

# VU Research Portal

## Complications after permanent soft-tissue fillers

Kadouch, J.A.

2014

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Kadouch, J. A. (2014). *Complications after permanent soft-tissue fillers*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## SAMENVATTING VAN DE HOOFDSTUKKEN

Behandeling met injecteerbare weke-delen vullers, kortweg ‘fillers’ genoemd, is in de afgelopen decennia een populair en minimaal-invasief alternatief geworden voor gezichtsverjonging en andere doeleinden, waaronder ook medische indicaties. Bij behandelingen met fillers is geen anesthesie of uitgebreide voorbereiding nodig en injecties met fillers zijn relatief simpel en snel uitvoerbaar. Bovendien is het risico op complicaties over het algemeen gering. Het gebruik van zgn. ‘permanente’ (d.w.z. niet biologisch-afbreekbare) fillers leidt echter vaker tot complicaties dan bij ‘semi-permanente’ en ‘tijdelijke’ fillers en het predicaat ‘permanent’ verwijst dan ook niet zozeer naar het blijvend resultaat als wel naar de persisterende aanwezigheid van de filler depots op de injectieplaats met een daaruit voortvloeiend blijvend risico op complicaties. De behandeling van complicaties van permanente fillers is in de praktijk vaak moeizaam en teleurstellend: het lukt zelden om het geïnjecteerde materiaal volledig te verwijderen, waarna de klachten kunnen persisteren of recidiveren. Complicaties van permanente fillers vormen daarom voor patiënten een aanzienlijke belasting en voor behandelaars een grote uitdaging.

Het doel van de studies beschreven in dit proefschrift was om de complicaties die optreden na injecties met permanente fillers nader te onderzoeken en te analyseren. We hebben ons daarbij zowel gericht op de intrinsieke- als extrinsieke factoren die het ontstaan en de aard van deze complicaties beïnvloeden. Ook hebben we ons verdiept in de mogelijke diagnostische onderzoeksmethoden en de opties voor behandeling van de verschillende typen complicaties die door ons werden waargenomen.

**Hoofdstuk 1** is een algemene introductie over injecteerbare weke-delen fillers. De filler-specifieke eigenschappen en de indicaties voor behandeling met fillers worden in dit hoofdstuk besproken. Tevens wordt de achtergrond van het gebruik van weke-delen fillers in een historisch perspectief geplaatst.

**Hoofdstuk 2** is een review over de huidig beschikbare methoden voor behandeling van faciale lipoatrofie (FLA), veroorzaakt door ‘combinatie antiretrovirale therapie’ (CART) bij HIV-geïnfecteerde individuen. Deze bijwerking van CART vormt de voornaamste medische indicatie voor behandeling met fillers in het aangezicht. CART verlaagt de mortaliteit en morbiditeit van HIV-geïnfecteerden. Eén van de bijwerkingen van deze therapie is het optreden van het HIV-geassocieerd lipodystrofie syndroom (HIV-LS) en in het bijzonder FLA als onderdeel hiervan. Vooral de eerste-generatie nucleoside reverse-transcriptase remmers (NRTIs), in het bijzonder de thymidine NTRIs (tNTRIs) en de oudere protease remmers (PIs) zijn hiervoor verantwoordelijk. De atrofische veranderingen in het gelaat bij HIV-LS hebben een sterk negatieve sociale en psychologische impact op HIV-geïnfecteerde patiënten: zij voelen zich verminkt, gestigmatiseerd en geïsoleerd. De afgelopen jaren is veel onderzoek gedaan naar mogelijke systemische behandeling van HIV-LS en mogelijkheden voor lokale behandeling van FLA. Er zijn aanwijzingen dat systemische behandeling met leptine,



uridine, thiazolidinedionen en groeihormoon *releasing hormone* (GHRH) een gunstig effect heeft op zowel de metabole afwijkingen als de 'centrale' lipohypertrofie bij HIV-LS. Er zijn ons echter geen studies bekend die aantonen dat in het kader van HIV-LS verloren gegaan subcutaan vetweefsel van het gelaat onder invloed van deze systemische therapieën herstelt. De lokale behandel mogelijkheden voor FLA bestaan vooral uit injecteerbare fillers. Gezien het hogere risicoprofiel van permanente fillers en de betere resultaten met semi-permanente fillers lijkt vooral voor de laatste categorie een rol weggelegd bij de behandeling van FLA. Ook 'lipofilling', gebruikmakend van lichaamseigen vet, lijkt veelbelovend. De beste manier om FLA te voorkomen of te beperken blijft echter het weren van NRTIs uit het CART-schema bij de behandeling van HIV infectie.

Hoofdstuk 3 tot 6 behandelen verschillende aspecten van late, d.w.z. vertraagd-optredende complicaties, die geassocieerd zijn met permanente fillers. Van 2005 tot 2011 werden in totaal 85 patiënten naar onze polikliniek verwezen vanwege complicaties, die 2 weken of later na injectie met permanente fillers in het gelaat begonnen. In **Hoofdstuk 3** evalueren we de factoren die het ontstaan en de aard van deze bijwerkingen beïnvloeden. De gebruikte fillers in onze cohort (40 mannen, 45 vrouwen; gemiddelde leeftijd 54 jaar, *range* 27-79 jaar) waren polyalkylimide gel (PAIG), hydroxyethylmethacrylaat/ethylmethacrylaat (HEMA/EMA) polymethylmethacrylaat (PMMA), polyacrylamide hydrogel (PAAG) en vloeibare injecteerbare siliconen (LIS). De meerderheid van de 85 patiënten onderging weke-delen augmentatie voor gezichtsverjonging ( $n = 51$ , 60%), terwijl 40% ( $n = 34$ ) bestond uit HIV-positieve individuen, behandeld voor CART-geïnduceerde FLA. De waargenomen complicaties werden ingedeeld in niet-inflammatoire nodi/noduli, laaggradige ontstekingsreacties, abscessen en migraties van filler depots. Filler-abscessen traden alleen op bij patiënten geïnjecteerd met PAIG en werden significant vaker gezien bij HIV-positieve patiënten ( $p = .001$ ). Het moment van ontstaan van complicaties gerekend vanaf de toediening van de injecties en het type complicatie varieerde per filler materiaal. Zowel de intrinsieke eigenschappen van de geïnjekteerde filler als de immuun-status van de patiënt blijken dus belangrijk voor het moment van optreden en het type late complicatie. Daarnaast hadden 24 van de 85 patiënten (28%) voorafgaand aan hun complicatie een invasieve behandeling ondergaan in het aangezicht of in de mond (bij tandarts of mondhygiënist). Het exacte onderliggende mechanisme verantwoordelijk voor het ontstaan van complicaties na invasieve procedures in de buurt van bestaande filler depots is onbekend. Secundaire bacteriële contaminatie van een nabijgelegen filler depot tijdens dergelijke invasieve procedures zou een mogelijke verklaring kunnen zijn. Zowel natuurlijke veroudering als CART-geïnduceerde FLA zijn dynamische en continue processen, waardoor op termijn altijd aanvullende volume-corrigerende filler injecties ("*touch-ups*") nodig blijven. Dergelijke periodieke, aanvullende injecties in gebieden met bestaande filler depots houden altijd een risico in op infectie. Op grond van onze ervaringen doen wij in dit hoofdstuk een voorstel voor de behandelstrategie

bij vertraagd-optredende complicaties na injecties met permanente fillers in het aangezicht.

Filler-gerelateerde complicaties kunnen ook elders op het lichaam optreden en in talrijke studies worden complicaties beschreven na injecties met permanente fillers in de borsten of billen. In **Hoofdstuk 4** beschrijven we zes patiënten, die naar onze polikliniek waren verwezen vanwege complicaties na injecties met permanente fillers in penis en/of scrotum. De injecties vonden plaats in Nederlandse, Belgische, Duitse, Turkse en Amerikaanse privéklinieken en de gebruikte fillers waren LIS, PAIG en PAAG. De complicaties varieerden van weke-delen zwelling en nodi/noduli tot laaggradige infecties en persisterende huiddefecten. Bij vijf van de zes patiënten was chirurgisch ingrijpen noodzakelijk en bij drie patiënten waren meerdere operatieve ingrepen nodig. Het cosmetisch resultaat van deze ingrepen was in alle gevallen teleurstellend. In een literatuurreview werden door ons geen publicaties gevonden over augmentatie van de penis met PAIG of PAAG. De meeste van de door ons gevonden 14 artikelen over het gebruik van LIS voor deze indicatie geven aan dat injectie van de penis met LIS tot ernstige complicaties kan leiden. Het is opmerkelijk dat, volgens informatie die ons bereikte ten tijde van het indienen van dit manuscript, PAAG nog steeds in meerdere privéklinieken in Nederland en België werd gebruikt als permanente filler voor penisvergroting.

Hoewel een adequate anamnese en zorgvuldig lichamelijk onderzoek de basis vormen voor de diagnostiek van complicaties door fillers, is onze ervaring dat het vaststellen van aard en omvang van deze complicaties in een poliklinische setting moeilijk kan zijn. In dergelijke gevallen zou aanvullend beeldvormend onderzoek behulpzaam kunnen zijn. Het gebruik van beeldvormende technieken voor de analyse van geïnjecteerd filler materiaal, zoals echografisch onderzoek, *magnetic resonance imaging* (MRI) en computer tomografie, is in eerdere studies door anderen beschreven. In **Hoofdstuk 5** analyseren we de (toegevoegde) waarde van MRI in een cohort van 32 patiënten (16 mannen, 16 vrouwen; gemiddelde leeftijd 55 jaar, *range* 25-76 jaar) met vertraagd-optredende complicaties na injecties met permanente fillers in het gelaat (PAIG  $n = 30$ , PAAG  $n = 2$ , HEMA/EMA  $n = 2$ ). In totaal werden 107 locatie-specifieke evaluaties verricht naar de correlatie tussen de klinische- en radiologische bevindingen. Ten aanzien van de lokalisatie van de filler depots werd een sterke correlatie (89 van 107 evaluaties, 83%) gevonden tussen de klinische beoordeling bij lichamelijk onderzoek en de bevindingen bij MRI. De algehele clinico-radiologische correlatie bleek voor de waargenomen complicaties aanzienlijk (70 van 107, 65%). Vooral migratie van filler materiaal vanuit de injectieplaats bleek klinisch moeilijk vast te stellen, in vergelijking met detectie van migraties door middel van MRI (clinico-radiologische correlatie 9%). Tevens zagen wij dat migratie veelvuldig voorkwam bij depots met gelijktijdig aanwezige inflammatie (5 van 11, 45%) of abcesvorming (9 van 18, 50%). In de subgroepen met klinisch vastgestelde laaggradige inflammatie ( $n = 14$ ) of abcesvorming ( $n = 14$ ) werd de behandelstrategie in 25% van de gevallen aangepast naar aanleiding van de resultaten



van het MRI-onderzoek. Onze resultaten suggereren dat MRI behulpzaam kan zijn bij de diagnostiek en therapeutische besluitvorming voor patiënten met inflammatoire complicaties van permanente fillers met neiging tot migratie (bijvoorbeeld PAIG en PAAG). Tevens worden in dit artikel de mogelijke indicaties voor het gebruik van MRI bij de aanpak van complicaties van permanente fillers gedefinieerd.

Granulomateuze vreemd-lichaam reacties (*granulomatous foreign-body reactions*, GFBRs) worden vaak aangewezen als verantwoordelijk voor ernstige complicaties na behandeling met fillers. Dit type immunologische reactie kan alleen histologisch met zekerheid vastgesteld worden. Klinisch wordt meestal het beeld gezien van zwellingen of bulten, zonder de overige klassieke tekenen van ontsteking (*rubor, calor, dolor*). De exacte pathogenese van door fillers geïnduceerde GFBRs, of 'filler granulomen', is nog niet opgehelderd. Verschillende auteurs hebben filler granulomen vergeleken met de 'naakte' granulomen die men histologisch ziet bij sarcoïdose. Aangezien systemische therapie met interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) bij patiënten, die in het verleden met permanente fillers zijn behandeld, forse 'sarcoïdale' (op sarcoïdose lijkende) GFBRs kan veroorzaken en omdat plasmacytoïde dendritische cellen (pDCs) bij de mens de belangrijkste bron zijn van dit type I interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), was onze hypothese dat IFN- $\alpha$  producerende pDCs betrokken zijn bij het ontstaan van filler granulomen. In **Hoofdstuk 6** onderzoeken we deze hypothetische rol van pDCs. Om pDCs te detecteren hebben we huidbiopten van 19 patiënten met laat optredende GFBRs op de permanente fillers PAIG, PAAG, HEMA/EMA of LIS immunohistochemisch gekleurd met monoklonale antilichamen tegen CD123 (interleukin-3 receptor  $\alpha$ -keten), dat sterk tot expressie komt op pDCs. Ter vergelijking werden immunokleuringen uitgevoerd met anti-CD11c, positief op myeloïde DCs (mDCs) en histiocyten/macrofagen. De histologische kenmerken van de filler depots zelf en de aanwezige GFBRs kwamen overeen met beschrijvingen in eerdere publicaties, maar de hoeveelheid aanwezig inflammatoir infiltraat in de onderzochte biopten bleek niet te correleren met de klinisch waargenomen tekenen van inflammatie. Immunokleuring met CD123 liet geen noemenswaardige aantallen pDCs zien in 8 van 10 PAIG-, 1 van 2 PAAG- en de 5 LIS biopten. In contrast hiermee werden in alle 4 HEMA/EMA biopten clusters pDCs aangetroffen, in de lymfocyttaire infiltraten rond filler partikels en grenzend aan sarcoïdale granulomen. Alle histiocyten en meerkernige reuscellen in GFBRs rond de verschillende fillers toonden sterke expressie van CD11c, waardoor identificatie van CD11c positieve mDCs niet mogelijk was. Onze resultaten suggereren dat pDCs geen belangrijke rol spelen in GFBRs op de permanente fillers PAIG, PAAG en LIS, maar mogelijk een bijdrage leveren aan de sarcoïdale filler granulomen die kunnen ontstaan in reactie op HEMA/EMA. Misschien oefenen vanuit de bloedbaan aangetrokken pDCs hun pro-inflammatoire effecten uit door afgifte van IFN- $\alpha$  ter plaatse van deze filler partikels.

In **Hoofdstuk 7** keren we terug naar de subgroep van HIV-geïnfekteerde patiënten die gebukt gaan onder FLA, ontstaan als bijwerking van CART. Vele studies hebben al aangetoond dat behandeling van FLA met fillers de kwaliteit van leven (KvL) verbetert

en depressieve gevoelens vermindert. Vanwege het hoger risico op complicaties bij gebruik van permanente fillers verdienen de semi-permanente fillers polymelkzuur (PLLA) en calciumhydroxylapatiet (CaHA) en de tijdelijke filler hyaluronzuur (HA) op dit moment de voorkeur. PLLA en CaHA verschillen ten opzichte van HA vanwege hun 'bio-stimuloir' effect: ze stimuleren de productie van neocollageen door fibroblasten in de omliggende dermis. In deze prospectieve studie includeerden wij 82 HIV-geïnfecteerde patiënten met FLA (77 mannen, 5 vrouwen; gemiddelde leeftijd 51 jaar, range 31-72 jaar) voor behandeling met PLLA of CaHA, waarna we analyseerden in hoeverre het volume-vergroterend effect van beide fillers op basis van MRI overeenkwam met veranderingen in KvL. Bij vrijwel alle patiënten werd een jaar na behandeling een significante toename geconstateerd in de totale subcutane dikte (*total subcutaneous thickness*, TST) van de geïnjecteerde gebieden. Deze volumetoename berustte op goed afgrensbbaar, pleomorf, hypo-intens subcutaan weefsel, door ons geduid als passend bij neocollageen. Na de filler behandelingen verbeterden de geestelijke gezondheid en het sociaal functioneren van de patiënten en namen depressieve symptomen af. Concluderend lijkt de KvL bij de onderzochte patiënten positief geassocieerd met de toegenomen TST dankzij de fillerbehandelingen. Bovendien laat deze studie zien dat het mogelijk is om de behandelresultaten van PLLA en CaHA bij patiënten met FLA door MRI te kwantificeren.

In hoofdstuk 8 worden de belangrijkste bevindingen van dit proefschrift besproken en gerelateerd aan vooruitzichten voor de toekomst ten aanzien van de diagnose en behandeling van complicaties van permanente fillers. Daarnaast worden verwachte nieuwe ontwikkelingen in de 'wereld der weke-delen fillers' besproken.

