

Klinisk vejledning for håndtering af bivirkninger og komplikationer til filler- og botulinum toksin behandling.

DDS har nedsat et stående udvalg for æstetisk dermatologi med følgende medlemmer:

Lene Hedelund, Aarhus Universitetshospital (formand); Claus Zachariae, Gentofte Hospital; Erik Obitz, Speciallægepraksis Virum; Susanne Vissing, Speciallægepraksis Hørsholm; Katrine Karmisholt, Bispebjerg Hospital; Peter Bjerring, Ålborg Universitets Hospital.

Interessekonflikter: Claus Zachariae, tilknyttet klinik Nage i København som virksomhedsansvarlig læge; Lene Hedelund, tilknyttet klinik Nage i Aarhus som virksomhedsansvarlig læge; Erik Obitz er virksomhedsansvarlig læge DermoCosmetic og Nordisk kosmetisk træner for Galderma; Katrine Karmisholt er tilknyttet klinik N'Age i København; Peter Bjerring er virksomhedsansvarlig læge Plastikkirurgisk klinik Aarhus; Susanne Vissing er virksomhedsansvarlig læge Susanne Vissing Hørsholm.

Godkendt:....., revision:.....

I kommissoriet for det æstetiske udvalg under DDS er det anført, at der skal udarbejdes en klinisk retningslinje for håndtering af bivirkninger og komplikationer til botulinum toksin- og filler behandling. Der kan ikke udarbejdes egentlig guidelines, da der kun er begrænset evidensbaseret viden tilgængelig. Derfor har udvalget besluttet at udfærdige kliniske retningslinjer for håndtering af komplikationer til kosmetisk behandling med botulinum toksin og fillere.

Komplikationer og gener efter kosmetisk behandling med dermale fillere håndteres indledningsvist i privat regi af den kosmetiske behandler. I særlige tilfælde kan behandling i offentligt regi komme på tale. Herunder i situationer, hvor tilstanden kræver akut intervention eller højt specialiseret behandling.

Fillere

Definition

Vedr. Fillere skelnes der sædvanligvis mellem permanente, semi-permanente og non-permanente fillere.

Nedenfor er nævnt eksempler på fillere indenfor de forskellige kategorier.

Klassifikation	Handelsnavn	Varighed
Non-permanente fillere	Juvéderm [®] , Restylane [®]	3-12 måneder
Semi-permanente fillere	Radiesse [®] , Sculptra [®]	1 – 4 år
Permanente fillere	Aquamid [®] , Bio-Alcamid [®] , Dermalife [®] , Dermalive [®] , Silicone Oil	> 4 år

Inddeling af komplikationer

Sædvanligvis kan bivirkninger til fillerinjektioner inddeles i følgende grupper:

- Akutte.
- Korte (kortere end 2 uger)
- Længere (længere end 2 uger)

Generelt anses ikke permanente fillere som meget sikre med oftest milde og forbigående bivirkninger. Men ingen fillere er sikre og det er vigtigt at patienterne er informeret om alle de forskellige risici.

Akutte

De akutte komplikationer kan oftest relateres til injektionsteknikken og består af hæmatomer, rødme, ødemer, smerte og fejlplacering. Derudover er der i sjældne tilfælde rapporteret om allergiske reaktioner til det indsprøjtede materiale og anafylaktiske reaktioner.

Synstab

Fillerrelateret synstab er en meget sjælden tilstand, dog er mere end 100 tilfælde rapporteret på verdensplan og tilstanden medtages pga. alvorligheden.

Akut synstab bliver oftest symptomatisk momentant eller indenfor få timer. Der er ofte smerter ved øjet, hovedpine og evt. opkastning som følge af øget intraoculært tryk.

Forebyggelse:

Det vigtigste for at undgå embolisering af arteria ophthalmicus er en forståelse af anatomen i området. Man bør have særlig opmærksomhed på højrisikoområderne, som er glabella, næseregionen og nasolabialfuren. Det er vigtigt at være opmærksom på at ingen områder er risikofrie.

Man anbefaler brugen af stumpe kanyler i højrisiko områderne, og ofte med en tyk kaliber (25G eller mindre) for at undgå arterie perforation. Højere kaliber kan perforere arterier som spidse nåle.

Tilbagetrækning før injektion af filler er kontroversielt. Men hvis der kommer blod ved aspiration, bør behandlingen stoppes.

Man bør også være opmærksom på de enkelte filleres viskositet, da viskositet og kanyle størrelse har betydning for det tryk der skal lægges.

Man bør injicere små mængder, blødt og langsomt. Enhver "blanching" eller retikulære lividoide forandringer bør medføre ophør med injektion.

Det har været foreslået, at man kan reducere risikoen for intravaskulær injektion ved at afklemme karrene ved kanten af orbita med en finger.

Behandling:

Når en embolisering er sket, er der en begrænset tid for bevaring af synet, omkring 90 minutter. Målet med behandlingen er at genskabe perfusionen af retina, før der sker en permanent skade. Patienten skal henvises akut til øjenafdeling. Det anbefales, at den kosmetiske behandler følger med patienten til øjenafdelingen, så korrekt information om symptomforløbet, materiale, volumen og injektionssted kan overgives. Det kan desuden anbefales at behandleren medbringer hyaluronidase i tilfælde at øjenafdelingen ikke har det.

Man bør kunne henvise patienter til relevant øjenafdeling.

Man bør sikre sig korrekt diagnose ved simpel synstest af patienten. Evt. Ophthalmoskopi, der vil vise bleg fundus og smalle kar.

Indtil da, kan følgende iværksættes om end evidensen for indgrebene er begrænsede.

1. Indsprøjtning af hyaluronidase, hvis muligt direkte ind i arterien ellers i området, da det har vist sig, at hyaluronidase kan transporteres over karvæggen. Det er i litteraturen angivet doser op til 1500 IE.
2. Nedsættelse af det oculære tryk ved applikation af øjendråbe timolol 0.5% x 2 dagligt i det afficerede øje.
3. Øjeæble massage for at øge perfusionen og nedsætte det intraoculære tryk (tryk på øjeæblet med cirkulære bevægelser i 5-15 sekunder ad gangen afbrudte af korte pauser igennem i alt 5 min).
4. Genånding i plasticpose for at opnå hypercapni og dermed inducere arterie dilation.
5. Eventuel ordination af acetylsalicylsyre.

Kar okklusion

Selvom injektion ind i arteria ophthalmicus er den alvorligste, er embolisering/okkludering af andre arterier i ansigtet akutte tilstande, der skal håndteres omgående, da de kan medføre nekrose og efterfølgende cicatricielle ar i ansigtet, særlig ved overlæben, næsefløjen og i glabellaområdet op i panden. Patienter der har fået lavet rhinoplastik bør kun behandles med særlig omhu i området omkring næsen.

Arteriel okklusion skyldes enten direkte injektion i arterien eller kompression af karret pga. store mængder filler. De initiale symptomer er "blanching" og akut opståede smerter. Herefter udvikles oftest et livido-reticularis lignende billede. I og med nogle fillere indeholder lidocain, kan smerten komme senere. Efterfølgende kommer der over få døgn bulladannelse og tegn på nekrose. Hvis man oplever lokal nekrotisering er identifikation det vigtigste. Herefter behandling med hyaluronidase, oral acetylsalicylsyre og varme kompresser. Da hyaluronidase virker over meget kort tid, kan man tit injicere indtil man ser klinisk effekt.

Korte (kortere end 2 uger)

Ødemer der kan komme i løbet af dage, kan oftest relateres til den vand-bindende effekt af den hydrofile hyaluronsyre. Det er vigtigt at have kendskab til dette for at kunne undgå korrektioner, der er unødvendige. En anden tilstand, det såkaldte "malar" ødem er et kronisk ødem, som kan ses i forbindelse med filler injektioner i det infraorbitale område og som skyldes tryk på lymfekarrene i området. Dette ødem kan persistere fra dage til måneder og i visse tilfælde blive permanent. Man kan mindske risikoen ved at anvende fillere med mindre viskositet og i mindre mængder.

Fillere med høj viskositet kan såfremt de injiceres i dybden migrere ved manipulation.

Mange af de tidligere bivirkninger i form af rødme, hævelse og blødning kan behandles med afkøling i form af is, som dog er kontraindiceret ved mistanke om embolisering.

Rødme og hævelse bør være forsvundet indenfor få dage.

Hæmatomer og echymoaser opstår hyppigt og kan forværres af forskellige faktorer, som f.eks. alkohol indtagelse, lægemidler (acetylsalicylsyre, clopidogrel, ticagrelor, ticlopidine, NSAID-præparater) og E-

vitamin. Disse kan forebygges ved ophør med lægemidler og afstå fra alkoholindtagelse i dagene før behandling. Is og kompression efter behandling. Brugen af stumpe kanyler kan reducere risikoen for hæmatomer.

Derudover er reaktionerne som ses op til 2 uger efter injektionen ofte inflammation og infektion på injektionsstedet og mere systemiske symptomer med influenzalignende symptomer, kvalme og svimmelhed. Der kan særligt i det periorale område ses reaktivering af en herpes labialis.

Længere varende hævelser og fejlplacering af hyaluronsyre fillere kan behandles med hyaluronidase, som er et enzym der hurtigt kan modvirke de hyaluronsyre-relaterede bivirkninger ved at nedbryde hyaluronsyremolekylerne ved krydsbindingerne. Det synes ikke at have effekt på kroppens egen hyaluronsyre. Blid massage efter injektion synes at øge effekten af hyaluronidasen. Man skal være opmærksom på at patienter med bi- og hvepse-allergi kan reagere allergisk overfor hyaluronidase, da bi- og hvepse gift kan indeholde hyaluronidase. Derfor bør disse observeres i 30 minutter efter injektionen.

Det anbefales at alle kosmetiske behandlere har hyaluronidase tilgængeligt og er bekendte med brugen af dette. Hyaluronidase er et off-label produkt, og der skal ansøges om udleveringstilladelse til dette.

Knuder og noduli

Er en almindelig forekommende komplikation til filler-behandling. De hyppigste er non-inflammatoriske som følge af fejlplaceret filler eller dybere hæmatomer. Mere inflammatoriske noduli, der kommer senere kan skyldes flere ting. Hvis de kommer inden for få dage, kan de oftest skyldes infektioner og tit med *staphylococcus aureus* eller *streptococcus pyogenes*. Her vil dicloxacillin og hyaluronidase være anbefalelsesværdigt. Ved større abscedering bør man udtømme pus og evt. supplere med mere bredspektret antibiotika i form af moxifloxacin 400 mg x 1 dagl. i 7 til 14 dage.

Hypersensitivitetsreaktioner

Disse er yderst sjældne, men der har været observeret angioødem-lignende reaktioner. Disse reaktioner bør evt. udredes nærmere på dermatologisk afdeling. Det kan være nødvendigt med prednisolon.

Blålig misfarvning

Dette kaldes også Tyndall effekten og skyldes for overfladisk placeret filler. Den viser sig ved er blåligt skær, fordi det overfladisk injicerede filler materiale tilbagekaster lysets blåfarve, men absorberer andre farver.

Længere (længere end 2 uger)

Komplikationerne som optræder senere i form af fremmedlegeme granulomdannelse opfattes af nogle som en immunologisk reaktion eller en biofilmreaktion og rammer oftest alle områderne, der har været behandlet på én gang eller over en kortere tid.

Biofilm opfattes som en sovende bakterie infektion med lavvirulente stammer. Denne vil være tilstede så længe, der er fremmed materiale (filler) til stede. Bakterierne er oftest introduceret via kontamination fra huden. Det er derfor vigtigt med så ren injektionsteknik som overhovedet muligt og undgå makeup umiddelbart efter. Man har også set en sammenhæng til plukning af hår i glabellaområdet, hvorfor dette bør undgås i dagene omkring filler-behandling. Biofilm er særdeles vanskelige at fjerne, så snart de er etablerede og oftest må man afvente at filler materialet degraderes over tid eller hvis der er tale om permanente fillere at de fjernes. Man skal således være opmærksom på hyaluronsyre baserede fillere med lang holdbarhed.

Ved noduli og knuder, der kommer flere uger efter behandlingen og som oftest optræder i flere af de behandlede områder, er infektion med lavvirulente bakterier ofte årsagen. I disse tilfælde anbefales behandling med bredspektret antibiotika i form af moxifloxacin 400 mg x 1 dagl samt azithromycin 250 mg x 1 dagl i op til 2 uger. Dette bør kombineres med hyaluronidase og ved sværere tilfælde udtømning af pus. Dette materiale kan sendes til dyrkning og resistens, men ofte med negativt resultat til følge. Husk at anmode om langtidsdyrkning. Udtømning af pus bør gentages, så længe der er hævelse og rødme. Ofte går tilstanden i ro over måneder ved de ikke permanente fillere. I få tilfælde kan supplerende prednisolon være en hjælp, men man bør i de fleste tilfælde afstå fra det.

Såfremt der er tale om permanente fillere er biofilm infektioner ikke usædvanlige og kan komme mange år efter. Den udløsende årsag kan være et traume, infektioner eller anden påvirkning af området. Man skal afstå fra at behandle patienter, der i forvejen har permanente fillere, med fillere i samme område, da dette kan inducere en kronisk infektion. I lighed med biofilminfektionerne, som ses ved de hyaluronbaserede fillere, skal der initialt behandles med moxifloxacin 400 mg x 1 dagl samt azithromycin 250 mg x 1 dagl. Ofte i meget længere tid og ved fluktuation udtømning af pus, evt. ultralydsvejledt. Det kan være nødvendigt i svære tilfælde at konferere patienten med plastikkirurg mhp kirurgisk indgreb og fjernelse af så meget fillermateriale som muligt. Patienterne slipper sjældent uden om ardannelse og skæmmende indgreb.

I tilfælde af permanente fillere, som indeholder akrylater, kan der ses type-4 reaktioner. I disse tilfælde kan det være nødvendigt med prednisolon eller lokal injektion med kenalog.

Ved granulomdannelse, som også primært ses ved de permanente fillere, kan behandling med (1/3 5-fluorouracil 50 mg/ml, 1/3 lidokain 10 mg/ml, 1/3 kenalog 10 mg/ml) være med til at reducere granulomdannelsen. Dette bør dog gøres af specialist.

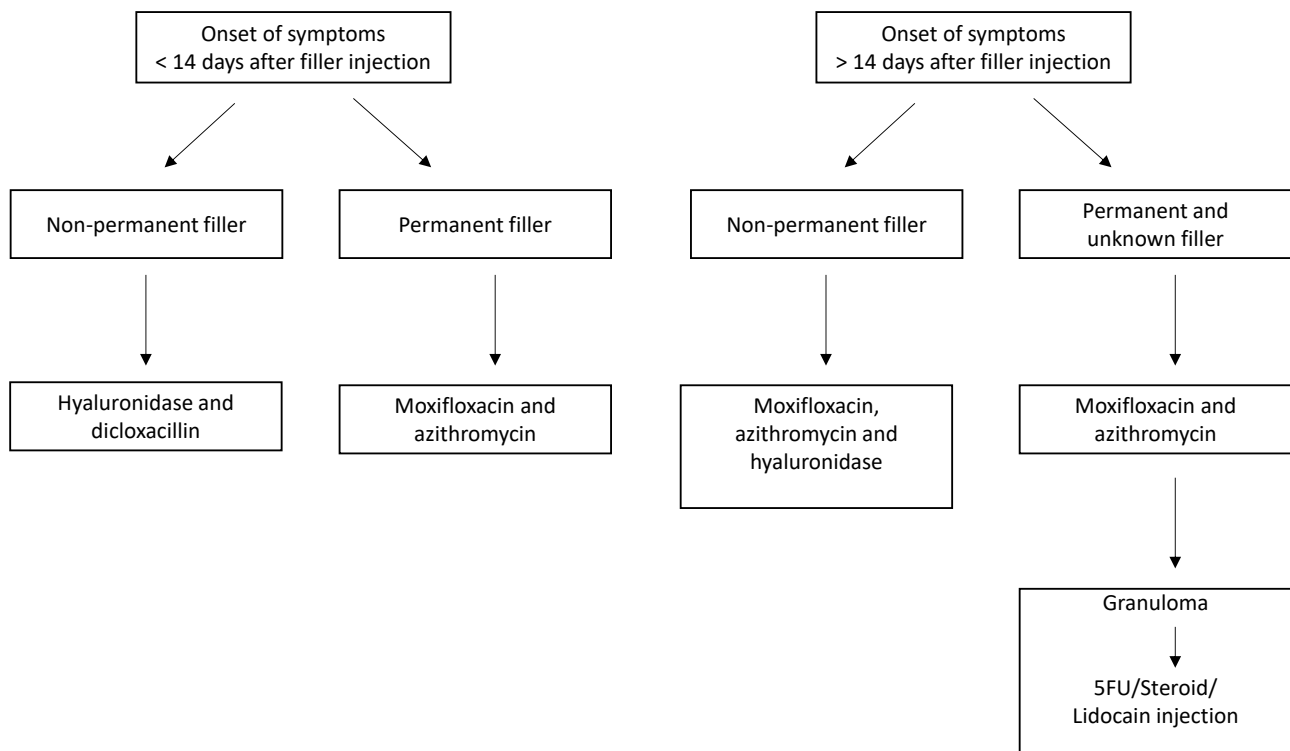
Hvis man ikke kan få klarhed over hvilken filler, der har været anvendt, hvilket ofte er tilfældet ved personer, der har været behandlet i udlandet, kan en biopsi være med til at afklare typen af filler og dermed behandlingsvalget.

De sværere tilfælde bør indberettes som bivirkninger til medicinsk udstyr via lægemiddelstyrelsens hjemmeside

Forebyggelse af komplikationer

Det er vigtigt, at man før brug af fillere optager journal, især med henblik på at identificere tidligere kosmetiske behandlinger og reaktioner. Derudover være opmærksom på hudlidelser i området i form af lokale infektioner, tendens til keloid dannelse, autoimmune sygdomme (som teoretisk kan øge risikoen for fillerreaktion), for nylig tandbehandlinger og brugen af antikoagulantia.

Nedenfor ses en skematisk behandlingsplan, afhængig af type af filler og debut af komplikationer, som ovenfor beskrevet.



Botulinum toxin

Helt overvejende er der meget få bivirkninger relateret til brugen af botulinum toxin i kosmetisk øjemed og disse er oftest forbigående og relateret til selve injektionerne, hvor der kan ses let rødme, hævelse og hæmatomer. Derudover ses bivirkninger primært som følge af forkert injektionsteknik med fejlplacering, som f.eks. ved behandling omkring munden, hvor der er risiko for let hængende mundvige og læber. Ovennævnte symptomer svinder dog altid spontant lidt efter lidt, som regel efter en måneds tid.

I en meta-analyse med gennemgang af 16 studier med 42.405 deltagere, fandtes der ikke flere bivirkninger i botulinum gruppen end i placebogruppen. Ved behandling af rynker i glabella, fandtes der i forhold til kontrolgruppen en øget forekomst af hovedpine, ptose og tunge øjenbryn. Ingen alvorlige bivirkninger var rapporteret.

Øjenlågs ptose ses langt overvejende hos kvinder og kan forebygges ved at sikre at man injicerer botulinum toxin minimum 1 cm over øjenbrynene.

Øjenlågs ptose kan behandles med 0.5% apraclonidine øjen dråber (Iopidine®) 1-2 gange dagligt til ophør af ptosen

Alvorlige allergiske reaktioner i form af anafylaktisk shock ses uhyre sjældent og kræver hurtig behandling, men disse er meget dårligt dokumenterede. Der er ikke rapporteret nogen kendte senfølger.

Litteratur

1. de Lacerda D. Prevention and management of iatrogenic blindness associated with aesthetical filler injections. *Dermatol Ther.* 2018 Nov;31(6):e12722.
2. Philipp-Dormston WG, Bergfeld D, Sommer BM, Sattler G, Cotofana S, Snozzi P, Wollina U, Hoffmann KPJ, Salavastru C, Fritz K. Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid-based fillers. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Jul;31(7):1088-1095.
3. Haneke E. Adverse effects of fillers. *Dermatol Ther.* 2019 Mar;32(2):e12676.
4. Belezny K, Carruthers JDA, Humphrey S, Carruthers A, Jones D. Update on Avoiding and Treating Blindness From Fillers: A Recent Review of the World Literature. *Aesthet Surg J.* 2019 May 16;39(6):662-674.
5. Chiang YZ, Pierone G, Al-Niaimi F. Dermal fillers: pathophysiology, prevention and treatment of complications. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017 Mar;31(3):405-413.
6. Jia Z, Lu H, Yang X, Jin X, Wu R, Zhao J, Chen L, Qi Z. Adverse Events of Botulinum Toxin Type A in Facial Rejuvenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg.* 2016;40(5):769-77.
7. Martyn King. Management of Ptosis. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016 Dec; 9(12): E1–E4.
8. DeLorenzi C. New High dose pulsed hyaluronidase protocol for hyaluronic acid filler vascular adverse events. *Aesthet Surg J.* 2017 Jul 1;37(7):814-825.