

Komplikationer efter brug af hyaluronsyreholdige fillers

Jalal Alimoradi^{1,2} & Kim Novaa²

STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling,
Herlev Hospital
2) Klinik Inito

Ugeskr Læger
2019;181:V08180583

I starten af 1980'erne blev de første *dermal fillers* godkendt til behandling af dybe rynker og volumetab i ansigtet. *Fillers* med hyaluronsyre (HS) har siden haft stigende popularitet i hele verden. Ifølge en rapport fra American Society for Aesthetic Plastic Surgery blev der foretaget over 2,5 mio. behandlinger med *filler* i 2016, hvilket gør det til det næsthyppigste ikkekirurgiske, kosmetiske indgreb. HS er et glykosaminoglykan, som findes i bl.a. huden og har vigtige fysiologiske funktioner. HS har betydning for hudens elasticitet [1, 2]. HS bliver nedbrudt af hyaluronidase (HN), og derfor kan HN bruges til opløsning af hyaluronsyreholdige *fillers*. HN findes som et *off-label*-produkt og kan udleveres til kosmetiske klinikker med udleveringstilladelse fra Lægemiddelstyrelsen. Der er beskrevet en række alvorlige komplikationer i form af blindhed og vævsiskæmi, der kan forekomme ved brug af hyaluronsyreholdige *fillers*.

KOMPLIKATIONER

De fleste af de komplikationer, som opstår i forbindelse med behandling med *fillers*, er milde og forbigående. I denne artikel beskrives de alvorlige komplikationer, herunder infektioner, allergiske, inflammatoriske reaktioner samt iskæmi. Komplikationer kan opstå akut eller sent (**Tabel 1**).

Akut opståede komplikationer

Allergisk reaktion

De vigtigste akut opståede komplikationer i forbindelse med injektion af *fillers* er allergiske reaktioner og vaskulære komplikationer. Allergiske reaktioner er meget sjældne med de HS-baserede *fillers* [3-5]. Efter intro-

duktion af *filler* med lavere indhold af HS og flere krydsbindinger har vi i vores klinik oplevet flere allergiske reaktioner. Det kan tænkes, at sammensætningen af *fillers* med et lavere indhold af HS, men med flere krydsbindinger, kan være medvirkende til flere komplikationer i form af allergiske reaktioner, granulomdannelse, uhensigtsmæssig hævelse og ødemdannelse [4, 5]. Den allergiske reaktion kan initialt være svær at erkende, idet hævelse, rødme og kløe er de typiske reaktioner ved injektion med *dermal fillers* [6-8]. En erfaren behandler forventes dog at kunne skelne mellem normal og abnorm reaktion. Den allergiske reaktion behandles på samme måde, som man behandler andre allergiske reaktioner. Ud over de gængse medicinske behandlinger af en allergisk reaktion er det muligvis nødvendigt at opløse *filler*'en vha. HN [3, 6, 8, 9].

Vaskulære komplikationer

Vaskulær okklusion er en sjælden, men meget alvorlig komplikation i forbindelse med behandling med *fillers* [10-17]. Symptomer ved arteriel okklusion debuterer oftest hurtigere end ved venøs affektion eller okklusion [16, 17]. Symptomerne afhænger af, hvilken arterie der er blevet okkluderet, og graden af okklusion [14, 16-18].

Blindhed

Ændret syn og blindhed er meget sjældne komplikationer i forbindelse med behandling med *fillers*. Inciden-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Behandling med *fillers* har en stigende popularitet i hele verden.
- ▶ Der kan opstå alvorlige komplikationer i forbindelse med behandling med *fillers*: lokal iskæmi, blindhed, kronisk inflammation. Ubehandlet kan de give varige men.
- ▶ Der er behov for bedre uddannelse og regulering af området.

TABEL 1

Komplikationer i forbindelse med behandling med *fillers*.

Akut/subakut opståede

Allergisk reaktion
Vaskulær okklusion: blindhed, vævsiskæmi
Hæmatom
Ødem og hævelse
Infektion: virus og bakterier

Sent opståede

Biofilmdannelse
Granulom
Misfarvning af huden, ændret pigmentering og rødme
Infraorbitalt ødem

sen er ukendt. Det forventes dog, at den vil være stigende pga. hyppigere brug af disse *fillers*. Visustab pga. emboli fra injiceret *filler* sker momentant. Ud over visustab kan der forekomme symptomer i form af okulær smerte, oftalmoplegi, ptose og corneaødem [11, 19, 20]. Okklusion af a. ophthalmica kan forårsage svære okulære smerter. Okulære komplikationer kan opstå i forbindelse med behandling af glabella, næseryggen og nasolabiale furer samt det infraorbitale område [20, 21]. De distale grene af a. ophthalmica består bl.a. af a. supratrochlearis, supraorbitalis (frontalis) og a. dorsum nasi og forsyner et stort område omkring øjnene [20, 21]. Der er mange anastomoser mellem de distale grene af a. ophthalmica og andre ansigtsarterier omkring orbita (**Figur 1**). Injektion under højt tryk i en af disse arterier kan derfor medføre akut visustab pga. tilbageløb [18-21] (**Figur 1**). Højrisikoområder for okulære komplikationer er således dorsum nasi, glabella, sulcus nasojugularis og sulcus nasolabialis [20, 21].

Vævsnekrose

Vævsnekrose forekommer, hvis blodforsyningen til et område af ansigtet er obstrueret eller væsentligt kompromitteret. Symptomerne på vaskulær okklusion afhænger af graden af okklusion og områdets kollaterale cirkulation [16, 19, 21]. Årsagen er enten direkte injektion i karret eller kompression af karret pga. større mængde *fillers* i et lille område [21]. Kardinalsymptomer ved arteriel okklusion er smerte og akut opstået afblegning af huden eller ændring af hudens farve [21] (**Figur 2**). I løbet af nogle minutter kan der komme et livedo reticularis-lignende mønster. Smerten kan komme flere timer efter behandlingen, idet nogle typer *fillers* indeholder lidocain [18, 21]. I løbet af nogle timer eller få dage kommer der bullae og tegn på infektion i området (**Figur 2**). Sårdannelse og ulceration kan forekomme i løbet af 1-3 dage uden behandling [18, 21]. Højrisikoområder for vaskulære komplikationer er glabella, nasolabialfurerne, næseryggen og tindingerne [21].

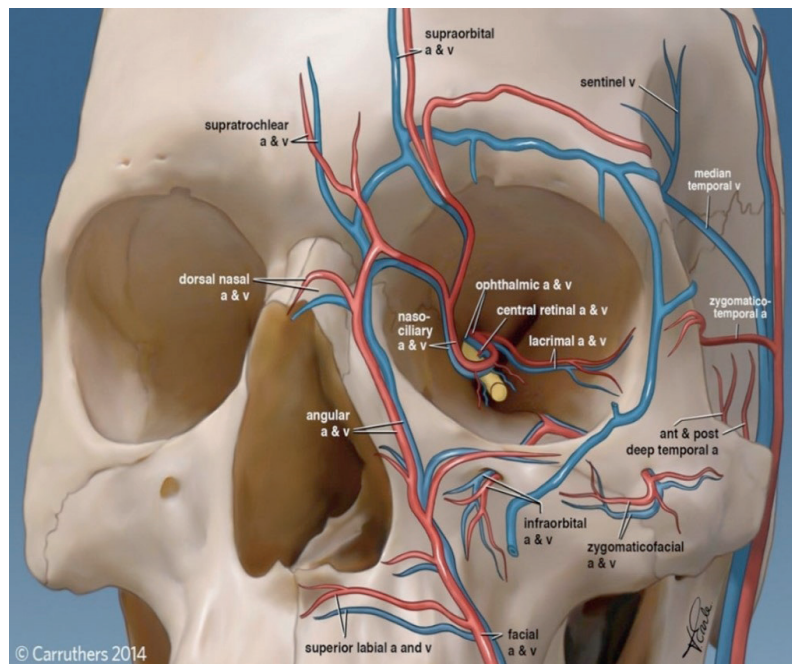
Behandling af de vaskulære komplikationer

Behandling af de vaskulære komplikationer er baseret på viden om patogenesen og erfaringer fra forskellige klinikker. De vaskulære komplikationer kan medføre hudnekrose, oftalmoplegi og blindhed. HN er hjørnestenen i behandlingen af vaskulære komplikationer [18, 21-26] (**Figur 3**).

HN injiceres i hele det område, som er påvirket af iskæmien. Det er ikke nok at injicere HN kun i det område, hvor *filler*'en er injiceret, idet *filler*'en kan migrere i hele blodkarrets forløb [18, 21, 26]. Forsøg har vist, at det ikke er nødvendigt at injicere direkte i blodkarret, idet HN kan diffundere ind i karrene [21, 26]. Der er ikke nogen studier, der viser, hvor meget man skal inji-

FIGUR 1

Ansigtets karforsyning. A. facialis er en gren fra a. carotis externa. A. facialis afgiver grene til både over- og underlæbe og næsefløjene. A. facialis ender i a. angularis, som fortsætter langs næsen mod den mediale del af øjenkrogen. Der er en ekstensiv anastomose mellem de okulære arterier/venner og ansigtets arterier og vener. Ved injektion af *filler* i ansigtets arterier/venner kan den medføre okulære iskæmi, herunder blindhed, ved retrograd tilbageløb. Gengivet med tilladelse fra Jean Carruthers, University of British Columbia, Canada.



FIGUR 2

Forløbet af vævsiskæmi opstået pga. embolus fra behandling med *filler*. A. Nogle timer efter behandlingen af læberne ses der blålig misfarvning på overlæben og afblegning af huden lateralt for mundvigen samt livedomønster på højre side af næsen. B. Syv dage efter behandlingen med *filler*. Patienten blev behandlet med acetylsalicylsyre, injektion af hyaluronidase og antibiotika samt sildanafil. Den blålige misfarvning er aftaget, men livedo reticularis-mønsteret er mere markeret, og der er små blister omkring næsefløjen. C. To uger efter iskæmien. Der er næsten fuld remission uden synlige tegn på kronisk skade.



cere. Der er dog enighed om, at man skal injicere, indtil der er klinisk effekt [21, 26]. Ud over injektion af HN er der enighed om, at reperfusion af det iskæmiske område kan bedres med massage og varme omslag [21] (**Figur 3**). På baggrund af patogenesen er der også kon-

 **FIGUR 3**

Total okklusion af a. labialis inferior efter behandling med *filler*. Billedet er taget 4-5 timer efter behandlingen. Patienten havde svære smerter, og læberne var meget ømme. Der ses mørkeblå misfarvning af underlæben. *Filler*en blev opløst med hyaluronidase, og patienten kom sig uden varige men. Hæmatom kunne udelukkes pga. akut debut og svær smerte.

Publiceret med tilladelse fra *Nowell Solish*, University of Toronto, Canada.



sensus om, at disse patienter bliver behandlet med acetylsalicylsyre, prednisolon, vasodilaterende stoffer og antibiotika [18, 21, 26] (Figur 3). Behandling af okulære komplikationer er ligeledes baseret på patogenese og erfaringer. Ekspertter på området anbefaler følgende til behandling af okulære komplikationer: tryknedsættende øjendråber og okulær massage samt injektion af HN retrobulært [20, 21]. Retrobulær injektion bør foregå på en øjenafdeling, idet kirurgisk indgreb mhp. nedsættelse af intraokulære tryk kan blive nødvendigt [18, 21, 26].

Man anbefaler ligeledes behandling med acetylsalicylsyre, prednisolon og vasodilaterende stoffer [21, 26, 27].

Sent opståede komplikationer

Infektioner

Infektioner opstår sjældent, men kan forekomme. Den hyppigste årsag til infektion er streptokokker og stafylokokker samt herpes simplex-infektion [4, 18, 21]. Herpes simplex kan reaktiveres efter behandling med *fillers*, især i det periorale område. Profylaktisk antiviral terapi bør overvejes hos dem, der er tilbøjelige til at få herpesinfektion [23]. Bakterielle infektioner er som regel lokaliseret til injektionsområdet. Typisk er der tale om ømme og røde noduli. Hvis der er fluktation, skal det undersøges, om der er absces. Hævelse eller knuder

uden ømhed kan opstå uger efter injektion med *fillers*. Disse kan være udtryk for inflammatorisk udløste noduli, herunder granulomer [3, 22, 27, 28].

Noduli

Dannelse af noduli og granulomer efter behandling med HS-holdige *fillers* er sjældne, men der foreligger ikke videnskabelige undersøgelser vedrørende den reelle hyppighed. Noduli er et klinisk beskrivende udtryk, når en histopatologisk diagnose ikke er mulig. Noduli kan opstå tidligt (dage til uger) eller sent (uger til måneder) [3, 22, 23, 27] efter behandling med HS-holdige *fillers*.

Tidlig nodulidannelse

Tidligt opståede noduli, som ikke er ømme ved palpation og har uændret størrelse over tid, er normalt et resultat af dårlig injektionsteknik pga. overfladisk placering af *filler*, brug af et uhensigtsmæssigt produkt til den givne indikation eller injektion af uhensigtsmæssig stor mængde *filler* i et lille område [6, 22, 27]. Man skal have mistanke om infektion, hvis tidligt opståede noduli vokser i størrelse og er ømme ved palpation [6, 10, 22].

Forsinket nodulidannelse

Noduli, som opstår uger efter behandling med *fillers*, kan have forskellige ætiologier. Noduli kan opstå pga. inflammation eller infektion [4, 6, 19, 22]. Granulomatøs reaktion er ekstremt sjældent efter behandling med HS-holdige *fillers* [10, 22, 27]. Det kræver histologisk undersøgelse for at stille diagnosen granulomatøs reaktion. Sen dannelse af noduli efter behandling med HS-holdige *fillers* forekommer sjældent, men efter behandling med andre typer *fillers*, de såkaldte semipermanente og permanente *fillers*, ses det oftere [10, 27].

Biofilm mistænkes for at være en af årsagerne til noduli, som opstår uger til måneder efter behandlingen med *fillers*. Bakterielle biofilm består af mange bakterieceller, som ligger tæt samlet, klæbet sammen af slim eller en matrix lavet af en blanding af ekstracellulært DNA, proteiner, lipider og store mængder polysakkarider. Denne matrix kan stamme fra værten eller fra bakterierne selv [6, 10, 22, 28].

Stafylokokker er den hyppigste mikroorganisme i biofilm på huden [4, 10, 22, 28]. Når huden er penetreret ved en *dermal filler*-procedure, kan biofilmen, der befinder sig på hudoverfladen, komme ind i dybere strukturer [10, 28]. Bakterier, som er en del af biofilmen, kan forårsage kronisk lokal infektion, systemisk infektion eller muligvis granulomatøs reaktion [27, 27]. Granulomatøs reaktion er også beskrevet, uden at der er påvist en infektion som årsag hertil [10, 27]. Klinisk er det umuligt at skelne mellem årsagerne til en given forsinket hævelse/nodus efter en injektion med

fillers. For at stille den eksakte diagnose kræver det biopsi mhp. dyrkning og histologisk undersøgelse [6, 27, 28].

Behandling af noduli

Uømme noduli, som er dannet tidligt, kan masseres væk, idet de skyldes overbehandling eller migration af *filler*'en. Ved manglende effekt af massage kan HN opløse dem [9, 10, 22, 26]. Tidlig dannelse af ømme og røde noduli skyldes sandsynligvis infektion og bør straks behandles med antibiotika, og området bør ikke masseres, idet der ved massagen kan ske spredning af infektionen [22, 26]. Ved mistanke om absces bør den incideres og udtømmes, hvorefter der bør foretages dyrkning og mikroskopi af prøvematerialet [9, 10, 26]. Sen dannelse af noduli kan også skyldes en inflammatorisk reaktion. Behandling af noduli pga. inflammation omfatter HN, steroidinjektion, laserbehandling og kirurgisk excision [22, 26, 27].

FOREBYGGELSE AF KOMPLIKATIONER

Manglende erfaring vurderes at være den vigtigste og hyppigste årsag til komplikationer [21, 26, 27]. Behandleren skal være fortrolig med ansigtsanatomien og de produkter, vedkommende bruger. Infektioner kan forebygges ved at bruge antiseptiske midler, og der bør ikke bruges makeup på området [21, 26, 27].

De vaskulære komplikationer kan forebygges ved, at behandleren er fortrolig med ansigtsanatomien og ved, i hvilke områder risikoen for iskæmi er størst [21, 26, 27]. For at minimere iskæmi anbefales ligeledes langsom injektion og brug af stumpe nåle samt aspiration inden injektion [21, 26].

DISKUSSION

Behandling med ikkepermanente *fillers* baseret på HS er meget populært. I denne artikel har vi dokumenteret, at behandling med *fillers* ikke er ufarlig, og at der kan opstå alvorlige komplikationer. For at minimere alvorlige komplikationer er der behov for strengere krav til producenterne af *fillers* og krav til uddannelse af kosmetiske behandlere. De nuværende regler om, hvem der kan udføre behandlinger med *fillers*, bør revideres, idet der er visse lægelige specialer, der uden videre ekspertise og baggrund kan lade sig registrere til at foretage kosmetiske behandlinger, og her bør der ingen undtagelser være i relation til uddannelse og undervisning. Alle bør have lovpligtig dokumenteret supervision og undervisning i den pågældende behandlingstype. I relation til *filler*-behandlinger bør der endvidere være et specifikt lovkrav om uddannelse i forbindelse med håndtering af og forebyggelse af komplikationer, idet manglende viden om, hvordan der bør handles i disse situationer kan få alvorlige konsekvenser for patienterne.

SUMMARY

Jalal Alimoradi & Kim Novaa:

Complications in connection with injection of dermal fillers
Ugeskr Læger 2018;180:Vo418o268

Injections of dermal fillers are commonly performed procedures. The usage of dermal fillers is expanding worldwide, and many serious complications have been reported. This review focuses on the various types of complications and the relevant treatment of these complications. The most serious complication is vascular occlusion, which can lead to tissue necrosis and vision loss. A good understanding of the facial vascular anatomy can reduce the risk of vascular complications. Early identification of complications and prompt intervention can minimise the risk of long-term sequelae.

KORRESPONDANCE: Jalal Alimoradi. E-mail: jalalm112@gmail.com

ANTAGET: 5. november 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. marts 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Garg HG, Hales CA. Chemistry and biology of hyaluronan. Elsevier, 2004.
- Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F et al. Hyaluronidase in the correction of hyaluronic acid-based fillers: a review and a recommendation for use. *J Cosmet Dermatol* 2009;8:317-23.
- Brody HJ. Use of hyaluronidase in the treatment of granulomatous hyaluronic acid reactions or unwanted hyaluronic acid misplacement. *Dermatol Surg* 2005;31:893-7.
- Lemperle G, Gauthier-Hazan N. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part 2. Treatment options. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1864-73.
- Narins RS, Coleman WP 3rd, Glogau RG. Recommendations and treatment options for nodules and other filler complications. *Dermatol Surg* 2009;35:1667-71.
- Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg* 2007;33(suppl 2):S168-S175.
- Aljotas-Reig J, Garcia-Gimenez V. Delayed immune-mediated adverse effects related to hyaluronic acid and acrylic hydrogel dermal fillers: clinical findings, long term follow-up and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:150-61.
- Van Dyke S, Hays GP, Caglia AE et al. Severe acute local reactions to HS-derived dermal filler. *J Clin Aesthetic Dermatol* 2010;3:32-5.
- Rzany B, Becker-Wegerich P, Bachmann F et al. Hyaluronidase in the correction of HS-based fillers: a review and a recommendation for use. *J Cosmet Dermatol* 2009;3:17-23.
- Dayan SH, Arkins JP, Brindise R. Soft tissue fillers and biofilms. *Facial Plast Surg* 2011;27:23-9.
- Silva MT, Curi AL. Blindness and total ophthalmoplegia after aesthetic polymethylmethacrylate injection. *Arq Neuropsiquiatr* 2004;62:873-4.
- Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. Case reports and small case series: ocular and cerebral ischemia following facial injection of autologous fat. *Arch Ophthalmol* 2001;119:777-8.
- Hirsch RJ, Cohen JL, Carruthers JD. Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus and a proposed algorithm for management with hyaluronidase. *Dermatol Surg* 2007;33:357-60.
- Inoue K, Sato K, Matsumoto D et al. Arterial embolization and skin necrosis of the nasal ala following injection of dermal fillers. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:127e-128e.
- Dayan SH, Arkins JP, Mathison CC. Management of impending necrosis associated with soft tissue filler injections. *J Drugs Dermatol* 2011;10:1007-12.
- Kassir R, Kolluru A, Kassir M et al. Extensive necrosis after injection of hyaluronic acid filler: case report and review of the literature. *J Cosmet Dermatol* 2011;10:224-31.
- Kim SN, Byun DS, Park JH et al. Panophthalmoplegia and vision loss after cosmetic nasal dorsum injection. *J Clin Neurosci* 2014;21:678-80.
- Cohen JL, Biesman BS, Dayan SH et al. Treatment of hyaluronic acid filler-induced impending necrosis with hyaluronidase: consensus recommendations. *Aesthet Surg J* 2015;37:844-9.

19. Daines SM, Williams EF. Complications associated with injectable soft-tissue fillers: a 5-year retrospective review. *JAMA Facial Plast Surg* 2013;15:226-31.
20. Lazzeri D, Agostini T, Figus M et al. Blindness following cosmetic injections of the face. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:995-1012.
21. Delorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J* 2016;34:584-600.
22. Delorenzi C. Complication of injectable fillers, part 1. *Aesthet Surg J* 2016;33:561-75.
23. Dougherty AL, Rashid RM, Bangert CA. Angioedema-type Swelling and herpes simplex virus reactivation following Hyaluronic acid injection for lip augmentation. *J Am Dermatol* 2011;65:e21-e22
24. Park TH, Seo SW, Kim KJ et al. Clinical experience with hyaluronic acid-filler complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:892-6.
25. Beleznyay K, Carruthers JD, Humphrey S et al. Avoiding and treating blindness from fillers. *Dermatol Surg* 2015;41:1097-193.
26. Signorini M, Liew S, Sundaram H et al. Global aesthetic consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid fillers – evidence- and opinion-based review and consensus recommendation. *Plast Reconstruct Surg* 2016;137:961-72.
27. Satter G, Gout U. Illustrated guide to injectable fillers. Quintessence publishing Group Co, 2016.
28. Rohrich RJ, Monheit G, Mgiuem AT et al. Soft-tissue filler complications: the important role of biofilms. *Plast Reconstruct Surg* 2010;125:1250-6.