

Komplikationer efter behandling
med kosmetiska fillers:
Vilka är de och hur vanliga är de?



Författare:
Linn Eijerstam ST-läkare
Hudmottagning NU-sjukvården

Rapport 2018:13

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2018:13

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/247531>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUU-centrum Fyrbodal
Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg

Handledare:

Mogens Bove, Docent, NU-sjukvården
Johanna Karlsson, MD, PhD, Infektionskliniken NÄL

Sammanfattning

Denna litteraturstudie har som syfte att undersöka biverkningar efter kosmetisk behandling med s.k. fillers. Eftersom antal behandlingar tenderar att öka, kan man förvänta att även antalet biverkningar kommer att öka. Planen är att undersöka vilka biverkningar man ser och hur vanliga de är. Inom sjukhusdermatologin kan man förvänta ett ökande antal patienter med denna problematik. Detta kommer att ställa medicinska krav på specialistläkaren och kräva en strategisk hälsoekonomiskt beredskap från sjukvårdsorganisationen. Då den beprövade erfarenheten gällande handläggning av dessa fall av naturliga orsaker ännu är begränsad är det angeläget att lyfta fram den kunskap som trots allt finns på området.

Nyckelord

Adverse effects. Complications. Face. Hyaluronic acid. Injections. Dermal fillers.

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Syfte	2
Metod	2
Resultat	3
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats.....	7
Referenser	8

Introduktion

Fillers används i kosmetiska behandlingar för att fylla ut rynkor, addera volym och vid läppförstoringar. De innehåller ämnen som har en förmåga att binda vatten, till exempel hyaluronsyra som är ett geléliknande ämne som finns naturligt i kroppen. De kan bestå av olika ämnen och det är beräknat att det finns ca 160 olika produkter från fler än 50 olika företag. I huvudsak kan de uppdelas i permanenta och icke permanenta [1-3].

Icke-permanenta fillers består av ämnen som är biologiskt nedbrytbara. De mest använda produkterna i denna grupp är hyaluronsyra och kollagen. Annars finns även kollagenstimulerande fillers som hydroxyapatite och mjölksyra. Det finns en mängd olika hyaluronsyra produkter som kan skilja sig åt i koncentration och konsistens. Mer koncentrerade produkter och/eller produkter bestående av större partiklar absorberar mer vatten. Då icke-permanenta fillers absorberas av kroppen får man fylla på d.v.s. upprepa behandlingen. Effekten av icke permanenta fillers varar ca 6-18 månader beroende på produkt och lokalisering.

Kollagenstimulerande fillers bestående av till t.ex. hydroxyapatite har en längre effekt och kallas ofta för semipermanenta fillers. Hyaluronsyra är den vanligast använda filler både i USA och Europa. Den har fördelen av att ha en antidot i form av hyaluronidase som bryter ned hyaluronsyra vilket kan användas vid vissa komplikationer [1-3].

För att uppnå ett mer permanent resultat måste man antingen använda fettinjektioner (injektioner med naturliga fettceller) eller så kallade permanenta fillers. Permanenta fillers innehåller ämnen som normalt inte förekommer i kroppen, oftast olika typer av plaster som blandas i en fillergelé. Detta innebär ett permanent resultat och man behöver inte fylla på behandlingen [1, 2].

Det har skett en drastisk ökning i antal kosmetiska behandlingar med fillers de senaste åren. Konsumentverket har talat om en tillväxt på ca 20 procent om året[4]. Enligt statistik från amerikanska plastikkirurgers databas låg antalet behandlingar med kosmetiska fillers år 2017 på 2 691 265, en ökning på 312 % sedan år 2000 [5].

Komplikationer efter behandling med fillers kan klassificeras som milda, moderata eller svåra, varav milda kan vara förväntade (såsom lokal rodnad och svullnad). Komplikationerna kan också klassificeras som tidiga, sena eller fördröjda. Tidiga reaktioner ses inom 14 dagar, sena reaktioner från 14 dagar till 1 år efter behandlingen, och fördröjda reaktioner ses senare än 1 år efter behandlingen [6].

Fillers klassificeras som medicinsk-tekniska produkter. Det innebär att produkterna inte behöver vara godkända av Läkemedelsverket innan de får säljas. Medicinsk-tekniska produkter måste däremot vara CE-märkta samt ledsagas av en svensk bruksanvisning. Det finns dock inga formella krav i regelverket på vem

som får utföra behandlingen med fillers, ej heller vilken kompetens som krävs för att utföra olika behandlingar. Det är kommunen i vilken skönhetskliniken är belägen som kontrollerar verksamheten. Det finns inga konkreta siffror på hur många behandlare som finns eller på hur många behandlingar som görs i Sverige [3].

Socialstyrelsens riktlinjer kring behandling med fillers är oklara. Förslag har varit uppe i riksdagen men än så länge har intet beslut fattats [7]. I Sverige skyddas inte estetiska ingrepp av hälso-och sjukvårdslagen vilket gör att kunderna inte har rätt till offentligt finansierad vård om det skulle uppstå oönskade resultat/biverkningar (förutom akuta biverkningar). I stället gäller konsumentlagen. Det är problematiskt att behandling med fillers är dåligt reglerat samt att det saknas lagstiftning beträffande vem som skall ta hand om och bekosta komplikationerna. Det saknas också centralt register och nationell statistik över hur många behandlingar som utförs samt över komplikationer som uppstår.

I övrigt har Läkemedelsverket i mars 2018 gått ut och varnat för nätförsäljning av fillers utan medföljande bruksanvisning och med felaktig information om deras användning. Produkterna är inte avsedda för direktförsäljning till konsumenter och de är inte heller avsedda för att användas av konsumenter som egenbehandlingsprodukt, - vilket har påståtts på en nätförsäljningssajt [8].

Inom sjukhusdermatologin m.fl. specialiteter krävs beredskap för handläggning av ett snabbt ökande antal patienter med komplikationer efter skönhetsingrepp. Som en viktig del av detta behöver kunskapsläget beträffande karaktären och incidensen av dessa komplikationer belysas.

Syfte

Syftet med studien är att ta reda på vilka komplikationer som är beskrivna till följd av ingrepp med fillers, samt att få en uppfattning av incidensen av dessa.

Metod

Under februari 2018 gjordes en litteratursökning i Pub Med med en begränsning till engelska. Följande söksträng användes: *Cosmetic fillers AND complications AND adverse events*. Sökningen gav 34 träffar. Studier som fokuserade på behandling av komplikationer valdes bort liksom artiklar som fokuserade på ren injektionsteknik och hur man undviker komplikationer vid själva injektionen. Case reports valdes också bort. Fyra artiklar bedömdes relevanta och efter genomläsning av referenslistorna till dessa artiklar fanns ytterligare en artikel som ansågs relevant för syftet och inkluderades.

Resultat

Fitzgerald et al publicerade 2017 en artikel baserad på egna erfarenheter genom åren och med stöd i litteraturen på området. Biverkningar klassificerades i tre kategorier: 1) injektionsberoende (från själva injektionen), 2) knölar (lumps and bumps), 3) Ischemi och nekros. Injektionsberoende komplikationer som blåmärken, rodnad och svullnad är till en viss del förväntade biverkningar. Dock kan det bli en svullnad som kan bli stående i flera år om man lägger materialet för ytligt. Man kan också få en nervskada av själva injektionen som kan ge parestesi och dysestesi. Oftast är dessa nervskador reversibla. Knölar i huden är enligt artikeln en av de vanligaste biverkningarna. De kan delas in i icke-inflammatoriska, inflammatoriska eller infektionsorsakade. En nodulus är en icke-inflammatorisk knöl som kommer av att man har sprutat in för mycket av produkten. Ett granulom är en inflammatorisk knöl som beror på en reaktion mot ämnet (främmandekroppsreaktion). Detta är en systemisk reaktion och patienterna kan få en reaktion på samtliga behandlade områden samtidigt. Komplikationer i form av inflammation och infektion kan uppstå såväl tidigt som sent. Tidiga infektioner kan oftast kopplas till arter av stafylokokker, medan infektioner som uppstår efter två veckor eller senare oftare beror på atypiska bakterier som mycobakterier. Cellulit kan ses vid en akut infektion. Biofilm tros ha en roll och leder till kroniska infektioner där odlingarna ofta kan vara negativa. Med de permanenta produkterna kan man även se abscesser. Ischemi/vävnadsnekros och blindhet är mera ovanliga komplikationer. Antalet dokumenterade fall av blindhet uppgår till 98 fall på världsbasis mellan år 1906 och 2015. Hälften (49 av 98) hade fått injektion med autologt fett och hälften (49) injektion med fillermaterial (av sistnämnda hade halvdelen fått injektion med hyaluronsyra). De flesta fallen med blindhet har rapporterats de senaste 5 åren [6].

En 5-års retrospektiv studie från USA publicerad 2013 är baserad på patienter som hade fått utfört injektionsbehandlingar på ett privat plastikkirurgiskt center i New York. Totalt 2089 behandlingar med fillers gjordes under denna 5-årsperiod (januari 2007- december 2011). Två veckor efter behandling med hyaluronsyra utvärderades resultatet. Efter behandling med andra typer av fillers utvärderades resultatet efter 8-12 veckor. O gynnsamma reaktioner rapporterades vid återbesöket eller när som helst under 5-årsperioden. Totalt fjorton komplikationer identifierades. Man räknade inte in mild smärta, svullnad och blåmärke vid injektionsstället som komplikationer då detta är att anse som förväntade konsekvenser efter behandlingen. Den vanligaste komplikationen var bildning av noduli eller granulom. Noduli eller granulom sågs i sju av fallen, cellulit i fyra, och superficiell nekros i ett fall(1/ 2089 injektioner d v s <0.05%). Man såg ett fall av s.k. Tyndalleffekt (blåaktig nyans i huden p.g.a. att man injicerat för ytligt) samt ett fall med uppblossning av perioral dermatit. Man konkluderade att hyaluronsyra var den filler som var minst benägen att ge komplikationer [9].

Ozturk et al presenterade 2016 en litteraturstudie som undersökte publikationer om allvarliga komplikationer efter fillerbehandlingar fram till år 2012. De fann 41 artiklar (case reports) som presenterade 61 patienter med allvarliga komplikationer. Komplikationerna som inkluderades i studien klassificerades i tre grupper: 1) mjukdelsnekros eller överhängande fara för nekros 2) synpåverkan som blindhet, partiellt synbortfall eller övergående bortfall av synen samt 3) anafylaxi. Man inkluderade enbart fillers som var godkända av FDA (US Food and Drug Administration). Injektioner med fettceller, silikon och andra icke-godkända produkter exkluderades. Det injektionsställe som oftast associerades med komplikationer var näsan (32,8%; n = 20) efterföljt av glabellaområdet (26,2 %; n = 16) och nasolabial-vecket (26,2%; n = 16). Hyaluronsyra var den filler som mest frekvent gav nekros. Kollagen var den filler som oftast gav synkomplikationer. Man hittade 39 tillfällen av signifikant mjukvävnadsförlust. Av de 39 tillfällena läkte 11 (28,2%) utan eller med minimal ärrbildning. Synlig ärrbildning fanns hos 15 patienter (38,5%) efter att såren hade läkt. Efterförloppet var inte dokumenterat i 13 av fallen. Det rapporterades 12 tillfällen av synpåverkan. Glabellaområdet var det injektionsställe som oftast associerades med ögonkomplikationer (50 %; n = 6). En patient fick i tillägg till synbortfall en ischemisk stroke. Behandlingsförsök med diuretika, systemiskt kortison, aspirin samt trombocytaggregationshämmande prövades hos flera av patienterna. Bara 2 av de 12 patienterna (16,7%) fick full återhämtning av synen. 6 av de 12 patienterna förblev blinda. I 3 av fallen var efterförloppet inte dokumenterat. Enbart ett tillfälle av anafylaktisk chock rapporterades och det var efter 8 injektioner med PMMA (Polymethyl-methacrylate microspheres) som er en permanent filler som även innehåller kollagen. Det står inget om utfallet [10].

Rayess et al publicerade 2017 en cross-sectional Review artikel där man har studerat FDA:s databas för att evaluera komplikationer efter behandling med utvalda fillers från 1:a januari 2014 till 31:e december 2016. Databasen hämtar in obligatoriska rapporter från tillverkare samt frivilliga rapporter från hälsopersonal och konsumenter. Komplikationerna organiserades efter typ av filler, injektionslokalisering samt komplikationens svårighetsgrad. Intra-arteriell injektion utan sequelae samt de som resulterade i nekros eller blindhet ansågs som svåra komplikationer. Under tidsperioden rapporterades det in totalt 1748 biverkningar. De vanligaste biverkningarna som rapporterades var svullnad (43,2% n = 755), infektion (41,5% n = 725), noduli (29,1% n=509) och smärta (24,0% n=420). Vaskulära komplikationer med eller utan sequela (inkluderad nekros och blindhet), var signifikant associerad med en semipermanent filler som bestod av hydroxiapatit ($P < 0,001$). Totalt 8 injektioner resulterade i blindhet som var signifikant associerad med injektioner dorsalt på näsan ($P < 0,001$). Det var enligt databasen ett tillfälle av anafylaxi efter injektion med en filler som innehåller kollagen (efter andra injektionen). Patienten transporterades till sjukhus för behandling och klarade sig bra [11].

En översiktsartikel från Funt et al är baserat på publikationer samt författarnas egna erfarenheter vad gäller behandlingar med fillers. Olika fillers har olika egenskaper, risker och injektionstekniska krav. Biverkningar kan ses vid alla typer av fillers, dock kan de variera med tanke på tid för debut och vilka man ser vid de olika fillersprodukterna. Vid icke-permanenta fillers uppstod komplikationerna med ett medelvärde på $4,9 \pm 5,8$ (MV \pm SD) månader. Och vid permanenta fillers efter $18,3 \pm 19,0$ månader. En filler som innehåll kollagen visade det längste intervallet mellan injektionen och biverkningar $37,1 \pm 25,4$ månader. De vanligaste biverkningarna vid hyaluronsyra var svullnad, erythem och noduli. Det finns endast begränsad kunskap om frekvensen av biverkningar och potentiella riskfaktorer [1].

Diskussion

I denna litteraturstudie inkluderades fem publikationer. Samtliga artiklar är mindre än 6 år gamla. Artiklarna är i stort sett baserade på vad litteraturen på området visar samt författarnas egna erfarenheter. Artikeln från Rayess et al. baserades på en databas som innehåller inrapporterade biverkningar. Artikelförfattarna såg en del svagheter vid denna databasen och bedömer att det finns en underrapportering vad gäller biverkningar, speciellt vad gäller injektioner som enligt FDA är att anse som ”off-label”. Även Ozturk et al skriver i sin artikel att en hel del av injektionerna görs ”off-label” [10,11]. Man kan därmed anta att det finns ett stort mörkertal gällande incidens p.g.a. underrapportering.

Min egen erfarenhet som även påpekas av Fitzgerald et al, är att det tillgängliga materialet om ämnet ofta är baserat på mindre ”case series” och ”case reports”. Detta kan möjligen ge information om vilka fillers som har större risk än andra för att ge komplikationer, men i avsaknad av systematiskt insamlade epidemiologiska data blir det svårt att ange incidensen eller bedöma risken för olika komplikationer. De allvarliga komplikationerna är ofta försenade (> 1 år), vilket också innebär en risk för att de inte blir inrapporterade och ej heller kommer med som komplikation i kliniska studier som görs för tidigt [6].

Milda komplikationer som rodnad, svullnad och blåmärken är att förvänta. Mer moderata former för biverkningar som kvarstående noduli, granulom och svullnad kan vara svårbedömda med tanke på den bakomliggande orsaken är biofilm eller hypersensitivitetsreaktion. Troligen kan svullnad och rodnad ofta misstolkas som infektion [6,11]. Om man tidigt kan notera symptom som tyder på ischemi kan man sätta in åtgärder för att begränsa skadan (som hyaluroidase, nitroglycerin, värmebehandling) och därmed hindra utveckling till nekros. Blindhet är en komplikation där man oavsett vilka åtgärder man sätter in oftast inte har kunnat rädda synen [10]. Permanenta fillers verkar innebära större risk för fördröjda komplikationer (komplikationerna kommer först efter ett eller flera år), samt

utveckling av abscesser [10]. Dock verkar man nu vara mer försiktig med permanenta fillers, och enligt Ozturk et al är det bara en permanent filler som är godkänd av FDA [10]. Kollagenbaserade fillers verkade innebära större risk för allvarliga allergiska reaktioner, dock var detta en mycket sällsynt biverkning [9]. Även hyaluronidase kan ge allergiska reaktioner. Bi- och geting- gift kan innehålla hyaluronidase, således vill vissa personer med bi- och getingallergi reagera mot hyaluronidase [6].

Ozturk et al som gjort en omfattande litteraturstudie konkluderade att hyaluronsyra var den filler som oftast gav allvarliga komplikationer. Man sätter detta i samband med att det är den mest använda fillern på marknaden [10]. Daines et al ansåg att hyaluronsyra var den filler som med minst sannolikhet resulterade i komplikationer [9].

Enligt Fitzgerald et al har behandlingen med fillers ändrat sig över åren. I början sprutade man enstaka rynkor och hudveck i huden, medan man nu sprutar in en större mängd av produkten. Detta för att uppnå mer volym i ansiktet för ett yngre utseende. Man har också p.g.a. av detta utvecklat mer robusta fillers. Biverkningsprofilen skiljer sig åt från produkt till produkt [6]. Man kan anta att de som använder sig av fillers ofta får upprepade behandlingar i och med att de flesta fillers som används inte är permanenta. I min artikelsökning har jag inte hittat något som belyser vilka konsekvenser detta kan ha på sikt. Man kan anta att risken för att bilda antikroppar eller risken för biofilm skulle öka med upprepade injektioner. Risken för biverkningar kan antas öka vid kombination av olika typer av fillers.

Daines et al som gjorde den femåriga retrospektiva studien konkluderar att antalet av komplikationer efter behandling med fillers är låg [9]. Dock är detta baserat på behandlingar utförda av specialister inom plastikkirurgi, och kan därför inte jämföras med behandlingar utförda av icke-medicinsk utbildad personal, något artikelförfattarna också nämner. I övrigt kan det finnas egna intressen i att kliniken vill framstå så bra som möjligt, d.v.s. med så få komplikationer som möjligt, och har därmed inget större intresse i att dokumentera biverkningar och öka risken att patienterna söker sig till en annan behandlare/klinik. Man konkluderar också i artikeln att man inte kan utesluta att man inte fick dokumenterat alla komplikationerna då patienter kan ha sökt sig till annan vårdgivare med sina komplikationer, att de inte kom på sin kontroll eller att man inte har noterat biverkningen. Man ser det som en brist i själva studien att den var retrospektiv [9]. I alla fyra artiklar konkluderar man att allvarliga komplikationer är sällsynta men att ange någon exakt incidens av komplikationer är svårt samt att det finns en stor risk för underrapportering i de siffror som finns tillgängliga. Dessutom utförs injektionerna ofta av icke medicinskt utbildad personal som i mindre utsträckning dokumenterar biverkningar. Detta kan naturligtvis variera beroende på hur seriös kliniken är.

Konklusion/slutsats

Kosmetiska resultat som tidigare enbart kunde uppnås med hjälp av kirurgi kan nu uppnås till ett lägre pris och genom ett mindre ingrepp för patienten. Detta gör att flera har råd med behandlingarna. I takt med att antalet injektioner ökar kan man även förvänta en ökning i antalet komplikationer. Alla fillers kan ge komplikationer, båda på kort och lång sikt. I Sverige och USA är man nu troligen mera försiktiga med att använda permanenta fillers. Det finns inga data över hur många behandlingar som utförs och ej heller något centralt register eller statistik över komplikationerna. Fillers kan leda till allvarliga komplikationer som ischemi/vävnadsdöd och blindhet. Den som utför behandlingen måste noggrant informera patienten om risker med behandlingen samt det obefintliga skyddet man har vid dåligt resultat. Man måste ha kunskap om anatomi inkl. riskområden, samt känna igen symptom på allvarliga komplikationer och kunna sätta in lämpliga åtgärder för att begränsa skadan. Patienterna/kunderna faller ofta mellan stolarna och en viktig fråga är vem som skall ta hand om komplikationerna och vem som skall betala. Det är hög tid för ett regelverk på detta område.

Referenser

1. Funt D, Pavicic T. Dermal Fillers in Aesthetics: An Overview of Adverse Events and Treatment Approaches. Plastic Surgical Nursing Volume 35, number 1, January-March 2015. DOI: 10. 1097/PSN.0000000000000087
2. Greene JJ, Sidle DM. The Hyaluronic Acid Fillers Current understanding of the Tissue Device Interface. Facial Plast Surg Clin N Am 23 (2015) 423-432
3. Läkemedelsverket. Information om botulinumtoxin och "fillers" URL: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Allmanhet/Vad-ar-ett-lakemedel/Information-om-botulinumtoxin-och-fillers/> [åtkomst 2018-04-19]
4. Estetiska behandlingar och andra ingrepp med medicinska risker utanför hälso- och sjukvården och tandvården (Kommittédirektiv 2014:61) URL: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/kommitedirektiv/estetiska-behandlingar-och-andra-ingrepp-med_H2B161 [åtkomst 2018-04-13]
5. American society of plastic surgeons. Plastic surgery statistics report. Accessed june 2017.
6. Fitzgerald R, Bertucci V, Sykes JM, Duplechain JK. Adverse Reactions to injectable Fillers. Facial plast surg 2016;32:532-555
7. Socialstyrelsens yttrande över betänkandet Kroppsbehandlingar Åtgärder för ett stärkt konsumentskydd (SOU 2015 : 100)
8. Läkemedelsverket varnar för nätförsäljning av fillers till konsumenter URL: <https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER---2018/Lakemedelsverket-varnar-for-natforsaljning-av-fillers-till-konsumenter/> [åtkomst 2018-04-07]
9. Daines SM, Williams EF. Complications Associated With Injectable Soft-Tissue Fillers. A 5-Year Retrospective Review. JAMA Facial plast Surg. 2013;15(3):226-231
10. Ozturk CM, Li Y, Tung R, Parker L, Piliang MP, Zins JE. Complications Following Injection of Soft-Tissue Fillers. Aesthetic Surgery Journal 33(6) 862-877
11. Rayess HM, Svider PF, Hanba C, Patel VS, DeJoesepl L, Carron M, Zuliani GF. A Cross-sectional Analysis of Adverse Events and Litigations for injectable Fillers. JAMA Facial plast surg. Doi:10.1001/jamafacial. 2017.1888

Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal