45]. Bellafill is de derde generatie PMMA-microsferen in collageen. De eerdere generatie fillers werden Artecoll en Arteplast genoemd [46, 47]. Volgens de firma wordt het product in Canada en de VS verkocht onder de naam Bellafill en in Korea en Singapore als Artefill. Ook in Europa was het product bekend onder de naam Artefill, maar het lijkt momenteel in Europa niet meer verkrijgbaar te zijn.

De hoofdketen van polymethylmethacrylaat is een alkaan die methylesters als zijgroepen bevat. De alkaan hoofdketen is chemisch en biologisch inert [48].

Uit onderzoek bleek dat de PMMA microsferen uit Artecoll 10 jaar na injectie nog steeds intact zijn [19]. Jaren na injectie van PMMA als botcement, werd er geen degradatie van de hoofdketen waargenomen [49]. Fillers gebaseerd op PMMA worden beschouwd als niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar.

Hydroxyethylmethacrylaat-ethylmethacrylaat copolymeer

Het copolymeer van hydroxyethylmethacrylaat en ethylmethacrylaat (HEMA/EMA) is gebruikt in de fillers DermaLive en DermaDeep [50]. Deze fillers bestaan uit een suspensie van 40% HEMA/EMA microsferen in 60% hyaluronzuur [50]. De fillers zijn in 1998 op de markt gebracht door Dermatech. DermaDeep bevat grotere microsferen (80-110 µm) dan DermaLive (45-64 µm) en wordt toegepast bij diepere vullingen en in grotere volumes [50]. In 2007 is de productie van beide fillers gestaakt na meldingen van ernstige bijwerkingen [51].

Het copolymeer van hydroxyethylmethacrylaat en ethylmethacrylaat is qua chemische eigenschappen vergelijkbaar met polymethylmethacrylaat (PMMA). Het HEMA/EMA polymeer bevat een chemisch en biologisch inerte lange alkaan hoofdketen met ester zijgroepen [48].

Na injectie worden de HEMA/EMA microsferen ingekapseld in het bindweefsel, wat gepaard gaat met collageenvorming [7]. Meerdere studies hebben aangetoond dat de microsferen lang in het lichaam aanwezig blijven. Zo werden er microsferen teruggevonden in de biopten van 9 patiënten die na 7-24 maanden de fillers operatief lieten verwijderen [51]. In een andere studie waar 10 patiënten de filler operatief lieten verwijderen na 2-4 jaar, werden er ook microsferen waargenomen in de biopten. Deze waren vervormd [52]. Volgens de website zal, enkele weken na injectie, het hyaluronzuur geresorbeerd worden, wat de ontstekingsreactie zal doen afnemen [7]. Het HEMA/EMA blijft achter en zal worden ingekapseld door bindweefsel. Dit gaat gepaard met de aanmaak van collageen wat zorgt voor het vuleffect. Er wordt niet naar wetenschappelijke studies verwezen om dit te onderbouwen.

HEMA/EMA fillers worden beschouwd als niet afbreekbare en/of resorbeerbare fillers.

Polyvinyl alcohol

Bioinblue is een filler die bestaat uit een 8% polyvinyl alcohol hydrogel met 92% gezuiverd water [34]. Deze filler heeft in 2003 een CE-markering gekregen, maar is nu niet meer verkrijgbaar [33, 34].

Polyvinyl alcohol (PVA of PVOH) is een synthetisch polymeer dat wateroplosbaar is [53]. Het polymeer bestaat uit een lange alkaanketen waaraan alcoholgroepen gekoppeld zitten. Micro-organismen kunnen PVA degraderen door middel van oxidatie. Volgens het voorgaand RIVM rapport uit 2007 wordt het polymeer in de mens via de citroenzuurcyclus afgebroken tot kooldioxide en water [34]. Uit een rattenstudie bleek dat polyvinylalcohol fillers in de huid van een rat binnen 120 dagen compleet degraderen [54].

Evolution is een filler die bestaat uit een suspensie van polyvinyl alcohol microsferen in een polyacrylamide gel. Zoals eerder in dit rapport is te lezen is een polyacrylamide gel niet afbreekbaar of resorbeerbaar. Evolution was goedgekeurd in Europa, maar is niet meer verkrijgbaar. Het is onbekend hoe de microsferen in Evolution gemaakt zijn en daarom kan niet verder ingegaan worden op de chemische

eigenschappen van het materiaal. In de literatuur worden de PVA microsferen beschreven als niet-resorbeerbaar [19, 55]. De microsferen zijn 9 maanden na injectie met Evolution nog onaangetaast zichtbaar [19].

Het is daarom afhankelijk van het product of polyvinyl alcohol fillers afbreekbaar en/of resorbeerbaar zijn.

Polyvinylpyrrolidon

De producten Bioplastique, Macroplastique, PTQ Implants en VOX Implants bestaan uit siliconendeeltjes in een hydrogel van polyvinylpyrrolidon [56-58]. In Bioplastique bestaat de gel carrier uit polyvinylpyrrolidon met een molecuulgewicht van 15-30 kDa [59].

Polyvinylpyrrolidon (PVP), ook bekend als polyvidone of povidone, is een polymeer bestaande uit een alkaanhoofdketen met lactam-zijgroepen. Het wordt beschreven in de literatuur als wateroplosbaar, chemisch stabiel, en biologisch inert [60, 61]. PVP met een hoog molecuulgewicht kan de meeste lichaamsmembranen niet gemakkelijk passeren. Na parenterale injectie kan de PVP met een hoog molecuulgewicht niet geëlimineerd worden via de nieren, wat kan leiden tot ophoping van PVP in weefsels. PVP met een hoog molecuulgewicht is daarom niet-biodegradeerbaar. Er wordt in deze review niet gespecificeerd wat een hoog en laag molecuulgewicht is [61]. PVP met een laag molecuulgewicht is echter wel resorbeerbaar en wordt na orale of parenterale toediening snel en volledig door de nieren uitgescheiden. In de farmaceutische industrie wordt daarom PVP tot 10-15 kDa gebruikt in parenterale oplossingen [62]. Uit twee studies met Bioplastique is gebleken dat de hydrogel van PVP binnen 4 dagen na injectie in konijnen is gefagocyteerd en is vervangen door een fibrine matrix [59, 63].

PVP fillers met een hoog molecuulgewicht zijn daarom niet resorbeerbaar en/of afbreekbaar.

Alginaat

De alginaat filler Novabel kreeg een CE-markering in 2009 [64]. In juli 2010 werd het product van de markt gehaald, door de vele gemelde bijwerkingen zoals pijn, zwelling, verharding en granulomen [65].

Alginaat is het zout van alginezuur, een polysaccharide, dat is opgebouwd uit mannuronzuur en guluronzuur [64]. Alginaat komt natuurlijk voor in zeewier. Het vormt een gel in de aanwezigheid van divalente ionen zoals Ca^{2+} [64].

Alginaat is in de Novabel filler gecrosslinkt. Hierbij worden microsferen ($150 \pm 50 \mu\text{m}$) van de polysaccharide gemaakt, waarschijnlijk door crosslinken met calcium [66]. Alginaat kan niet enzymatisch afgebroken worden in het menselijk lichaam. Daarom is het stabiel dan andere polysaccharide fillers, zoals hyaluronzuur. Alginaat wordt afgebroken via nonenzymatische hydrolyse. Er wordt vermeldt dat de duur van de filler in het lichaam ongeveer een jaar is. Openbaar beschikbare onderzoeksresultaten hiervoor ontbreken echter [66].

Fillers gebaseerd op alginaat zijn afbreekbaar en/of resorbeerbaar.

Carboxymethylcellulose

Carboxymethylcellulose (CMC) wordt gebruikt in meerdere producten. Niet gecrosslinkt is het, gemengd met polyethyleen oxide, op de markt als Laresse [31]. Daarnaast wordt niet gecrosslinkte CMC gebruikt als een gelcarrier voor microsferen. Zo bestaat Radiesse uit een CMC gel met daarin calcium hydroxypapatiet microsferen en bevat Sculptra poly-L-lactide zuren microsferen [12, 20]. In Ellansé zijn polycaprolactone microsferen verwerkt in een CMC gel [24, 25]. Erelle is een hydrogel van gecrosslinkte CMC in een isotone zoutoplossing [67]. CMC is een synthetisch polymeer, een derivaat van cellulose met carboxymethyl groepen eraan, waardoor het water oplosbaar is [31].

Er zijn in het lichaam geen enzymen die CMC kunnen afbreken. Hierdoor is CMC stabiel en dan vergelijkbare biomaterialen, zoals hyaluronzuren, die wel enzymatisch afgebroken kunnen worden [68]. Daarentegen wordt CMC wel afgebroken door middel van hydrolyse en wordt het opgenomen door macrofagen [69]. Alle geteste CMC-materialen waren binnen 400 dagen verdwenen van de injectie plek, en de degradatiesnelheid was afhankelijk van een aantal factoren zoals de moleculaire massa en de hoeveelheid carboxymethyl groepen. Dit onderzoek laat zien dat niet gecrosslinkte CMC afbreekbaar en/of resorbeerbaar is.

Crosslinken van CMC zorgt ervoor dat het product minder makkelijk hydrolyseert, afhankelijk van het type en de hoeveelheid crosslinker die gebruikt is [68]. Het is onduidelijk of gecrosslinkte CMC afgebroken wordt in het lichaam. Vrij recent is het eerste product van gecrosslinkte CMC op de markt gekomen, Erelle. Als reagens voor het crosslinken is 1,4-butanediol diglycidyl ether gebruikt, wat ook veel gebruikt wordt voor het crosslinken van hyaluronzuren [67]. Één studie heeft laten zien dat Erelle 9-12 maanden effectief is en, na herinjecties, 3 jaar lang geen ernstige bijwerkingen geeft [67].

Carboxymethylcellulose is afbreekbaar en/of resorbeerbaar.

Dextraan microsferen

Alle dextran fillers zijn een suspensie van gecrosslinkte dextran microsferen in een hyaluronzuurgel [55, 70, 71]. De huidfillers Matridex (positief geladen DEAE dextran microsferen, gecrosslinkt met epichlorohydrin, 80-120 µm) en Reviderm intra (2.5% dextran microsferen, gecrosslinkt met epichlorohydrin, 40 µm), lijken niet meer te worden geproduceerd [55]. Het bedrijf van Matridex heeft een nieuwe lijn van fillers opgezet, met daarin de producten CRM-DX, Genefill-DX, CRM Vurdex en Urodex. Deze producten bevatten verschillende concentraties dextran microsferen (20-50 mg/mL), voor verschillende toepassingen [70]. Ook Salix Pharmaceuticals heeft twee fillers met dextran microsferen op de markt namelijk; Deflux en Solesta [71]. De laatstgenoemde firma's geven geen informatie over het type crosslinker dat is gebruikt om de microsferen te produceren.

Dextran is een polysacharide dat bestaat uit een keten van glucose-eenheden die voornamelijk via de 1 en 6 posities zijn gekoppeld.

Dextran kan afgebroken worden door het enzym dextranase, dat in humaan weefsel aanwezig is [72]. In de fillers zijn de polysaccharide ketens gecrosslinkt tot microsferen en gefunctionaliseerd met positief of negatief geladen groepen. Crosslinken van dextran maakt de polysaccharide stabiel in het lichaam, waarbij de halfwaardetijd afhankelijk is van de chemische structuur van de crosslinker en de mate van crosslinken [73]. De lading op de microsferen wordt toegevoegd om de eigenschappen van de filler te verbeteren, zo hebben positief geladen microsferen een gunstig effect op bindweefselvorming [74]. Het effect van de lading op de enzymatische degradatie van de microsferen is niet goed onderzocht.

Of de dextran microsferen afbreekbaar zijn is afhankelijk van het type crosslinker en mogelijk ook van de functionalisatie met de geladen groepen. Er wordt beschreven dat dextran-methacrylate microsferen niet biodegradeerbaar zijn [73]. De andere geteste gecrosslinkte dextran in deze studie worden als afbreekbaar beschreven. Een studie uit 2003 heeft laten zien dat de microsferen van Reviderm intra (bijna) volledig geresorbeerd zijn na 9 maanden [19].

Uit de beschikbare informatie is niet op te maken of dextran degradeerbaar en/of resorbeerbaar is.

Hyaluronzuur

Hyaluronzuurvullers zijn sinds 1996 als fillers op de markt [34]. Er zijn veel verschillende producten verkrijgbaar die bestaan uit hyaluronzuur of waarbij hyaluronzuur als gelcarrier voor microsferen wordt gebruikt. De gebruikte hyaluronzuren verschillen in origine, molecuulgewicht, concentratie en, (indien van toepassing) het type en de hoeveelheid van de gebruikte crosslinker. Deze producteigenschappen worden echter vaak niet beschreven door de fabrikant.

Verschillende fillers van het Duitse bedrijf BioScience GmbH mogen niet meer op de markt gebracht worden. De producten zijn door de fabrikant terug geroepen van de Europese markt [75].

Hyaluronzuur (HA) is een glucosaminoglycaan die van nature voorkomt in de huid [34]. De stof bestaat uit polysaccharideketens met repeterende units bestaande uit D-glucuronzuur en N-acetyl-D-glucosamine. Tijdens het verouderen van de huid, door ouderdom of blootstelling aan de zon, neemt de hoeveelheid hyaluronzuur in de huid af. Hyaluronzuur is een zeer hydrofiel materiaal en heeft de eigenschap om het intracellulaire water te binden. Nadat hyaluronzuur geïnjecteerd wordt in een rimpel, vult de rimpel zich door het binden van water in de huid.

Niet gecrosslinkt hyaluronzuur is na één à twee dagen afgebroken. De degradatie gebeurt in het lichaam door reacties met reactieve zuurstofcomponenten of enzymatische afbraak door het enzym hyaluronidase. In de meerderheid van de fillers is de degradatieperiode verlengd naar ongeveer zes tot twaalf maanden door de hyaluronzuren te crosslinken. De meest gebruikte crosslinker voor de HA fillers is 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE). Maar ook alternatieve crosslinkers als *p*-phenylene bisethyl carbodiimide en divenyl sulfone komen voor

[76]. Hoe meer crosslinks het hyaluronzuur bevat hoe langzamer hyaluronzuur wordt afgebroken [77]. Er zijn verschillende types HA fillers beschikbaar welke verschillen in degradatiesnelheid. Gecrosslinkte HA microsferen in een niet gecrosslinkte HA oplossing zijn slechter afbreekbaar dan HA hydrogelen [76].

Niet gecrosslinkte en gecrosslinkte hyaluronzuren zijn resorbeerbaar en/of afbreekbaar. Echter, van hyaluronzuur fillers met een hoge mate van crosslinking heeft het RIVM eerder al geconcludeerd dat deze mogelijk slecht tot niet afbreekbaar zijn [78].

Collageen

In 1981 heeft de FDA Zyderm, een injecteerbare collageenfiller, goedgekeurd voor cosmetische toepassingen [34]. Daarna zijn er meer injecteerbare collageenfillers op de markt gebracht. Zyderm en Zyplast zijn gemaakt van rundercollageen, Cosmoderm en Cosmoplast van humaan collageen van gekweekte huidfibroblasten [79]. De productie van deze vier producten is gestaakt in 2009 [33]. Evolence, dat van varkenscollageen werd gemaakt, wordt sinds 2010 niet meer geproduceerd [33]. De producten Cymetra en Dermalogen werden geproduceerd van humane kadaverhuid. Het lijkt erop dat (runder)collageen tegenwoordig enkel nog gebruikt wordt als gelcarrier voor PMMA microsferen [44, 45].

Collageen is een eiwit dat fungeert als de belangrijkste structurele component van de huid. Het is onder andere verantwoordelijk voor de stevigheid en elasticiteit van de huid. In het lichaam komen collagenases voor, die collageen afbreken [80]. Alle typen collageen die zijn gebruikt in fillers kunnen door het humane collagenase, dat voorkomt in fibroblasten, worden afgebroken [81]. Fillers van collageen worden binnen twee tot zes maanden door het lichaam geresorbeerd [34]. Dierlijk collageen kan een allergische reactie veroorzaken.

Om de materialen een langduriger effect te geven is in een aantal producten het collageen gecrosslinkt. In Zyplast en Cosmoplast is het collageen covalent gebonden d.m.v. glutaraldehyde [82]. In de literatuur worden deze gecrosslinkte collageen fillers beschreven als afbreekbaar en/of resorbeerbaar [80, 82]. Histologisch onderzoek toonde aan dat Zyplast na 6 maanden volledig geresorbeerd was door de huid [19]. In Evolence wordt gebruik gemaakt van door ribose geïnduceerde covalente crosslinking, vergelijkbaar met de natuurlijke glycosylering van collageen dat plaatsvindt tijdens veroudering [34]. Twee jaar na injectie in een konijnenoor bleef de driedimensionale structuur van Evolence stabiel. Dit zou erop kunnen duiden dat deze filler niet afbreekbaar is [83].

Polydimethylsiloxaan

Polydimethylsiloxaan (PMS) wordt in de vorm van siliconenolie, ook bekend als LIS (liquid injectable silicone), al meer dan een halve eeuw als filler gebruikt [7]. PMS is de enige CE-gemarkeerde siliconenolie die officieel gebruikt mag worden als huidfiller al is deze niet meer verkrijgbaar [7]. Op het moment is er, zover bekend, geen product van siliconenolie op de markt waarbij het CE-markering is afgegeven voor de toepassing als rimpelvuller. Echter, niet daarvoor goedgekeurde

siliconenolie, van wisselende kwaliteit, wordt al jaren gebruikt als injecteerbare filler [84]. Het is ook bekend dat de siliconenoliën Silikon 1000 en Adatosil off-label als injecteerbare rimpelfiller worden gebruikt [9]. Beide producten bevatten zuivere siliconenolie van farmaceutische kwaliteit en hebben een CE-markering voor gebruik bij netvliesloslating.

Siliconenolie bestaat uit polydimethylsiloxane, een mengsel van polymeren van verschillende ketenlengtes (tien tot enkele honderden eenheden), met als repeterende eenheid dimethylsiloxane (-O-Si(CH₃)₂-) [85]. Het getal vermeldt in de productnaam (350, 1000, 5000) duidt op de viscositeit van de siliconenolie.

Polydimethylsiloxane is een niet-natuurlijk polymeer, dat chemisch inert is onder fysiologische condities [86]. Er is onder andere aangetoond dat het geen chemische verandering ondergaat tijdens langdurige opslag bij kamertemperatuur, blootstelling aan lucht, zonlicht of contact met verschillende chemicaliën [85]. Onderzoek onder 25 patiënten, 1 tot 23 jaar na injectie met siliconenolie, liet zien dat bij 100% van de gevallen nog een significante hoeveelheid olie aanwezig is in het weefsel [87]. Dit resultaat ondersteunt dat siliconenolie niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar is.

Siliconenolie induceert na enkele weken een granulomateuze reactie die leidt tot inkapseling van de siliconendruppels met fibreus weefsel. De druppels kunnen echter siliconenolie 'lekkeren', dat daarna door het lichaam kan migreren. Macrofagen en andere cellen kunnen kleine hoeveelheden siliconenolie opnemen en transporteren naar lymfeklieren en vervolgens naar andere locaties zoals de lever [88]. Sporen van siliconenolie zijn teruggevonden in urine en ontlasting. Met de tegenwoordig aangeraden 'microdroplet serial puncture' techniek wordt weinig migratie van het materiaal meer geobserveerd [85].

De producten Bioplastique, Macroplastique, PTQ Implants en VOX Implants bestaan uit siliconenmicrosferen in een hydrogel van polyvinylpyrrolidon [56-58]. Bioplastique is tegenwoordig niet meer verkrijgbaar [33]. Macroplastique wordt gebruikt bij stress-urine-incontinentie en vesicoreterale reflux, PTQ Implants bij passieve fecale incontinentie en VOX Implants bij enkelzijdige stembandverlamming (unilateral vocal cord rehabilitation).

Polydimethylsiloxaan is een olie die na crosslinken of vulcanisatie een gel of vaste stof (silicone rubber) vormt door de formatie van chemische dwarsverbindingen tussen de polymeerketens. De siliconendeeltjes in Bioplastique zijn te groot (tussen de 100 en 600 µm) om opgenomen te worden door macrofagen en getransporteerd te worden door het lichaam [63]. Na injectie vormt er een weefselkapsel om de microsferen, wat een langdurig effect van de filler veroorzaakt. Omdat de microsferen niet getransporteerd kunnen worden door het lichaam en polydimethylsiloxane niet biologisch afbreekbaar is, wordt deze filler als niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar beschouwd.

De verschillen tussen Bioplastique en andere producten die siliconen microsferen bevatten zijn in de literatuur niet goed beschreven. De siliconendeeltjes in Macroplastique worden door Cogentix Medical

beschreven als permanent en niet-absorbeerbaar door het lichaam [89, 90]. In de literatuur worden VOX implants beschreven als niet-resorbeerbaar [91].

De fillers die siliconenolie of siliconendeeltjes bevatten worden als niet afbreekbaar en/of resorbeerbaar beschouwd.

Bijlage 2. Vragen bij de interviews

1. Hoe zou u esthetische toepassing (van fillers) definiëren?
2. Wat zijn indicaties/klachten bij cliënten waardoor u een toepassing als esthetisch zou definiëren?
3. Hoe zou u reconstructieve toepassing (van fillers) definiëren?
4. Wat zijn indicaties/klachten bij cliënten waardoor u een toepassing als reconstructief zou definiëren?
5. De definitie van reconstructieve doeleinden volgens artikel 16a uit het Besluit medische hulpmiddelen is: behandelingen waarvoor een duidelijke medische indicatie bestaat. Wat verstaat u onder een medische indicatie?
6. Kunt u voorbeelden noemen van toepassingen/situaties waarvan u vindt dat deze duidelijk onder esthetische toepassingen vallen?
7. Kunt u voorbeelden noemen van toepassingen/situaties waarvan u vindt dat deze duidelijk onder reconstructieve toepassingen vallen?
8. Kunt u voorbeelden noemen van toepassingen/situaties waarbij u het onderscheid tussen esthetisch en reconstructief lastig te maken vindt? Wat zou volgens u kunnen helpen om dit onderscheid duidelijker te krijgen?
9. Zou u voor de toepassingen/situaties in de tabel op de volgende pagina aan kunnen geven of u deze zou indelen in esthetische danwel reconstructieve toepassingen van fillers?
10. Zijn er aanvullende punten die nog niet zijn benoemd, maar die volgens u mogelijk wel van belang zijn voor dit onderwerp?

Bijlage 3. Samenvatting resultaten invultabel

Kleurcodering: NVCG; NVDV; NVKNO; NVMKA; NVPC; NVVCC; NOG

Volumeherstel (van delen) van het gelaat (b.v. infra/supra-orbitaal, jukboog, lippen en wangen)

Esthetisch	Reconstructief	Opmerkingen
x x x x	x x	Afhankelijk van de oorzaak (veroudering = esthetisch, ziekte = reconstructief); Primair esthetisch, secundair reconstructief; Onbeantwoord; Onbeantwoord

Lipoatrofie, t.g.v.:

1. een ziekte (b.v. HIV, diabetes), 2. een operatie, 3. een trauma

Esthetisch	Reconstructief	Opmerkingen
1. x x 2. x x 3. x	1. x x x x x 2. x x x x x x 3. x x x x x x	1. Primair esthetisch, secundair reconstructief; Afhankelijk van de situatie; Onbeantwoord (de term ziekte is te breed, daar kan je van alles onder scharen. Specificeren noodzakelijk) 2. Primair esthetisch, secundair reconstructief; Afhankelijk van de situatie 3. Primair esthetisch, secundair reconstructief

Atrofische littekens, t.g.v.:

1. een ziekte (b.v. acne), 2. een operatie, 3. een trauma

Esthetisch	Reconstructief	Opmerkingen
1. x x x x 2. x 3.	1. x x x x x 2. x x x x x x x 3. x x x x x x x	1. Afhankelijk van de ernst; Afhankelijk van de oorzaak; Afhankelijk van de situatie; Onbeantwoord (zie lipoatrofie t.g.v. ziekte) 2. Soms primair reconstructief en secundair esthetisch; Afhankelijk van de situatie 3. Soms primair reconstructief en secundair esthetisch

Asymmetrie van het gelaat, t.g.v.:

1. een aangeboren afwijking (b.v. Goldenhar), 2. een ziekte (b.v. hersenaandoening), 3. een trauma, 4. ouderdom

Esthetisch	Reconstructief	Opmerkingen
1. x 2. x 3. x 4. x x x x x x	1. x x x x x 2. x x x x x 3. x x x x x x 4. x	1. Primair esthetisch, secundair reconstructief ; Onbeantwoord (specificeren wat onder aangeboren afwijking valt) 2. Primair esthetisch, secundair reconstructief ; Onbeantwoord (zie lipoatrofie t.g.v. ziekte) 3. Primair esthetisch, secundair reconstructief 4. Let op: asymmetrie ontstaat zelden door ouderdom alleen (vaak al pre-existentie) ; Antwoord vanuit strategisch oogpunt

Veranderen gezichts/lichaamscontouren ten behoeve van een man/vrouw transitie

Esthetisch	Reconstructief	Opmerkingen
x	x x x x x	Onbeantwoord

Huidveroudering, t.g.v.:

1. een ziekte in het verleden, 2. een huidige ziekte, 3. ouderdom

Esthetisch	Reconstructief	Opmerkingen
1. x x x x 2. x x 3. x x x x x x	1. x x x x 2. x x x x x x 3. x	1. In de praktijk blijft de ziekte doorgaans bestaan, dus is dit een (vrijwel) theoretische situatie ; Afhankelijk van de ernst ; Lastige categorie ; Antwoord vanuit strategisch oogpunt 2. Antwoord vanuit strategisch oogpunt; Afhankelijk van de ernst ; Lastige categorie 3. Antwoord vanuit strategisch oogpunt

Injectie van stembanden

Esthetisch	Reconstructief	Opmerkingen
x x x	x x x x x x	Indien bij ziekte ; Afhankelijk van de oorzaak ; Afhankelijk van de oorzaak ; Afhankelijk van het behandeldoel ; Onbeantwoord (buiten vakgebied)

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag