

# Leidraad

## Injecteerbare fillers

### **Colofon**

Leidraad Injecteerbare Fillers

© 2015, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Postbus 8552, 3503 RN Utrecht

Telefoon: 030-2823180

E-mail: [secretariaat@nvdv.nl](mailto:secretariaat@nvdv.nl)

### **Alle rechten voorbehouden**

*Niets uit deze uitgave mag worden veelevoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie.*

*Deze leidraad is opgesteld door een daartoe geïnstalleerde domeingroep van de Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie. De leidraad vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de leidraad.*

# Inhoudsopgave

---

1. Samenstelling van de domeingroep .....	3
2. Inleiding .....	4
3. Definitie .....	5
4. Indicaties .....	6
5. Contra-indicaties .....	7
6. Kwalificaties van de arts .....	8
7. Soorten fillers .....	9
7.1. TIJDELIJKE FILLERS .....	10
7.2. PERMANENTE FILLERS .....	13
7.3. COMBINATIEPRODUCTEN .....	16
8. Informatievoorziening aan de patiënt .....	17
9. Pre-procedurele inventarisatie .....	18
10. Pre-procedurele maatregelen .....	19
11. De procedure .....	20
12. Post-procedurele maatregelen .....	21
13. Setting .....	22
14. Complicaties en bijwerkingen .....	23
14.1. SOORTEN COMPLICATIES .....	23
14.2. DIAGNOSTIEK VAN COMPLICATIES .....	25
14.3. VOORKOMEN EN BEHANDELEN VAN COMPLICATIES .....	25
15. Documentatie .....	27
16. Opleiding en training .....	28
17. Literatuur .....	29

# 1. Samenstelling van de domeingroep

---

Domeingroepleden	functie
Drs. L. Habbema, voorzitter	dermatoloog
Mw. Drs. A.T. Dijkstra	dermatoloog
Mw. Drs. W.G. Kamphof	dermatoloog
Drs. R.E. Genders	dermatoloog
Drs. S.T.P. van Kouwenhoven	dermatoloog i.o.
Drs. Drs. K. Gmelig Meijling	dermatoloog i.o.
Mw. Drs. A.B. Halk	dermatoloog i.o.

## 2. Inleiding

---

De laatste jaren worden voor steeds meer medische behandelingen leidraden en richtlijnen ontwikkeld. Richtlijnen en leidraden zijn vooral van belang bij zaken waar onduidelijkheid of onenigheid over bestaat en waar consensus de kwaliteit van zorg ten goede komt. Leidraden van de NVDV berusten veelal op consensus en hebben een meer protocollair karakter. Zij geven veel concreter dan de richtlijnen van de NVDV aan wat in een bepaalde situatie de wenselijke werkwijze is, zowel wat betreft de inhoud van de zorg als wat betreft de organisatie van het zorgproces. Voor de medicus practicus is het goed om houvast te hebben en voor het publiek is het prettig als er eenduidigheid is, zodat de cliënt/patiënt niet het gevoel heeft dat er grote praktijkverschillen zijn waar geen goede verklaring voor te geven is.

Aangezien de cosmetiek een steeds belangrijker onderdeel vormt van de dagelijkse dermatologische praktijk, is een werkgroep cosmetische dermatologie samengesteld (zie samenstelling) met als eerste doel leidraden te ontwikkelen voor de belangrijkste onderdelen van dit vakgebied. Deze leidraden bevatten aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering ten aanzien van begeleiding en behandeling van patiënten die overwegen de volgende cosmetische behandelingen te ondergaan: liposuctie, botulinetoxine A, fillers, chemische peelings, of cosmoceuticals dan wel andere lokaal toe te passen externa.

De werkgroep cosmetische dermatologie heeft er niet naar gestreefd een zogenaamde EBRO-richtlijn op te stellen, om de eenvoudige reden dat vergelijkend onderzoek naar de effectiviteit van al deze behandelingen vrijwel geheel ontbreekt. Daar waar wetenschappelijke literatuur voorhanden was, is wel geprobeerd aanbevelingen zo goed mogelijk te onderbouwen. Ook is ruim aandacht besteed aan alle veiligheidsaspecten. De risico's die verbonden zijn aan deze ingrepen zijn zo goed mogelijk in kaart gebracht. Voor zover beschikbaar, is dankbaar gebruik gemaakt van de richtlijnen zoals die zijn opgesteld door de American Academy of Cosmetic Surgery, American Society for Dermatologic Surgery, American Academy of Dermatology en Deutsche Gesellschaft für Aesthetische Chirurgie.

De NVDV heeft tevens een leidraad ontwikkeld omtrent niet-verzekerde en cosmetische behandelingen in de dermatologische praktijk. De leidraad is bedoeld om de kwaliteit en de veiligheid van door dermatologen uitgevoerde cosmetische behandelingen, alsmede de organisatie van de zorg daaromheen verder te verhogen. De leidraden zijn coherent aan de aanbevelingen in deze leidraad.

Naar aanleiding van nieuwe inzichten en ontwikkelingen zullen de leidraden daar waar nodig regelmatig worden aangepast. Naar aanleiding van nieuwe inzichten en ontwikkelingen zullen de leidraden daar waar nodig regelmatig worden aangepast.

### 3. Definitie

---

Injecteerbare fillers zijn substanties die gebruikt worden voor augmentatie van huid, subcutis en het prefasciaal vetcompartiment, welke worden ingebracht middels injectie.

## 4. Indicaties

---

### **Medische indicaties**

Verlies van subcutaan vet bij:

- HIV
- postoperatief
- post traumatisch
- na atrofierende ziekte
- oppervlakkig weefselverlies
- littekens na acne.

### **Cosmetische indicaties**

- gelaat:
  - contourverbetering van het gelaat, de kaaklijn en de hals
  - volumeherstel (van delen) van het gelaat (infra-orbitaal, supra-orbitaal, jukboog, lippen, wangen)
  - behandeling van plooien, lijnen en rimpels (nasolabiaalplooien marionettelijnen, periorale lijnen).
- elders op het lichaam:
  - bij subcutaan weefselverlies
  - oorlel, handrug, post-chirurgisch.

## 5. Contra-indicaties

---

### **Absoluut**

- irreëel verwachtingspatroon
- body dismorfic disorder of een vermoeden daarvan
- bekende allergie voor een van de bestanddelen van het fillermateriaal
- voor cosmetische indicaties: leeftijd beneden de 18 jaar.

### **Relatief**

- auto-immuun ziekte
- gebied waar eerder niet-lichaamseigen permanente fillers zijn gebruikt (zie 7.II)
- infectie in omgeving van het te behandelen gebied
- zwangerschap
- geven van borstvoeding.

## 6. Kwalificaties van de arts

---

- de specialisatie dermatologie is afgerond en de dermatoloog is ingeschreven in het BIG-register
- kennis van de verschillende soorten fillers, indicaties en contra-indicaties en injectietechnieken
- bekwaamheid in het plaatsen van de verschillende fillers afhankelijk van het te behandelen gebied
- kennis van de mogelijke complicaties van fillers en de behandeling ervan
- kennis van inmiddels niet meer (of sporadisch) gebruikte opvulmaterialen en hun mogelijke complicaties
- kennis van de histologische kenmerken van de diverse complicaties zoals ontstekings- en vreemd lichaamsreacties
- kennis van de mogelijkheden van anesthesie / zenuwblokkades.

## 7. Soorten fillers

---

Met het inzicht dat volumeverlies een centrale rol speelt bij het verouderingsproces, zijn behandelingen die volume geven toenemend van belang geworden voor rejuvenatie en recontouring van het ouder wordende gelaat. [4,5,6]

Een grote variëteit aan producten zijn momenteel beschikbaar als esthetische fillers. Deze producten verschillen in de manier waarop en hoelang ze werken. Er zijn verschillende indelingen mogelijk:

### 1. O.b.v. werkingsmechanisme

#### a. zogenaamde “replacementfillers”

Replacementfillers zijn fillers gebaseerd op collageen en hyaluronzuur. Hiermee wordt een onmiddellijke correctie bereikt, door de ruimte innemende eigenschappen van het materiaal.

#### b. zogenaamde “bio stimulatie fillers”

bio stimulatie fillers leiden tot een geleidelijke volumetoename in de dermis door stimulatie van collageenvorming (neocollagenese)

Voorbeelden zijn: fillers op basis van calciumhydroxylapatiet (zowel re placement als bio stimulatie) en polymelkzuur (bio stimulatie) De vraag is echter hoe specifiek dit zogenaamde bio stimulatie effect is voor dit type fillers aangezien neocollagenese ook is aangetoond voor op hyaluronzuur gebaseerde fillers , mogelijk door mechanische stress ten gevolge van de injectie van fillermateriaal [7,8]

### 2. O.b.v. levensduur

#### a. tijdelijk

#### b. permanent

#### c. semipermanent

Dit is een arbitraire maat, refererend aan de hierboven beschreven discussie aangaande neocollagenese.

### 3. O.b.v. niveau van plaatsing

#### a. dermaal

#### b. sub-dermaal (hoog, midden of diep)

#### c. intramusculair

#### d. supraperiostaal.

### 4. O.b.v. origine van het materiaal

#### a. heterograft

#### b. allograft

#### c. autograft

#### d. synthetisch materiaal.

In deze leidraad wordt de levensduur als hoofdindeling genomen voor het bespreken van de eigenschappen van de verschillende soorten beschikbare fillers.

## 7.1. Tijdelijke Fillers

### 7.1.1 Op collageen gebaseerde fillers

#### Inleiding

Op collageen gebaseerde fillers waren de eerste fillers die door de FDA werden goedgekeurd voor de verbetering van rimpels, lijnen en littekens. Aanvankelijk waren dit fillers bestaande uit dierlijk collageen (FDA approved in 1981), later fillers gebaseerd op humaan collageen (FDA approved in 2003). Deze fillers zijn gedurende vele jaren gebruikt voor augmentatie en hebben het pad geëffend voor de ontwikkeling en toepassing van latere fillers.

#### Samenstelling

- dierlijk collageen (runder-collageen, varkenscollageen): in concentraties variërend tussen 3,5% - 6,5% in een fosfaat gebufferde NaCl oplossing met 0,3% lidocaïne. Soms gecrosslinked met 0,0075% glutaraaldehyde, toegevoegd voor langere werkingsduur. Alle producten bevatten 95% collageen type I en 5% collageen type III. Verkrijgbaar in spuitjes van 0,5-1 ml, die koel bewaard moeten worden
- humaan collageen: 35-70 mg/cc humaan collageen in een fosfaat gebufferde NaCl oplossing met 0,3% lidocaïne.

#### Plaatsing / techniek

Afhankelijk van het percentage collageen en van de aan- of afwezigheid van glutaraaldehyde is het plaatsingsniveau oppervlakkig dermaal ter plaatse van de papillaire dermis (3,5 % collageen) of dieper dermaal, ter plaatse van de reticulaire dermis (6,5 % collageen, gecrosslinked met 0,0075% glutaraaldehyde). Gebruikte technieken zijn: serial puncture en linear threading (zie ook H11; De procedure).

#### Toepassing

In verband met de korte werkingsduur en de noodzaak van huidtesten worden collageene fillers niet frequent toegepast.

#### Complicaties

Naast de algemene complicaties die gelden voor alle fillers (zie H14; Complicaties) zijn product specifieke complicaties voor collageene fillers acute en vertraagde allergische reacties (met name op dierlijk collageen).

#### Voorzorgsmaatregelen

Er worden allergietesten geadviseerd voorafgaand aan het gebruik van collageene fillers. Deze allergietesten bestaan uit twee huidtesten, zes en twee weken voor de behandeling.[9]

### 7.1.2. Op autologe fibroblasten gebaseerde fillers

#### Inleiding

Verwant aan humaan collageen zijn er ook fillers op de markt gebracht, gebaseerd op autologe fibroblasten, gekweekt uit stukjes huid van de patient. Klinisch gebruik voor toepassing ter correctie van nasolabiaal plooiën werd recentelijk door de FDA goedgekeurd.

#### Samenstelling

Gekweekte autologe fibroblasten gesuspendeerd in een met vitaminen, (amino)zuren, en co-enzymen verrijkte oplossing, verkregen via een huidbiopsie (retro auriculaire gebied).

#### Plaatsing / techniek

Intradermale injecties in een aantal sessies, met twee weken interval.

## **Toepassing**

De effectiviteit van deze fillers zijn aangetoond in placebo gecontroleerd onderzoek. Histologisch is er een toename van densiteit van collageen type I en type III na enkele maanden. Er lopen momenteel klinische studies naar de werkingsduur ervan[10].

Deze fillers worden vanwege de complexiteit van het bereidingsproces, de hoge kosten en het tijdelijke resultaat niet frequent toegepast

## **Product specifieke complicaties**

Litteken ter plaatse van het biopt.

## **Voorzorgsmaatregelen**

Geen.

### **7.1.3. Op Hyaluronzuur gebaseerde fillers**

#### **Inleiding**

Hyaluronzuur (HA) is een polysacharide dat van nature aanwezig is in de huid, navelstreng, synoviale vloeistoffen, hyalien kraakbeen en bindweefselstructuren. Het wordt afgebroken door hyaluronidase. In de eerste generatie HA fillers was HA afkomstig van dierlijk weefsel (hanenkammen), echter residu dierlijke eiwitten veroorzaakten bij sommige patiënten allergische reacties. Tegenwoordig worden nieuwere generatie HA fillers toegepast die bestaan uit niet dierlijk, bacterieel afgeleid HA, bereid uit de fermentatie van *Streptococcus equi*. Omdat niet gecrosslinked, niet gemodificeerd HA zeer snel geëlimineerd wordt uit de huid, worden bij de bereiding van HA fillers crosslinkers toegepast, die de HA ketens aan elkaar binden, om zo een polymeer netwerk te vormen waardoor de afbraak wordt vertraagd. Hoe hoger het percentage gecrosslinked HA, hoe harder de gel, hoe hoger de viscositeit, hoe langer de duurzaamheid in de huid, maar tevens hoe minder compatibel en hoe groter de kans op immunologische (afstoting)reacties.

#### **Samenstelling**

De samenstelling van verschillende op HA gebaseerde fillers verschilt in het type crosslinker welke is gebruikt, de mate van crosslinking, en de grootte van de partikels. Aan sommige producten is tevens mannitol, sorbitol, en of lidocaïne toegevoegd.

#### **Plaatsing/techniek**

Dunnere (lage viscositeit) fillers zijn geschikt voor fijne rimpels en lijnen en voor volume vergroting dan wel contourverbetering van de lippen. De dikkere fillers (hoge viscositeit) zijn beter geschikt voor correctie van volumeverlies, diepere rimpels en plooien. Hoge-viscositeitsfillers worden diep dermaal of sub-dermaal geplaatst. Lage-viscositeitsfillers worden hoog dermaal en middeldiep dermaal geplaatst. Technieken van plaatsing zijn: serial puncture, linear threading, plaatsen van bolussen, fanning /feathering, crosshatching en towertechniek (zie ook H11; De procedure).

#### **Toepassing**

HA-fillers zijn wereldwijd de meest frequent gebruikte soort fillers. Dit vanwege hun zeer kleine kans op immunologische reacties en vanwege andere specifieke eigenschappen, zoals de oplosbaarheid met hyaluronidase. De effectiviteit is in een groot aantal studies aangetoond.[10, 11, 12,13]

#### **Werkingsduur**

Afhankelijk van lokalisatie van plaatsing en de viscositeit van de HA filler tussen de 6 en 12 maanden. Het klinisch effect kan echter vele jaren aanhouden. Dit wordt wel verklaard door een mogelijke neocollagenese als reactie op het ingespoten materiaal.

### **Complicaties**

Op HA gebaseerde fillers zijn biocompatibel en zeer veilig gebleken in tal van grote internationale studies. Product specifieke bijwerkingen zijn zeer zeldzaam (0,06%). In zeldzame gevallen (0,4-0,5%) kunnen allergische of ander type ontstekingsreacties ontstaan op andere bestanddelen of bijproducten aanwezig in het geleverde product.[14,15 ]

### **Voorzorgsmaatregelen**

Geen.

#### 7.1.4. Op calciumhydroxylapatiet gebaseerde filler

##### **Inleiding**

In 2006 werd injecteerbaar calciumhydroxylapatiet (CaHA) door de FDA goedgekeurd als filler voor augmentatie van matige en ernstige nasolabiaal plooien. Later werd het ook goedgekeurd voor correctie van lipoatrofie bij HIV patiënten.[16]

##### **Samenstelling**

De filler bestaat uit: 30 % CaHA micropartikels van 25-45 micrometer in diameter en 70 % carrier gel (1,3 % carboxymethylcellulose, 6,4 % glycine, 36,6 % steriel water).

##### **Plaatsing / techniek**

CaHA wordt diep dermaal of sub-dermaal geplaatst. Injectietechniek: retrograde injectie via linear threading, fanning en crosshatching techniek. Supraperiostaal: plaatsing van bolus/depot (zie H11). CaHA-filler wordt gemengd met 0,2 ml 2 % lidocaïne, alvorens de injectering in de huid. Een 27G-naald wordt geadviseerd, gezien de relatief hoge viscositeit van deze filler. Bij hogere verdunningen, kan ook gebruik worden gemaakt van een 30G-naald.

##### **Toepassing**

Op calciumhydroxylapatiet gebaseerde filler worden frequent gebruikt voor correctie van volumeverlies in het gelaat en de behandeling van rimpels, lijnen en ingezonken littekens. Ze worden ook frequent toegepast bij de behandeling van lipoatrofie van het gelaat. Uit diverse studies, waarbij met name de nasolabiaalplooien werden behandeld is de werkzaamheid, effectiviteit van dit product gebleken.[17] De werkingsduur varieert tussen de 7 en 12 maanden.

### **Complicaties**

Uit diverse long term follow-up studies blijkt deze filler een overall gunstig veiligheidsprofiel te hebben wanneer toegepast in nasolabiaalplooien.[18] Op andere lokalisaties, zoals de periorale regio en de lippen, wordt het ontstaan van noduli wel beschreven.

### **Voorzorgsmaatregelen**

Gebruik in de lippen en in het periorale gebied wordt ontraden.[19]

#### 7.1.5. Op polymelkzuur (poly-L-lactic acid, PLLA) gebaseerde filler

##### **Inleiding**

Polymelkzuur komt in de natuur niet voor en werd voor het eerst in 1954 synthetisch bereid. PLLA en polyglycolzuur werden al langer gebruikt in chirurgisch hechtmateriaal (Vicryl, Ethicon). Na injectie treedt er een subklinisch ontstekingsproces op, gevolgd door inkapseling en fibrosering. Deze fibrosering leidt uiteindelijk tot het cosmetische resultaat.[20]

##### **Samenstelling**

PLLA is een synthetische polymeerverbinding afgeleid van de alphahydroxy-zuur familie, welke zowel biocompatibel is als biodegradeerbaar. .

### **Plaatsing / techniek**

Voor subcutane plaatsing wordt de fanning/crosshatching techniek gebruikt: 0,1-0,2cc/cm<sup>2</sup>. De plaatsing van een depot verschilt per locatie: Supraperiostaal: 0,2-0,3cc/cm<sup>2</sup>, diep t.p.v. de fascia temporalis: 0,3-0,5 cc/cm<sup>2</sup>. De uiteindelijke volumetrische correctie wordt bereikt door meerdere behandelsessies, met intervallen van 4-6 weken. Bij mild volumeverlies voldoet meestal 1 sessie, bij matig volume verlies 2-3 sessies en bij ernstig volumeverlies zijn meestal meer dan 3 sessies nodig. Masseren is noodzakelijk na elke twee tot drie injecties en aan het einde van de behandelsessie. Ook wordt de patiënt geïnstrueerd over zelfmassage, gedurende de eerste 5 opeenvolgende dagen.[21]

### **Toepassing**

PLLA is een FDA goedgekeurde filler voor correctie van matig tot ernstige rimpels en plooiën en voor de behandeling van gelaats lipoatrofie bij HIV geïnfecteerde patiënten. De werkingsduur varieert tussen de 12-24 maanden.

### **Complicaties**

Het optreden van subcutane papels en noduli is de meest geziene bijwerking van dit product.[22] De meeste van deze problemen zijn vooral gebaseerd op onjuiste bereidingstechniek(zie verder) en foutieve plaatsing van het product of een overmaat van product op een plaats.[21,23] Echte inflammatoire granulomen, die kunnen optreden bij alle beschikbare fillers, zijn onvoorspelbaar en zeldzaam (0,01-0,1%)

### **Voorzorgsmaatregelen**

In het verleden werden geringe verdunningen geadviseerd ( 2,5-5 ml), waarbij zeer frequent noduli werden gezien na de behandeling.

Met sterkere verdunningen (8-12 ml) is de frequentie van optreden van noduli sterk verminderd.[24] Het product moet niet oppervlakkig geplaatst worden (infra orbitaal) of in of door gebieden met spieroveractiviteit zoals het onderste deel van de orbicularis oculi of in proximale deel van de m depressor anguli oris. De spieractiviteit in deze regio's leidt tot ophoping van het product en plaatselijke overcorrectie.

## **7.2. Permanente Fillers**

Permanente, niet lichaamseigen, fillers werden in het verleden veel toegepast vanwege de aantrekkelijke langere werkingsduur. I.v.m. de ernst van de complicaties, die soms jaren na plaatsing van het product optreden, zoals granuloomvorming, lowgrade infecties, migratie van het product, littekenvorming en systemische effecten, is het gebruik van permanente fillers (bv siliconenolie) in onmin geraakt en wordt het gebruik ervan sterk afgeraden.

Aangezien de complicaties soms vele jaren na plaatsing van het product optreden dient kennis omtrent deze producten aanwezig te blijven. Om deze reden worden hier de in het verleden meest toegepaste permanente vloeibare opvulmaterialen besproken.

### **7.2.1. Op siliconenolie (polydimethylsiloxane) gebaseerde filler (liquid injectable silicone (LIS))**

#### **Inleiding**

Het werkingsmechanisme zou berusten op een combinatie van verplaatsing van dermaal bindweefsel, door de siliconenpartikels, en de aanmaak van dunne collageen kapsels, om de micro- druppels heen.

#### **Samenstelling**

Siliconenolie is een olie bestaande uit polydimethylsiloxane polymeren bestaande uit silicone, zuurstof en methaanmoleculen. Na injectering vormt zich in circa 3 maanden , een kapsel van collageen rond elke microdruppel silicone leidend tot volumetoename.

### **Plaatsing / techniek**

Vloeibaar silicone wordt via de “microdruppel” seriële punctie techniek geïnjecteerd met een 30 G naald( 0,01ml in de sub-dermale laag, met 2-4 mm afstand ertussen) in herhaaldelijke sessies met 1 maand interval. Plaatsing ter plaatse van de dermale-subcutane junctie.

### **Toepassing**

Siliconenolie is een in het verleden veel toegepaste permanente filler voor augmentatie. Gezien de grote kans op late onset granulomateuze reacties en migratie van het materiaal wordt toepassing ervan sterk afgeraden.

### **Complicaties**

De bijwerkingen worden veelal toegeschreven aan onjuiste plaatsingstechniek, te oppervlakkige injecties, te grote volumes en onzuivere preparaten. Veel voorkomend: late onset ontstekingsreacties en migratie van het product, ulceratie en granuloomvorming. Een echte allergie voor siliconen is nooit gedocumenteerd.

### **Voorzorgsmaatregelen**

I.v.m. de ernstige complicaties op deze fillers, is het gebruik ervan al vele jaren verboden in de meeste landen in Europa en de VS [25,26] Op dit moment zijn er wel twee FDA approved siliconenproducten die toegepast worden in de ophthalmologie (netvliesloslating) en die off label worden gebruikt voor augmentatie o.a. bij HIV geassocieerde lipoatrofie en acnelittekens (Adatosil, Silikon1000).[28]

## **7.2.2. Op polymethylmetacrylaat (PMMA) gebaseerde fillers**

### **Inleiding**

Eerste en tweede generatie PMMA-fillers (Artecoll, Arteplast) werden in het verleden toegepast, maar zijn i.v.m. ernstige granulomateuze ontstekingsreacties niet meer in gebruik. Op dit moment is er een FDA-approval voor een derde generatie op PMMA gebaseerde filler (Artefill) met kleinere en minder nanopartikels (minder dan 20 micron) welke minder zou leiden tot dergelijke reacties. Na injectie van deze filler lost de carriergel op in 1-3 maanden waarna nieuw collageen wordt gevormd om de PMMA partikels heen (6 miljoen PMMA-partikles in 1ml Artefill) leidend tot fibrosering, en augmentatie. De PMMA is permanent en wordt niet geresorbeerd.

### **Samenstelling**

Deze filler is een suspensie van 20% PMMA micropartikels en 80 runder-collageen(carrier).

### **Plaatsing**

Injecteerbaar PMMA wordt geplaatst op de grens van de dermis en de subcutis, d.m.v. tunneling of linear threading techniek, met een 26 G naald. Het is belangrijk dat het materiaal diep wordt geplaatst, omdat oppervlakkige injectie kan leiden tot blijvende structuurverandering of verkleuring. Patiënten moeten worden teruggezien en worden meestal behandeld in 2-3 sessies. In verband met het aanwezige runder-collageen wordt een huidtest vooraf geadviseerd.[ 30]

### **Toepassing**

Gebruik van de eerste generatie PMMA-fillers is ontraden i.v.m. de hoge kans op ernstige bijwerkingen, granuloomvorming. De nieuwe generatie PMMA-fillers (Artefill) laat in studies in de VS een beter veiligheidsprofiel zien.[34]

FDA goedgekeurde indicaties: correctie nasolabiaalplooien, gelaats lipoatrofie. Off label wordt het gebruikt voor correctie volumeverlies op andere lokalisaties: midface, wangen, acnelittekens.

Werkingsduur: tenminste 5 jaar.[29]

### **Complicaties**

Vorming van noduli (80 % mild), allergische reacties.[27, 29, 31]

## **Voorzorgsmaatregelen**

Gebruik van op PMMA gebaseerde dermale fillers wordt afgeraden.

### 7.2.3. Op polymeer hydrogel gebaseerde fillers

#### 7.2.3.a Op polyalkylimide (Bioalcamid) gebaseerde filler

##### **Inleiding**

Deze filler bestaat uit een grote hoeveelheid water en een kleine hoeveelheid synthetisch polymeer. Dit is een non biodegradeerbare filler. Eenmaal geïnjecteerd, worden de partikels volledig omgeven door collageen, wat hen isoleert van acceptor weefsel. Zo wordt alswaare een injectable prosthesis gevormd. Bioalcamid is sinds 2001 beschikbaar in Europa.

##### **Samenstelling**

Product bestaande uit een polyalkylimide gel bestaande uit 96% water en 4 % polyalkylimide polymeer. Het heeft een gelobde structuur, en lijkt op vetweefsel. Na implantatie vormt zich een kapsel om het product, zich hechtend aan de omgevingsstructuur.

##### **Plaatsing / techniek**

Het wordt onder lokale verdoving en antibiotica profylaxe geïnjecteerd met een 14 G naald. Het wordt subcutaan geplaatst.

##### **Toepassing**

Deze filler werd in het verleden gebruikt voor correctie van middelgroot tot grote volumedefecten, zoals lipoatrofie, volumevergroting van wangen, kaaklijn, nasolabiaalplooien lippen, acnelittekens.

##### **Complicaties**

Late onset immunologische reacties en late onset infecties: streptokokken abcessen , low grade infecties (zogenaamde “ bio films”) zijn frequent optredende bijwerkingen van deze fillers.[28,32]

## **Voorzorgsmaatregelen**

Gebruik van op polyalkinide gebaseerde filler wordt afgeraden.

#### 7.2.3.b Op polyacrylamide gebaseerde filler (Aquamid)

##### **Inleiding**

Dit is net als de op polyalkylimide gebaseerde filler, ook een hydrogel polymeer. Deze filler is niet door de FDA goedgekeurd, maar kreeg wel een CE keurmerk. Na injectering veroorzaakt de acrylamidegel een dicht fibreus netwerk / kapsel, rond de vele miljoenen geldruppeltjes. Het kapsel wordt omgeven door fibroblasten en macrofagen. De water component van de gel is gebonden aan de polyacrylamide polymeer, en wordt niet geabsorbeerd of afgebroken. Het implantaat is na 9 maanden nog palpeerbaar.[20] Het polymeer polyacrylamide is permanent.

##### **Samenstelling:**

Deze filler bestaat uit: uit 97,5 % water en 2,5-5 % polyacrylamide polymeer.

##### **Plaatsing/techniek**

Met een 27 G naald, subcutane plaatsing, linear threading met nadien massage.

### **Toepassing**

Deze filler wordt gebruikt correctie van volumeverlies en lipoatrofie in het gelaat en bij de nasolabiaalplooien. De filler wordt niet gebruikt voor correctie van fijne lijnen.

Vanwege de hoge kans op complicaties wordt het gebruik van deze polymeer hydrogel fillers ontraden. De latere generatie polyacrylamide fillers (Beautical), CE goedgekeurd sinds 2000, zouden oplosbaar zijn. Deze positief geladen gelpartikels trekken negatief geladen glucosaminoglycanen aan in de huid, te weten hyaluronzuur, en promoten collageen nieuwvorming. Door de resorbeerbaarheid, oplosbaarheid van deze nieuwe generatie polyacrylamide gel, zou het risico op vreemdlichaamsreuscelreacties minder groot zijn.

Werkingsduur: 2-5 jaar

### **Complicaties**

Vorming van noduli, granulomen, late onset immunologische reacties.[34]

### **Voorzorgsmaatregelen**

Het gebruik van op polyacrylamide gebaseerde dermale fillers wordt afgeraden.

## **7.3. Combinatieproducten**

### **7.3.1. Op hydroxy ethyl-methacrylaat (HEMA) en hyaluronzuur gebaseerde filler**

#### **Inleiding**

Deze fillers waren ooit CE goedgekeurd, maar nooit FDA approved.

#### **Samenstelling**

Combinatieproduct bestaande uit 40 % mengsel van acryl hydrogel partikels (een copolymeer van hydroxyethyl methacrylaat en ethylmethacrylaat ) en 60 % gecrosslinked hyaluronzuur.

Partikels van 45-85 micron (Dermalive), en partikels van 80-110 micron (Dermadeep).

Hyaluronzuur vormt hier de carriergel, en lost geleidelijk op. De HEMA en EMA micropartikels zijn non biodegradable, permanent.

#### **Plaatsing / techniek**

Afhankelijk van partikelgrootte in de filler, hoog en middermale injecties (Dermalive) of laagdermaal (Dermadeep), middels linear threading techniek.

#### **Toepassing**

Deze fillers werden in het verleden ingezet voor facial contouring en correctie van lijnen, rimpels in het gelaat. In 2007 is de productie van deze fillers vanwege het ernstige bijwerkingenprofiel stopgezet.

#### **Complicaties**

Van deze producten zijn frequent ernstige neveneffecten beschreven, zoals noduli vorming, granulomen.

#### **Voorzorgsmaatregelen**

Gebruik van deze fillers is niet meer mogelijk (productie is stopgezet).

## 8. Informatievoorziening aan de patiënt

---

De informatievoorziening geschiedt onder verantwoordelijkheid van de arts die de behandeling zal uitvoeren. De arts zal de patiënt tijdens het consult of, indien onvoorziene omstandigheden dat niet mogelijk maken, tijdens een volgende afspraak voorafgaand aan de eventuele behandeling ook daadwerkelijk zien, onderzoeken, spreken en vragen beantwoorden. Ook zal de arts het verwachtingspatroon bij de patiënt verifiëren.

Tijdens een uitgebreid consult wordt de patiënt uitvoerig geïnformeerd over de volgende onderwerpen:

- mogelijkheden en beperkingen van de behandeling
- de procedure
- de pre- en post-procedurele maatregelen
- complicaties
- kosten
- mogelijke alternatieve behandelingen.

## 9. Pre-procedurele inventarisatie

---

De selectie van de patiënten die in aanmerking komen voor fillers dient gebaseerd te zijn op een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek.

Aan de volgende punten wordt aandacht besteed:

### 1. Anamnese

#### a. medische voorgeschiedenis

Hierbij dient speciale aandacht te worden besteed aan eerder geplaatste vulmiddelen in het te behandelen gebied (permanent, semipermanent), de stollingsanamnese, waaronder bloedingneiging, hematomen en trombose, en aan voorgaande operaties in het gebied waar fillers worden overwogen.

#### b. medicatie

Speciale aandacht voor medicatie die wondgenezing zouden kunnen verstoren, zoals immuunsuppressiva, prednisongebruik, en medicatie welke interfereert met het stollingsmechanisme.

#### c. overig

- elk aanwezig ziekteproces dient te worden gedocumenteerd alsmede de behandelend arts die dit ziekteproces begeleidt
- eerdere allergische reacties (lidocaine in fillers, bestanddelen van fillers).

### 2. Lichamelijk onderzoek

a. het te behandelen gebied dient te worden onderzocht. Specifieke bevindingen dienen te worden vastgelegd (palpabel vulmateriaal, littekens, eventueel tevoren aanwezige asymmetrie)

b. evaluatie van de dikte en elasticiteit van huid en subcutis

c. evaluatie van littekens na eerder operaties.

### 3. Verwachtingspatroon

Er wordt zeer uitvoerig aandacht besteed aan de beperkingen van de mogelijkheden. Deze beperkingen dient de patiënt zich te realiseren. Dit verwachtingspatroon wordt gecheckt tijdens het intakegesprek, en zo nodig en mogelijk bijgesteld.

### 4. Psychische status

Bij patiënten onder psychiatrische behandeling vindt overleg met de behandelend specialist plaats. Verder moet aandacht besteed worden aan veel gebruikers van cosmetische ingrepen, het frequent wisselen van behandelaars voor cosmetische ingrepen, zeker indien dit betrekking heeft op fillers, en patiënten met body dysmorphic disorder syndrome (BDD).

### 5. Alternatieve behandelingen

Alternatieve behandelingen die tot hetzelfde resultaat kunnen leiden moeten worden besproken. Mondelinge en schriftelijke informatie moet worden gegeven en een informed consent zal getekend moeten worden.

### 6. Fotodocumentatie

De te behandelen gebieden worden fotografisch vastgelegd. De patiënt moet hiervoor toestemming geven.

## 10. Pre-procedurele maatregelen

---

Afhankelijk van de individuele patiënt en het te behandelen gebied kunnen een aantal pre-procedurele maatregelen worden genomen. Hierbij valt te denken aan:

- a. het staken van medicijnen die de stolling kunnen beïnvloeden, tenzij een absolute indicatie, en altijd in overleg met behandelend arts
- b. andere maatregelen die voortvloeien uit de vorige paragraaf.

# 11. De procedure

---

Het te behandelen huidgebied wordt gereinigd met antiseptica. De ingreep kan zo nodig worden uitgevoerd onder lokale anesthesie.

Het niveau van plaatsing in de huid is afhankelijk van de te behandelen locatie, het type filler en de viscositeit van de gekozen filler.

Een filler kan oppervlakkig of middermaal, diep of subdermaal (subcutaan) of suprapariostaal worden geplaatst.

Injectietechnieken die gebruikt worden zijn: het plaatsen van bolussen, threading, fanning, crosshatching, layering, towertechniek of serial puncture.[36]

Fillers kunnen met naald worden geïnjecteerd en eveneens met microcanules van verschillende diktes (21- 27 G). Laatstgenoemde kunnen in verband met het ontbreken van een scherpe punt minder aanleiding geven tot bloeding en/of haematomen en geprefereerd kunnen worden met betrekking tot veiligheid.

Alvorens inspuiten dient te worden geaspireerd. Gevarenezones dienen te worden vermeden. Na het plaatsen van het fillermateriaal wordt licht gemasseerd teneinde een homogene verdeling van fillermateriaal te bewerkstelligen.

In geval van reeds aanwezige permanente fillers in de huid moeten deze regio's worden vermeden.

## 12. Post-procedurele maatregelen

---

Na de procedure wordt de huid kortdurend gekoeld (ice packs) om zwelling tegen te gaan. In geval van haematomen is camouflage een optie.

Over de volgende zaken dient de cliënt advies mee te krijgen:

- hervatting dagelijkse werkzaamheden en sporten
- gebruik van make-up en huidverzorgingsproducten
- masseren van het product
- wijze van slapen
- blootstelling aan warmte en koude
- eventuele pijnmedicatie
- wat te doen en wie te contacteren in geval van vragen, bijwerkingen en of complicaties zoals het optreden van zwellingen, pijnklachten, koorts.

## 13. Setting

---

- de procedure kan worden uitgevoerd in een extra- en intramurale setting in aanwezigheid van noodset materialen (anafylactische reactie vasculaire occlusie)
- de setting moet comfortabel zijn voor de patiënt
- de sterilisatie van gebruikte materialen dient te voldoen aan de richtlijnen zoals die door de werkgroep infectiepreventie zijn opgesteld. De behandeling kan worden uitgevoerd op een poliklinische behandelkamer.

# 14. Complicaties en bijwerkingen

---

Ondanks de minimaal invasieve aard van behandeling met fillers zijn er complicaties die kunnen optreden. [37, 38, 39]

Meest voorkomende oorzaken voor het optreden van complicaties zijn: onjuiste patiëntselectie, gebruik van filler materiaal met intrinsiek hoog risicoprofiel en technische fouten, zoals injectering van teveel materiaal, foutieve plaatsing.

## 14.1. Soorten complicaties

Complicaties kunnen worden ingedeeld naar termijn van optreden, frequentie van voorkomen, injectie gerelateerde bijwerkingen en product specifieke bijwerkingen.

### 1. Indeling naar termijn van optreden

- a. direct optredende bijwerkingen (Immediate onset)
  - vasculair occlusie.
- b. korte termijn (early onset 3-14 dagen)
  - noduli
  - angio-oedeem
  - aanhoudend fors oedeem (lippen, oogleden).
- c. latere termijn: Delayed onset (>14 dagen)
  - persisterend erytheem
  - noduli, granulomen, abcessen
  - verkleuring (depigmentatie, hyperpigmentatie)
  - littekenvorming.

### 2. Indeling naar frequentie van voorkomen

- a. frequent optredende bijwerkingen  
Oedeem, puntbloedinkjes, hematomen, hyperesthesie, gevoeligheid in behandelde gebied, lichte moeheid op de dag van en na de behandeling, geringe contourimperfecties.
- b. sporadisch optredende bijwerkingen (naar schatting: 2% ) [37]  
Langer aanhoudend oedeem en of dysesthesie in behandelde gebied, hyperpigmentatie na hematomen, acneiforme erupties, plaatselijke ophoping van fillermateriaal, blue streaks, Tyndall effect.
- c. Zeer zeldzame bijwerkingen (naar schatting: 0,01-0,1%)  
Grote hematomen, necrose van de huid, infecties, zenuwbeschadiging, allergische reacties, anafylaxie, vasculaire occlusie, blindheid, granuloomvorming.

### 3. Injectie- en techniek gerelateerde bijwerkingen

#### a. Injectie gerelateerde bijwerkingen

Erytheem, zwelling, gevoeligheid, blauwe plekken, soms jeuk op de injectieplaatsen. Deze bijwerkingen treden frequent op (>90 % van de gevallen), zijn tijdelijk van aard, duren gemiddeld 3 dagen tot een week en verdwijnen daarna vanzelf.

#### b. Techniek gerelateerde bijwerkingen

- lokaal weefselnecrose
- noduli
- over correctie (lump, onnatuurlijk ogend resultaat)
- foutieve plaatsing
- i. verticale vlak:
  - te oppervlakkig (Tyndall effect, zichtbare ophoping van materiaal met blauwige verkleuring)
  - - te diep (onvoldoende effect)
- ii. horizontale vlak
  - verergering van onregelmatigheid van het oppervlak
  - onvoldoende resultaat
- iii. anders, namelijk
  - intra-arteriële plaatsing
  - intraveneuze plaatsing.

### 4. Product specifieke bijwerkingen

Specifieke bijwerkingen gerelateerd aan de verschillende soorten fillers zijn besproken bij de desbetreffende fillers in voorgaande hoofdstukken.

Sommige fillers hebben een intrinsiek hoog risico profiel, zoals de permanente fillers.

Samenvattend zijn veel complicaties van milde en tijdelijke aard, zoals hematomen, zwelling en roodheid.

Zeer zeldzaam is het optreden van vasculaire occlusie, gekenmerkt door pijn, skinblanching, geografische distributie en weefselnecrose in geval van arteriële occlusie of veneuze obstructie door grote volumes filler in een klein gebied. In een enkele casus heeft de arteriële occlusie tot ernstige oculaire complicaties geleid (blindheid).

Vroeg optredende noduli zijn in te delen in noduli door ophoping van fillermateriaal, noduli tgv infectie (gekenmerkt door erytheem, oedeem, pijn, fluctuatie) en noduli op basis van hypersensitivity (niet fluctuerend).

Eveneens zeldzaam is het optreden van late onset noduli; deze zijn in te delen in noduli op basis van een granulomateuze ontstekingsreactie en noduli op basis van infectie (atypische mycobacteriën, e.a.). Deze noduli zijn soms te vinden op plaatsen ver weg van de oorspronkelijk geïnjecteerde huid.[39,40] De etiologie van deze delayed onset lumps / noduli, wordt bediscussieerd, met sommige auteurs die beweren dat het een auto-immuun respons is op filler materiaal, anderen menen dat er ook sprake kan zijn van een laaggradig infectieus proces, ter plaatse van het geïmplanteerde materiaal, zogenaamde bio film.[41,42] Aangezien de behandeling ervan verschilt (antibiotica bij geïnfecteerde (fluctuerende) noduli, en steroïden, chirurgie bij niet geïnfecteerde(niet fluctuerende)), is het van belang om een accurate diagnose te stellen bij delayed onset noduli t.g.v. fillermateriaal.

## 14.2. Diagnostiek van complicaties

Dit kan onder ander door middel van: scintigrafie met radioactief gelabelde witte bloedcellen, aanvullend beeldvormend onderzoek ( echografie, MRI) en inzetten van kweken. Kweken kunnen negatief zijn, ook in geval van infectie (lowgrade infections, bio films)[33,43]

Daarnaast is histopathologisch onderzoek noodzakelijk om de aard van het fillermateriaal vasttestellen[44] en vasttestellen of sprake is van een granulomateuze reactie.

## 14.3. Voorkomen en behandelen van complicaties

Tyndall effect: te voorkomen door het fillermateriaal niet te oppervlakkig in de huid te plaatsen. Te behandelen door het oplossen van materiaal met hyaluronidase.

### **Vasculaire occlusie met (dreigende) ischemie / necrose**

Vasculaire occlusie is te voorkomen door: Voorzichtige injectie van filler voorafgegaan door aspiratie, door het gebruik van stompe canules, door langzame injectie: minder dan 0,3ml/min en met weinig druk van niet te grote hoeveelheden filler in een klein gebied. Alertheid is geboden voor alarmerende symptomen zoals blanching, pijn.

De (be)handeling bij dergelijke symptomen bestaat uit het direct staken van injecteren, trachten te aspireren, directe massage, toediening van warme kompressen en gebruik van een topicale vasodilatator, zoals 2 % nitroglycerine pasta. In geval van hyaluronzuurfiller dient hyaluronidase geïnjecteerd te worden. Nadien dient LMW heparine dagelijks gebruikt te worden, gedurende 1 week.

### **Over correctie, plaatselijke ophoping , clumping van fillermateriaal**

Over correctie kan worden voorkomen door gebruik te maken van een seriële puncture techniek met een naald met lager Gauge getal, om de hoeveelheid filler te controleren.

Masseer om het filler materiaal te verdelen.

In geval van ongewenste effecten bij HAfillers kan hyaluronidase worden gebruikt.

### **Allergische reacties**

Vermijd fillers bij verdenking allergie op één van de bestanddelen. Bij een beperkt aantal fillers is er een noodzaak tot een allergietest vooraf. Dit geldt met name voor fillers op basis van dierlijk collageen. Allergieën voor fillers op basis van hyaluronzuur zijn uitermate zeldzaam, en het routinematig uitvoeren van allergietesten zijn niet geïndiceerd.

In geval van een type IV allergische reactie omvat de behandeling lokale intralesionale en systemische corticosteroïden.

Het optreden van een type I allergische reactie is uitermate zeldzaam en wordt behandeld conform het geldende anafylaxie protocol.

### **Reacties op injectieplaats: erytheem, oedeem, ecchymosen**

De patient dient NSAID's, bloed verdunnende medicatie, alcohol, vit E, visolie, enkele dagen tot 1 week voor de behandeling te vermijden.

De injecteur dient stevige druk te geven in geval van hematoomvorming, en icepacks te gebruiken.

### **Persistente noduli (early onset)**

Persistente noduli zijn te voorkomen door het waarborgen van steriliteit bij de procedure, door het vermijden van gebieden met permanente fillers en door het vermijden van injecties door geïnfecteerde huid.

## **Persistente noduli, delayed onset**

### **Non inflammatoir**

- masseren, hyaluronidase, in geval van HA gebaseerde filler, in geval van PLLA: injectie met steriel water en masseren
- intralesionale toediening van (verdunde) steroïden.

### **Inflammatoir**

- fluctuerend: incisie, drainage, kweken
- niet-fluctuerend: antibiotica, wanneer geen verbetering na 7 dagen: PA biopsie, kweken (aerob en anaerob)
- antibiotica gedurende 6 weken
- hyaluronidase als de infectie verdwenen is
- intralesionale steroïden.

### **Delayed type hypersensitivity en vreemdichaams granulomen**

Afhankelijk van het gebruikte materiaal (vast te stellen door histologisch onderzoek en / of beeldvorming) kunnen deze granulomen behandeld worden met lokale en systemische corticosteroïden, corticosteroïden intralesionaal, intralesionaal 5-fluorouracil, excisie, antibiotica, hydroxychloroquine, nodulus verdunnen met water, camouflage van noduli door vullen met HA-filler rond de noduli, en of verwijderen van permanent fillermateriaal met laser.[45, 46,]

# 15. Documentatie

---

De documentatie bevat de volgende onderdelen:

1. pre- en post-procedurele fotodocumentatie
2. informed consent
3. medicijngebruik
4. het behandelde gebied (tekening met de geïnjecteerde lokalisaties)
5. gebruikte medicatie tijdens de behandeling
6. soort filler materiaal en volume van totaal ingebrachte filler
7. lotnummers van gebruikte fillers
8. de gebruikte techniek en instrumentarium (microcanule)
9. eventueel gebruik van additionele behandelingen (antibiotica, sedativa)
10. complicaties tijdens en na de procedure.

## 16. Opleiding en training

---

Het verantwoord uit kunnen voeren van augmentatie met dermale fillers en of autoloog vet vereist, naast de handvaardigheid, kennis van vele onderwerpen zoals een gedegen kennis van de anatomie, indicaties, differentiaal diagnose en alternatieve behandelingen. In dermatologisch esthetische en plastisch chirurgische tekstboeken kan uitgebreide theoretische informatie betreffende augmentatie met dermale fillers worden gevonden.

Augmentatie met dermale fillers is een vast onderdeel van Dermatologisch Esthetische congressen in de vorm van workshops, cursussen, live demonstraties en presentaties. Ook kunnen op deze congressen en in gespecialiseerde centra “hands on” trainingen worden bijgewoond. Augmentatie met dermale fillers vormt, al of niet op facultatieve basis, een onderdeel van de opleiding tot dermatoloog.

## 17. Literatuur

---

- [1] Hanke CW, Rohrich RJ, Busso M et al. Facial Soft Tissue Fillers: Assessing the State of Science conference-proceedings report. *J Am Acad Dermatol* 2011 Apr; 64(4Suppl): S53-65.
- [2] Alam M, Gladstone H, Kramer EM et al. ASDS Guidelines of Care: Injectable Fillers. *Dermatol Surg* 2008; 34: S115-S148.
- [3] Matarasso SL, Crruthers JD, Jewell ML. Consensus recommendations for soft tissue augmentation with nonanimal stabilized hyaluronic acid. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Mar ;117( 3 Suppl) :35S-43S).
- [4] Donath AS, Glasgold RA, Glasgold MJ. Volumeloss versus gravity: new concepts in facial aging. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 15:238-243
- [5] Shaw RB, Katzel EB, Koltz PF et al. Aging of the mandible and its aesthetic implications. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125:332-342.
- [6] Vleggaar D, Fitzgerald R. Dermatological implications of skeletal aging: a focus on suprapariosteal voluminisation for perioral rejuvenation. *J Drugs Dermatol* 2008; 7: 209-220.
- [7] Wang F, Garca LA, Kang S et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by crosslinked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged skin. *Arch Dermatol* 2007, feb 143(2):155-163.
- [8] Turlier V, Delalleau A, Casas C et al. Association between collagen production and mechanical stretching in dermal extracellular ,atrix: in vivo effect of cross-linked hyaluronic acid filler. A randomised, placebo controlled study. *Dermatol Sci* 2013 Mar;69 (3): 187-94.
- [9] Cockerham K, Hsu VJ. Collagen-based dermal fillers:past, present, future. *Facial Plast Surg* 2009 May;25(2):106-113
- [10] Kontis,TC. Contemporary Review of injectable facial fillers. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15 (1): 58-64.
- [11] Beasley KL, Weiss MA, Weiss RA. Hyaluronic Acid Fillers: a comprehensive review. *Facial Plast Surg* 2009;25:86-94.
- [12] Cohen JL, Dayan SH, Brandt FS et al. Systematic review of clinical trials of small- and large-gel-particle hyaluronic acid injectable fillers for aesthetic soft tissue augmentation. *Dermatol Surg* 2013;39:205-231.
- [13] Monheit GD, Coleman KM. Hyaluronic acid fillers. *Dermatol Ther* 2006 may-Jun;19(3):141-50.
- [14] Arron ST, Neuhaus IM. Persistent delayed type hypersensitivity reaction to injectable non-animalstabilized hyaluronic acid. *J Cosmet Dermatol* 2007 sep;66(3):167-71.
- [15] Alijotas-Reig J, Garcia-Gimenez J. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers:clinical findings, longterm follow up and rview of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 feb;22 (2):150-61.
- [16] Lizzul PF, Narurkar VA. The role of calciumhydroxylapatite in nonsurgical aesthetic rejuvenation. *J Drugs Dermatol* 2010 My 9 (5): 446-50.

- [17] Graivier MH, Bass LS, Busso M. et al. Calcium Hydroxylapatite for correction of the mid en lower face:consensus recommendations. *Plast Reconst Surg* 2007 (Suppl 120): 55 S
- [18] Bass LS, Smith S, Busso M et al. Calcium hydroxylapatite for treatment of nasolabial folds:long-term safety and efficacy results. *J Aesthetic Surg J* 2010 ;30(2) 23-238
- [19] Sadick NS, Katz BE, Roy D. A Multicenter, 47 month study of safety and efficacy of calcium hydroxylapatite for soft tissue augmentation of nasolabial folds and other areas of the face. *Dermatol Surg* 2007dec ;33 Suppl 2: S 122-6
- [20] Lemperle G, Morhenn V, Charrier U.Human histology and persistence of varoius injectable filler substances for soft tissue augmentation. *Aesthetic Plast Surg* 2003;27:354-366
- [21] Fitzgerald R, Vleggaar D. Facial volume restoration of the aging face with poly-l-lactic acid. *Dermatol Ther* 2011; 24: 2-27
- [22] Valantin MA, Abron-Olivier C, Ghosn J et al. Polylactic acid implants to correct facial lipo-atrophy in HIV infected patients :results of the open label study VEG. *Aids* 21:17(17): 2471-2477.
- [23] Narins RS. Minimizing adverse events associated with poly-l-lactic acid injection. *Dermatol Surg* 2008; 34:S100-S104
- [24] Fitzgerald R, Graivier MH, Kane M et al. Appropriate selection and application of nonsurgical facial rejuvenation agents and procedures:panel consensus recommendations. *Aesthetic Surg J* 2010; 30 (Suppl):36 S—45S.
- [25] Ellenbogen R, Rubin L. Injectable silicone therapy. Human morbidity and mortality. *JAMA* 1975; 234: 308-309.
- [26] Pearl RM, Laub DR, Kaplan EN. Complications followng silicone injections for augmentation of the contours of the face. *Plast Reconstr Surg* 1978;61: 888-991
- [27] Cohen SR, Berner CF, Busso M et al. Artefill: a longlasting injectable wrinkle filler material-summary of the US Food and Drug Administration trials and a progress report on 4-5 yr outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2006;118(35): 64 S-76S.
- [28] Jones DH. Semipermanent and Permanent Injectable Fillers *Dermatol Clin* 2009; 27 :433-444.
- [29] Hanke CW, Rohrich RJ, Busso M. et al. Facial Soft Tissue fillers conference: Assessing the State of Science. *J Am Acad Dermatol* 2011;64 (Suppl) S66-85.
- [30] Lemperle G, Knapp TR, Sadick NS, Lemperle SM. Permanent injectable for Soft tissue Augmentation: I Mechanisms of action and injection techniques. *Aesthetic Plast surg* 2010;34:264-272.
- [31] Lemperle G Sadick NS, Knapp TR, Lemperle SM. Artefill permanent injectable for soft tissue augmentation: II Indications and applications. *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34:273-286.
- [32] Wilson YL, Ellis DAF. Permanent Soft Tissue Fillers. *Facial Plast Surg* 2011;27: 540-546
- [33] Bjarnsholt T , Tolker-Nielsen T, Givskou M et al. Detection of bacteria by in situ hybridization in culture negative soft tissue filler lesions. *Dermatol Surg* 2009; 35 suppl 2 :1620-1624.

- [34] Broder KW, Cohen SR. An overview of permanent and semipermanent filler. *Plast Reconstr Surg* 118 (Suppl);7-15
- [35] Rossi AM, Mariwalla K. Prophylactic and empiric use of antibiotics in dermatologic surgery: a review of the literature and practical considerations. *Dermatol Surg* 2012;38:1898-1921
- [36] Bray D, Hopkins C, Roberts DN. A review of dermal fillers in facial plastic surgery. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;18: 295-302
- [37] Lowe NJ, Maxwell CA, Patnaik R. Adverse reactions to dermal filler: review. *Dermatol Surg* 2005;31:1616-25
- [38] Lemperle G, Rullan PP, Gauthier-Hazan N. Avoiding and treating dermal filler complications. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118 Suppl :92S-107
- [39] Alijotas-Reig J, Fernandez-Figueras MT. Late onset inflammatory reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allerg Immunol* 2013; 45(1):97-108
- [40] Christensen L, Breiting V, Janssen M et al. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29 : 34-48
- [41] PovedaR, Bagan JV, Murillo J, Jimnez Y. Granulomatous facial reaction to injected cosmetic fillers. A presentation of 5 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11: E1-5
- [42] Alijotas-ReigJ, Fernandez- Figueras MT, Puig L. Inflammatory, immunemediated adverse reactions related to soft tissue dermal fillers. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 43(2): 241-58
- [43] Grippaudo FR, Pacilio M, Di Girolamo M. Radiolabeled white blood cell scintigraphy in the work up of dermal filler complications. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40: 418-425.
- [44] Requena L, Requena C, Christensen L et al. Adverse reactons to soft tissue fillers. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 1-34
- [45] Lemperle G, Gauthier-Hazan N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers:Part2, treatment options. *Plast Reconstr Surg* 2009;123: 1864-73
- [46] Cassuto D, Mangaroni O, De Santis G, Christensen L. Advanced laser techniques for filler induced complications. *Dermatol Surg* 2009 ;35 suppl 2: 1689-95.