

Konsensus dotyczący profilaktyki i leczenia zdarzeń niepożądanych po procedurach odmładzających z wykorzystaniem wypełniaczy z kwasem hialuronowym

■ W.G. Philipp-Dormston¹ ■ D. Bergfeld² ■ B.M. Sommer² ■ G. Sattler³ ■ S. Cotofana^{4,5} ■ P. Snozzi⁶
■ U. Wollina⁷ ■ K.P.J. Hoffmann⁸ ■ C. Salavastru⁹ ■ K. Fritz^{9,10}

¹Hautzentrum Köln (Cologne Dermatology), Köln, Germany; ²Sommerclinics, Frankfurt am Main, Germany; ³Rosenparkklinik, Darmstadt, Germany; ⁴Institute of Anatomy, Paracelsus Medical University Salzburg & Nuremberg, Salzburg, Austria; ⁵Department of Anatomy, Ross University School of Medicine, Roseau, Commonwealth of Dominica, West Indies; ⁶Smoothline, Zürich, Switzerland; ⁷Academic Teaching Hospital of Technical University of Dresden, Dresden, Germany; ⁸St. Josef-Hospital Bochum, Abteilung für Ästhetisch Operative Medizin und Kosmetische Dermatologie, Bochum, Germany; ⁹Department of Paediatric Dermatology, Colentina Clinica Hospital, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania; ¹⁰Dermatology and Lasercenters, Landau, Germany

STRESZCZENIE

Wypełniacze twarzy odgrywają istotną rolę w korekcji zmian na twarzy związanych z wiekiem. Umożliwiają wykonanie szybkiego zabiegu w warunkach ambulatoryjnych z minimalnym okresem rekonwalescencji i zapewniają uzyskanie przewidywalnych, naturalnie wyglądających, długotrwałych efektów leczenia. Działania niepożądane po iniekcjach kwasu hialuronowego mają łagodny lub umiarkowany i raczej przemijający charakter. Jednakże tak jak w przypadku wszystkich podawanych w iniekcji lub implantowanych biomateriałów istnieje możliwość wystąpienia ciężkich działań niepożądanych, a pacjenci muszą być w pełni poinformowani na temat potencjalnego ryzyka przed poddaniem się leczeniu. Panel ekspertów z Niemiec (D), Austrii (A) i Szwajcarii (CH) opracował zalecenia przedstawione jako rekomendacje grupy DACH dotyczące szczególnie zastosowania wypełniaczy z kwasem hialuronowym. Celem tej publikacji jest pomoc lekarzom klinicystom w rozpoznaniu potencjalnych czynników ryzyka i dostarczenie wytycznych odnośnie najlepszego postępowania w przypadku zdarzeń niepożądanych, o ile takie wystąpią. Opisane zostaną szczegółowo przeciwwskazania do zastosowania wypełniaczy z kwasem hialuronowym oraz metody zapobiegania wystąpieniu zdarzeniom niepożądanych. Uważa się, że produkty na bazie kwasu hialuronowego są zbliżone do idealnego środka do wzmacniania tkanek. Tym niemniej niezwykle ważne znaczenie ma szeroka wiedza medyczna, anatomiczna i dotycząca produktu, w celu zminimalizowania wystąpienia działań niepożądanych.

Wprowadzenie

Starzenie się twarzy jest dynamicznym procesem, który obejmuje kości twarzy, więzadła podtrzymujące twarzy, mięśnie wyrazowe twarzy oraz mięśnie żwacze, przedziały tkanki tłuszczowej oraz skórę. Początek oraz progresja tego procesu różni się u poszczególnych pacjentów, a każda z zajętych struktur zmienia się w różnym tempie i w różnym stopniu. Objawy kliniczne zasadniczo charakteryzują się utratą objętości twarzy, zwiększeniem unaczynienia, zmianami barwnikowymi oraz powstawaniem bruzd i zmarszczek. Spowodowane są one ścięciem naskórka, zanikiem skóry właściwej oraz zmianami o charakterze rogowacenia słonecznego mającymi związek z utratą kolagenu.¹ Według raportu chirurgów plastycznych (Plastic Surgery Report 2014), wydanego przez Amerykańskie Towarzystwo Chirurgów Plastycznych,² liczba minimalnie inwazyjnych procedur kosmetycznych zwiększyła się w ciągu ostatnich 14 lat o 154%, podczas gdy liczba chirurgicznych procedur kosmetycznych zmniejszyła się o 12%. W tym samym okresie, liczba samych aplikacji wypełniaczy tkanek miękkich zwiększyła się o 253%. Zwiększona popularność tych minimalnie inwazyjnych procedur wynika z faktu, że są szybkie, dostępne w warunkach ambulatoryjnych z minimalnym czasem rekonwalescencji i zapewniają uzyskanie przewidywalnych, naturalnych i długotrwałych wyników. Wypełniacze twarzy odgrywają kluczową rolę w korekcji zmian w obrębie twarzy związanych z wiekiem i dostępny jest cały wachlarz tymczasowych, półtrwałych i trwałych wypełniaczy skóry właściwej i tkanki podskórnej o właściwościach biodegradowalnych, odwracalnych i nieodwracalnych.^{3,4}

Preparaty zawierające kwas hialuronowy (ang. *hyaluronic acid*, HA) stały się najbardziej popularną kategorią produktów z grupy wypełniaczy. Okazało się, że po ich zastosowaniu efekt utrzymuje się przez dłuższy czas i konieczne jest zastosowanie mniejszej ilości produktu do uzyskania takiego samego efektu kosmetycznego jak po kolagenie w leczeniu fałdów nosowo-wargowych.⁵⁻⁹

Kwas hialuronowy (HA)

Kwas hialuronowy jest naturalnie występującym liniowym polisacharydem, będącym składnikiem wszystkich rodzajów tkanki łącznej. Jest to glikozaminoglikan, zbudowany z regularnie powtarzających się bezsiarkowych reszt dwusacharydowych kwasu glukuronowego i N-acetyloglukozaminy.¹⁰ Nie charakteryzuje się specyficznością dla

określonego gatunku ani tkanki i z tego względu posiada ograniczony potencjał wywoływania reakcji immunologicznych. HA działa jak substancja ułatwiająca poślizg i zmniejszająca tarcie oraz nawilżająca ze względu na swoje właściwości hydrofilne. Po wniknięciu wody do macierzy HA dochodzi do wytworzenia ciśnienia wynikającego z obrzęku (turgoru), który umożliwia kompleksowi zbudowanemu z HA na przeciwstawianie się siłom ściskającym. Udowodniono jego przydatność jako wypełniacza w leczeniu niektórych objawów starzenia, ponieważ zwiększa stopień nawilżenia skóry i przywraca jej pewną elastyczność i napięcie, powodując naturalny, zdrowy wygląd skóry twarzy.¹ Wraz z upływem czasu wypełniacze z HA ulegają degradacji w przebiegu naturalnych procesów biologicznych i są usuwane z organizmu.

Większość wypełniaczy z HA stosowanych w praktyce klinicznej jest wytwarzana z wykorzystaniem bakterii i stabilizowana metodą sieciowania. Okres półtrwania niemodyfikowanego HA wynosi jedynie od 24 do 48 godzin, co czyni go nieprzydatnym jako wypełniacza skóry, ale syntetyczne sieciowanie HA poprawia stabilność, elastyczność, lepkość i trwałość, która osiąga lub przekracza 1 rok.¹¹ W większości wiodących produktów na rynku substancją sieciującą jest eter diglicydylowy 1,4-butanodiolu (ang. *1,4-butanediol diglycidyl ether*, BDDE). Jego rekord stabilności, biodegradowalności i bezpieczeństwa wynoszący > 15 lat czyni go standardem w tej branży przemysłu.¹²

Pierwszy wypełniacz z HA został opracowany przez Balazsa w 1989 roku,¹³ a wypełniacze na bazie pochodnych HA dostępne są na rynku europejskim od 1996 roku.¹⁴ Aktualnie dostępnych jest kilka wypełniaczy z HA, a wiele innych znajduje się w fazie badań. Wypełniacze z HA mogą w istotnym stopniu różnić się od siebie pod względem proporcji, ze względu na różnice w stężeniu HA, stopniu usieciowania, parametrów wiskoelastycznych oraz rozmiarów cząsteczek. Tym samym, ważne jest dobranie produktu, który oferuje uzyskanie optymalnego wyniku w danym obszarze twarzy, który ma być poddany leczeniu.

Jednolita struktura HA u wszystkich gatunków organizmów żywych oznacza, że niepożądane reakcje immunologiczne są rzadkie. Tym niemniej pomimo zapewnień producentów, że wypełniacze są nietoksyczne i nieimmunogenne lub, że powikłania są bardzo rzadkie, to zdarzenia niepożądane (ang. *adverse effects*, AEs) jednak występują. Implantowany lub podawany w iniekcji materiał biologiczny w kontakcie z krwią może wywołać cały szereg różnych AEs, występujących wcześniej lub późno jako reakcje miejscowe, a nawet uogólnione.¹⁵ Tym samym pacjenci przed rozpoczęciem leczenia powinni być w pełni poinformowani, że w trakcie terapii mogą wystąpić niespodziewane AEs. Aktualnie brakuje wiarygodnych danych klinicznych dotyczących pozytywnych i negatywnych aspektów terapii. Amerykańskie Towarzystwo Chirurgii Dermatologicznej (ang. *American Society for Dermatologic Surgery*, ASDS) opracowało konsensus wytycznych, dotyczących zastosowania wypełniaczy podawanych w iniekcjach (*Guidelines of Care Task Force*, 2008). Wytyczne te nie ustalają standardów opieki, ale są przeznaczone jako dokument do dalszego uaktualniania, przedstawiający w jaki sposób lekarze zazwyczaj stosują u pacjentów produkty podawane w iniekcjach do augmentacji tkanek miękkich.¹⁶

Naszym celem było stworzenie zaktualizowanego konsensusu rekomendacji dotyczącego stosowania wypełniaczy z HA, aby pomóc lekarzom klinicytom w uświadomieniu sobie potencjalnego ryzyka oraz wskazać w jaki sposób najlepiej leczyć AEs, jeżeli się pojawią. Wytyczne DACH nie mają na celu zastąpienia szkolenia specjalistycznego ani wartościowego doświadczenia, ale zostały stworzone w celu dodatkowego wsparcia dla lekarzy medycyny estetycznej. Tym niemniej każdy pacjent musi być oceniony indywidualnie, z uwzględnieniem, że ich poszczególne wymagania mogą różnić się od zaproponowanych w standardowym algorytmie terapeutycznym.

Panel ds. konsensusu

Potrzebę stworzenia konsensusu wytycznych ustalono w 2014 roku. W 2015 roku w trakcie corocznego spotkania Niemieckiego Towarzystwa Terapii Estetycznej Toksyną Botulinową (niem. *Deutsche Gesellschaft für Ästhetische Botulinumtoxin-Therapie*), wiodący członkowie towarzystwa zdefiniowali kryteria, jakie powinny być uwzględnione w wytycznych i powołano panel ekspertów, w celu opracowania algorytmu leczniczego. Po zdefiniowaniu Standardowych Procedur Operacyjnych (ang. *Standard Operating Procedures*, SOP) nastąpił 1-letni okres interaktywnej wymiany danych naukowych oraz głosowania w ramach drugiego podejścia, co doprowadziło w efekcie do opracowania niniejszej publikacji. Panel ekspertów składający się z członków pochodzących z Niemiec (D), Austrii (A) i Szwajcarii (CH) opracował konsensus zaleceń „DACH”, w sposób szczególnie dotyczący zastosowania wypełniaczy z HA.

Działania niepożądane

■ Ogólne działania niepożądane wypełniaczy

AEs w przebiegu leczenia wypełniaczami mogą być w dużej mierze spowodowane przez następujące czynniki:

1. Materiał podawany w iniekcji.
2. Technika iniekcji.
3. Osobnicza wrażliwość immunologiczna pacjenta.

Działania niepożądane spowodowane jakimkolwiek typem interwencji chirurgicznej / terapii zastępczej można podzielić na natychmiastowe do krótkich (< 2 tygodni od leczenia) lub na opóźnione (> 2 tygodni po leczeniu). Najwięcej AEs o charakterze natychmiastowym do krótkich wydaje się wiązać z techniką iniekcji oraz metodą

podawania wypełniacza i należą do nich zazwyczaj krwiaki, zaczerwienienie i/lub obrzęk oraz ból i/lub stwardnienie. Rzadko mogą wystąpić również reakcje alergiczne lub anafilaktyczne spowodowane nadwrażliwością pacjenta na jeden z materiałów podawanych w iniekcji, stan zapalny lub zakażenie w miejscu iniekcji oraz działania ogólnoustrojowe (np. objawy grypopodobne, nudności i zawroty głowy).

Uważa się, że opóźnione i często przewlekłe reakcje z tworzeniem się ziarninaków typu około ciała obcego są związane z odczynami immunologicznymi o charakterze późnym (np. reakcje nadwrażliwości typu IV) lub z powstawaniem biofilmu.¹⁷⁻²³ Biofilm stanowi formę uśpionej infekcji bakteryjnej, do której prawdopodobnie dochodzi w trakcie iniekcji lub w wyniku zakażenia miejscowego lub ogólnoustrojowego (np. zakażenia stomatologiczne), który tworzy ustrukturyzowaną jednostkę mikroorganizmów otoczonych przez barierę ochronną złożoną z wytworzonej samodzielnie macierzy polimerowej.^{24,25} Kolonie te przystosowują się i utrzymują swoją integralność w wyniku unikania interakcji z układem immunologicznym organizmu gospodarza ze względu na wolniejszy metabolizm i tempo wzrostu, jak również oporność na antybiotyki oraz zabezpieczenie przed fagocytozą poprzez barierę ekstrapolimerową. Gdy dojdzie do wytworzenia biofilmu, wówczas jego całkowita eradykacja jest bardzo trudna.²⁴ Mimo że rzadko zgłaszano, aby biofilmy wytwarzały się po zastosowaniu wypełniaczy niepermanentnych, to przedłużona trwałość wypełniaczy z HA do 36 miesięcy²⁶ sugeruje, że mogą one również stwarzać ryzyko powstania biofilmu, podobnie jak w przypadku wypełniaczy permanentnych.^{25,27}

Bjarnholt²⁸ i Christensen²⁹ wykazali, że bakterie mogą zostać wykryte za pomocą techniki hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* prawie w każdej zmianie tkankowej typu późnego, która powstała z wypełniacza, pomimo ujemnych wyników standardowych posiewów. W innym dużym badaniu pojedyncza dawka antybiotyków w trakcie zabiegu implantacji wypełniacza PMMA zmniejszyła częstotliwość występowania późnych reakcji zapalnych z 7% do 2% ($P = 0,03$).²⁹ Poza tym, Alhede i wsp.²³ wykazali, że w modelu mysim iniekcja zanieczyszczonego HA (tak małą liczbą bakterii jak 10-30) wystarczyła do wytworzenia biofilmu (mikrokolonie na skórze zawierają do 100 000 bakterii). Pojedyncza dawka antybiotyku w trakcie iniekcji zapobiegała powstawaniu biofilmu, podczas gdy pojedyncza dawka antybiotyku po 10 dniach od iniekcji nie wywierała żadnego wpływu.

■ Zgoda pacjenta

Wypełniacze zawierające kwas hialuronowy są bardzo bezpieczne, a większość AEs ma charakter łagodny i przejściowy.³⁰ Tym niemniej nawet jeżeli u pacjenta we wcześniejszym okresie stosowano w leczeniu wypełniacze twarzy bez powikłań, ważne jest, aby udzielić informacji, że istnieje niewielkie, ale możliwe ryzyko reakcji immunologicznych lub powikłań naczyniowych po leczeniu za pomocą HA. Wszyscy pacjenci powinni podpisać formularz świadomej zgody na zabieg przed leczeniem i zostać poinformowani o wszystkich możliwych specyficznych powikłaniach po zastosowaniu HA.

■ Znaczenie doboru produktu

Wypełniacze tkanek miękkich podawane w iniekcjach uważa się raczej za produkty medyczne niż leki. Ważne jest, aby wybierać produkty renomowanej firmy, która również powinna produkować leki odpowiadające najwyższym standardom testując swoje produkty przed wprowadzeniem na rynek w badaniach klinicznych spełniających rygorystyczne normy metodologiczne. Dostępny jest szeroki wachlarz wypełniaczy o różnych właściwościach, odpowiednich w różnych wskazaniach, dlatego ich wybór powinien być oparty na szczegółowym zapoznaniu się z różnymi produktami oraz ich właściwościami reologicznymi.

■ Zapobieganie zdarzeniom niepożądanym

Przed leczeniem konieczne jest zebranie szczegółowego wywiadu od pacjenta, aby ustalić czy w przeszłości doszło do jakiegokolwiek incydentu nadwrażliwości na HA lub na jakikolwiek inny składnik terapii (np. środek do znieczulenia miejscowego lub związek sieciujący), zapalenia skóry lub zakażenia w miejscu iniekcji (np. trądzik pospolity), czy występowała skłonność do powstawania przerostowych blizn, chorób autoimmunologicznych (np. cukrzyca, stwardnienie rozsiane, toczeń rumieniowaty układowy), objawów zakażenia paciorkowcami (np. powtarzane epizody anginy, ostre reumatyczne zapalenie stawów), czy wykonywano procedury dentystyczne, które mogły potencjalnie doprowadzić do rozprzestrzeniania się patogenów oraz czy pacjent zażywa równocześnie leki przeciwkrzepliwne.

Ważne jest zapobieganie AEs i zalecamy przestrzeganie następujących zasad przed zabiegiem:

1. Szczegółowa wiedza na temat ważnych struktur anatomicznych i przebiegu naczyń krwionośnych.
2. Szczegółowa wiedza dotycząca specyficznych, docelowych miejsc iniekcji.
3. Szczegółowa wiedza na temat materiału podawanego w iniekcjach i jego właściwości.
4. Zapewnienie formalnego sterylnego, chirurgicznego przygotowania, aby zapobiec wprowadzeniu bakterii i potencjalnemu tworzeniu się biofilmu.
5. Powolne wykonywanie iniekcji i szybkie reagowanie na ból pacjenta lub wystąpienie jakichkolwiek niespodziewanych reakcji.
6. Wykonanie, o ile jest to możliwe, aspiracji, ale należy zaznaczyć, że mimo iż aspiracja ma duże znaczenie, to nie gwarantuje w 100% uniknięcia iniekcji donaczyniowej. W obszarach wysokiego ryzyka można zastosować również tępo zakończoną kaniulę, która obniża ryzyko iniekcji donaczyniowej, ale nie zmniejsza zewnętrznego ciśnienia wywieranego na naczynie.

Poza tym, w ostatniej publikacji wykazano, że mannitol, który od dawna ma potwierdzony dobry profil

bezpieczeństwa zarówno w przemyśle żywieniowym jak i farmaceutycznym, może pomóc w uniknięciu pewnych potencjalnych AEs związanych ze stosowaniem wypełniaczy z HA. Potencjał zmiatania wolnych rodników przez mannitol pomaga zmniejszyć stan zapalny oraz obrzęk związany z procedurą iniekcji HA oraz zapobiega degradacji podanego w iniekcji HA przez wolne rodniki.³¹

■ Potencjalne zdarzenia niepożądane

Zlokalizowane odczyny w miejscu iniekcji

Większość AEs związanych ze stosowaniem HA obejmuje zlokalizowane odczyny w miejscu iniekcji spowodowane ostrą reakcją zapalną na uszkodzenie tkanek oraz wprowadzenie obcego materiału. Mimo że występują często, mają zasadniczo łagodny i przemijający charakter.³⁰ Należą do nich podskórne wylewy krwi w miejscu iniekcji, zaczerwienienie, łagodny ból i obrzęk.⁶ Obrzęk może być spowodowany działaniem zatrzymującym wodę hydrofilnego HA i ważne jest, aby nie wykonywać zabiegów korygujących ani nie powtarzać iniekcji zbyt wcześnie, ponieważ obecny może być obrzęk tkanek lub krwiak, mogące prowadzić do efektu nadmiernej korekcji, jeżeli ponowne iniekcje wykona się zbyt szybko. Poza tym, w procedurze zwiększania objętości za pomocą HA o bardzo wysokiej lepkości podawanego w iniekcji w głębokie warstwy tkanek, może dojść do migracji ze względu na wyciśnięcie materiału z wyższych powierzchniowych warstw.

Leczenie

Te początkowe miejscowe powikłania najlepiej leczy się za pomocą ucisku i zimnych okładów (wyjątek stanowi powikłanie w postaci zamknięcia naczynia lub kompresji, kiedy ucisk i zimne okłady są przeciwwskazane). Zaczerwienienie i obrzęk powinny ustąpić w ciągu 1-2 dni po iniekcji, ale u niektórych pacjentów mogą utrzymywać się ≥ 3 dni. W przypadku obrzęku można zastosować leki homeopatyczne lub leki zawierające bromelainę, podczas gdy obrzęk pojawiający się po upływie 1-3 tygodni od iniekcji bez objawów stanu zapalnego ani przebarwienia skóry spowodowanego przez HA można leczyć stosując hialuronidazę lub sterydy, jeżeli okaże się to konieczne (patrz Tabela I).

Hialuronidaza jest enzymem, który umożliwia szybkie, w ciągu kilku godzin, przeciwdziałanie efektom leczenia za pomocą HA poprzez doprowadzenie do rozpadu cząsteczek HA w punktach sieciowania. Tym niemniej, co ważne, nie wydaje się, aby wywierała ona jakikolwiek wpływ na naturalny HA obecny w organizmie.^{30,32} Delikatny masaż zwiększa działanie enzymu poprzez wydajne rozprowadzenie w tkankach. Produkty zawierające hialuronidazę są pochodzenia owczego, bydłowego lub ludzkiego i tworzone są na drodze technik rekombinacji. Ponieważ istnieje ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej w ciągu 30 min. od podania wszyscy pacjenci po zabiegu powinni pozostawać pod obserwacją.

Należy zachowywać szczególną ostrożność przed wykonaniem iniekcji u pacjentów ze znaną nadwrażliwością na jad owadów błonkoskrzydłych, ponieważ u tych pacjentów z większą częstotliwością dochodzi do alergicznych odczynów na hialuronidazę. Wiadomo, że jad pszczoł (*Apis mellifera*) jest w 30% sekwencji zgodny z ludzką hialuronidazą, co może sugerować potencjalną możliwość reakcji krzyżowych między hialuronidazą stosowaną w warunkach klinicznych a hialuronidazą znajdującą się w jadzie pszczoł. Oznacza to, że pacjenci z alergią na jad pszczoł mogą być bardziej narażeni na ryzyko reakcji alergicznych na hialuronidazę stosowaną w zabiegach iniekcji wypełniaczy twarzy.³³ Tym niemniej znaczenie kliniczne hialuronidazy pod kątem reakcji alergicznych na jady nie zostało dokładnie określone, ponieważ na chwilę obecną dostępnych jest zbyt mało danych. Ryzyko wystąpienia reakcji na hialuronidazę u pacjentów obciążonym wywiadem w kierunku alergii na błonkoskrzydłe jest niewielkie, ale w przypadku wątpliwości lub planując leczenie późnych działań niepożądanych, można wykonać testy skórne z hialuronidazą.³⁴ Poza tym stosowanie ludzkiej rekombinowanej hialuronidazy może zmniejszyć ryzyko reakcji nadwrażliwości. Wszystkim lekarzom zaleca się, aby zapewnili dostępność hialuronidazy w przypadku stanów nagłych oraz aby zapoznali się ze szczegółami dotyczącymi stosowania tego produktu, znajdującymi się na dołączonej ulotce.³⁵

Obliteracja naczynia

Najcięższym szybkim działaniem niepożądanym związanym z leczeniem za pomocą wypełniaczy z HA jest obliteracja naczynia. Przyczyną jest donaczyniowa iniekcja lub kompresja naczynia krwionośnego, zakrzepica lub embolizacja po przypadkowym przerwaniu dopływu krwi i w konsekwencji powstanie owrzodzeń w miejscu iniekcji,³⁶⁻³⁸ w szczególności w przypadku iniekcji w obszar wysokiego ryzyka jakim jest gładzina.³⁹ Jest to rzadkie działanie niepożądane i zasadniczo wiąże się z typowymi wskazaniemami leczniczymi, ale potencjalnie może wystąpić w każdej okolicy twarzy, w której wykonywano zabieg. Częściej opisywane jest u pacjentów pochodzenia azjatyckiego, u których częstą procedurą jest augmentacja nosa. Opisywano również przypadki martwicy po wykonaniu iniekcji z HA w fałdy nosowo-wargowe.⁴⁰ Skrzydełka nosa uznaje się za strefę zagrożenia, a u pacjentów, u których w przeszłości wykonywano zabiegi rynoplastyki iniekcje powinno się wykonywać z największą ostrożnością lub ich unikać. Mimo że przypadkowe iniekcje dotętnicze wypełniaczy zdarzają się rzadko, to zawsze należy uwzględnić to ryzyko. Ślepotą wtórna do iniekcji wypełniacza w okolicę gładziny jest rzadkim, ale tragicznym powikłaniem. Może do niej dojść, jeżeli po iniekcji dotętniczej dojdzie do wstecznego przepływu proksymalnie w stosunku do miejsca rozgałęzienia tętnicy środkowej siatkówki, a wypełniacz następnie przedostanie się wraz z krwią prowadząc ostatecznie do zamknięcia naczynia.^{32,41} Dlatego nieodwracalna utrata wzroku powinna być dodana do listy potencjalnych powikłań mających związek z iniekcją kosmetycznych wypełniaczy twarzy, niezależnie od tego w jaką okolicę wykonywana jest

iniekcja.^{42,43}

Leczenie. Zalecamy unikanie krytycznych okolic anatomicznych, aspirację, technikę powolnej iniekcji, unikanie nadmiernych ilości HA oraz zwracanie szczególnej uwagi na wszelkie dolegliwości bólowe i przebarwienia (tzn. rozjaśnienie skóry lub sinica siateczkowata). W okolicach szczególnie wysokiego ryzyka można użyć tępo zakończony kaniuli o rozmiarze co najmniej 25G.

Większość autorów stosuje wysokie dawki hialuronidazy w uszkodzonych tkankach, powtarzając iniekcje, aż do uzyskania widocznej poprawy / normalizacji powrotu włósniczkowego, w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym.^{32,44} Carruthers i wsp.⁴⁵ przedstawili technikę leczenia okluzji naczyń, która nieleczona może potencjalnie doprowadzić do ślepoty lub udaru. Technika ta polega na poza- lub okołogałkowej iniekcji hialuronidazy. Przypadkowe nakłucie naczyń w obrębie twarzy może doprowadzić do okluzji zatoru naczyń siatkówki, a siatkówka jest w stanie wytrzymać maksymalnie 90 minut hipoksji, dlatego w przypadku braku okulisty, technikę tę można zastosować w sytuacjach nagłych, aby doprowadzić do odwrócenia tych bardzo ciężkich powikłań.

Martwica skóry jest rzadkim, ale potencjalnie bardzo ciężkim i oszpecającym powikłaniem po iniekcji wypełniacza HA i nie ma standardowej opcji terapii w przypadku martwicy skóry związanej z HA.⁴⁶ Można jej zapobiec poprzez zachowywanie zasad skrupulatnej techniki, ale jeżeli dojdzie do zmian martwiczych wówczas do głównych elementów terapii należą szybkie rozpoznanie, natychmiastowe leczenie za pomocą hialuronidazy, doustne podanie kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) oraz stosowanie ciepłych okładów.³² W piśmiennictwie dostępne są doniesienia sugerujące, że przydatna może być maść z nitrogliceryną we wczesnym leczeniu pacjentów z objawami powikłań niedokrwiennych po leczeniu za pomocą wypełniaczy skórnych i połowa uczestników biorących udział w tym panelu stosuje nitroglicerynę w taki sposób. Tym niemniej Hwang i wsp.⁴⁷ wykazali, że w modelu zwierzęcym nie zaobserwowano jakiegokolwiek istotnej poprawy perfuzji po aplikacji maści z nitrogliceryną w obrębie stref niedokrwienia skóry spowodowanych leczeniem za pomocą wypełniaczy i stwierdzili, że może ona nasilać niedokrwienie oraz wywoływać inne działania niepożądane. Równocześnie Kang i wsp.⁴⁸ opisali pacjenta, u którego doszło do martwicy tkanek w okolicy gładziny po wykonaniu iniekcji wypełniacza, którą skutecznie wyleczono stosując osocze bogatopłytkowe. Do innych wtórnych opcji leczenia zmian martwiczych należą dotętnicze podanie hialuronidazy, które stosuje się w przypadku chorób okluzyjnych obwodowych naczyń tętniczych bez poważnych powikłań.³² W opisie przypadku zatorowości tętnicy ocznej przez podany w iniekcji wypełniacz z HA wykazano, że dotętniczy wlew hialuronidazy umożliwił rekanalizację tętnicy ocznej oraz tętnic twarzy w szybszym tempie niż leczenie zachowawcze bez leczenia chirurgicznego.⁴⁶ Korzystne może być również podanie dodatkowych leków rozszerzających naczynia takich jak prostaglandyna E1.³² W ciężkich, przetrwałych przypadkach, należy podać tlen hiperbaryczny, aby wspomóc przeżycie uszkodzonej tkanki poprzez dostarczenie tlenu do głębokich warstw skóry.^{49,50}

Krwiaki i wybroczyny

Powikłania te spowodowane są wynaczynieniem krwi po wprowadzeniu igły w skórę i niewłaściwym zapobieganiem krwawieniu. Wiele czynników może ułatwiać tworzenie się krwiaków i wybroczyn, a należą do nich spożywanie alkoholu, zażywanie leków przeciwplatek (np. kwasu acetylosalicylowego, kłopidogrelu lub tikagreloru), tiklopidyny, witaminy E oraz wcześniejsze stosowanie w leczeniu niesterydowych leków przeciwzapalnych.³

Leczenie. Leczenie polega na przerwaniu zażywania tych leków (o ile to możliwe na podstawie wskazań ustalonych dla danych leków) lub powstrzymaniu się od spożywania alkoholu na kilka dni przed zabiegiem. Ważne znaczenie ma zastosowanie wyraźnego ucisku bezpośrednio po zabiegu. Korzystne może się również okazać stosowanie zimnych okładów. Dolegliwości łagodzą również kremy zawierające witaminę K, heparynę i arnikę. Tym niemniej zmiany te ustępują zazwyczaj samoistnie ciągu od 2 do 7 dni.³

Zjawisko Tyndalla

Jeżeli iniekcje z HA będą wykonane zbyt blisko powierzchni skóry, może to spowodować pojawienie się niebieskawy, przeświecających linii widocznych przez skórę, które przypominają podskórne wynaczynienie krwi (efekt Tyndalla). Dochodzi do niego w efekcie rozpraszania światła krótszych fal ze spektrum niebieskiego przez cząsteczki wypełniacza HA.³⁵

Leczenie. Zalecamy wykonanie iniekcji hialuronidazy w dokładnie ten sam obszar, w który podano HA. Powierzchniowo leżące skupiska HA można również wycisnąć po delikatnym nacięciu.

Grudki i guzki

Grudki i guzki są częstym powikłaniem po zastosowaniu wypełniacza, którym towarzyszy istotne zwiększenie wskaźników chorobowości. Zasadniczo dzieli się je na niezapalne i zapalne. Guzki niezapalne obserwuje się zazwyczaj bezpośrednio po implantacji i najczęściej powstają jako następstwo nieprawidłowego podania wypełniacza lub spowodowane są znajdującym się w głębszych warstwach krwiakiem. Guzki zapalne mogą pojawić się w dowolnym miejscu w okresie od dni do miesiąca po leczeniu oraz mogą być wywołane różnymi czynnikami etiologicznymi, do których należą zakażenie, reakcje nadwrażliwości lub jałowe ropnie.

Leczenie. Grudki lub guzki powstające po upływie kilku dni od iniekcji mogą być spowodowane zakażeniem, a w leczeniu należy wdrożyć antybiotykoterapię oraz nacięcie i drenaż, jeżeli będzie to konieczne. Obrzęk utrzymujący się 1-3 tygodni od iniekcji może być spowodowany przez materiał wypełniacza i najlepszą formą leczenia jest zastosowanie hialuronidazy w celu rozproszenia materiału. Nowy obrzęk pojawiający się po upływie 1 do 3 tygodni lub później po iniekcji może być spowodowany migracją wypełniacza lub reakcją na HA i powinien być leczony za pomocą hialuronidazy, a następnie, o ile jest to konieczne, sterydami. Pojedynczy guzek pojawiający się po upływie kilku dni lub tygodni po zabiegu może być spowodowany przewlekłym zapaleniem lub obecnością biofilmu. Terapia powinna obejmować antybiotykoterapię, a następnie, jeżeli nie uzyska się reakcji na leczenie, zastosowanie hialuronidazy i ostatecznie sterydów, jeżeli będzie to konieczne. Pojawienie się wielu guzków w ciągu kilku dni lub tygodni po zabiegu może być spowodowane obecnością biofilmu lub możliwą przewlekłą reakcją immunologiczną i powinno być leczone za pomocą antybiotyków, a następnie, jeżeli będzie to konieczne, za pomocą hialuronidazy, a w następnej kolejności sterydami, jeżeli nie uzyska się odpowiedzi na leczenie lub jeżeli w badaniu histopatologicznym stwierdzone będą ziarniniaki. Na podstawie naszego łącznego doświadczenia w terapii ponad 500 udokumentowanych przypadków opóźnionych reakcji zapalnych po leczeniu za pomocą różnych wypełniaczy z HA, autorzy niniejszej publikacji stwierdzili, że zastosowanie antybiotyków o szerokim spektrum działania w połączeniu z iniekcjami hialuronidazy w utrzymujące się przewlekle obszary stwardnienia wydaje się być skutecznym schematem leczenia w większości przypadków. Sugeruje to, że biofilmy odgrywają istotną rolę w pojawianiu się tych AEs o charakterze reakcji zapalnych.

Co ciekawe, dzięki akceptowanemu wysokiemu stopniu bezpieczeństwa i poziomowi skuteczności procedur z zastosowaniem wypełniaczy, pojawiła się nowa sytuacja kliniczna u niektórych pacjentów, będąca objawem dążenia do doskonałości fizycznej w postaci uzależnienia od wielokrotnych, sekwencyjnych iniekcji kosmetycznych, co dodatkowo podwyższa ryzyko AEs, a w szczególności odczynów z tworzeniem się ziarniniaków. W takich przypadkach badanie histopatologiczne jest najlepszym sposobem do postawienia dokładnego rozpoznania.⁵¹

Nadwrażliwość

Do niedawna uważano, że nie istnieje nadwrażliwość na HA. Jednakże można zaobserwować przypadki miejscowych i ogólnoustrojowych, ostrych i przewlekłych reakcji nadwrażliwości po iniekcjach HA. Należą do nich obrzęk o charakterze naczynioruchowym, odczyny pokrzywkowe, stwardnienie i guzki o charakterze grudkowo-torbielowatym, jak również tworzenie się ropni, które mogą spontanicznie pękać.^{52,55} Konieczna jest długotrwała obserwacja, aby ocenić bezpieczeństwo i odwracalność takich AEs.³

Leczenie. Opcje postępowania u pacjentów z obecnością późnych reakcji nadwrażliwości na HA mieszczą się w zakresie od obserwacji do miejscowego podawania kortykosteroidów. Zmiany niereagujące na leczenie zachowawcze można w najlepszy sposób leczyć za pomocą systemowej sterydoterapii, dożylnymi lekami przeciwhistaminowymi, a niekiedy może być potrzebny zabieg chirurgiczny.

Zakażenie

Zakażenie po iniekcji wypełniacza nie jest częstym powikłaniem,⁵⁶ ale może być spowodowane przez bakterie, wirusy (najczęściej wirus opryszczki) oraz grzyby z rodzaju *Candida*. W rzadkich przypadkach u pacjentów mogą występować objawy zakażenia, tzn. liczne, zaczerwienione tkliwe guzki, a jeżeli zaobserwuje się takie zmiany, wskazane jest szybkie działanie, aby zapobiec tworzeniu się trwałego biofilmu. Obecność pojedynczego ropnia może wskazywać na zakażenie przez skórę w trakcie zabiegu, podczas gdy liczne, równocześnie pojawiające się ropnie mogą wskazywać, że doszło do zanieczyszczenia strzykawki przed zabiegiem.⁵⁵

Leczenie. Aby zmniejszyć ciężkość oraz czas trwania zakażenia skórno-wirusowego opryszczki pacjenci z objawami infekcji wirusowej mogą być wstępnie przeleczeni za pomocą acyklowiru, famcyklowiru lub walacyklowiru. W przypadku zakażenia, ropnie należy skontrolować, naciąć i zastosować drenaż, wdrożyć antybiotykoterapię, a jeżeli to konieczne hialuronidazę. Gdy potwierdzona jest obecność biofilmu, wówczas bakterie w sposób nieodwracalny wiążą się z materiałem implantu i jedynym postępowaniem jest jego całkowite usunięcie, które w przypadku wypełniaczy HA można uzyskać za pomocą hialuronidazy łącznie z równoczesnym stosowaniem antybiotyków w celu uniknięcia rozprzestrzeniania się materiału tworzącego biofilm.

W przypadkach ostrych zakażeń (np. zapalenie tkanki podskórnej, ropień) spektrum antybiotykoterapii powinno obejmować najczęstsze bakterie takie jak *Staphylococcus aureus* lub *S. pyogenes*. Dlatego potencjalnie zaleca się stosowanie amoksycyliny / kwasu klawulanowego lub w przypadku znanej alergii na penicylinę można zastosować klindamycynę. W przypadku reakcji zapalnych typu późnego, w których podejrzewa się obecność biofilmu, dobre wyniki wykazano dla antybiotyków z grupy makrolidów o działaniu przeciwzapalnym (np. klarytromycyna). Skojarzenie z antybiotykami chinolonowymi (np. trzeciej lub czwartej generacji) również jest stosowane przez niektórych autorów, ale zależy to w każdym przypadku od indywidualnej analizy ryzyka i ewentualnych korzyści. Leczenie powinno obejmować mikroorganizmy takie jak *S. epidermidis*, *Pseudomonas acnes* lub *P. aeruginosa*, ale często konieczne są antybiotyki o spektrum działającym na rzadziej występujące szczepy bakterii.

Dalsze potencjalne AEs związane ze stosowaniem wypełniaczy z HA, jak również opisane wcześniej oraz

zalecane metody terapii wg sugestii Wytycznych Konsensusu DACH podsumowano w algorytmie terapeutycznym (Tabela I).

Wnioski

Idealny wypełniacz powinien być bezpieczny, (tzn. nie powinien być ani alergogenny ani immunogenny), nie może być karcynogenny, teratogenny i nie powinien ulegać migracji. Aktualnie nie ma dostępnego wypełniacza, który spełniałby wszystkie te kryteria. Tym niemniej producenci produktów na bazie HA twierdzą, że ich produkty są bliskie do spełnienia wielu wymogów idealnej substancji do augmentacji tkanek.³⁹

Różnorodność produktów pochodnych z HA poszerza lekarzom wachlarz opcji terapeutycznych z wykorzystaniem procedur medycyny estetycznej. Niskie ryzyko reakcji immunologicznych czyni produkty z HA najważniejszym składnikiem wypełniaczy podawanych w iniekcjach, które niezaprzeczalnie zyskują na popularności w ramach poszukiwania idealnego implantu.⁵⁷⁻⁵⁹ Tym niemniej korzyści płynące dla pacjentów z terapii za pomocą wypełniaczy z HA muszą być ostrożnie wyważone w konfrontacji z ryzykiem potencjalnych AEs.

Zabiegi kosmetyczne z wypełniaczami HA uważane są za względnie bezpieczne, a występowanie poważnych AEs należy do rzadkości, ale jako że ich zastosowanie na skalę ogólnoswiatową stale rośnie opisywana jest rosnąca liczba AEs związana z tymi produktami. Mimo różnorodności lekarzy z wielu dziedzin specjalizacji lekarskich, którzy uprawnieni są do wykonywania iniekcji z HA, w tym dentystów, aktualnie nie ma standardów w terapii AEs. Z tego powodu istnieje pilna potrzeba opublikowania specyficznych wytycznych dotyczących leczenia AEs.⁶⁰ Funt i wsp.⁴⁹ dostrzegli tę potrzebę stworzenia wytycznych dla lekarzy i przeprowadzili analizę przeglądową wielu różnych wypełniaczy skórnych, w tym HA, w celu przedstawienia lekarzom podstawowej wiedzy na temat etiologii powikłań związanych z ich stosowaniem, jak również dobrze ustrukturyzowane, wyraźne wytyczne dotyczące ich leczenia oraz zapobiegania. Poza tym, wielonarodowa, wielodyscyplinarna grupa ekspertów medycyny estetycznej powołała grupę ds. konsensusu (Global Aesthetic Consensus Group) w celu analizy przeglądowej właściwości oraz możliwości zastosowania klinicznego produktów z HA oraz opracowania zaktualizowanych zaleceń konsensusu dotyczących leczenia wczesnych i późnych powikłań związanych z zastosowaniem wypełniaczy HA.⁶¹ Wytyczne „DACH Consensus Guidelines” mają na celu uzupełnienie innych opublikowanych wytycznych oraz edukację lekarzy w zakresie jak najlepszej diagnostyki i zapobiegania potencjalnym ryzykom oraz leczenia AEs, jeżeli do nich dojdzie.⁶²

Podziękowania

Dziękujemy firmom Pharm-Allergan GmbH ma Main oraz Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf za finansową pomoc przy prowadzeniu badań naukowych na potrzeby niniejszej publikacji. Pomocy w pisaniu medycznym niniejszej pracy udzieliła Debbie Jordan dzięki funduszom z firmy Pharm-Allergan.

Konflikt interesów

Dr Philipp-Dormston pełnił rolę badacza w badaniu oraz był członkiem naukowych komisji doradczych w firmach Allergan, Biofrontera, Galderma, L'Oreal, Leo i Merz i otrzymywał wynagrodzenie oraz wsparcie naukowe od tych firm.

Nie miał miejsca konflikt interesów, ani nie wywierano w jakikolwiek wpływu na kształt niniejszej publikacji.

Dr Snozzi jest członkiem naukowej komisji doradczej w firmie Allergan, zgłosił, że otrzymywał osobiste honoraria i niefinansową pomoc od firm Allergan, Merz i Galderma poza tą pracą.

Dr Sommer zgłosił otrzymywanie honorariów od firmy Pharm-Allergan, pomoc niefinansową od firmy Galderma i osobiste honoraria od Merz Pharmaceuticals poza tą pracą.

Dr Hoffmann pracował jako konsultant, prowadząc badania i warsztaty dla firm Allergan i Galderma.

Dr Wollina, Dr Bergfeld, Dr Sattler, Dr Salavastru, Dr Fritz i Dr Cotofana nie mają do zadeklarowania konfliktu interesu odnośnie niniejszej pracy.

Źródła finansowania

Organizację konferencji dotyczącej konsensusu oraz funduszy naukowych finansowały firmy Pharm-Allergan GmbH, Frankfurt, Germany oraz Galderma Laboratorium GmbH, Düsseldorf, Germany.

Adres do korespondencji: W. G. Philipp-Dormston, e-mail: mail@haut-zentrum.com

“Consensus statement on prevention and management of adverse effects following rejuvenation procedures with hyaluronic acid-based fillers”, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017, Vol. 31, (), 1088–1095. Publikacja za pozwoleniem John Wiley & Sons Ltd.

Piśmiennictwo

1. Gold MH. Use of hyaluronic acid fillers for the treatment of the aging face. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 369–376.
2. American Society of Plastic Surgeons. ASPS National Clearinghouse of Plastic Surgery Procedural Statistics. 2014 Plastic Surgery Statistics Report. URL: www.plasticsurgery.org (last accessed 20 May 2016).
3. De Boulle K. Management of complications after implantation of fillers. *J Cosmet Dermatol* 2004; 3: 2–15.

4. Wollina U, Goldman A. Hyaluronic acid dermal fillers: safety and efficacy for the treatment of wrinkles, aging skin, body sculpturing and medical conditions. *Clin Med Rev Therapeutics* 2011; 3: 107–121.
5. Kontis TC. Contemporary review of injectable facial fillers. *JAMA Facial Plast Surg* 2013; 15: 58–64.
6. Narins RS, Brandt F, Leyden J, Lorence ZP, Rubin M, Smith S. A randomized, double-blind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Restylane versus Zyplast for the correction of nasolabial folds. *Dermatol Surg* 2003; 29: 588–595.
7. Lindqvist C, Tveten S, Bondevik BE, Fagrell D. A randomized, evaluatorblind, multicenter comparison of the efficacy and tolerability of Perlane versus Zyplast in the correction of nasolabial folds. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 282–289.
8. Baumann LS, Shamban AT, Lupo MP et al. Comparison of smooth-gel hyaluronic acid dermal fillers with cross-linked bovine collagen: a multicenter, double-masked, randomized, within-subject study. *Dermatol Surg* 2007; 33(Suppl. 2): S128–S135.
9. Lupo MP, Smith SR, Thomas JA, Murphy DK, Beddingfield FC 3rd. Effectiveness of Juvederm Ultra Plus dermal filler in the treatment of severe nasolabial folds. *Plast Reconstr Surg* 2008; 121: 289–297.
10. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (eds). Cell junctions, cell adhesion, and the extracellular matrix. In: *Molecular Biology of the Cell*, 4th edn. Garland Science, New York, 2002: 1065.
11. Falcone SJ, Berg RA. Crosslinked hyaluronic acid dermal fillers: a comparison of rheological properties. *J Biomed Mater Res* 2008; 87: 264–271.
12. De BK, Glogau R, Kono T et al. A review of the metabolism of 1,4-Butanediol Diglycidyl Ether-crosslinked hyaluronic acid dermal fillers. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1758–1766.
13. Balazs EA, Denlinger JL. Clinical uses of hyaluronan. *Ciba Found Symp* 1989; 143: 265–275.
14. Andre P, Lowe NJ, Parc A, Clerici TH, Zimmermann U. Adverse reactions to dermal fillers: a review of European experiences. *J Cosmetic Laser Surg* 2005; 7: 171–176.
15. Alijotas-Reig J, Fernandez-Figueras MT, Puig L. Late-onset inflammatory adverse reactions related to soft tissue filler injections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2013; 45: 97–108.
16. Alam M, Gladstone H, Kramer EM et al. ASDS guidelines of care: injectable fillers. *Dermatol Surg* 2008; 34(Suppl. 1): S115–S148.
17. Monheit GD, Rohrich RJ. The nature of long-term fillers and the risk of complications. *Dermatol Surg* 2009; 35(Suppl. 2): S1598–S1604.
18. Christensen L, Breiting V, Janssen M, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005; 29: 34–48.
19. Christensen L, Breiting V, Vuust J, Hogdall E. Adverse reactions following injection with a permanent facial filler polyacrylamide hydrogel (Aquamid): cause and treatment. *Eur J Plast Surg* 2006; 28: 464–471.
20. Christensen L, Breiting V, Bjarnsholt T et al. Bacterial infection as a likely cause of adverse reactions to polyacrylamide hydrogel fillers in cosmetic surgery. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 1438–1444.
21. Christensen L. Normal and pathologic tissue reactions to soft tissue gel fillers. *Dermatol Surg* 2007; 33(Suppl. 2): S168–S175.
22. Alijotas-Reig J, Miró-Mur F, Planells-Romeu I, Garcia-Aranda N, Garcia-Gimenez V, Vilardell-Tarrés M. Are bacterial growth and/or chemotaxis increased by filler injections? Implications for the pathogenesis and treatment of filler-related granulomas. *Dermatol* 2010; 221: 356–364.
23. Alhede M, Er O, Eickhardt S et al. Bacterial biofilm formation and treatment in soft tissue fillers. *Pathog Dis* 2014; 70: 339–346.
24. Rohrich RJ, Monheit G, Nguyen AT, Brown SA, Fagien S. Soft-tissue filler complications: the important role of biofilms. *Plast Reconstr Surg* 2010; 125: 1250–1256.
25. Dayan SH, Arkins JP, Brindise R. Soft tissue fillers and biofilms. *Facial Plast Surg* 2011; 27: 23–28.
26. Narins RS, Dayan SH, Brandt FS, Baldwin EK. Persistence and improvement of nasolabial fold correction with nonanimal-stabilized hyaluronic acid 100,000 gel particles/mL filler on two retreatment schedules: results up to 18 months on two retreatment schedules. *Dermatol Surg* 2008; 34 (Suppl. 1): S2–S8; Discussion S8.
27. Kadouch JA, Kadouch DJ, Fortuin S, van Rozelaar L, Karim RB, Hoekzema R. Delayed-onset complications of facial soft tissue augmentation with permanent fillers in 85 patients. *Dermatol Surg* 2013; 39: 1474–1485.
28. Bjarnsholt T, Tolker-Nielsen T, Givskov M, Janssen M, Christensen LH. Detection of bacteria by fluorescence in situ hybridization in culture-negative soft tissue filler lesions. *Dermatol Surg* 2009; 35(Suppl. 2): 1620–1624.
29. Nygart JF, Nygart VA, Borggren M, Tvede M. Effect of prophylactic antibiotics on polyacrylamide gel safety in facial augmentation. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 571–573.
30. O'Reilly P, Malhotra R. Delayed hypersensitivity reaction to Restylane SubQ. *Orbit* 2011; 30: 54–57.
31. Andre P, Villain F. Free-radical scavenging properties of mannitol and its role as a constituent of hyaluronic acid fillers: a literature review. *Int J Cosmet Sci* 2016. DOI: 10.1111/ics.12386. [Epub ahead of print]
32. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, Part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J* 2014; 34: 584–600.
33. Gmachl M, Kreil G. Bee venom hyaluronidase is homologous to a membrane protein of mammalian sperm. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 3569–3573.
34. Lieberman P. Potential cross-reactivity between injectable hyaluronidase and hymenoptera hyaluronidase in venom. *American Academy of Asthma and Immunology*. URL: <http://www.aaaai.org/ask-the-expert/hyaluronidase->

hymenoptera-hyaluronidase (last accessed January 2017).

35. DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, Part 1. *Aesthet Surg J* 2013; 33: 561–575.
36. Schanz S, Schippert W, Ulmer A, Rassner G, Fierlbeck G. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *Br J Dermatol* 2002; 146: 928–929.
37. Lowe NJ. Arterial embolization caused by injection of hyaluronic acid (Restylane). *Br J Dermatol* 2003; 148: 379 author reply 379–380.
38. Hirsch RJ, Lupo M, Cohen JL, Duffy D. Delayed presentation of impending necrosis following soft tissue augmentation with hyaluronic acid and successful management with hyaluronidase. *J Drugs Dermatol* 2007; 6: 325–328.
39. Edwards PC, Fantasia JF. Review of long-term adverse effects associated with the use of chemically-modified animal and nonanimal source hyaluronic acid dermal fillers. *Clin Interv Aging* 2007; 2: 509–519.
40. Hirsch R, Carruthers J. Successful management of an unusual presentation of impending necrosis following a hyaluronic acid injection embolus. Presented at the Annual American Society for Dermatologic Surgery, Palm Desert, CA., 2006
41. Carruthers JDA, Fagien S, Rohrich RJ, Weinkle S, Carruthers A. Blindness caused by cosmetic filler injection. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134: 1197–1201.
42. Carle MV, Roe R, Novack R, Boyer DS. Cosmetic facial fillers and severe vision loss. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: Brief Report.
43. Beleznyay K, Carruthers JD, Humphrey S, Jones D. Avoiding and treating blindness from fillers: a review of the world literature. *Dermatol Surg* 2015; 41: 1097–1117.
44. DeLorenzi C. Transarterial degradation of hyaluronic acid filler by hyaluronidase. *Dermatol Surg* 2014; 40: 832–841.
45. Carruthers J, Fagien S, Dolman. Retro or peribulbar injection techniques to reverse visual loss after filler injections. *Dermatol Surg* 2015; 41(Suppl. 1): S354–S357.
46. Oh BL, Jung C, Park KH, Hong YJ, Wooa SJ. Therapeutic intra-arterial hyaluronidase infusion for ophthalmic artery occlusion following cosmetic facial filler (hyaluronic acid) injection. *Neuroophthalmol* 2014; 38: 39–43.
47. Hwang CJ, Morgan PV, Pimentel A, Sayre JW, Goldberg RA, Duckwiler G. Rethinking the role of nitroglycerin ointment in ischemic vascular filler complications: an animal model with ICG imaging. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2016; 32: 118–1122.
48. Kang BK, Kang IJ, Jeong KH, Shin MK. Treatment of glabella skin necrosis following injection of hyaluronic acid filler using platelet-rich plasma. *J Cosmet Laser Ther* 2016; 18: 111–1112.
49. Funt D, Pavicic T. Dermal fillers in aesthetics: an overview of adverse events and treatment approaches. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6: 295–316.
50. Beleznyay K, Humphrey S, Carruthers JDA, Carruthers A. Vascular compromise from soft tissue augmentation: experience with 12 cases and recommendations for optimal outcomes. *J Clin Aesthet Dermatol* 2014; 7: 37–43.
51. Rongioletti F, Atzori L, Ferrel C et al. Granulomatous reactions after injections of multiple aesthetic micro-implants in temporal combinations: a complication of filler addiction. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 1188–1192.
52. Lupton JR, Alster TS. Cutaneous hypersensitivity reaction to injectable hyaluronic acid gel. *Dermatol Surg* 2000; 26: 135–137.
53. Kavouni A, Stanec JJ. Human antihyaluronic acid antibodies. *Dermatol Surg* 2002; 28: 359–360.
54. Shafir R, Amir A, Gur E. Long-term complications of facial injections with Restylane (injectable hyaluronic acid). *Plast Reconstr Surg* 2000; 106: 1215–1216.
55. Micheels P. Human anti-hyaluronic acid antibodies: is it possible? *Dermatol Surg* 2001; 27: 185–191.
56. Cohen JL. Understanding, avoiding, and managing dermal filler complications. *Dermatol Surg* 2008; 34(Suppl. 1): S92–S99.
57. Raspaldo H. Lifting video-assisted evolution (video-assisted endoscopic lifting: development). *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 1997; 118: 57–64.
58. Lupo MP. Hyaluronic acid fillers in facial rejuvenation. *Semin Cutan Med Surg* 2006; 25: 122–126.
59. Carruthers A, Carruthers J. Non-animal-based hyaluronic acid fillers: scientific and technical considerations. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120(6 Suppl.): 33S–40S.
60. Bitterman-Deutsch O, Kogan L, Nasser F. Delayed immune mediated adverse effects to hyaluronic acid fillers: report of five cases and review of the literature. *Dermatol Reports* 2015; 7: 5851.
61. Signorini M, Liew S, Sundaram H et al. Global Aesthetics Consensus: avoidance and management of complications from hyaluronic acid filler—evidence- and opinion-based review and consensus recommendations. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137: 961e–971e.
62. Lemperle G, Gauthier-Hazan N, Wolters M, Eisemann-Klein M, Zimmermann U, Duffy DM. Foreign body granulomas after all injectable dermal fillers: part I. Possible causes. *Plast Reconstr Surg* 2009; 123: 1842–1863.

Tabela I Algorytm postępowania w leczeniu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem za pomocą wypełniaczy z kwasem hialuronowym.			
Czas	Objawy kliniczne	Możliwa przyczyna	Zalecane leczenie
W trakcie iniekcji	Zbielenie / zbladnięcie skóry i ból, po którym pojawia się siność siateczkowata	Okluzja naczyń krwionośnego (śródnacyniowa, zewnątrznacyniowa, całkowita/częściowa)	Hialuronidaza, ciepło, leczenie przeciwkrzepliwe, jeżeli konieczne wówczas dalsze procedury reologiczne i chirurgiczne
Bezpośrednio po iniekcji	Obrzęk	Uraz podczas iniekcji, krwiak	W zależności od ciśnienia urazu, schładzanie
Bezpośrednio do kilku godzin po iniekcji	Obrzęk podobny do obrzęku naczynioruchowego (głównie w okolicy ust)	Reakcja alergiczna lub anafilaktyczna	Obserwacja: jeżeli nie dojdzie do zajęcia błon śluzowych i skóry, wówczas ustępuje w ciągu 1 do 2 godzin. Jeżeli obrzęk utrzymuje się lub dojdzie do zajęcia błony śluzowej i skóry: dożylnie leki przeciwhistaminowe / sterydy, patrz „Anafilaksja”.
Bezpośrednio do kilku godzin po iniekcji	Objawy ogólnoustrojowej reakcji anafilaktycznej	Anafilaksja (np. lignokaina, BDDE)	Leczenie anafilaksji (w tym iniekcje epinefryny i procedury postępowania w stanach nagłych)
Bezpośrednio do kilku godzin po iniekcji	Objawy neurologiczne np. zaburzenia widzenia	Wsteczny zator tętnic ośrodkowych z niedokrwieniem, np. tętnicy ocznej	Leczenie stanów nagłych na miejscu lub np. w oddziale udarowym/okulistycznym, np. systemowe leczenie przeciwkrzepliwe, pozagałkowa iniekcja hialuronidazy
Pierwszy dzień do 2 tygodni	Obrzęk bez przebarwienia	Uraz w trakcie iniekcji, działanie higroskopowe	Obserwacja: ewentualnie leki homeopatyczne lub leki zawierające bromelainę
Pierwszy dzień do 2 tygodni	Obrzęk z ciemnym lub sinawym zabarwieniem	Krwiak	Kremy zawierające heparynę lub witaminę K
Pierwszy dzień do 2 tygodni	Sinica siateczkowata (czerwonawe lub niebieskawe plamkowane przebarwienie)	Obliteracja naczyń (śródnacyniowa / zewnątrznacyniowa, całkowita / częściowa)	Hialuronidaza, ciepło, leki przeciwkrzepliwe, jeżeli konieczne dalsze procedury reologiczne i chirurgiczne
Kilka dni po iniekcji	Nowo powstałe zaczerwienienie i obrzęk (z objawami stanu zapalnego)	Zakażenie	Antybiotykoterapia
Kilka dni po iniekcji	Nowo powstały zmieniający się pojedynczy proces (z objawami zapalenia)	Ropień	Nacięcie, drenaż, antybiotyki
1-3 tygodni po iniekcji	Utrzymujący się obrzęk bez objawów zapalenia ani przebarwień skóry	Zależna od materiału użytego do iniekcji: obrzęk spowodowany działaniem higroskopowym, niewłaściwe miejsce iniekcji lub przedawkowanie	Hialuronidaza
1-3 tygodni po iniekcji	Nowo powstały obrzęk bez objawów zapalenia ani przebarwienia skóry	Migracja materiału iniekcyjnego lub reakcja na materiał iniekcyjny	Hialuronidaza, jeżeli brak reakcji wówczas sterydy
Kilka dni lub tygodni po zabiegu	Pojedynczy guzek/obrzęk/stwardnienie (możliwe łagodne zaczerwienienie)	Przewlekłe zapalenie, możliwość obecności biofilmu	Antybiotykoterapia, jeżeli brak odpowiedzi na leczenie dodatkowo hialuronidaza, sterydy jeżeli

			brak reakcji na dotychczasowe leczenie
Kilka dni lub tygodni po leczeniu	Mnogie guzki / obrzęk / stwardnienie (możliwe łagodne zaczerwienienie)	Możliwa obecność biofilmu (należy poszukiwać objawów wcześniejszego zakażenia, leczenia stomatologicznego itp.). Należy również uwzględnić przewlekłe reakcje immunologiczne (ziarniniaki) lub przewlekłe choroby ogólnoustrojowe.	Antybiotykoterapia, jeżeli brak odpowiedzi na leczenie dodatkowo hialuronidaza (sterydy lub inne leki immunosupresyjne wyłącznie, jeżeli nie ma reakcji na wcześniejsze leczenie lub jeżeli w badaniu histopatologicznym potwierdzona zostanie obecność ziarniniaków).