

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 2003; 198:513-20.
11. Kurt-Jones EA, Chan M, Zhou S et al. Herpes simplex virus 1 interaction with Toll-like receptor 2 contributes to lethal encephalitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:1315-20.
 12. Hoebe K, Du X, Georgel P et al. Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. *Nature* 2003;424:743-8.
 13. Tabeta K, Georgel P, Janssen E et al. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:3516-21.
 14. Edelmann KH, Richardson-Burns S, Alexopoulou L et al. Does toll-like receptor 3 play a biological role in virus infections? *Virology* 2004;322:231-8.
 15. Stack J, Haga IR, Schroder M et al. Vaccinia virus protein A46R targets multiple Toll-like-interleukin-1 receptor adaptors and contributes to virulence. *J Exp Med* 2005;201:1007-18.
 16. Li K, Foy E, Ferreone JC, et al. Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:2992-7.
 17. Harte MT, Haga IR, Maloney G, et al. The poxvirus protein A52R targets Toll-like receptor signaling complexes to suppress host defense. *J Exp Med* 2003; 197:343-51.
 18. Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H et al. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 2004;303: 1529-31.
 19. Sundstrom JB, Little DM, Villinger F et al. Signaling through Toll-like receptors triggers HIV-1 replication in latently infected mast cells. *J Immunol* 2004;172:4391-401.
 20. Bafica A, Scanga CA, Schito M et al. Influence of coinfecting pathogens on HIV expression: evidence for a role of Toll-like receptors. *J Immunol* 2004; 172:7229-34.
 21. Bafica A, Scanga CA, Schito ML et al. Cutting edge: in vivo induction of integrated HIV-1 expression by mycobacteria is critically dependent on toll-like receptor 2. *J Immunol* 2003;171:1123-7.
 22. Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family. *Immunol Lett* 2003;85:85-95.
 23. Echchannaoui H, Frei K, Schnell C et al. Toll-like receptor 2-deficient mice are highly susceptible to *Streptococcus pneumoniae* meningitis because of reduced bacterial clearing and enhanced inflammation. *J Infect Dis* 2002; 186:798-806.
 24. Branger J, Knapp S, Weijer S et al. Role of Toll-like receptor 4 in gram-positive and gram-negative pneumonia in mice. *Infect Immun* 2004;72:788-94.
 25. Philpott DJ, Girardin SE. The role of Toll-like receptors and Nod proteins in bacterial infection. *Mol Immunol* 2004;41:1099-108.
 26. Fierer J, Swancutt MA, Heumann D, et al. The role of lipopolysaccharide binding protein in resistance to *Salmonella* infections in mice. *J Immunol* 2002;168:6396-403.
 27. Schilling JD, Martin SM, Hung CS et al. Toll-like receptor 4 on stromal and hematopoietic cells mediates innate resistance to uropathogenic *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:4203-8.
 28. Underhill DM. Toll-like receptors and microbes take aim at each other. *Curr Opin Immunol* 2004;16:483-7.
 29. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
 30. Harris G, KuoLee R, Chen W. Role of toll-like receptors in health and diseases of gastrointestinal tract. *World J Gastroenterol* 2006;12:2149-60.
 31. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S et al. Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:1265-76.
 32. Abreu MT, Fukata M, Arditi M. TLR signaling in the gut in health and disease. *J Immunol* 2005;174:4453-60.
 33. Chermesh I, Eliakim R. Probiotics and the gastrointestinal tract: where are we in 2005? *World J Gastroenterol* 2006;12:853-7.
 34. Rachmilewitz D, Katakura K, Karmeli F et al. Toll-like receptor 9 signaling mediates the anti-inflammatory effects of probiotics in murine experimental colitis. *Gastroenterology* 2004;126:520-8.
 35. Horner C, Bouchon A, Bierhaus A et al. Role of the innate immune response in sepsis. *Anaesthesist* 2004;53:10-28.
 36. Hubacek JA, Stuber F, Frohlich D et al. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:557-61.
 37. Schroder NW and Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5:156-64.
 38. Hawkins LD CWJ, Rossignol DP. Inhibition of endotoxin response by synthetic TLR4 antagonists. *Cur Top Med Chem* 2004;4:1147-71.
 39. Rossignol DP, Wasan KM, Choo E et al. Safety, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and plasma lipoprotein distribution of eritoran (E5564) during continuous intravenous infusion into healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3233-40.
 40. Lynn M, Wong YN, Wheeler JL et al. Extended in vivo pharmacodynamic activity of E5564 in normal volunteers with experimental endotoxemia [corrected]. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:175-81.

Behandling med kosmetiske bløddelsfyldere

Læge Jacob Pontoppidan Thyssen, overlæge Lise H. Christensen & overlæge Claus O.C. Zachariae

Gentofte Hospital, Dermatologisk Afdeling, og
Bispebjerg Hospital, Patologisk Afdeling

I de senere årtier har der i befolkningen været en stigende efterspørgsel efter skønhedskirurgi. Til udbedring af aldersrelaterede ændringer i bløddelsvæv og hud kan der anvendes injektion af bløddelsfyldere. Injektionerne udføres primært af sygeplejersker, læger uden subspeciale, plastikkirurger, øre-næse-hals-læger og hudlæger. Bløddelsfyldere anvendes desuden til behandling af traume- og hiv-patienter. Sidstnævnte kan få lipoatrofi i ansigtet som følge af den antiretrovirale behandling [1].

Der eksisterer i dag et bredt spektrum af bløddelsfyldere. Uanset hvilket produkt man vælger, er det vigtigt, at det er nemt at administrere, samtidig med at det giver et kosmetisk godt resultat. Materialet må hverken være toksisk, immunogent eller karcinogent, og det skal være 100% sterilt. Nogle bløddelsfyldere har fået deres egen niche, mens andre efterhånden er blevet fravalgt pga. komplikationer [2, 3].

Inddeling

Kosmetiske bløddelsfyldere kan anvendes til injektion i enten subcutis eller dermis, afhængigt af produktets oprindelse. Biologiske produkter kan være autologe (væv eller dyrkede celler fra patienten selv), allogene (væv fra kadavere) eller xenogene (væv fra dyr eller deres produkter). Autolog fedttransplantation er tidskrævende, og resultaterne er varierende pga. en uforudsigelig resorptions hastighed [4].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Syntetiske produkter er langt de hyppigst anvendte. De udgøres enten af nedbrydelige eller permanente polymeregeler eller af langsomt nedbrydelige eller permanente kombinationsgeler bestående af mange små hårde fragmenter opslemmet i en nedbrydelig transportgel.

Fordi materialerne varierer i deres biologiske og kemiske egenskaber kan interaktionen med det omgivende væv medføre forskellige komplikationer [5]. En beskrivelse af de vigtigste polymer- og kombinationsgeler ses nedenfor.

Permanente syntetiske produkter

I 1960'erne blev silikonegel introduceret til kosmetisk kirurgi. Forbruget af silikonegel er faldende, hvilket skyldes konkurrencen fra de nyere fyldningsgeler samt risikoen for inflammatoriske noduli og granulomer og risikoen for migration [2, 3, 5]. Silikonegel er hydrofob og ligger som små afrundede dråber i vævet.

Polyakrylamidgel blev ved sin introduktion primært anvendt i det tidligere Sovjetunionen [5], men er siden 2000 blevet anvendt først i Europa og derefter i Australien, Korea, Japan og Indien [4, 6]. Gelen består af 2,5% polyakrylamid og 97,5% vand, der er i konstant udveksling med vandmolekyler i omgivelserne. Gelen ligger rundt om bindevævsfibre og fedtceller som en integreret del af vævet [5-7]. Af polyakrylamidgeler kan bl.a. nævnes Aquamid.

En opslæmning af kollagen og små, ikke nedbrydelige mikrosfærer af polymethylmethacrylat (Artecoll) blev markedsført i 1991 [5]. Mikrosfærene ligger i vævet som små, runde, ens kugler omgivet af en intenderet fremmedlegeme-reaktion med fibrose. Anvendelsen har været begrænset af, at 1-5% af de patienter, der udsættes for bovint kollagen, potentielt sensibiliseres [8]. Priktest skal foretages før injektionen og bør gentages efter 1-2 uger, idet 1-2% vil få allergiske reaktioner trods negativ initialtest.

En opslæmning af den nedbrydelige hyaluronsyre og ikke nedbrydelige mikrofragmenter af polyhydroxyethylmethacrylat/ethylmethacrylat (DermaLive) [5] blev markedsført i 1998 og har siden været anvendt til permanent bløddelsfyldning fortrinsvis i Europa. Fragmenterne ligger ligesom kuglerne i vævet, omgivet af en intenderet fremmedlegeme-reaktion med fibrose.

Nedbrydelige syntetiske produkter

Zyderm og Zyplast er nedbrydelige bløddelsfyldere, der næsten udelukkende er baseret på bovint kollagen. Siden deres introduktion på markedet i henholdsvis 1981 og 1985 har de været anvendt til behandling af mere end 1,5 mio. patienter. Deres anvendelse er i dag aftagende.

En opslæmning af det nedbrydelige sukkerstof mannitol og degraderbare mikropartikler af det langsomt nedbrydelige carbomethoxycellulose-*polylactic* syre (New-Fill) blev introduceret for få år siden [5]. Ligesom de øvrige kombinationsgeler opnås den kosmetiske effekt via en fremmedlegeme-

reaktion med følgende fibrose. Mikropartiklerne nedbrydes langsomt over ca. tre år.

Alloderm, Cymetra og Dermalogen er alle eksempler på bløddelsfyldere, der er udvundet af væv fra mennesker, men deres anvendelse er stærkt begrænset.

Restylane, Perlane, Hylaform, Hyalite, Captique, Reviderm og Esthelis er eksempler på hyaluronsyrebaserede geler. Hyaluronsyre er et mukopolysakkarid, der findes naturligt i bl.a. bindevæv, synovialvæske og corpus vitreum. Hyaluronsyrebaserede bløddelsfyldere er de hyppigst anvendte til midlertidig rynkereduktion.

Valg af bløddelsfylder

Den konstante udvikling af nye produkter bevirker, at den behandlende terapeut kontinuerligt skal revurdere sit valg af bløddelsfyldere. Kvaliteten af indgrebet afhænger af terapeutens erfaring og omhu, patientens samarbejdsvillighed og materialets egenskaber. Varigheden og heterogeniteten af de forskellige produkter giver muligheden for at vælge forskellige fyldere ud fra den anatomiske region og patientens ønsker. Nogle terapeuter foretrækker at injicere hurtigt resorberende materialer initialt for senere at gentage proceduren med en permanent bløddelsfylder. Patienten bør informeres om varigheden af den valgte bløddelsfylder og om dens bivirkninger, så indgrebet kan foretages på et velovervejet grundlag.

Kontraindikationer

Terapeuten skal forholde sig kritisk til alle patienter, der søger behandling. I anamnesen bør der især lægges vægt på aktuelle lidelser og nylige operationer eller behandlinger, der kan forårsage bakterieæmi. Som regel vil producenten af bløddelsfylderen vedlægge en oversigt over tilstande, der kontraindicerer injektion. Nedsat immunforsvar, autoimmune sygdomme,

Faktaboks

Kosmetiske bløddelsfyldere fremstilles af både syntetiske og biologiske materialer

Interaktionen med det omgivende væv medfører forskellige komplikationer alt afhængig af typen af bløddelsfylder

Man skelner mellem resorberbare, semipermanente og permanente materialer

Terapeuten skal forholde sig kritisk til alle patienter, der søger behandling

Det er afgørende for det endelige resultat, at injektionerne foregår under strengt sterile forhold

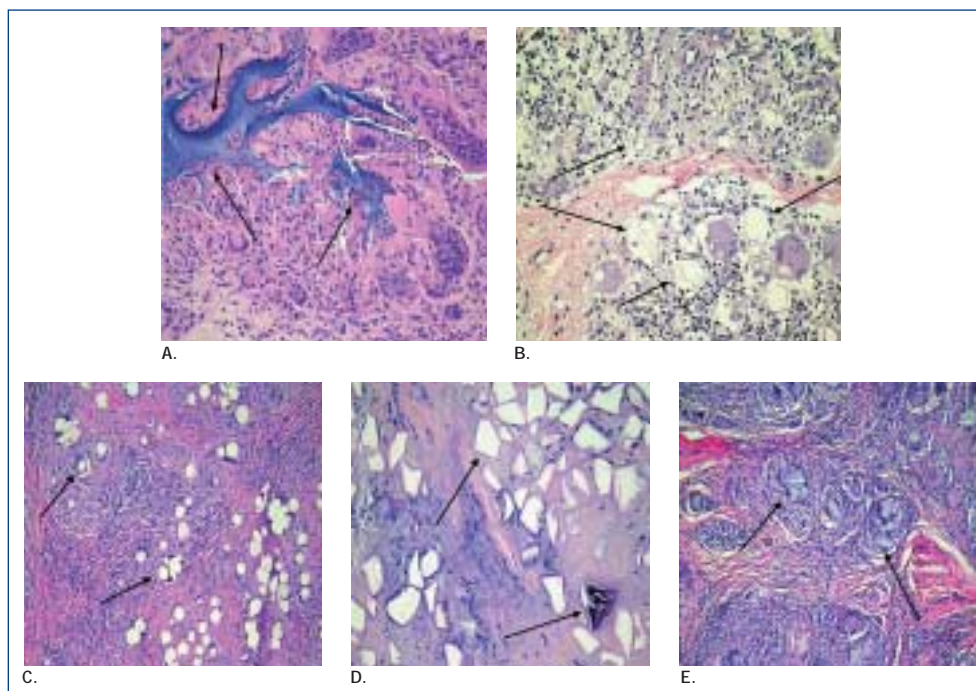
Sene komplikationer efter injektion skyldes ofte bakteriel infektion og skal behandles med antibiotika (bredspektrede i høj dosering og i lang tid indtil effekt)

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Histologiske forandringer efter injektion af forskellige bløddelsfyldere.

- A. Polyakrylamidgel.
- B. Silikonegel.
- C. PMMA/kollagen.
- D. PHEM-EM/hyaluronsyre.
- E. *Polylactic* syre/mannitol.

PMMA = polymethylmethacrylat;
PHEM-EM = polyhydroxyethyl
methacrylat/ethylmethacrylat.



kortikosteroidbehandling, graviditet, igangværende infektion, antibiotikabehandling, sukkersyge eller aktiv hudsygdom bør som regel kontraindicere indgrebet [5, 7].

Det er afgørende for det endelige resultat, at injektionen foregår under strengt sterile forhold. Patienterne skal efter indgrebet informeres om at undgå at eksponere området for bakterier ved f.eks. berøring eller anvendelse af makeup.

Komplikationer

Alle bløddelsfyldere kan medføre komplikationer, men de varierer i hyppighed og sværhedsgrad afhængig af produktvalg. Eksempler på histologiske ændringer kan ses i **Figur 1**.

Akutte og oftest forbigående komplikationer omfatter ødem, rødme, ømhed og kløe. Mere alvorlige komplikationer, der karakteristisk optræder 2-3 uger efter injektionen, er bakteriel infektion. Disse er sjældne (< 0,1%). De ses efter injektion af vandopløselige geler, såsom kollagener, hyaluronsyre og polyakrylamidgel.

Komplikationer på længere sigt er ligeledes sjældne og omfatter bl.a. hårde granulomer (**Figur 2**) eller noduli, fibrose, keloiddannelse, dysæstesi, migration samt fistulering og ulceration [5, 9]. Disse ses efter injektion af silikonegel og kombinationsgelerne [5]. Fremmedlegemereaktion er et normalt vævsrespons på et injiceret fremmedlegeme. Omfanget af dette respons afhænger af den injicerede mængde, materialets biologiske egenskaber og tilstedeværelse af bakterier. Såfremt injektionen har været usteril, kan der opstå fremmedlegemeinfektion. Denne ses mikroskopisk som en blanding af det injicerede materiale, makrofager og kæmpeceller. Ofte finder

man ingen bakterier, hverken ved dyrkning eller mikroskopi [5, 9], og reaktionen tolkes ofte fejlagtigt som en forsinket allergisk reaktion. Meget tyder imidlertid på, at granulomdannelse skyldes bakteriel vækst i en biofilm omkring de injicerede mikropartikler eller de hydrofobe silikonedråber og en heraf følgende aragtig fibrose [5].

Håndtering af komplikationer

Der er ikke bred enighed om behandlingen af komplikationer efter injektion med bløddelsfyldere. Producenterne har ofte forskellige behandlingsrekommandationer, og det påhviler derfor den behandlende terapeut at stille en hurtig diagnose



Figur 2. Granulomdannelse efter injektion af polyhydroxyethylmethacrylat/ethylmethacrylat (DermaLive).

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

og initiere den korrekte behandling. Mange terapeuter forsøger ofte initialt behandling med kortikosteroid i form af systemisk indgift eller som injektion, idet reaktionerne tolkes som allergiske. Disse er imidlertid sjældne, men er set efter injektion med bl.a. Artecoll og DermaLive [6, 9].

Der er generel enighed om, at sene komplikationer efter injektion skyldes bakteriel infektion. Korrekt behandling består derfor i oral indgift af et bredspektret antibiotikum, f.eks. quinoloner 500 mg × 2 dagligt i 5-45 dage, afhængig af sværhedsgrad [7]. Ikke steroidale antiinflammatoriske stoffer og kortikosteroid er kontraindicerede, idet de kan svække det immunologiske respons og øge infektionen.

Korrespondance: Jacob Pontoppidan Thyssen, Porcelænshaven 5H, 2. th. DK-2000 Frederiksberg. E-mail: pthyssen@hotmail.com

Antaget: 12. september 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Gooderham M, Solish N. Use of hyaluronic acid for soft tissue augmentation of HIV-associated facial lipodystrophy. *Dermatol Surg* 2005;31:104-8.
2. Rudolph CM, Soyer HP, Schuller-Petrovic S et al. Foreign body granulomas due to injectable aesthetic microimplants. *Am J Surg Pathol* 1999;23:113-7.
3. Requena C, Izquierdo MJ, Navarro M et al. Adverse reactions to injectable aesthetic microimplants. *Am J Dermatopathol* 2001;23:197-202.
4. Castor SA, Wyatt CT, Papay FA. Lip augmentation with Alloderm acellular allogenic dermal graft and fat autograft: A comparison with autologous fat injection alone. *Aesth Plast Surg* 1999;23:218-23.
5. Christensen L, Breiting V, Janssen M et al. Adverse reactions to injectable soft tissue permanent fillers. *Aesthetic Plast Surg* 2005;29:34-48.
6. Christensen LC, Breiting VB, Aasted A et al. Long term effects of polyacrylamide hydrogel (PAAG, Interfall/Contura SA) in human breast tissue. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:1883-8.
7. Christensen L, Breiting V, Vuust J et al. Adverse reactions following injection with a permanent facial filler, polyacryl amide hydrogel (Aquamid) causes and treatment. *European Journal of Plastic Surgery* 2006, online.
8. Kamer FM, Churukian MM. Clinical use of injectable collagen. *Arch Otolaryngol* 1984;110:93-8.
9. Thyssen JP, Menné T. Allergic reaction to hydroxyethylmethacrylate following intradermal filler injection. *Contact Dermatitis* 2005;52:341-2.

Behandling af patellofemoral artrose med en patellofemoral alloplastik

Overlæge Per Seest Jørgensen, overlæge Lars Aage Glud Konradsen, reservelæge Wael B. Mati & overlæge Carsten Tørholm

Gentofte Hospital, Ortopædkirurgisk Afdeling

Resume

Introduktion: Patellofemoral artrose er en hyppig lidelse, og indsættelse af patellofemorale proteser har været foretaget siden 1970'erne. Opfølgingsundersøgelser er imidlertid ret få, og den optimale operationsindikation er ikke veletableret. Denne undersøgelse er især koncentreret om den forbedring, der kunne opnås på patientrapporterede livskvalitetsparametre.

Materiale og metoder: Af 26 patienter opereret med 31 Richards Model Patella II patellofemorale alloplastikker kunne 17 patienter med 20 alloplastikker klinisk evalueres med to subjektive/objektive scoresystemer og en patientadministreret selvevaluering mediant 7,7 år efter operationen.

Resultater: Revisionsraten for protesen var lav (3%). Der var en frekvens af korttidskomplikationer på 15% og af supplerende kirurgiske indgreb på 20%. The American Knee Society Score viste 65% *excellent* eller *good*, 20% *fair* og 35% *poor*. Resultaterne af den patientadministrerede Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score viste signifikant forbedring af subkategorierne symptomer, smerte, dagligdags funktioner og livskvalitet. De dårligste resultater blev set hos patienter med en lang præartrotisk anamnese med patellofemoralt smertesyndrom.

Diskussion: Syv til otte år efter indsættelse af en patellofemoral

alloplastik er proteseoverlevelsen god. Det kliniske resultat er imidlertid svært at forudsige. Patienterne kan forvente en reduktion af deres smerter og en forhøjelse af deres funktionsniveau. Sports- og fritidsniveauet bedres ikke selv ikke blandt gruppen af yngre patienter. Patienter, der før deres radiologisk synlige artrose har haft en lang anamnese med patellofemoralt smertesyndrom, kan ikke forventes at have effekt af operationen.

Smerter fra det patellofemorale led (patellofemoralt smertesyndrom) er en hyppig lidelse, der er svær at behandle. Hos en majoritet kan der ikke findes en årsag til de ofte meget aktivitetsnedsættende smerter. En mindre gruppe af patienterne har derimod isoleret patellofemoral artrose med udtalt degenerative bruskforandringer i det patellofemorale led, uden at knæleddets mediale eller laterale kamre synes at være afficerede. Den patellofemorale artrose er i tidernes løb forsøgt behandlet operativt med: oprensning af defekterne (*debridement*), total fjernelse af brusken, fjernelse af patella, erstatning af patellas ledflade med en protese og udskiftning af knæet med en totalalloplastik [1]. Siden 1970'erne har indsættelse af en patellofemoral alloplastik, der erstatter både patellas og trochleas ledflade [2, 3], også været tilgængelig. Opfølgingsundersøgelser af disse alloplastikker har været få, og der er rapporteret om både gode [4, 5] og dårlige [3] langtidsresultater.