



Briefrapport 360050008/2007  
C.G.J.C.A. de Vries | R.E. Geertsma

## Injecteerbare semi-permanente rimpelvullers in Nederland.

Inventarisatie van toepassing en complicaties.

## **Injecteerbare semi-permanente rimpelvullers in Nederland.**

Inventarisatie van toepassing en complicaties.

Claudette G.J.C.A. de Vries, Robert E. Geertsma

Contact:

Robert E. Geertsma

Centrum voor Biologische Geneesmiddelen en Medische Technologie

e-mailadres: Robert.Geertsma@rivm.nl

RIVM Briefrapport 360050008/2007

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Inspectie Gezondheidszorg, in het kader van project V/360050  
Ondersteuning IGZ Medisch Technologie



## Samenvatting

Gezien de recente toename van het aantal nieuwe injecteerbare semi-permanente rimpelvullers in Nederland en Europa, kan geconcludeerd worden dat dit een markt in beweging is. Het is belangrijk dat behandelingen met rimpelvullers gedaan worden door een goed getrainde arts, die de specifieke producten en hun toepassingen kent. Alleen dan kan men erop vertrouwen dat het meest geschikte product wordt toegepast op de juiste manier. Om risico's op complicaties met injecteerbare vullers te vermijden is het daarnaast van belang om alleen producten toe te passen die wettelijk zijn toegelaten voor het bedoeld gebruik. Complicaties en bijwerkingen van injecteerbare semi-permanente rimpelvullers kunnen veroorzaakt worden door de behandeling, maar ook door onzuiverheden in het product. Uit de literatuur blijkt dat negatieve effecten meestal van voorbijgaande aard zijn, of met een weinig ingrijpende behandeling te genezen. Dit betreft vooral de korte en middellange termijn reacties. Lange termijn reacties van semi-permanente rimpelvullers worden niet gemeld, maar onderzoek hiernaar is ook niet beschreven. Uit een aantal studies blijkt echter dat bepaalde semi-permanente vullers langer in het lichaam aanwezig kunnen zijn dan volgens de claim van de fabrikant zou moeten. Het is daarom van belang om de producten met bijbehorende wijze van toediening te evalueren in prospectieve klinische studies met een follow-up langer dan de geclaimde levensduur.



## Inhoudsopgave

1. Inleiding .....	7
1.1 Aanleiding .....	7
1.2 Vraagstelling .....	7
1.3 Begripsafbakening .....	7
2. Werkwijze .....	9
3. Resultaten.....	11
3.1 Algemeen.....	11
3.2 Injecteertechnieken .....	11
3.3 Hyaluronzuurvullers.....	14
3.3.1 Algemeen.....	14
3.3.2 Producten .....	14
3.4 Overige vullers.....	18
3.5 Complicaties .....	21
3.5.1 Algemeen.....	21
3.5.2 Hyaluronzuurvullers .....	22
3.5.3 Radiesse.....	23
3.6 Rimpelvullers in combinatie met andere gezichtsbehandelingen .....	23
4. Discussie .....	25
5. Conclusies en aanbevelingen.....	27
Literatuur.....	29
Internet referenties.....	33
BIJLAGE 1: Resultaten met betrekking tot het esthetische effect van Restylane in klinische studies .....	35
BIJLAGE 2: Resultaten met betrekking tot het esthetische effect van Radiesse in klinische studies .....	37
BIJLAGE 3: Bijwerkingen en complicaties van semi-permanente rimpelvullers .....	38



## **1. Inleiding**

### **1.1 Aanleiding**

Het gebruik van injecteerbare vullers voor het verminderen van rimpels neemt toe in populariteit [Lowe et al, 2005; 42]. Het toepassen van rimpelvullers lijkt relatief eenvoudig, maar het is bekend dat er bij deze ingrepen verstrekkende complicaties kunnen optreden. Deze complicaties kunnen worden veroorzaakt door productfalen, toepassingsfouten of een combinatie hiervan. BMT heeft in 2006 een verkennend literatuuronderzoek uitgevoerd naar het vóórkomen en de ernst van complicaties bij het gebruik van permanente vullers bij rimpelbehandelingen [Geertsma et al, 2006]. Naast de permanente rimpelvullers zijn er semi-permanente en resorbeerbare vullers. De Inspectie voor de gezondheidszorg (IGZ) heeft aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) gevraagd om een vervolgstudie uit te voeren naar semi-permanente vullers (bijv. crosslinked hyaluronzuur, collageen+ glutaraldehyde).

### **1.2 Vraagstelling**

Welke injecteerbare semi-permanente rimpelvullers zijn in Europa beschikbaar, welke worden er in Nederland gebruikt en zijn er complicaties bekend?

### **1.3 Begripsafbakening**

Injecteerbare vullers worden toegepast voor het corrigeren van rimpels. Daarnaast worden deze producten ook toegepast voor gelaatscorrecties of het opvullen van littekens. Bij de injecteerbare rimpelvullers worden drie typen onderscheiden: permanente vullers, semi-permanente vullers en resorbeerbare vullers. Permanente vullers hebben als voordeel dat er maar één behandeling nodig is voor een levenslang effect. Een nadeel is dat de vuller operatief verwijderd moet worden bij complicaties of anderszins ongewenste resultaten en dat de gevolgen hiervan zichtbaar blijven. Resorbeerbare en semi-permanente vullers worden na een bepaalde tijd geresorbeerd door het lichaam. Binnen 6 maanden tijd zijn resorbeerbare vullers verdwenen uit het lichaam. Dit heeft als voordeel dat het effect snel verdwenen is bij een ongewenst resultaat. Een nadeel is dat dit ook geldt bij een gewenst resultaat, waardoor binnen een betrekkelijk korte tijd de behandeling desgewenst herhaald moet worden. De semi-permanente vullers hebben een langer zichtbaar effect dan resorbeerbare vullers, maar de producten hoeven niet operatief verwijderd te worden bij een ongewenst effect, omdat ze na een bepaalde tijd door het lichaam afgebroken worden. In het verkennend onderzoek naar permanente rimpelvullers [Geertsma et al, 2006] zijn semi-permanente vullers gedefinieerd als producten die 6-12 maanden in het lichaam aanwezig blijven. Er komen echter steeds meer producten op de markt die langer dan 12 maanden in het lichaam blijven, maar uiteindelijk wel afgebroken worden. Deze worden in dit onderzoek allemaal onder de noemer semi-permanente rimpelvullers beschreven. Complicaties die op kunnen treden na een behandeling met injecteerbare rimpelvullers zijn ingedeeld in de korte termijn, middellange termijn en lange termijn reacties. De korte termijn reactie, kan beschouwd worden als een direct gevolg van de behandelingsmethode, treedt binnen enkele dagen op en verdwijnt meestal spontaan na 1 a 2 weken. De middellange termijn reactie ontstaat na 2-12 maanden en de lange termijn reactie treedt op na 1 jaar. Middellange termijn en lange termijn reacties



kunnen spontaan weer verdwijnen of na behandeling met ontstekingsremmers zoals corticosteroïden. In dit onderzoek worden alleen de semi-permanente rimpelvullers beschreven.

## 2. Werkwijze

Voor het maken van een overzicht van bestaande semi-permanente rimpelvullers is gezocht met de zoekmachines Google, Pubmed en Scopus op de zoektermen rimpelvullers, semi-permanente rimpelvullers, nieuwe injecteerbare vullers en 'injectable fillers'. Ter aanvulling zijn overzichten van de Food and Drug Administration (FDA)-geregistreerde producten (FDA website [1]) doorzocht op semi-permanente rimpelvullers. De FDA database bevat namelijk een grote hoeveelheid betrouwbare data (zoals klinische studies) van verschillende producten. Voor beschikbaarheid van semi-permanente rimpelvullers in Europa en gebruik in Nederland zijn via Google verschillende fabrikantenwebsites en websites van privé-klinieken in Nederland geraadpleegd.

Voor specifieke productinformatie, toepassing en complicaties van de verschillende semi-permanente vullers zijn fabrikantenwebsites, de FDA website[1], en websites van een aantal lidstaten van de Europese Unie geraadpleegd. Voor wetenschappelijke literatuur zijn zoekacties uitgevoerd in Pubmed en Scopus met de volgende zoektermen:

- Hyaluronzuurvullers: 'Hyaluron\* skin filler', 'Hyaluron\* injectable skin fillers', 'Hyaluron\* injectable filler skin effects' en alle productnamen.
- Bioinblue: 'Bioinblue', 'polyvinyl alcohol 8%' en 'filler'.
- Evolence: 'Evolence' en 'ribose-induced cross-linking of collagen'.
- Laresse: 'Laresse' en 'Carboxymethylcellulose & polyethylene oxide'.
- Radiesse: 'Radiesse'.

In verband met de beperkte beschikbare tijd voor dit onderzoek is in een aantal gevallen alleen de samenvatting van de publicaties gebruikt.



## **3. Resultaten**

### **3.1 Algemeen**

Er is een overzicht gemaakt van in Europa beschikbare en in Nederland gebruikte semi-permanente vullers onder vermelding van materiaal, merknaam, introductie op de markt, producent/land, effectiviteit en beschikbaar in Europa (EU), gebruikt in Nederland (NL), zie Tabel 1. In paragraaf 3.3 is van alle hyaluronzuurvullers, de grootste groep semi-permanente vullers, een beschrijving van product en toepassing opgenomen. In paragraaf 3.4 worden de overige semi-permanente vullers beschreven. De collageenvullers Zyderm en Zyplast, opgenomen als semi-permanente vullers in het artikel van Karim et al [2005], blijken resorbeerbaar te zijn binnen 6 maanden [8, Cheng et al, 2002 en Lowe et al, 2005]. Deze producten worden daarom niet verder beschreven in dit rapport.

Voor veel van de producten staat aangegeven met welke techniek het best geïnjecteerd kan worden. Omdat inzicht in de verschillende injecteertechnieken van belang wordt geacht voor een goed begrip van de productbeschrijvingen is hiervan in paragraaf 3.2 een algemene beschrijving opgenomen.

Bij het gebruik van semi-permanente vullers kunnen bijwerkingen en complicaties optreden. Uit de geraadpleegde wetenschappelijke literatuur zijn echter geen gegevens bekend over de incidentie van bijwerkingen en complicaties. Zowel de producteigenschappen als de behandelingstechnieken kunnen hiervan de oorzaak zijn. Daarom is het belangrijk dat de behandelaar kennis heeft over welk product geschikt is voor welke huid en welk deel van het gezicht, in welke huidlaag geïnjecteerd moet worden en met welke techniek het mooiste en veiligste resultaat behaald kan worden. Een ander belangrijk aspect bij de behandeling van een patiënt met rimpelvullers (resorbeerbaar, semi-permanent en permanent) is het 'informed consent'. De behandelaar moet met behulp van een 'informed consent' de patiënt tenminste informeren over het product, over eventuele alternatieve behandelingen en over bijbehorende risico's. Hieronder vallen zowel verwachte kortdurende effecten zoals pijn of roodheid van de huid, alsook mogelijke complicaties zoals ontstekingen. Tevens is het belangrijk het financiële aspect te bespreken [Matarasso et al, 2006]. Van een aantal producten zijn de complicaties onderzocht met behulp van een literatuuronderzoek (zie paragraaf 3.5). Ten slotte is een korte paragraaf 3.6 opgenomen over rimpelvullers in combinatie met andere gezichtsbehandelingen, als o.a. infrarood licht.

### **3.2 Injecteertechnieken**

Vullers kunnen in diverse lagen van de huid geïnjecteerd worden onder een hoek van 15° of 30°. Er zijn verschillende technieken beschreven voor de verschillende vullers, zoals 'linear threading', 'sandwich', 'fan', 'cross-hatching' en 'serial puncture' techniek. Met 'linear threading' of 'tunneling' techniek wordt een rimpel horizontaal opgevuld in één lijn. Deze techniek is vooral geschikt voor fijne lijntjes. De 'sandwich' techniek is een techniek waarbij de rimpel in twee huidlagen wordt gevuld. Eerst wordt een rimpel in het middeldiepe dermale deel van de huid opgevuld, waarna op dezelfde plaats het subdermale deel wordt opgevuld. Deze techniek is met name geschikt voor rimpels zoals kraaienpootjes rond de ogen. De 'fan' techniek is een techniek waarbij in een waaierspatroon de vuller onder de huid wordt geïnjecteerd. Deze techniek is vooral toepasbaar voor het opvullen van wat grotere delen van het gezicht, zoals het

nasolabiale deel (deel tussen neus en mondhoek). De 'cross-hatching' techniek is een combinatie van meerdere injecties met de 'linear threading' techniek, waarbij de lijnen elkaar in een rechte hoek kruisen. Deze methode wordt vooral toegepast bij het opvullen van de wat grotere delen van het gezicht, zoals de wang en kin. Bij de 'serial puncture' techniek wordt de rimpel opgevuld met meerdere injecties dicht bij elkaar zodat er geen onregelmatigheden ontstaan [11]. Voor de meer beweegbare delen van het gezicht zoals de rimpels rond de mondhoeken blijken de bovengenoemde technieken niet altijd even bruikbaar. Zo kan de vuller door bewegingen van het gezicht langs de rimpel verschuiven. In een recente publicatie van Eijk et al [2007] is een nieuwe techniek geïntroduceerd voor rimpels in de meer beweegbare delen van het gezicht. Voor deze 'fern pattern' techniek worden aan beide zijden van de rimpel, en haaks op de rimpel, met 'linear threading' of 'serial puncture' korte lijntjes getrokken. De vuller wordt in de middeldiepe dermis geïnjecteerd. De vuller dient op deze manier meer als versteviging van de huid rond de rimpel, dan als vuller. Door versteviging van de huid aan beide zijden van de rimpel, wordt de beweegbaarheid van de rimpel beperkt, waardoor deze minder zichtbaar is. Als voordelen van deze behandeling worden het esthetische effect en de kleinere benodigde hoeveelheid vuller genoemd.

**Tabel 1: Overzicht semi-permanente rimpelvullers<sup>a</sup>**

Materiaal	Productnaam	Introductie	Producent, land	Zichtbaar effect	Gebruik
<b>Hyaluronzuur</b>					
Crosslinked hyaluronzuur (met lidocaine)	ELEVESS	2007	Anika Therapeutics, Inc., USA	3-12 mnd	EU <sup>b</sup>
Sephadextran hyaluronzuur	Reviderm intra	2001	Rofil, Nederland	4-12 mnd	EU/NL
Crosslinked hyaluronzuur	Esthelis soft, basic en men	2004	Anteis SA, Zwitserland	6-9 mnd	EU/NL
	ISOGEL, class 1, 2 en 3	2007	Filorga, Frankrijk	6-12 mnd	EU/NL
	Juvéderm 18,24	2001	Leaderm/Corneal, Frankrijk	6-9 mnd	EU/NL
	Juvéderm 24HV	2004		8-12 mnd	
	Juvéderm 30	2002		7-10 mnd	
	Juvéderm 30HV	2004		9-13 mnd	
	Restylane	Vanaf 1996	Q-med, Zweden	6-12 mnd	EU/NL
	Restylane-Perlane			8-15 mnd	
	Restylane-Touch			5-11 mnd	
	Restylane Lipp			6-24 mnd	
Restylane Sub Q			9-12 mnd		
Surgiderm 18, 24 XP, 30, 30XP, Surgilips, Surgilift Plus	2006	Leaderm/Corneal, Frankrijk	9-12 mnd	EU/NL	
Visagel	Onbekend	SurgicalConcepts GmbH, Duitsland	6 mnd	EU/NL	
<b>Overige</b>					
Oplosbare polyacrylamide hydrogel	Beautical 2	Vanaf 1983 als Outline op de markt	ProCytech <sup>c</sup> , Frankrijk	24 mnd	EU/NL
	Beautical 5	Vanaf 1983 als Outline op de markt		60 mnd	EU/NL
Polyvinyl alcohol 8%	Bioinblue	2003	Polymekon, Italië	10-14 mnd	EU/NL
Crosslinked varkens collageen met suiker	Evolence	2004	ColBar LifeScience, Israël	Tot 12 mnd	EU/NL
Carboxymethylcellulose & polyethylene oxide.	Laresse	2007	FzioMed Inc., USA	6-9 mnd	EU/NL
Poly-L-melkzuur (PLLA) <sup>d</sup>	New Fill/Sculptra	1999	Sanofi-Aventis, Canada	24 mnd	EU/NL
Synthetisch Calcium hydroxyapatiet suspensie in een gel carrier <sup>e</sup>	Radiesse <sup>f</sup>	2006	BioForm Medical, Inc., USA	12 mnd	EU/NL

a. Als basis voor dit overzicht is gebruik gemaakt van een artikel van Karim et al [2005], aangevuld met bronnen uit de wetenschappelijke literatuur [Broder et al, 2006; Cheng et al, 2002; Geertsma et al, 2006; Glavas, 2005; Homicz et al, 2004; Lemperle, 2007, Lemperle et al, 2003; Narins et al, 2005; Nicolau, 2007; Rzany et al, 2006; Sclafani et al, 2000], en uit het internet [IGZ website [2], rimpelvullers.nl [3], Emedicine [4], FDA website [1], Department of Health UK [5], Privé-klinieken Nederland [6-7], websites van fabrikanten (referenties in paragraaf 3.3 en 3.4)].

b. ELEVESS is begin 2007 op de Europese markt geïntroduceerd, er zijn nog geen gegevens bekend van gebruik van ELEVESS in Nederland.

c. De producten Beautical 2 en 5 van de producent ProCytech zijn via een recall van de markt gehaald op last van de Franse overheid [9] (bron: Recall document 23-04-2007 van ProCytech op EU website van Zwitserland [10]). Deze producten worden verder niet beschreven in dit rapport.

d. De vuller New Fill/Sculptra van Poly-L-melkzuur (PLLA) is een semi-permanente vuller die in het onderzoek van Geertsma et al [2006] al volledig beschreven is. Dit product wordt daarom verder niet beschreven in dit rapport.

e. Gel carrier bestaat uit steriel water, glycerine en natrium carboxymethylcellulose.

f. Radiesse was voorheen bekend onder de naam Radiance [Eppley et al, 2006].

### 3.3 Hyaluronzuurvullers

De literatuurstudie naar hyaluronzuurvullers leverde in Pubmed 65 en in Scopus 40 referenties op. Op basis van de bibliografische samenvattingen en de selectie op productinformatie, toepassing en complicaties zijn 28 referenties in dit onderzoek meegenomen. De literatuurstudie naar de verschillende productnamen leverde geen bruikbare referenties op, met uitzondering van Restylane. Restylane leverde in Pubmed 94 referenties op. Op basis van de bibliografische samenvattingen en de selectie op productinformatie, toepassing en complicaties zijn 16 referenties in dit onderzoek meegenomen.

#### 3.3.1 Algemeen

Hyaluronzuur is een glucosaminoglycans die van nature voorkomt in de huid. De stof bestaat uit polysaccharideketens met repeterende units bestaande uit D-glucuronic zuur en N-acetyl-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. Deze eigenschap maakt hyaluronzuur zeer geschikt als rimpelvuller. Nadat hyaluronzuur geïnjecteerd wordt in een rimpel, vult de rimpel zich door het binden van water in de huid. Een nadeel van hyaluronzuur is dat het na één à twee dagen afgebroken wordt. Deze degradatieperiode kan worden verlengd naar ongeveer zes tot twaalf maanden door het hyaluronzuur te crosslinken. Hoe meer crosslinks er gemaakt worden hoe moeilijker hyaluronzuur afgebroken kan worden [Lupo, 2006]. Er zijn twee typen hyaluronzuur op de markt: hyaluronzuur gemaakt met de grampositieve bacterie *Streptococcus equi* in een fermentatieproces (bv. Restylane) en hyaluronzuur als een derivaat uit hanenkammen (bv. Hylaform, Hylan B). Het geproduceerde hyaluronzuur wordt gecrosslinked met 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE) of divenyl sulfone (DVS). Het gebruik van DVS is in de literatuur alleen teruggevonden bij de producten gemaakt uit hanenkammen. De concentratie hyaluronzuur uit hanenkammen is 4x lager dan de concentratie hyaluronzuur uit het bacteriële fermentatieproces [Matarasso et al, 2006]. Door de lage concentratie hyaluronzuur (ca. 5,5 mg/ml) uit hanenkammen is dit materiaal resorbeerbaar binnen zes maanden. Deze dierlijke hyaluronzuurproducten worden daarom niet verder beschreven in dit rapport (zie paragraaf 1.3). Hyaluronzuurproducten gemaakt met het bacteriële fermentatieproces hebben dus een veel hogere concentratie (20 mg/ml) en zijn daardoor na crosslinken langer dan zes maanden zichtbaar [Hotta, 2004 en Finn et al, 2007]. Gecrosslinkte hyaluronzuurvullers zijn sinds 1996 als semi-permanente rimpelvullers op de markt gebracht (zie tabel 1). In paragraaf 3.3.2 staat per product een beschrijving van het product en de toepassing.

#### 3.3.2 Producten

##### ELEVESS

###### Productbeschrijving:

ELEVESS wordt geproduceerd en op de markt gebracht door Anika Therapeutics, Inc. in de USA [12]. Het is een steriel, niet-pyrogeen gel implantaat gemaakt uit hyaluronzuur geproduceerd door *Streptococcus equi* (bacterieel fermentatie proces). Het hyaluronzuur is gecrosslinked (crosslinkmethode onbekend) en opgelost in een bufferoplossing (28 mg/ml). ELEVESS bevat 0,3% Lidocaïne-HCl, een lokaal anestheticum [34]. Resultaten blijven tussen de drie en twaalf maanden zichtbaar.

### Toepassing

ELEVESS kan toegepast worden in de middeldiepe tot diepe dermis voor correctie van fijne rimpels, diepere rimpels en huidplooiën zoals nasolabiale plooiën. De injectienaald moet onder een hoek van ongeveer 30° parallel aan de rimpel of huidplooi in de huid gebracht worden. Methoden van injecteren zijn: linear threading techniek of serial puncture techniek. Na het injecteren kan de vuller verdeeld worden door de behandelde huid lichtjes te masseren. ELEVESS is in een klinische studie [34] getest op veiligheid en effectiviteit. ELEVESS is gecontra-indiceerd voor patiënten met een historie van hevige allergische reacties gevolgd door anafylactische shock, patiënten met een historie van meervoudige allergische reacties, of patiënten met een historie van overgevoeligheidsreacties voor de materialen in ELEVESS (bv. hyaluronzuur, Lidocaïne-HCl of sporen van grampositieve bacterie-eiwitten).

### **Reviderm intra**

#### Productbeschrijving:

Reviderm intra wordt geproduceerd en op de markt gebracht door Rofil Nederland [13-14-15] en bestaat uit een combinatie van 2,5% dextran microsferen (40-60 µm) en 2% crosslinked hyaluronzuur in 95,5% pyrogeen-vrij water. De dextran microsferen zijn toegevoegd omdat verwacht wordt dat ze een stimulerend effect hebben op de macrofagen, fibroblasten en op het vormen van bindweefsel. Dit effect is echter nog niet wetenschappelijk aangetoond (Nicolau, 2007). Resultaten blijven tussen de vier en twaalf maanden zichtbaar.

#### Toepassing

Reviderm intra wordt intradermaal (tussen huidlagen), horizontaal onder de rimpel, met behulp van de 'tunneling' techniek geïnjecteerd. Het te gebruiken volume is afhankelijk van de diepte en grootte van de rimpel. De hoofdindicaties voor Reviderm Intra zijn rimpels tussen de wenkbrauwen, rimpels tussen de neusvleugels en de bovenlip, rimpels rond de mondhoeken en acne littekens.

### **Esthélis**

#### Productbeschrijving:

Esthélis wordt geproduceerd en op de markt gebracht door Anteïs in Zwitserland [16-17-18-19]. Het is een semi-permanente vuller gebaseerd op hyaluronzuur van niet-dierlijke oorsprong. Het hyaluronzuur wordt gemaakt door de bacterie *Streptococcus equi* met behulp van een fermentatieproces. Daarna wordt het hyaluronzuur gecrosslinked met de 'cohesive and polydensified matrix technology (CPM)'. De CPM technologie is gebaseerd op het crosslinken van hyaluronzuur door toevoeging van de stof 1,4-butanediol diglycidyl ether (BDDE). Aan het einde van het productieproces volgt een zuiveringsstap. Door de crosslinked structuur wordt de vuller langzamer afgebroken en blijft gemiddeld 6-9 maanden zichtbaar. Er zijn drie typen Esthélis, namelijk Soft (bevat 20 mg/ml materiaal), Basic en Men (bevatten beide 22,5 mg/ml materiaal). Esthélis Men is gelanceerd als rimpelvuller specifiek voor de man, maar bevat hetzelfde materiaal als Esthélis Basic. Er zijn dus in feite maar 2 typen Esthélis.



### Toepassing

Esthélis Soft bevat iets minder materiaal dan Esthélis Basic en Men en is meer geschikt voor de fijne, wat minder diepe lijnen in het gezicht. Door de fabrikant wordt aanbevolen Esthélis Soft subdermaal in te brengen. Het kan gebruikt worden voor fijne rimpels in het gezicht, randen van de lippen en kleine littekens. Esthélis Basic en Men worden meer toegepast in de middeldiepe tot diepe dermis. Esthélis Basic en Men zijn bedoeld voor de diepere lijnen en plooien in het gezicht en kunnen tevens gebruikt worden voor het opvullen van de lippen.

## **ISOGEL**

### Productbeschrijving:

Het product ISOGEL, geproduceerd en op de markt gebracht door Filorga in Frankrijk [20-21-22] is een vuller gebaseerd op hyaluronzuur gemaakt door de bacterie *Streptococcus equi* met behulp van een fermentatieproces. Daarna wordt het hyaluronzuur gecrosslinked met BDDE volgens een 'Purified quaternary hyper-cross-linking process (PQHP)'. Tijdens dit proces ontstaan bindingen binnen en tussen de polysaccharideketens van het hyaluronzuur en worden alle vrije en niet geschakelde polysaccharideketens, resteiwitten (van bacterie) en toxines verwijderd. De vuller blijft zes tot twaalf maanden zichtbaar. Er zijn drie typen ISOGEL, namelijk class 1 (bevat 14 mg/g materiaal), class 2 (24 mg/g materiaal) en class 3 (30 mg/g materiaal).

### Toepassing

De toepassing van ISOGEL is afhankelijk van het type. ISOGEL class 1 is voor de fijne lijnen rond de mond, ogen en voorhoofd en dient subdermaal geïnjecteerd worden. ISOGEL class 2 is voor het corrigeren van rimpels en voor het creëren van meer volume van de lippen en wordt toegepast in de middeldiepe dermis. Het laatste type, ISOGEL class 3, wordt toegepast bij het opvullen van contouren van het gezicht zoals wangen, kin en lippen en wordt in de diepe dermis geïnjecteerd.

## **Juvéderm/Surgiderm**

### Productbeschrijving:

Het product Juvéderm [1], geproduceerd door Corneal en op de markt gebracht door Leaderm in Frankrijk [23], is een vuller gebaseerd op hyaluronzuur gemaakt door de bacterie *Streptococcus equi* met behulp van een fermentatieproces. Daarna wordt het hyaluronzuur gecrosslinked met BDDE. Er zijn vijf typen Juvéderm, namelijk Juvéderm 18, 24, 24HV, 30 en 30HV (concentratie materiaal variërend van 18- 30 mg/ml). De cijfers achter Juvéderm geven de concentratie hyaluronzuur weer en de letters HV geven aan dat deze producten meer crosslink-verbindingen bevat. De producten met meer crosslinkverbindingen worden langzamer afgebroken. Afhankelijk van de concentratie en hoeveelheid materiaal blijven de resultaten zes tot dertien maanden zichtbaar. Surgiderm [15] wordt door dezelfde producent gemaakt en is de opvolger van Juvéderm. Er zijn de volgende typen op de markt gebracht: Surgiderm 18, 24XP, 30 30XP, Surgilips en SurgiliftPlus. Ook bij Surgiderm geeft het cijfer aan wat de concentratie hyaluronzuur is. Over de letters XP is geen informatie te vinden. Resultaten blijven negen tot twaalf maanden zichtbaar.

### Toepassing

De toepassing van Juvéderm en Surgiderm is afhankelijk van het type:

- Juvéderm 18 en Surgiderm 18 worden toegepast bij fijne rimpels rond de ogen en voor de contouren van de lippen.
- Juvéderm 24, 24HV en Surgiderm 24XP worden toegepast voor rimpels en lijnen tussen neus en mond, tussen de wenkbrauwen en rond de mond.
- Juvéderm 30, 30HV, Surgiderm 30 en 30XP worden toegepast voor de diepere rimpels en lijnen, opvullen van de contouren van de lippen en opvullen van grotere delen zoals de kin en de wangen.
- Surgilips wordt toegepast voor het opvullen van de lippen.
- Surgilift Plus wordt toegepast voor het opvullen van wang, kin en andere delen van het gezicht.

Juvéderm 18, Surgiderm 18 en Surgilift Plus zijn gemaakt voor subdermale injecties. De typen Juvéderm 24, 24HV, Surgiderm 24XP, Juvéderm 30, 30HV, Surgiderm 30 en 30XP zijn gemaakt voor injecteren in de middeldiepe of diepe dermis.

## **Restylane**

### Productbeschrijving:

Het product Restylane [1]-[15], geproduceerd en op de markt gebracht door Q-med in Zweden [24], is gebaseerd op hyaluronzuur gemaakt door de bacterie *Streptococcus equi* met behulp van een fermentatieproces en gecrosslinked met BDDE. Er zijn meerdere typen Restylane, namelijk Restylane (100.000 gel deeltjes/ml), Restylane-Perlane (10.000 gel deeltjes/ml), Restylane-Touch (500.000 geldeeltjes/ml), Restylane Sub Q (1000 gel deeltje/ml) en Restylane Lipp. De grootte van de gel deeltjes bepaalt de dikte en viscositeit van de gel. Bijvoorbeeld Restylane Sub Q bevat grotere deeltjes (1000 gel deeltjes/ml) dan Restylane-Perlane (10.000 gel deeltjes/ml), wat resulteert in een dikkere gel. Doordat Restylane Sub Q uit een dikkere gel bestaat is dit product beter toepasbaar voor het opvullen van grotere defecten van het gezicht [Lowe et al, 2006]. Resultaten blijven vijf tot vierentwintig maanden zichtbaar.

### Toepassing

Methoden om Restylane te injecteren zijn 'linear threading' techniek, 'serial puncture' techniek, 'fan' techniek of 'cross hatching' techniek [Matarasso et al, 2006].

De toepassing van Restylane is afhankelijk van het type:

- Restylane wordt toegepast bij rimpels en lijnen in het gezicht, maar ook in de lippen. Plaats voor injecteren is in de middeldiepe dermis.
- Restylane-Perlane wordt toegepast voor diepere rimpels en lijnen en het opvullen van wangen, kin of lippen. Plaats voor injecteren is in de diepe laag van de dermis of aan het oppervlak van de subcutis (onderhuidse bindweefsellaag).
- Restylane-Touch wordt toegepast voor de fijne rimpels. Plaats voor injecteren is subdermaal.
- Restylane SubQ wordt toegepast bij opvullen van de wangen en kin. Plaats voor injecteren is het subcutane vetweefsel, of de onderhuidse bindweefsellaag.

- Restylane Lipp wordt toegepast voor het opvullen van de lippen of het aanpassen van de contouren van de lippen.

Er zijn een aantal studies beschikbaar waarin de geschiktheid van Restylane en zijn varianten is onderzocht voor diverse indicaties. Hieruit wordt geconcludeerd dat Restylane behalve voor rimpels op diverse plaatsen in het gezicht, ook geschikt is voor het opvullen van de periorbitale ruimten (ruimten rond oogkas) [Goldberg et al, 2006] en neerhangende mondhoeken [Carruthers et al, 2005a]. Er zijn vier studies gevonden waarin Restylane vergeleken is met andere vullers, als Zyplast, Hylaform en Hylan B gel [Lindqvist et al, 2005; Carruthers et al, 2005b; Rao et al, 2005 en Beer, 2007]. In alle studies bleek Restylane een beter esthetisch resultaat te geven dan de andere producten. Restylane Sub Q is geschikt bevonden voor het opvullen van de kin en de wangen [Lowe et al, 2006, DeLorenzi et al, 2006], de diepe orbitale ruimten [Malhotra, 2007]. Een uitgebreide beschrijving van de resultaten van de betreffende studies, met cosmetische resultaten is opgenomen in Bijlage 1.

## **Visagel**

### Productbeschrijving:

Het product Visagel, geproduceerd en op de markt gebracht door de fabrikant SurgicalConcepts [25] in Duitsland, is gebaseerd op hyaluronzuur gemaakt door de bacterie *Streptococcus equi* met behulp van een fermentatieproces en gecrosslinked (crosslink methode onbekend). Resultaten blijven zes maanden zichtbaar. Er is verder weinig informatie over Visagel beschikbaar in het publieke domein.

### Toepassing

Visagel wordt toegepast bij rimpels en lijnen in het gezicht, maar ook in de lippen. Daarnaast kan het worden gebruikt voor het opvullen van de wangen en de kin.

## **3.4 Overige vullers**

### **Bioinblue**

De literatuurstudie naar Bioinblue in Pubmed en Scopus leverde geen bruikbare referenties op. Informatie over het product is alleen gevonden op de fabrikantwebsites [26-27].

### Productbeschrijving:

Bioinblue is een injecteerbare rimpelvuller die bestaat uit 92% gezuiverd water en 8% polyvinylalcohol. In 2003 heeft de producent Polymekon dit product op de markt gebracht. Resultaten blijven tien tot veertien maanden zichtbaar. Het product wordt via de citroenzuurcyclus tot kooldioxide en water gedegradieerd. Het materiaal polyvinylalcohol wordt in diverse medische hulpmiddelen gebruikt, zoals in contactlenzenvloeistof.

### Toepassing

Volgens de productinformatie kan Bioinblue in iedere huidlaag (intradermaal, subdermaal, mucosa, spierweefsel) geïnjecteerd worden. Injecteren in spierweefsel verlengt het cosmetische effect, doordat

contact met macrofagen zoveel mogelijk ontweken wordt. Methode van injecteren is de 'tunneling' techniek. Bioinblue is vooral toepasbaar bij het behandelen van alle soorten rimpels en opvullen van de lippen, maar ook bij het opvullen van grotere defecten, zoals ingevallen wangen of het aanzetten van jukbeenderen [26].

## **Evolence**

De literatuurstudie naar Evolence in Pubmed en Scopus leverde 2 referenties op, waarvan op basis van de bibliografische samenvatting 1 referentie is meegenomen in dit onderzoek. Informatie over het product is gevonden op de fabrikant websites [28]-[30] en twee algemene websites over rimpelvullers [15] en [29].

### Productbeschrijving:

In 1981 heeft de FDA Zyderm, een injecteerbare collageenvuller, goedgekeurd voor cosmetische toepassingen. Daarna zijn er meer injecteerbare collageenvullers op de markt gebracht. Nadelen van deze vullers zijn de benodigde allergietest voor gebruik (collageen van dierlijke oorsprong) en de snelle resorptie van collageen door het lichaam (twee tot zes maanden). Evolence (35 mg/ml) is een semi-permanente vuller gebaseerd op gecrosslinked varkenscollageen met de Glymatrix technologie en is sinds 2004 op de markt. Deze technologie is gebaseerd op de door ribose (monosacharide) geïnduceerde crosslinking van collageen, vergelijkbaar met de natuurlijke glycosylering van collageen in het lichaam. Door deze techniek ontstaat een crosslinked collageen dat lijkt op het natuurlijke collageen in de huid. Theoretisch is een allergische reactie mogelijk, maar door de sterke overeenkomst van de collageenvuller met natuurlijk collageen in de huid is een allergische reactie zeldzaam. Daarom hoeft er geen allergietest uitgevoerd te worden voor gebruik. Alleen voor patiënten die hypergevoelig zijn, in het bijzonder voor collageen, geldt dat er wel een allergietest gedaan moet worden [15]. Evolence is in een klinische studie fase I [Monstrey et al, 2007] getest op veiligheid en effectiviteit. Uit de studie blijkt dat er geen negatieve effecten zichtbaar zijn bij het gebruik van Evolence. Het enige zichtbare effect is roodheid van de huid na injecteren. Dit effect is echter na een aantal dagen weer verdwenen. Er zijn geen andere bijwerkingen gemeld. Voor de tijdsduur dat Evolence zichtbaar is, is Evolence vergeleken met Zyplast (een andere collageenvuller). Evolence blijkt langer zichtbaar dan Zyplast. De resultaten, na behandeling met Evolence, zijn na achttien maanden nog zichtbaar (hoewel men slechts 12 maanden effect claimt), terwijl Zyplast na zes maanden niet meer zichtbaar is. Evolence lijkt in deze studie een veilig en effectief middel voor het opvullen van rimpels. De studiepopulatie bestaat echter uit slechts 12 deelnemers en het is de enige studie uitgevoerd tot nu toe. In de eindconclusie van het artikel van Monstrey et al [2007] wordt aanbevolen om de gevonden resultaten te bevestigen met vervolgstudies. Er zijn twee typen Evolence op de markt, namelijk Evolence Breeze (30 mg/ml) en Evolence classis (35 mg/ml). Resultaten blijven ongeveer twaalf (claim) tot achttien maanden [Monstrey et al, 2007] zichtbaar.

### Toepassing

Evolence Breeze is bedoeld voor de fijnere rimpels. De toepassing van deze vuller is subdermaal of in de middeldiepe dermis. Evolence classis is voor de diepere lijnen en rimpels in het gezicht, de toepassing in de middeldiepe dermis. De productinformatie op de verschillende websites is tegenstrijdig. Zo kan Evolence volgens de website Evolence.nl [30] gebruikt worden voor de kraaienpootjes rond de ogen, terwijl

volgens een andere website Consulting Room.com [15] geadviseerd wordt niet in de huid rondom de oogkas te injecteren. Op de website van de fabrikant [28] is geen informatie te vinden over de specifieke toepassing van Evolence.

### **Laresse**

De literatuurstudie naar Laresse leverde 2 referenties op, die op basis van bibliografische samenvatting meegenomen zijn in dit onderzoek. Informatie over het product is gevonden op de fabrikant websites [31-32].

#### Productbeschrijving:

Laresse, geproduceerd en op de markt gebracht door Fziomed, is een nieuw soort vuller die halverwege 2006 is geïntroduceerd op de Europese markt. Het is een gladde gel bestaande uit polymeren die volledig door het lichaam worden geresorbeerd (6-9 maanden). Laresse bestaat uit een combinatie van carboxymethylcellulose (CMC) en polyethyleenoxide (PEO). CMC is een polymeer dat sinds 1920 commercieel wordt geproduceerd en gebruikt in voeding, cosmetica en farmaceutische producten als emulgator ter verbetering van textuur [Ogushi et al, 2007]. PEO is een niet-polair lineair polymeer dat onder andere gebruikt wordt voor coating van medische hulpmiddelen, om aanhechting van eiwitten tegen te gaan. De combinatie van CMC met PEO levert een gel op waar PEO eiwitdepositie en trombusformatie tegen gaat, terwijl CMC zorgt voor de hechting aan het weefsel [Liu et al, 2002].

#### Toepassing

Laresse kan met de technieken 'linear threading' of 'serial puncture' geïnjecteerd worden. Toepassing is vooral voor rimpels en lijnen in het gezicht. Er is weinig informatie beschikbaar in het publieke domein over de toepassing van Laresse.

### **Radiesse**

De literatuurstudie naar Radiesse in Pubmed en Scopus leverde 41 referenties op, waarvan 19 op basis van bibliografische samenvatting en de selectie op productinformatie, toepassing en risico's zijn meegenomen in dit onderzoek. Informatie over het product is gevonden op de fabrikantwebsite, BioForm Medical Inc.[33] en de FDAwebsite [1].

#### Productbeschrijving:

Radiesse is een steriel, niet-pyrogeen implantaat, dat bestaat uit synthetisch calcium hydroxyapatiet (30% CaHA) suspensie in een gelcarrier bestaand uit water, glycerin en natrium carboxylcellulose (70%). CaHA deeltjes hebben een grote variërend van 25-45 µm en zijn identiek aan de inorganische componenten van botten en tanden. Na drie tot zes maanden wordt de gelcarrier afgebroken door het lichaam en de achtergebleven CaHA deeltjes functioneren dan als een platform voor collageen depositie. Uiteindelijk wordt het CaHA, een biokeramisch, niet irriterend en biocompatibel product, door middel van fagocytose in het lichaam afgebroken [Ahn, 2007]. De resultaten zijn ongeveer twaalf maanden zichtbaar in de huid.

### Toepassing

Radiesse wordt toegepast voor de diepere rimpels zoals de sulcus nasolabialis (huidplooi tussen neus en mondhoek) of acne littekens. Daarnaast kan het gebruikt worden voor het opvullen van grotere delen in het gezicht. Door de compositie van Radiesse is meer kracht nodig bij het injecteren dan bij bv. hyaluronzuurvullers. De methode van injecteren is de 'fan' techniek gecombineerd met de 'cross hatching' techniek. De beste plaats voor injecteren is in de subdermale laag van de huid [Ahn, 2007]. Radiesse is gecontra-indiceerd voor patiënten met een historie van hevige allergische reacties gevolgd door anafylactische shock, meervoudige allergische reacties, of overgevoeligheidsreacties voor de materialen in Radiesse (bv. HaCA, glycerin en natrium carboxylcellulose) [1]-[41].

Er zijn verschillende studies uitgevoerd, waarin Radiesse geschikt is bevonden voor behandeling van lipoatrofie bij HIV-patiënten [Eppley et al, 2006; Comite et al, 2004; Silvers et al. 2006], de ruimte rond de ogen [Vegefi et al, 2007; Kotlus et al, 2007], het corrigeren van onregelmatigheden aan de neus, na een operatieve neuscorrectie [Stupak et al, 2007 ], de zachte delen van het gezicht [Jacovella et al, 2006; Jansen et al, 2006]. Radiesse is niet geschikt voor het opvullen van de lippen [Broder et al, 2006; Eppley et al, 2006; Ahn et al, 2007, Nicolau, 2007]. Een uitgebreide beschrijving van de resultaten van de betreffende studies, met cosmetische resultaten, is opgenomen in Bijlage 2.

## **3.5 Complicaties**

De per product geselecteerde referenties, zie paragraaf 3.1, 3.3 en 3.4, zijn ook in het onderzoek naar complicaties gebruikt.

### **3.5.1 Algemeen**

Bij de behandeling van rimpels met injecteerbare rimpelvullers kunnen complicaties optreden. Uit de geraadpleegde wetenschappelijke literatuur zijn echter geen gegevens bekend over de incidentie van complicaties. In Geertsma et al [2006] is een overzicht gegeven van complicaties bij het gebruik van permanente vullers. Deze complicaties komen grotendeels overeen met de complicaties in de literatuur over het gebruik van semi-permanente vullers. Een verschil is dat bij de permanente vullers meer middellange en lange termijn effecten zijn beschreven, en bij de semi-permanente vullers vooral korte en middellange termijn effecten, die veelal van voorbijgaande aard zijn, of met een weinig ingrijpende behandeling zijn te genezen. Voor beide typen rimpelvullers geldt dat ofwel de behandeling ofwel de productkwaliteit (onzuiverheden in het product) in veel gevallen de oorzaak is van de complicaties. Net zoals bij de permanente vullers blijft het daarom belangrijk dat de behandeling gedaan wordt door een goed getrainde arts, die ervaring heeft met de injectietechnieken en de specifieke producten en dat de producten zo min mogelijk onzuiverheden bevatten. Zo kan het injecteren van rimpelvullers zelf voor korte termijn reacties zorgen zoals pijn, zwelling, bloeditstoringen, roodkleuring, jeuk, pigment verkleuringen, acute allergische reactie of infectie. Meestal verdwijnen deze reacties binnen één à twee weken. Door onzuiverheden in het product kunnen middellange termijn reacties optreden zoals allergische reacties (bij een tweede behandeling) en/of het ontstaan van knobbeltjes (granuloma's) onder de huid en/of het ontstaan van ontstekingen na een aantal weken. Lange termijn reacties zijn het ontstaan van pijnlijke knobbels en migratie van het materiaal. Meldingen van deze effecten bij gebruik van semi-permanente vullers zijn niet gevonden in de literatuur. Onderzoek hiernaar is echter ook niet beschreven.

Technische complicaties die kunnen voorkomen, zijn onregelmatigheden in de huid door verkeerd injecteren, overcorrectie, ondercorrectie van de rimpels. Voor ondercorrectie geldt dat de behandeling herhaald moet worden om het beoogde effect te behalen [Duffy, 2005 en Lowe et al, 2005]. Specifieke complicaties van hyaluronzuurvullers, de grootste groep semi-permanente vullers, worden beschreven in paragraaf 3.5.2. In paragraaf 3.5.3 worden complicaties van Radiesse beschreven.

Van de overige rimpelvullers is te weinig literatuur beschikbaar om inzicht te krijgen in de mate van optreden van complicaties.

### **3.5.2 Hyaluronzuurvullers**

#### Korte termijn reacties

Van hyaluronzuurvullers is bekend dat ze de volgende korte termijn reacties teweeg kunnen brengen: hevige bloeditstoringen, pijn, zwellingen, roodheid van de huid, gevoeligheid, verkleuring van de huid, acute allergische reactie, necrose [Bardazzi et al, 2007; Eppley et al, 2006; Fernández-Aceneri et al, 2003; Lowe et al, 2005; Lowe et al, 2001; Lupo, 2006; McCracken et al, 2006; Zimmermann et al, 2004; Narins et al, 2006]. De meeste korte termijn reacties, kunnen beschouwd worden als een direct gevolg van de behandelingsmethode (b.v. roodheid, zwellingen), zijn na gemiddeld zeven dagen weer verdwenen zonder blijvende gevolgen. Alleen bij necrose is beschreven dat na behandeling littekens achterblijven.

In het retrospectieve overzicht van Friedman et al [2002] staan alle bekende data over negatieve effecten van een aantal niet-dierlijke hyaluronzuurvullers (Restylane, Perlane en Restylane Fine lines (Touch)). Data van ongeveer 144.000 patiënten in 1999 en van ongeveer 262.000 patiënten in 2000 uit Europa, Canada, Australië, Zuid-Amerika en Azië zijn hierin meegenomen. Korte termijn effecten zoals roodheid, zwellingen, lokale granuloma reacties, bacteriële infecties, acneiform en kapot springende blaasjes bleken bij circa 1 op de 650 patiënten (ca. 0,15%) voor te komen. De meest voorkomende reactie op hyaluronzuurinjecties bleek een lokale overgevoelighedsreactie, dit kwam voor bij circa 1 op de 1400 patiënten (ca. 0,07%) in 1999 en 1 op de 5000 patiënten (ca. 0,02%) in 2000. Deze bijwerking wordt waarschijnlijk veroorzaakt door onzuiverheden, waaronder eiwitten, in de hyaluronzuurproducten. De niet-dierlijke hyaluronzuurvullers zijn namelijk gemaakt met een bacterieel fermentatieproces. Volgens deze studie nam de incidentie voor overgevoelighed af na introductie van meer gezuiverde hyaluronzuurvullers in 2000.

Een uitgebreide beschrijving van de resultaten van de betreffende studies is opgenomen in Bijlage 3.

#### Middellange en lange termijn reacties

Over lange termijn reacties met semi-permanente vullers is geen onderzoek beschikbaar. Middellange termijn reacties die gerapporteerd zijn, betreffen late ontstekingsreacties (na zes tot acht weken) [Lowe et al, 2001], rode granuloma's [Ghislanzoni et al, 2006], allergische reactie bij de tweede behandeling [Lupo, 2006] en gevoelige knobbeltjes door het hele lichaam [Dal Sacco, 2005] en scleromyxedema [Zimmermann et al, 2004]. Afgezien van de late ontstekingsreacties, die bij minder dan 1% (n=6) van de patiënten optraden in een grote studie van Lowe et al [2001], betreft het hier casestudies.

Een uitgebreide beschrijving van de resultaten van de betreffende studies is opgenomen in Bijlage 3.

### Behandeling van bijwerkingen met hyaluronidase

Er zijn aanwijzingen op basis van case studies [Brody, 2005; Soparkar et al, 2005] en een prospectieve studie [Vartanian et al, 2005] dat bijwerkingen en complicaties bij het gebruik van hyaluronzuurvullers goed zijn te behandelen met hyaluronidase, een enzym dat hyaluronzuur afbreekt. Een uitgebreide beschrijving van de resultaten van de betreffende studies is opgenomen in Bijlage 3.

### **3.5.3 Radiesse**

Voor Radiesse zijn milde korte termijn reacties gemeld zoals roodheid, pijn, oedeemvorming [Silvers et al 2006, Jacovella 2006]. Op de middellange termijn kan vorming van knobbeltjes plaatsvinden na een behandeling met Radiesse in zeer dunne huidlagen zoals van de lippen. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door de beweging van de lippen (eten, praten) waardoor het geïnjecteerde materiaal op elkaar gedrukt wordt. Ook kan het liggen aan een onregelmatige injecteertechniek. Radiesse blijkt dus geen geschikt product voor een lipvergroting [Broder et al, 2006; Eppley et al, 2006; Ahn et al, 2007, Nicolau, 2007; Sanker et al, 2007]. Alleen in de casus beschreven door Sanker et al [2007] was het niet duidelijk of de ontstekingsreacties in de lip waren ontstaan door de behandeling of door een reactie op Radiesse. Hoewel er geen allergische of overgevoeligheidsreacties gemeld zijn, worden deze wel door de fabrikant als contra-indicaties voor Radiesse beschreven [1]. Over lange termijn reacties zijn geen gegevens beschikbaar. Een uitgebreide beschrijving van de resultaten van de betreffende studies is opgenomen in bijlage 3.

### **3.6 Rimpelvullers in combinatie met andere gezichtsbehandelingen**

Naast de injecties met rimpelvullers zijn er vaak aanvullende behandelingen (infrarood licht, radiofrequentie (RF) en intense pulsed light (IPL) therapieën) mogelijk voor het verbeteren van de huidstructuur. Er zijn drie verschillende studies uitgevoerd naar de risico's van het behandelen van de huid met rimpelvullers in combinatie met de verschillende aanvullende behandelingen. In twee studies is het effect van RF in combinatie met verschillende rimpelvullers (resorbeerbaar: Cosmoplast, semi-permanent: Radiesse, Restylane, permanent: PLLA, Silikon,) in een diermodel onderzocht. Uit de resultaten blijkt dat er geen negatieve effecten optreden, zoals ongewenste thermische effecten door de RF behandeling [England et al, 2005; Shumaker et al, 2006]. In de derde studie is het effect van infrarood licht of radiofrequentie (RF) of intense pulsed light (IPL) in combinatie met de hyaluronzuur gebaseerde rimpelvuller Restylane bij 36 patiënten onderzocht. Ook uit deze laatste studie blijken er geen negatieve effecten op te treden [Goldman et al, 2007].





## 4. Discussie

Uit diverse bronnen zoals, wetenschappelijke literatuur en Internet is een overzicht gemaakt van semi-permanente rimpelvullers die beschikbaar zijn in Europa en gebruikt worden in Nederland. Deze lijst is op het moment van schrijven van dit rapport actueel, maar gezien de hoeveelheid nieuwe producten die geïntroduceerd zijn in 2006 en 2007, kan verwacht worden dat herziening van dit onderzoek nodig is om de lijst compleet te houden. Uit deze geobserveerde trend en voorspellingen van de American Society for Aesthetic Plastic surgery (ASAPS) [42] en in de publicatie van Lowe et al [2005] blijkt dat rimpelbehandelingen een groeiende populariteit doormaken. De grootste groep semi-permanente rimpelvullers wordt gemaakt uit het materiaal hyaluronzuur, maar er zijn ook diverse alternatieven beschikbaar. Met name van Restylane en Radiesse zijn veel gegevens beschikbaar in het publieke domein. Van de andere producten zijn weinig tot geen data gepubliceerd. Als er studies zijn verricht naar de veiligheid en kwaliteit van deze producten, dan zijn deze dus alleen opgenomen in de productdossiers.

Er kunnen bij het gebruik van semi-permanente vullers complicaties optreden. Uit de geraadpleegde wetenschappelijke literatuur zijn echter geen gegevens bekend over de incidentie van complicaties. De complicaties zijn meestal van voorbijgaande aard, of met weinig ingrijpende behandeling te genezen. Complicaties kunnen veroorzaakt worden door de behandeling, maar ook productgerelateerde oorzaken zijn gevonden in verschillende onderzoeken. In de literatuur wordt regelmatig melding gemaakt van korte en middellange termijn effecten. Lange termijn effecten worden niet gemeld in de literatuur, maar er blijkt ook geen onderzoek naar deze effecten beschikbaar te zijn. Er is een aantal klinische studies /1/ gedaan met een follow-up periode van maximaal 12 maanden. Dit lijkt overeen te komen met de bedoelde periode waarin de producten in het lichaam aanwezig zijn. Het is echter van belang om na te gaan of er bij producten bedoeld voor semi-permanent gebruik inderdaad geen effecten op de lange termijn voorkomen. Dit wordt geïllustreerd door bevindingen met Evolence en Restylane, die langer in het lichaam aanwezig blijken te zijn dan volgens de claim van de fabrikant zou moeten (18, resp. 23 bij een claim van 12 maanden) [Monstrey et al, 2007; Bennett et al, 2005]. Ervaringen met polylactide (PLA), eveneens een degradeerbaar materiaal, hebben in het verleden al eens aangetoond dat in dergelijke gevallen ook nadelige effecten kunnen optreden: PLA gebruikt bij behandeling van breuken in het jukbeen bleek na ongeveer 3-5 jaar nog te kunnen leiden tot zwellingen [Bergsma et al 1995].

Middellange termijn effecten zoals allergische reacties, ontstekingsreacties en het ontstaan van granuloma's kunnen gerelateerd zijn aan een reactie van het lichaam op onzuiverheden in het product, met name eiwitten, zoals zichtbaar is gemaakt in de studie van Friedman et al [2002]. Uit deze studie blijkt dat de incidentie voor overgevoeligheid afneemt, wanneer een meer gezuiverd product wordt gebruikt. Necrose van behandeld weefsel met mogelijk permanente littekens tot gevolg vormt een andere complicatie die in een aantal gevallen is voorgekomen. Dit wordt toegeschreven aan het raken van een bloedvat tijdens de behandeling. Net als bij de permanente vullers [Geertsma et al. 2006] is het belangrijk dat de behandeling gedaan wordt door een goed getrainde arts, bij voorkeur met een specialisatie in plastische en/of reconstructieve chirurgie, die de specifieke producten en hun toepassingen kent. Alleen dan kan men erop vertrouwen dat het meest geschikte product wordt toegepast op de juiste manier. Daarnaast is het

noodzakelijk om de patiënt voorafgaand aan de behandeling te informeren over mogelijke risico's en complicaties.

Om risico's op complicaties met injecteerbare vullers te vermijden is het tevens van belang om alleen producten toe te passen die wettelijk zijn toegelaten voor het bedoelde gebruik. Injecteerbare vullers kunnen voor esthetische doeleinden gebruikt worden, maar ook voor medische doeleinden, zoals behandeling van lipoatrofie in het gezicht van HIV-patiënten. Wanneer de producten met een medisch doel 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 bedoelde gebruik. In de Europese regelgeving voor medische hulpmiddelen [MDD 2003, 2007] 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. Fabrikanten zijn ook verplicht om ervaringen met hun product na marktintroductie te verzamelen en te evalueren. Ernstige complicaties die productgerelateerd zijn dienen zij te melden bij de nationale overheid, in Nederland bij de IGZ. Wanneer hetzelfde product tevens een bedoeld gebruik voor esthetische toepassingen heeft, dan wordt de claim hiervoor niet afgedekt door het wettelijke kader van de medische hulpmiddelen. Wanneer injecteerbare vullers voor esthetische doeleinden in de handel worden gebracht, dan is er geen duidelijkheid over de wettelijke status van de producten.

## 5. Conclusies en aanbevelingen

- De afgelopen twee jaar zijn relatief veel nieuwe semi-permanente rimpelvullers op de markt gebracht. Hieruit kan geconcludeerd worden dat dit een markt in beweging is.
- Van twee producten is zijn veel gegevens beschikbaar in het publieke domein over kwaliteit en veiligheid op korte en middellange termijn. Van de overige producten zijn te weinig data gepubliceerd om hierin inzicht te kunnen krijgen.
- Het zichtbare effect van rimpelvullers is in de verschillende studies veelal alleen visueel beoordeeld door alleen de patiënten zelf of de behandelaar. Het is daardoor niet altijd duidelijk hoe lang de semi-permanente rimpelvullers daadwerkelijk in de huid aanwezig blijven.
- De gepubliceerde mogelijke complicaties van injecteerbare semi-permanente vullers zijn vooral korte en middellange termijn effecten. Ze zijn meestal van voorbijgaande aard, of met een weinig ingrijpende behandeling te genezen.
- Er zijn geen klinische studies gevonden waarin langer dan twaalf maanden gekeken is naar eventuele complicaties. De gepubliceerde klinische data zijn daarom niet geschikt om een conclusie te kunnen trekken over de veiligheid op langere termijn. De auteurs van dit rapport bevelen daarom aan dat elk product met bijbehorende wijze van toediening wordt geëvalueerd in prospectieve klinische studies met een follow-up langer dan de geclaimde levensduur.
- Uit de literatuur blijkt dat de zuiverheid van hyaluronzuurproducten een belangrijke rol speelt bij het wel of niet ontstaan van complicaties, zoals overgevoelighedsreacties. De incidentie voor overgevoeligheid neemt af wanneer een meer gezuiverd product wordt gebruikt. Het is daarom belangrijk een zo zuiver mogelijk product te gebruiken dat wettelijk is toegelaten voor het bedoeld gebruik.
- Ernstige complicaties worden in de literatuur nauwelijks gemeld, toch kunnen risico's op complicaties niet uitgesloten worden. Zelfs wanneer het product op de juiste wijze wordt toegediend door een bekwame arts kunnen er complicaties optreden. Daarmee moeten artsen en patiënten rekening houden bij het maken van 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 injecteerbare 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 semi-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.
- De wettelijke status van rimpelvullers in Europa verdient actie van de Europese Commissie.



## Literatuur

- Ahn, MS. Calcium Hydroxylapatite: Radiesse, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 15:85-90, 2007.
- Andre, P. Evaluation of the safety of a non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA—Q-Medical, Sweden) in European countries: a retrospective study from 1997 to 2001. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 18(4):422-425, 2004.
- Bergsma JE, De Bruijn WC, Rozema FR, Bos RRM, Boering G. Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. *Biomaterials*, 16(1):25-31, 1995.
- Bardazzi, F, Ruffato, A, Antonucci, A, Balestri, R, Tabanelli, M. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel: Another case. *Journal of Dermatological Treatment*, 18(1):59-62, 2007.
- Beer, K. A randomized, evaluator-blinded comparisons of efficacy of hyaluronic acid gel and avian-sourced hyaln B plus gel for correction of nasolabial folds. *Dermatologic Surgery*, 33(8):928–936, 2007.
- Bennette, R, Taher, M. Restylane persistent for 23 months found during Mohs micrographic surgery: a source of confusion with hyaluronic acid surrounding basal cell carcinoma. *Dermatologic Surgery*, 31(10):1366-1369, 2005.
- Bisaccia, E, Lugo A, Torres, O, Johnson, B, Scarborough, D. Persistent Inflammatory Reaction to Hyaluronic acid gel: A Case Report. *Cutis*, 79: 388-389, 2007.
- Broder, KW, Cohen, SR. An Overview of Permanent and semipermanent Fillers. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 118: 7-14, 2006.
- Brody, HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hylauronic acid misplacement. *Dermatologic Surgery*, 31:893-897, 2005.
- Cheng, JT, Perkins, SW, Hamilton, MM. Collagen and injectable fillers. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 35(1): 73-85, 2002.
- Comite, SL, Liu, JF, Balasubramanian, S, Christian, MA. Treatment of HIV-associated facial lipoatrophy with Radiance FN™ (Radiesse™), *Dermatology Online Journal*, 10(2):2, 2004.
- Carruthers, J, Klein AW, Carruthers, A, Glogau, RG, Canfiels, D. Safety and efficacy of nonanimal stabilized hyaluronic acid for improvement of the mounth corners. *Dermatologic Surgery* 31(3):276-280, 2005a.
- Carruthers, A, Carey, W, De Lorenzi, C, Remington, K, Schachter, D, Sapro, S. Randomized, double-blind comparison of the efficacy of two hyaluronic acid derivatives, restylane perlane and hylaform, in the treatment of nasolabial folds. *Dermatologic Surgery* 31(11):1591-1598, 2005b.
- Dal Sacco, D, Cozzani, E, Parodi, A, Rebora, A. Scar sarcoidosis after hyaluronic acid injection. *International Journal of Dermatology*, 44(5):411-412, 2005.
- Duffy, DM. Complication of Fillers: Overview. *Dermatologic Surgery*, 31:1626-1633, 2005.
- DeLorenzi, C, Weinberg, M, Solish, N, Swift, A. Multicenter study of the efficacy and safety of subcutaneous non-animal-stabilized hyaluronic acid in aesthetic facial contouring: interim report. *Dermatologic Surgery*, 32(2):205-211, 2006.
- van Eijk, T, Braun, M. A Novel Method To Inject Hyaluronic Acid: The Fern Pattern Technique. *Journal of drugs in Dermatology*, 6(8): 805-808, 2007.

- 
- England, LJ, Tan, MH, Shumaker, PR, Egbert, BM, Pittelko, K, Orentreich, D, Pope, K. Effects of Monopolar Radiofrequency Treatment Over Soft-Tissue Fillers in an Animal Model. *Lasers in Surgery and Medicines*, 37: 356-365, 2005.
  - Eppley, BL, Dadvand, B. Injectable soft-Tissue Fillers: Clinical Overview. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 118(4): 98-106, 2006.
  - Fernández-Aceneri, MJ, Zamora, E, Burbujo, J. Granulomatous foreign body reaction against hyaluronic acid: report of a case after lip augmentation. *Dermatologic Surgery*, 29(12):1225-1226, 2003.
  - Finn, JC, Cox, SE. Fillers in the Periorbital Complex. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 15(1): 123-132, 2007.
  - Friedman, PM, Mafong, EA, Kauvar, AN, Geronemus, RG. Safety data of injectable nonanimal stabilized hyaluronic acid gel for soft tissue augmentation. *Dermatologic Surgery*, 28(6):491-494, 2002.
  - Geertsma, RE, de Bruijn, ACP, van Drongelen, AW, Hollestelle, MK, de Jong, WH en van Tienhoven, EAE. Mate van voorkomen en ernst van complicaties bij het gebruik van permanente vullers bij rimpelbehandelingen. *RIVM Briefrapport 078/2006/VGC/AH/RG/ccc*, 7 september 2006.
  - Ghislanzoni, M, Bianchi, F, Barbareschi, M, Alessi, E. Cutaneous granulomatous reaction to injectable hyaluronic acid gel. *British Journal of Dermatology*, 154: 755-758, 2006.
  - Glavas, IP. Filling Agents, *Ophthalmology Clinics of North America*, 18: 249-257, 2005.
  - Goldberg, RA, Fiaschetti, D. Filling the periorbital hollows with hyaluronic acid gels: initial experience with 244 injections. *Ophthalmology Plastic Reconstruction Surgery*, 22(5):335-341, 2006.
  - Goldman, MP, Alster, TS, Weiss, R. A Randomized trial to Determine the Influence of Laser Therapy, Monopolar Radiofrequency Treatment, and Intense Pulsed Light Therapy Administered Immediately after Hyaluronic Acid Gel Implantation. *Dermatologic Surgery*, 33(5): 353-542, 2007.
  - Honing, JF, Brink, U, Korabiowski, M. Severe granulomatous allergic tissue reaction after hyaluronic acid injection in the treatment of facial lines and its surgical correction. *Journal of craniofacial surgery*,14(2): 197-200, 2003.
  - Homicz, MR, Watson, D. Review of Injectable Materials for Soft Tissue Augmentation, *Facial Plastic Surgery*, 20(1):21-29, 2004.
  - Hotta, T. Dermal Fillers: The Next Generation, *Plastic Surgical Nursing*, 24(1): 14-19, 2004.
  - Jacovella, PF, Peiretti, CB, Cunille, D, Salzamendi, M, Schechtel SA. Long-lasting results with hydroxylapatite (Radiesse) facial filler. *Plastic Reconstruction Surgery*, 118 (3): 15S-21S, 2006.
  - Jansen, DA, Graivier, MH. Evaluation of a calcium hydroxylapatite-based implant (Radiesse) for facial soft-tissue augmentation. *Plastic Reconstruction Surgery*, 118(3):22S-30S, 2006.
  - Jordan, DR. Delayed inflammatory reaction to hyaluronic acid (Restylane). *Ophthalmology Plastic Reconstruction Surgery*, 21(5):401-402, 2005.
  - Karim, RB & Hage, JJ. Liever rimpels dan littekens. Risico's van injecteerbare permanente vullers onderschat. *Medisch contact*, 60: 1152-1155, 2005.
  - Kotlus, BS, Dryden, RM. Correction of anophthalmic enophthalmos with injectable calcium hydroxylapatite (Radiesse). *Ophthalmology Plastic Reconstruction Surgery*, 23(4):313-314, 2007.
  - Lemperle, G, Morhenn, V, Charrier, U. Human Histology and Persistence of various Injectable Filler Substances for Soft Tissue Augmentation. *Aesthetic Plastic Surgery*,27:354-366, 2003.

- 
- Lemperle, G. Chapter 73: Injectable Dermal Fillers-Resorbable or Permanent. *Aesthetic Surgery of the Facial Mosaic*, Publisher: Springer Berlin Heidelberg, ISBN 978-3-540-33162-9, 2007.
  - Lindqvist, C, Tveten, S, Bondevik, BE, Fagrell, D. A randomized, evaluator-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Perlane versus Zyplast in the correction of nasolabial folds. *Plastic Reconstruction Surgery*, 115(1): 282-289, 2005.
  - Liu, LS, Berg, RA. Adhesion Barriers of Carboxymethylcellulose and Polyethylene Oxide Composite Gels. *Journal of Biomedical Materials Research*, 63:326-332, 2002.
  - Lowe, NJ, Maxwell, CA, Lowe, P, Duick, MG. Hyaluronic acid skin fillers: adverse reactions and skin testing. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 45 (6): 930-933, 2001.
  - Lowe, NJ, Maxwell, A, Patnaik, R. Adverse reactions to dermal fillers: Review. *Dermatologic Surgery*, 31: 1616-1625, 2005.
  - Lowe, NJ, Grover, R. Injectable Hyaluronic Acid Implants for Malar and Mental Enhancement. *Dermatologic Surgery*, 32(7): 881-885, 2006.
  - Lupo, MP. Hyaluronic Acid Fillers in facial Rejuvenation. *Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery*, 25(3): 122-126, 2006.
  - Malhotra, R. Deep orbital sub-q restylane (nonanimal stabilized hyaluronic Acid) for orbital volume enhancement in sighted and anophthalmic orbits. *Archives of Ophthalmology*, 125(12): 1623-1629, 2007.
  - Matarasso, ST, Carruthers, JD, Jewell, ML. Concensus Recommendations for Soft-Tissue Augmentation with Nonanimal Stabilized Hyaluronic Acid (Restylane), *Plastic and Reconstructive Surgery*, 117: 3S-34S, 2006.
  - McCracken, MS, Khan, JA, Wulc, AE, Holds, JB, Fante, RG, Migliori, ME, Ebroon, DA, Amato, MM, Sikiss, RZ, Patel, BC. Hyaluronic acid gel (Restylane) filler for facial rhytids: lessons learned from American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive surgery member treatment of 286 patients. *Ophthalmology Plastic Reconstruction Surgery*, 22(3):188-191, 2006.
  - 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.
  - MDD – Amended Medical Device Directive. COUNCIL DIRECTIVE 2007/47/EC of 21 September 2007 amending Council Directive 90/385/EEC on the approximation of the laws of the Member States relating to active implantable medical devices, Council Directive 93/42/EEC concerning medical devices and Directive 98/8/EC concerning the placing of biocidal products on the market. OJ L 247, 21.9.2007, p. 21.
  - Monstrey, SJ, Pitaru, S, Hamdi, M, van Landyt, K, Blondeel, P, Shiri, J, Goldlust, A, Shoshani, D. A Two-Stage Phase I Trial of Evolence30 Collagen for Soft-Tissue Contour Correction. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 120(1): 303-311, 2007.
  - Narins, RS, Bowman, PH. Injectable Skin Fillers. *Clinics in Plastic Surgery*, 32:151-162, 2005.
  - Narins, RS, Jewell, M, Rubin, M, Cohen, J, Strobos, J. Clinical conference: management of rare events following dermal fillers--focal necrosis and angry red bumps. *Dermatologic Surgery*, 32(3):426-434, 2006.



- 
- Nicolau, PJ. Long-Lasting and Permanent Fillers: Biomaterial Influence over Host Tissue Response. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 119: 2271-2286, 2007.
  - Ogushi, Y, Sakai, S, Kwakami, K. Synthesis of Enzymatically-Gellable Carboxymethylcellulose for Biomedical Applications. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 104(1):30-33, 2007.
  - Rao, J, Chi, CG, Goldman, MP. Clinical comparison between two hyaluronic acid-derived fillers in the treatment of nasolabial folds:hylaform versus restylane. *Dermatologic Surgery*, 31:1587-1590, 2005.
  - Rzany, B, Zielke, H. Chapter 1: Overview of Injectable Fillers, *Injectable Fillers in Aesthetic Medicine*, Publisher: Springer Berlin Heidelberg, ISBN 978-3-540-32447-8, 2006.
  - Sanker, V, McGuff, HS. Foreign body reaction to calcium hydroxylapatite after lip augmentation. *Journal of the American Dental Association*, 138(8):1093-1096, 2007.
  - Sclafani, AP, Romo, T. Injectable Fillers for Facial Soft Tissue Enhancement, *Facial Plastic Surgery*, 16(1):29-34, 2000.
  - Shumaker, PR, England, LJ, Dover JS, Ross, EV, Harford, R, DeRienzo, D, Bogle, M, Uebelhoer, N, Jacoby, M, Pope, K. Effects of Monopolar Radiofrequency Treatment Over Soft-Tissue Fillers in an Animal Model: Part 2. *Lasers in Surgery and Medicines*, 38: 211-217, 2006.
  - Silvers, SL, Eviatar, JA, Echavez, MI, Pappas, AL. Prospective, open-label, 18-month trial of calcium hydroxylapatite (radiesse) for facial soft-tissue augmentation in patients with human immunodeficiency virus-associated lipoatrophy: one-year durability. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 118 (3): 34S-45S, 2006.
  - Soparkar, CN, Patrinely, JR. Managing inflammatory reaction to restylane. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 21(2):151-153, 2005.
  - Stupak, HD, Moulthrop, TH, Wheatley, P, Tauman, AV, Johnson, CM. Calcium hydroxylapatite gel (Radiesse) injection for the correction of postrhinoplasty contour deficiencies and asymmetries. *Archives of Facial Plastic Surgery*, 9(2):130-136, 2007.
  - Vartanian, AJ, Frankel, AS, Rubin, MG. Injected Hyaluronidase Reduces Restylane-Mediated Cutaneous Augmentation. *Archives of facial Plastic Surgery*, 7:231-237, 2005.
  - Vegefi, MR, McMullan, TF, Burroughs, JR, White GL, McCann, JD, Anderson, RL. Injectable calcium hydroxylapatite for orbital volume augmentation. *Archives of Facial Plastic Surgery*, 9(6): 439-443, 2007.
  - Zimmerman, US, Clerici, TJ. The Histological Aspects of Fillers Complications. *Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery*, 23: 241-250, 2004.

## Internet referenties

1. <http://www.fda.gov/cdrh/index.html>, geraadpleegd 01-10-2007
2. <http://www.igz.nl/?view=Search+results>, geraadpleegd 01-10-2007
3. <http://www.rimpelvullers.nl>, geraadpleegd 01-10-2007
4. <http://www.emedicine.com/>, geraadpleegd 01-10-2007
5. [http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/CosmeticSurgery/DH\\_4121415](http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/CosmeticSurgery/DH_4121415), geraadpleegd 01-10-2007
6. [http://www.privekliniek.com/adres\\_kliniek\\_nl.shtml](http://www.privekliniek.com/adres_kliniek_nl.shtml), geraadpleegd 19-10-2007
7. <http://www.medisoft.nl/links/zorgcentra/priveklinieken/index.htm>, geraadpleegd 19-10-2007
8. <http://www.allerganandinamed.com/products/facial/us/patient/zz/faq.aspx#14>, geraadpleegd 08-11-2007
9. <http://afssaps.sante.fr/hm/10/dps/dps-procytech.pdf>, geraadpleegd 12-12-2007.
10. [http://www.swissmedic.ch/md/pdf/recalls/2007Q3/Vk\\_20070423\\_01-e1.pdf](http://www.swissmedic.ch/md/pdf/recalls/2007Q3/Vk_20070423_01-e1.pdf), geraadpleegd 05-11-2007
11. <http://www.esthelis.com/en/pro/itechniques.php>, geraadpleegd 11-12-2007
12. <http://www.anikatherapeutics.com/research.html>, geraadpleegd 18-10-2007
13. <http://www.rofil.com/includes/reviderm.htm>, geraadpleegd 30-10-2007
14. [http://www.yestheyrefake.net/injectable\\_fillers\\_biocatalyst.htm](http://www.yestheyrefake.net/injectable_fillers_biocatalyst.htm), geraadpleegd 30-10-2007
15. <http://www.consultingroom.com>, geraadpleegd 30-10-2007
16. <http://www.anteis.com>, geraadpleegd 5-11-2007
17. <http://aesteticaeuropa.nl/aestetica/index.php?option=content&task=view&id=45&Itemid=71>, geraadpleegd 5-11-2007
18. <http://www.pulmonmedical.com/surgicalproducts/esthelis/index.html>, geraadpleegd 5-11-2007
19. [http://www.consultrminas.com/eng/06\\_pharmacy/dermalfillers\\_0306.pdf](http://www.consultrminas.com/eng/06_pharmacy/dermalfillers_0306.pdf), geraadpleegd 5-11-2007
20. <http://www.ISOGEL.nl>, geraadpleegd 5-11-2007
21. <http://www.isogel.fr>, geraadpleegd 5-11-2007
22. <http://www.entercare.nl>, geraadpleegd 5-11-2007
23. <http://www.juvedermusa.com>, geraadpleegd 5-11-2007
24. <http://www.restylane.com>, geraadpleegd 8-11-2007
25. <http://www.visagel.com/index.php?id=11&L=1>, geraadpleegd 8-11-2007
26. <http://www.abmedical.nl/professionals/downloads/bioinblue.doc>, geraadpleegd 29-10-2007
27. <http://www.polymekonresearch.com/company.htm>, geraadpleegd 29-10-2007
28. [http://www.colbar.com/evolence\\_INT.html](http://www.colbar.com/evolence_INT.html), geraadpleegd 9-11-2007
29. <http://www.dr-marques.com/botoxcenter/rimpelopvulling-met-hyaluronzuur.php>, geraadpleegd 9-11-2007
30. <http://www.evolence.nl/sites/evolence/>, geraadpleegd 9-11-2007
31. [http://www.fziomed.com/products/pro\\_outside\\_US.html](http://www.fziomed.com/products/pro_outside_US.html), geraadpleegd 13-11-2007
32. <http://www.laresse.com>, geraadpleegd 13-11-2007
33. <http://www.radiesse.com/about/>, geraadpleegd 15-11-2007
34. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf5/p050033b.pdf>, geraadpleegd 26-11-2007

35. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf5/p050047b.pdf>, geraadpleegd 26-11-2007
36. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/Detail.CFM?MDRFOI\\_ID=897305](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/Detail.CFM?MDRFOI_ID=897305), geraadpleegd 26-11-2007
37. [http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/Detail.CFM?MDRFOI\\_ID=880894](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/Detail.CFM?MDRFOI_ID=880894), geraadpleegd 26-11-2007
38. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf5/p050047b.pdf>, geraadpleegd 20-12-2007
39. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf2/P020023b.pdf>, geraadpleegd 20-12-2007
40. <http://www.sarcoidose.nl/sarcoidose-wat-is-sarcoidose.html>, geraadpleegd 21-12-2007
41. <http://www.fda.gov/cdrh/pdf5/p050037b.pdf>, geraadpleegd 21-12-2007
42. [http://www.consuldrminas.com/eng/06\\_pharmacy/dermalfillers\\_0306.pdf](http://www.consuldrminas.com/eng/06_pharmacy/dermalfillers_0306.pdf), geraadpleegd 01-10-2007

## **BIJLAGE 1: Resultaten met betrekking tot het esthetische effect van Restylane in klinische studies**

- Door Goldberg et al [2006] is de toepassing van Restylane als vuller voor de periorbitale ruimten (ruimten rond oogkas) onderzocht. Voor deze studie zijn 244 Restylane injecties uitgevoerd bij 155 patiënten. Uit de resultaten blijkt dat 89% van de patiënten tevreden is over de behandeling en het product. De conclusie uit dit onderzoek is dat het opvullen van periorbitale ruimten met Restylane mogelijk is. Daarbij wordt wel benadrukt dat het opvullen van de periorbitale ruimten moeilijk is. Dit komt vooral omdat de huid bij de periorbitale ruimten vaak erg dun is en dicht op het bot ligt, waardoor na behandeling de rimpelvullers goed zichtbaar kunnen zijn. Door ondercorrectie wordt dit probleem voorkomen, maar dit betekent wel dat er voor een zichtbaar resultaat een tweede behandeling plaats moet vinden. In deze studie is de tweede behandeling na 6,5 maand toegepast. De toepassing van Restylane als vuller voor de behandeling van periorbitale ruimten wordt afgeraden voor patiënten met een zeer dunne huid.
- In een studie van Carruthers et al [2005a] zijn 15 vrouwen behandeld met Restylane voor neerhangende mondhoeken. Van alle personen werden foto's gemaakt van de mondhoeken voor de behandeling. Na één week, drie maanden, 4,5 maand en zes maanden van de behandeling werden nogmaals foto's gemaakt van de mondhoeken. Uit de resultaten bleek het esthetische effect tijdens de eerste drie maanden het grootst. Bij 40% van de vrouwen was de verbetering ook nog goed zichtbaar na zes maanden.
- In de studie van Lindqvist et al [2005] waar 68 personen aan deelnamen is een groep geïnjecteerd met Zyplast en een groep met Restylane in de nasolabiale vouwen in het gezicht. Het zichtbare effect van de rimpelvullers is door de behandelaars en de behandelde personen beoordeeld na twee, vier, zes en negen maanden. Na negen maanden bleek Restylane nog in 48,8% en Zyplast in 14% van de behandelde personen een positief zichtbaar effect te geven. Restylane heeft dus een langer esthetisch effect dan Zyplast. Dit is ook te verwachten aangezien Zyplast onder de resorbeerbare rimpelvullers valt (Inamed/8/).
- In de studie van Carruthers et al [2005b] zijn 150 personen geïnjecteerd met Restylane of Hylaform in de nasolabiale vouwen van het gezicht. Na 6 maanden was bij 75% van de met Restylane behandelde personen en 38% van de met Hylaform behandelde personen nog een positief effect zichtbaar. Dit is ook te verwachten aangezien Hylaform onder de resorbeerbare rimpelvullers valt (zie 3.3.1).
- In de studie van Rao et al [2005] zijn acht vrouwelijke deelnemers geïnjecteerd met Hylaform en Restylane in de nasolabiale vouwen van het gezicht. Elke deelnemster kreeg twee injecties, een Restylane injectie in de linker of rechter nasolabiale vouw en een Hylaform injectie aan de tegenoverliggende nasolabiale vouw. Voor de behandeling en na 12 weken werden foto's genomen van de behandelde delen. Het zichtbare effect was gegradeerd volgens een 5-punten schaal (0 geen zichtbaar effect tot en met 5 duidelijk zichtbaar effect van het geïnjecteerde materiaal). Het esthetische effect van Restylane na twaalf weken werd door de deelnemsters en de behandelaars hoger gescoord dan Hylaform (Restylane 3.78 ten opzichte van Hylaform 2.86-3.00).

- 
- In de studie van Beer [2007] zijn vijftien patiënten behandeld aan de ene zijde van het gezicht met Restylane en aan de andere zijde met Hylan B. Ook in deze studie bleek Restylane een beter en langduriger esthetisch effect te geven dan Hylan B na zes maanden.
  - In een publicatie van Bennett et al [2005] bleek dat Restylane na 23 maanden nog in de huid aanwezig was. Er was verwarring ontstaan bij het weghalen van een basaal cell carcinoma (BCC) op de lip. Normaal wordt er rond een BCC altijd een verhoogde concentratie hyaluronzuur gevonden. Dit wordt met een histologische kleuring aangetoond. De kleuring van dit preparaat was echter veel feller en veel duidelijker dan normaal. Oorzaak was de aanwezigheid van Restylane in het huidmonster. Restylane bleek dus na 23 maanden nog in de huid aanwezig te zijn.
  - In de studie van Lowe et al [2006] is Restylane Sub Q geëvalueerd op een zichtbaar effect voor het opvullen van de wang en kin. In deze studie zijn 72 patiënten behandeld, waarvan 68 voor behandeling van de wangen, 2 voor behandeling van de kin en 2 voor wangen en kin. De resultaten van de behandelingen waren bij alle patiënten na een periode van 64 weken (ca. 16 maanden) nog steeds zichtbaar. De conclusie uit dit onderzoek is dat Restylane Sub Q een bruikbare vuller lijkt voor het opvullen van de wangen en kin.
  - In de retrospectieve review van Malhotra [2007] is Restylane Sub Q toegepast voor het opvullen van de diepe orbitale ruimten. De follow-up tijd was vijf en twaalf maanden. In alle gevallen was een verbetering zichtbaar van de opgevulde delen. De resultaten suggereren dat Restylane Sub Q voor het opvullen van de diepe orbitale ruimten gebruikt kan worden.
  - In de studie van DeLorenzi et al [2006] zijn 57 patiënten behandeld met Restylane Sub Q voor kin en wangen. Het zichtbare effect was gegradeerd volgens een 5-punten schaal (0 geen zichtbaar effect tot en met 5 duidelijk zichtbaar effect van het geïnjecteerde materiaal). De effecten zijn na één, drie, zes, negen en twaalf maanden gescoord volgens de 5-punten schaal door de behandelaar en de patiënt. Na drie maanden vond 94,6% van de behandelde patiënten (84% respons) en 100% van de behandelaars (95% respons) nog steeds dat er door de behandeling een duidelijke verbetering zichtbaar was. Geconcludeerd werd dat het esthetische resultaat van Restylane Sub Q tenminste drie maanden zichtbaar was.

## **BIJLAGE 2: Resultaten met betrekking tot het esthetische effect van Radiesse in klinische studies**

- Er zijn verschillende studies uitgevoerd, waarin Radiesse is gebruikt voor behandeling van lipoatrofie bij HIV-patiënten. Lipoatrofie wordt gekarakteriseerd door verlies van het onderhuidse vet in het gezicht. Uit resultaten van een zeer kleine studie [Comite et al, 2004], waarin drie HIV- patiënten zijn behandeld met Radiesse voor het opvullen van het gezicht, blijkt een verbetering van 75-90% te zijn opgetreden. Na 9 maanden bleek hiervan nog een significant deel aanwezig te zijn.
- In een prospectieve studie [Silvers et al 2006], waarin 100 HIV patiënten met lipoatrofie deelnamen, is Radiesse toegepast voor opvulling van het gezicht. De 100 patiënten zijn achttien maanden gevolgd na de behandeling met Radiesse. Volgens de onderzoekers was bij 100% van de patiënten een verbetering opgetreden gedurende twaalf maanden en 91% rapporteerde verbetering na achttien maanden.
- Er zijn tevens verschillende studies uitgevoerd voor de toepassingsgebieden van Radiesse. Zo zijn er twee studies [Vegefi et al, 2007; Kotlus et al, 2007] uitgevoerd naar de toepasbaarheid van Radiesse in de ruimte rond de ogen, waaruit bleek dat Radiesse een klinische en esthetische verbetering opleverde gedurende bijna een jaar.
- In de studie van Stupak et al [2007] is Radiesse gebruikt voor het corrigeren van onregelmatigheden aan de neus, na een operatieve neuscorrectie. Ook hier bleek Radiesse een bruikbaar middel te zijn. In deze prospectieve studie, waar 13 patiënten gevolgd zijn voor ongeveer 2,5 maanden, was 85% van de patiënten zeer tevreden over de Radiesse behandeling. In deze studie is niet gekeken naar de veiligheid of effectiviteit.
- In de studie van Jacovella et al [2006] is Radiesse in de zachte delen van het gezicht gebruikt. In deze studie zijn 40 patiënten behandeld, waarvan na achttien maanden 87% tevreden was over de behandeling.
- In de studie van Jansen et al [2006] zijn 609 patiënten behandeld met Radiesse in de zachte delen van het gezicht, zoals de lijnen tussen neusvleugels en mondhoeken, wangen, lippen en lijnen rond de mond. Na zes, twaalf en vierentwintig maanden werd aan de patiënten gevraagd of de behandeling een verbetering had opgeleverd. Na zes maanden werd door 155 patiënten gereageerd: 89% van deze groep was tevreden over het resultaat. Na twaalf en vierentwintig maanden werd door 112 patiënten gereageerd: 74% van deze groep was tevreden over het resultaat.

## **BIJLAGE 3: Bijwerkingen en complicaties van semi-permanente rimpelvullers**

### Korte termijn reacties

#### *Hyaluronzuurvullers*

Van hyaluronzuurvullers is bekend dat ze de volgende korte termijn reacties teweeg kunnen brengen: hevige bloeditstoringen, pijn, zwellingen, roodheid van de huid, gevoeligheid, verkleuring van de huid, acute allergische reactie, necrose [Bardazzi et al, 2007; Eppley et al, 2006; Fernández-Aceneri et al, 2003; Lowe et al, 2005; Lowe et al, 2001; Lupo, 2006; McCracken et al, 2006; Zimmermann et al, 2004; Narins et al. 2006]. De meeste korte termijn reacties zijn na gemiddeld zeven dagen weer verdwenen zonder blijvende gevolgen.

- Door Goldberg et al [2006] is de toepassing van Restylane als vuller voor de periorbitale ruimten (ruimten rond oogkas) onderzocht. Voor deze studie zijn 244 Restylane injecties uitgevoerd bij 155 patiënten. Bij een aantal patiënten zijn bijwerkingen opgetreden, zoals bobbeling of onregelmatigheden (11%), drukkend gevoel (10%), kleurverandering (7%) en vochtophoping (15%) van de behandelde huid. In de publicatie is geen informatie te vinden of de bijwerkingen van langdurige of kortdurende aard zijn.
- In het retrospectieve overzicht van Friedman et al [2002] staan alle bekende data over negatieve effecten van een aantal niet-dierlijke hyaluronzuurvullers (Restylane, Perlane en Restylane Fine lines (Touch)). Data van ongeveer 144.000 patiënten in 1999 en van ongeveer 262.000 patiënten in 2000 uit Europa, Canada, Australië, Zuid-Amerika en Azië zijn meegenomen in deze studie. De meest voorkomende reactie op hyaluronzuurinjecties in 1999 bleek een lokale overgevoeligheidsreactie, dit kwam voor bij circa 1 op de 1400 patiënten. Korte termijn effecten in 1999 zoals roodheid, zwellingen, lokale granuloma reacties, bacteriële infecties, acneiform en kapot springende blaasjes bleek bij circa 1 op de 650 patiënten voor te komen. De meest voorkomende reactie op hyaluronzuurinjecties in 2000 bleek ook een lokale overgevoeligheidsreactie te zijn, dit kwam voor bij circa 1 op de 5000 patiënten. Uit deze studie is dan ook geconcludeerd dat overgevoeligheid het meest voorkomende negatieve effect is van de niet-dierlijke hyaluronzuurvullers. Deze bijwerking wordt waarschijnlijk veroorzaakt door onzuiverheden, waaronder eiwitten, in de hyaluronzuurproducten. Volgens deze studie nam de incidentie voor overgevoeligheid af na introductie van meer gezuiverde hyaluronzuurvullers in 2000.
- In retrospectieve studie van Andre [2004] zijn de negatieve korte en middellange termijn effecten van rimpelbehandelingen met Restylane (NASHA: non-animal stabilized hyaluronic acid) onderzocht in de periode 1997-2001. Vragenlijsten werden naar verschillende behandelaars in Europa verstuurd die hadden ingestemd met deelname aan deze studie. Op basis van het aantal verkochte injectienaalden met Restylane (12 344 naalden) was geëvalueerd dat 35% van de injectienaalden waren gebruikt voor behandeling van patiënten (4320). Er werd onderscheid gemaakt tussen acute en vertraagde overgevoeligheidsreacties. Uit de resultaten bleek dat van 1997-2001, zestien acute en achttien vertraagde overgevoeligheidsreacties waren gemeld (totaal van vierendertig meldingen), resulteerde in het vaststellen van een globaal risico van overgevoeligheidsreacties van 0,8%. Uit de studie bleek dat

sinds 2000 de hoeveelheid resteiwit in het ruwe Restylane product minder was, door verbetering van het productieproces. De incidentie van overgevoeligheidsreacties sinds 2000 lag rond 0,6%. Van deze reacties was 50% acuut en 50% vertraagd. De acute reacties verdwenen in minder dan drie weken. Er werden vier meldingen gedaan van abcessen. Geen van de abcessen bevatte een bacteriële infectie. Geconcludeerd werd dat Restylane een zeer bruikbaar en veilig middel is en dat het testen van het product op de huid niet nodig lijkt.

- In een studie van Carruthers et al [2005a] zijn 15 vrouwen behandeld met Restylane voor neerhangende mondhoeken. Bij alle vrouwen traden zwellingen, roodheid en wat ongemak op tijdens de eerste dagen na de behandeling. Verder zijn geen negatieve effecten gemeld.
- In de studies van Lindqvist et al [2005] en Carruthers et al [2005b] waarin patiënten behandeld werden met Restylane, Zyplast of Hylaform, zijn ook een aantal gevallen gemeld van zeer milde negatieve korte termijn effecten na de behandeling. Dit waren vooral effecten door de behandeling, zoals roodheid en zwellingen van de huid.
- In de studie van Lowe et al [2006] is Restylane Sub Q geëvalueerd op een zichtbaar effect voor het opvullen van de wang en kin. Bijwerkingen zoals blauwe plekken en zwellingen als gevolg van de behandeling werden bij 15% van de patiënten gesignaleerd. Deze bijwerkingen waren na ca. 7 dagen verdwenen. Bij 4 patiënten zijn kleine complicaties gesignaleerd. Bij een van de patiënten was er een locale ophoping van het product ontstaan, dit is verholpen door via een kleine incisie in de huid een deel van het materiaal te verwijderen. Bij een andere patiënt was er sprake van mobiliteit van het product in de huid, door lichte massage is de vuller weer op zijn plaats gebracht. Bij twee patiënten ontwikkelde zich na de behandeling een bloeditstorting, die in de loop der tijd vanzelf weer verdween.
- In de retrospectieve review van Malhotra [2007] is Restylane Sub Q toegepast voor het opvullen van de diepe orbitale ruimten. Na de behandeling verloor één patiënt het bewustzijn gedurende drie uur en een andere patiënt ondervond pijn na de behandeling. Eén patiënt is behandeld met hyaluronidase na migratie van de Restylane Sub Q gel, dit veroorzaakte zwellingen aan het onderste deel van het ooglid. De follow-up tijd was vijf en twaalf maanden. In de twaalf maanden zijn geen negatieve lange termijn complicaties gemeld.
- In de studie van DeLorenzi et al [2006] zijn 57 patiënten behandeld met Restylane Sub Q voor kin en wangen. Het grootste deel van de negatieve effecten waren kort durend en mild van aard en waren allemaal gerelateerd aan de behandeling (lokale reactie van de huid op de injectie, etc.).
- In een klinische studie [34] met het product ELEVESS zijn 208 patiënten behandeld. In deze studie is gekeken naar de korte termijn reacties op de behandelde huid. De patiënten hielden zelf veertien dagen lang een dagboek bij over bijwerkingen. Uit deze studie blijkt dat korte termijn reacties na gemiddeld zeven dagen verdwenen zijn. Er is 1 geval met een ernstig nadelig effect (ontsteking van de behandelde huid) gemeld.
- In een klinische studie [35] naar de veiligheid en effectiviteit van Juvederm is één geval van een anafylactische reactie (acute allergische reactie) buiten de USA gerapporteerd (via postmarketing surveillance). Voor deze klinische studie naar veiligheid en effectiviteit van Juvederm zijn 439 patiënten behandeld met het product. De patiënten hielden tot veertien dagen na de behandeling een dagboek bij over korte termijn reacties op de behandelde huid. Uit de resultaten blijkt dat er geen ernstig nadelige reacties zijn ontstaan en zijn de korte termijn reacties (bv. roodheid, zwellingen) na gemiddeld zeven



dagen verdwenen. Ook na twee, twaalf en vierentwintig weken zijn geen nadelige effecten gerapporteerd door de patiënten. Voor Juvéderm zijn nog twee nadelige effecten gerapporteerd buiten deze klinische studie.

- Een van deze effecten was een infectie van de huid na de behandeling met Juvéderm. Het was in dit geval niet helemaal duidelijk of de infectie door het product of door de behandeling was veroorzaakt [36].
- Een ander effect was necrose in een klein deel van de behandelde huid. De arts gaf als oorzaak dat er waarschijnlijk een bloedvatje was geraakt tijdens de behandeling [37]. Het effect necrose van de huid is vaker gemeld voor hyaluronzuurvullers.
- Zo is er een case studie bekend van een vrouw met necrose aan een deel van haar onderlip. Tijdens de behandeling van de lippen met een hyaluronzuurvuller traden ernstige bloedingen op, vooral bij injectieplaatsen in het linker deel van de onderlip. Binnen twee weken was het linker deel van de onderlip zwart gekleurd en werd als necrotisch gediagnosticeerd. Na behandeling van het necrotische weefsel bleef een litteken over. De incidentie voor necrose lijkt laag te zijn, zo zijn er internationaal 7 gevallen bekend in drie jaar tijd. Oorzaak van de necrose is het gevolg van de behandeling. Door het raken van een bloedvat tijdens de behandeling ontstaat een intradermale bloeding, de hoge druk van deze bloeding op de huid kan resulteren in het afsterven van het bovenliggende weefsel [Narins et al, 2006]. Dit geeft nogmaals aan dat het belangrijk is dat de behandeling gedaan wordt door een goed getrainde arts, die ervaring heeft met de injectietechnieken en de specifieke producten.

#### *Radiesse*

- In een prospectieve studie [Silvers et al 2006], waarin 100 HIV patiënten met lipoatrofie deelnamen, is Radiesse toegepast voor opvulling van het gezicht. Nadelige effecten die in deze studie gemeld zijn zoals roodheid, pijn, oedeem vorming, waren milde korte termijn reacties.
- In de studie van Jacovella et al [2006] is Radiesse in de zachte delen van het gezicht gebruikt. In deze studie zijn 40 patiënten behandeld. Nadelige effecten in deze studie waren vooral milde korte termijn reacties.

#### Middellange en lange termijn reacties

##### *Hyaluronzuurvullers*

Lange termijn reacties met semi-permanente vullers zijn niet beschreven in de literatuur. Middellange termijn reacties die gerapporteerd zijn betreffen late ontstekingsreacties (na zes tot acht weken) [Lowe et al. 2001], rode granuloma's [Ghislanzoni et al. 2006], allergische reactie bij de tweede behandeling [Lupo 2006] en gevoelige knobbeltjes door het hele lichaam [Dal Sacco 2005] en sclero myxedema [Zimmermann et al. 2004]. Afgezien van de late ontstekingsreacties, die bij minder dan 1% van patiënten (n=709) uit een grotere studie van Lowe et al [2001] werden gemeld, betreft het hier casestudies. Er zijn twee klinische studies beschreven, waarin naar middellange termijn effecten is gekeken.

- Bij een studie naar nadelige effecten van hyaluronzuur, waarbij 709 patiënten behandeld waren met Restylane of Hylaform, bleek dat er bij een kleine groep van 6 patiënten late ontstekingsreacties waren ontstaan (na zes tot acht weken). Vijf patiënten die een late ontstekingsreactie vertoonden, deden mee aan een follow-up studie, waarbij 0,1 ml van Restylane en Hylaform intradermaal in de huid van de arm

werden geïnjecteerd. Opvallend was dat bij al deze patiënten na vijf tot zeven weken een ontstekingsreactie zichtbaar was voor beide producten [Lowe et al, 2001].

- In een klinische studie [34] met het product ELEVESS zijn 208 patiënten behandeld. In deze studie is gekeken naar de korte termijn reacties op de behandelde huid, maar is ook onderzocht of er middellange termijn effecten zichtbaar zijn. Daarvoor is een follow-up studie na één, vier, zes, negen en twaalf maanden uitgevoerd. Voor de middellange termijn effecten zijn 90 personen negen maanden gevolgd en 84 personen twaalf maanden. Er werden geen negatieve bijwerkingen geconstateerd na negen of twaalf maanden.

In de volgende casussen zijn late huidreacties beschreven die zijn opgetreden na een behandeling met een hyaluronzuurvuller.

- In één van de studies betrof het een 56-jarige patiënt die zich had laten behandelen met een hyaluronzuurvuller. Na zevenentwintig dagen was er een ontsteking ontstaan op de behandelde plaats van de huid. De ontsteking werd behandeld en na twee weken was de ontsteking, zonder schade aan de huid, verdwenen [Bisaccia et al, 2007].
- In een andere studie betrof het een 41-jarige patiënt die was behandeld met Restylane. Na vijf weken ontwikkelden zich geleidelijk rode granuloma's in de geïnjecteerde huid. De patiënt werd behandeld met antibiotica en steroïden en na drie maanden waren de granuloma's volledig verdwenen, zonder enige schade aan de huid [Ghislanzoni et al, 2006].
- Naast deze middellange termijn reacties zijn er ook gevallen bekend waar patiënten na een tweede behandeling allergische reacties vertonen voor hyaluronzuurvullers [Lupo, 2006]. Zo is er een case studie bekend van een 54-jarige patiënt waarbij, na een tweede behandeling met een hyaluronzuurvuller, een zeer heftige allergische reactie was ontstaan [Höning et al, 2003]. De oorzaak van deze late reacties is niet geheel duidelijk. Bij een uit de hand lopende granulomateuze ontstekingsreactie kunnen wellicht, net als bij de korte termijn overgevoeligheidsreacties, onzuiverheden uit het productieproces een rol spelen. Dit is echter nog niet wetenschappelijk aangetoond [Ghislanzoni et al, 2006].
- In de case studie van Jordan [2005] is bij een 45-jarige man een late ontstekingsreactie gemeld vijf maanden na de behandeling met Restylane. Drie weken later was de ontsteking zonder verdere behandeling genezen.
- In een andere case studie van Dal Sacco [2005] is bij een 54 jarige vrouw een late ontstekingsreactie gemeld vier maanden na de behandeling met Restylane. Op de behandelde plaats waren gevoelige knobbeltjes gevormd. De vrouw werd behandeld met Betamethasone creme gedurende zes dagen, waarna de knobbeltjes verdwenen. Ongeveer acht dagen nadat gestopt was met de Betamethose behandeling ontstonden weer knobbeltjes op dezelfde plaats. Na uitgebreid onderzoek bleek de vrouw ook in andere delen van het lichaam cysten of knobbeltjes te hebben. De aandoening Sarcoïdose werd gediagnosticeerd. Sarcoïdose is een aandoening waarbij spontaan ontstekingen kunnen ontstaan in allerlei delen van het lichaam. Door het ophopen van witte bloedcellen op de ontstekingsplaats ontstaan granuloma's. De oorzaak van Sarcoïdose is onbekend [40].
- In een publicatie van Bennett et al [2005] bleek dat Restylane na 23 maanden nog in de huid aanwezig was. Er was verwarring ontstaan bij het weghalen van een basaal cell carcinoma (BCC) op de lip. Normaal wordt er rond een BCC altijd een verhoogde concentratie hyaluronzuur gevonden. Dit wordt

met een histologische kleuring aangetoond. De kleuring van dit preparaat was echter veel feller en veel duidelijker dan normaal. Oorzaak was de aanwezigheid van Restylane in het huidmonster. Restylane bleek dus na 23 maanden nog in de huid aanwezig te zijn.

- Er is 1 casus beschreven waarbij negen maanden na de behandeling de lange termijnreactie scleromyxedema was ontstaan (ontstekingen in de huid en verdikking van de huid). Er werd verondersteld dat door de injectieprocedure een verlate granulomateuze reactie was ontstaan, wat heeft geleid tot scleromyxedema [Zimmermann et al, 2004].

#### *Radiesse*

- In de studie van Jansen et al [2006] zijn 609 patiënten behandeld met Radiesse in de zachte delen van het gezicht, zoals de lijnen tussen neusvleugels en mondhoeken, wangen, lippen en lijnen rond de mond. Van de 338 patiënten die voor de lippen waren behandeld, bleken bij een groep van 42 patiënten knobbeltjes te zijn ontstaan in de lippen. Ook bij 6 van 163 patiënten die een behandeling hadden ondergaan van de lijnen rond de mond waren knobbeltjes gevormd.

#### Behandeling van bijwerkingen van hyaluronzuur rimpelvullers met hyaluronidase

Er zijn aanwijzingen op basis van case studies [Brody, 2005; Soparkar et al, 2005] en een prospectieve studie [Vartanian et al, 2005] dat bijwerkingen zijn te behandelen met hyaluronidase, een enzym dat hyaluronzuur afbreekt.

- In de studie van Brody [2005] had een van de patiënten last van persistente granuloma's, een tweede had ontstekingsreacties en bij een andere patiënt was de injectie niet goed gezet, waardoor de vuller op een verkeerde plek was terechtgekomen. De behandeling met hyaluronidase resulteerde in alle gevallen tot een snelle reductie van de negatieve effecten.
- In de andere case studie [Soparkar et al, 2005], waar een vrouw last had van ontstekingsreacties na de behandeling met Restylane, bleek hyaluronidase de negatieve effecten snel te reduceren.
- In de prospectieve studie van Vartanian et al [2005] is de werking van hyaluronidase getest. Twaalf personen werden eerst geïnjecteerd met Restylane en het zichtbare effect werd gegradeerd met een 5-punten schaal (0 geen zichtbaar effect tot en met 5 duidelijk zichtbaar effect van het geïnjecteerde materiaal). Na drie dagen werden deze personen geïnjecteerd op dezelfde plek met hyaluronidase of saline (een fysiologische zoutoplossing). Bij de groep die geïnjecteerd was met hyaluronidase bleek na veertien dagen de huid score 0 te zijn, terwijl bij de groep behandeld met saline de huid score 2 was. Bij drie personen ontstond een lokale allergische reactie na injecteren met hyaluronidase. Deze reacties waren na vier weken verdwenen. Om deze allergische reactie te elimineren werd bij een tweede test in deze studie thiomersal-vrije hyaluronidase gebruikt. In de tweede test werd gekeken naar de optimale concentratie thiomersal-vrije hyaluronidase, acht personen namen deel aan deze test. Deze personen kregen eerst drie Restylane injecties op verschillende plaatsen van de onderarm. Na drie dagen werd thiomersal-vrije hyaluronidase toegediend in drie verschillende concentratie van hoog tot laag. Na vier tot zeven dagen was bij de hoogste concentratie thiomersal-vrije hyaluronidase, geen zichtbaar effect meer van de Restylane injectie. Dit was bij middelste concentratie thiomersal-vrije hyaluronidase na twee weken het geval en bij de laagste concentratie thiomersal-vrije hyaluronidase bleek pas in de derde week geen effect meer zichtbaar van de Restylane injectie. Ook bij deze tweede test bleken twee personen een lichte lokale allergische reactie te ontwikkelen. Twee personen met een

allergische reactie uit de eerste test zijn later nogmaals geïnjecteerd met thiomersal-vrije hyaluronidase, maar bleken ook op dit materiaal een allergische reactie te geven.

- In de studie van Malhotra [2007] is er echter een negatief effect bekend van hyaluronidase. Een patiënt behandeld met hyaluronidase na migratie van de Restylane Sub Q gel, kreeg hierna zwellingen aan het onderste deel van het ooglid.

**RIVM**

Rijksinstituut  
voor Volksgezondheid  
en Milieu

Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)