

Periorale injectables

Samenvatting

Het verouderingsproces geeft herkenbare veranderingen in het gelaat. Denk daarbij aan rimpels, ingevallen slapen of wangen en hangende mondhoeken. Een manier om de uitstraling van het gezicht te verjongen is het gebruik van *injectables*. Door het injecteren van botulinetoxine A kunnen dynamische rimpels worden bestreden. Door het injecteren van hyaluronzuur (een *filler*) kunnen statische rimpels worden behandeld. Verder is het mogelijk met deze middelen selectief volume terug te geven dat door het verouderingsproces verdween. Denk hierbij aan ingevallen wangen en diepe plooien rond de mond en de lippen.

M. Contini, cosmetisch arts, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Scheperziekenhuis, Emmen
E-mail: secr.kaak@treant.nl

J. Schortinghuis, MKA-chirurg, afdeling Mondziekten, Kaak- en Aangezichtschirurgie, Scheperziekenhuis, Emmen

Leerdoelen:

Na het lezen van dit artikel kun je/weet je:

- globaal het verouderingsproces van het gelaat formuleren, met name de effecten in het gebied rond de mond;
- het verschil tussen een dynamische en statische rimpel;
- wat botulinetoxine en hyaluronzuur doet in het lichaam;
- medische toepassingen van met name botulinetoxine A formuleren.

Trefwoorden:

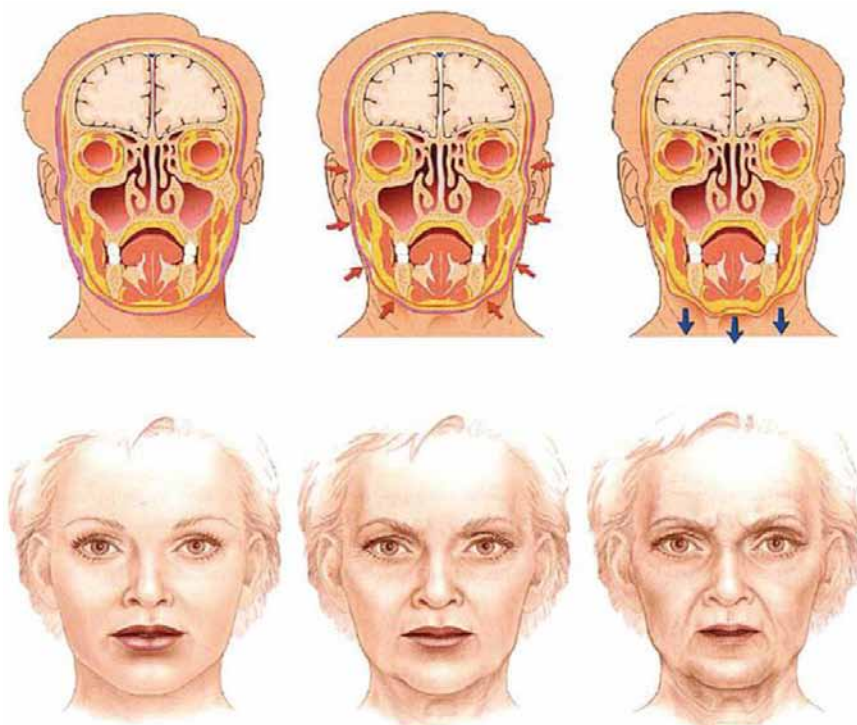
injectables, botulinetoxine, hyaluronzuur

Inleiding

Het ouder worden is zichtbaar in het gelaat. Dit komt doordat de huid dunner wordt, de onderliggende vetkussentjes in het gelaat in volume afnemen en er meer rimpels ontstaan. Een van de manieren om de uiterlijke kenmerken van veroudering tegen te gaan, is het gebruik van zogenaamde injectables. Met injectables worden middelen bedoeld die het verouderingsproces maskeren of tegengaan door middel van het injecteren van een stof of substantie die daarvoor geschikt is. Injectables worden wereldwijd toegepast in de cosmetische geneeskunde. De meest gebruikte injectables zijn botulinetoxine A – beter bekend als Botox – en fillers. In dit artikel zullen de verschillende injectables en hun indicatiegebieden besproken worden.

De gulden snede

‘Beauty lies in the eyes of the beholder’ (Plato 428-348 v.Chr.). Oftewel, schoonheid is een subjectieve definitie die afhangt van de perceptie van de waarnemer. Het is



Figuur 1 Uiterlijke tekenen van veroudering. Bij het gebruik van injectables is vooral het frontale aanzicht van belang. Patiënten komen in een kliniek op basis van wat zij in de spiegel zien. Diepte en schaduwwerking spelen hierbij een belangrijke rol. In het jonge gezicht links wordt het onderhuidse vetweefsel (geel) omgeven door eiwitrijke vloeistof (paars), wat zorgt voor additioneel volume. Afname in volume van het bot en het zakken van onderhuids vetweefsel zorgt voor volumeverlies en is verantwoordelijk voor (diepere) rimpeling van de huid en voor gebieden met *hollowing*. Dit zorgt voor schaduwwerking, wat verder kan bijdragen aan bepaalde kenmerken van het uiterlijke proces van veroudering, zoals weergegeven in de middelste afbeelding. Op de meest rechtse afbeelding is de ophoping van het gezakte vetweefsel te zien in de kinregio en het onderste deel van de kaak. Dit geeft de impressie van een ‘verzakt’ gezicht en wordt *sagging* genoemd.

duidelijk dat mensen een bepaalde voorkeur hebben als het gaat om schoonheid. Ondanks de subjectieve mening van de waarnemer blijkt dat schoonheid verband houdt met de gulden snede. Met de gulden snede wordt het getal phi of 1,618 bedoeld. Dit is een verhouding tussen verschillende afstanden die als ‘perfect’ of ‘volmaakt’ wordt beschouwd. De gulden snede is ook terug te vinden in de verhoudingen van het menselijk lichaam en in het gelaat. Zo is bijvoorbeeld de centrale incisief 1,618 keer groter dan de laterale incisief. De breedte van de bovenlip tot het philtrum is 1,618 keer zo groot als de breedte van het philtrum zelf. Hoe meer de verhoudingen in het gelaat phi benaderen, hoe mooier en aantrekkelijker de verschijning wordt gevonden.

Veel mensen vinden dat veroudering de schoonheid doet vervagen. De eerste zichtbare tekenen van veroudering zijn vooral te zien in het gelaat. Denk hierbij aan rimpel- en plooivorming van de huid, maar ook het gaan ‘hangen’ van de huid en het ‘holler’ worden rond de ogen, bij de slapen en bij de jukbeenderen (figuur 1).

Hierna zullen de specifieke kenmerken van veroudering van het gelaat worden beschreven en waar passend toegespitst worden op de tandartspraktijk.

Het proces van ouder worden en het effect op het uiterlijk

Mechanismen in verschillende anatomische lagen liggen ten grondslag aan het verouderingsproces van het gezicht (tabel 1). Op botniveau draagt afname van het volume van het aangezichtsskelet bij aan het ouder worden van het uiterlijk. Zo trekt bijvoorbeeld de oogkas zich ‘terug’ met de jaren, en door het edentat worden en slinken van het kaakbot van de onder- en bovenkaak valt de ondersteuning van de weke delen rond de mond grotendeels weg. Verder draagt de ‘verzakking’ van zogenaamde onderhuidse *fat pads* (vetkussentjes) bij aan de uiterlijke verschijning van ouder worden.

Daarnaast is het de huid zelf die de uiterlijke kenmerken van veroudering prijsgeeft. Door vermindering van de hoeveelheid hyaluronzuur (een waterbinder) en collageen (een eiwit voor de elasticiteit en stevigheid) in de huid, ontstaat bij het ouder worden een verlies aan vocht en elasticiteit en daarmee stevigheid. De huid die er voorheen ‘strak’ uitzag wordt dunner en vertoont nu rimpels. Vooral op plekken waar de huid onderhevig is aan repeterende spieractiviteit en de daarmee gepaard gaande plooiing, zullen de rimpels ook in rust zichtbaar zijn. Deze gebieden

Anatomisch niveau	Mechanisme	Invloed	Voorbeeld
bot	atrofie	verlies van steun aan weke delen	hollowing bij de oogkassen
vetweefsel	atrofie	volumeverlies onder de huid	ingevallen wangen en slapen
	migratie onder invloed van zwaartekracht	volumeverplaatsing	hangende wangen
huid	verlies van vocht en elasticiteit	verminderde stevigheid	persisterende huidplooiën persisteren in rust zoals de frons, marionetlijnen, nasolabiaalplooien

Tabel 1 Effecten van veroudering op verschillende anatomische niveaus.



Figuur 2 Resultaten van een behandeling met een filler: nasolabiaalploi, rimpels bovenlip, marionetlijnen. Behandeling van de rimpels bij de bovenlip, de marionetlijnen en licht ingevallen wangen. Na zes weken zijn de rimpels van de bovenlip sterk verminderd en als gevolg van het aanbrengen van extra volume bij de jukbeenen zijn zowel de nasolabiaalplooien als de marionetlijnen sterk verbeterd. (De patiënt op de afbeelding is rond de mond behandeld met 1.0 ml hyaluronzuurfiller. De gebruikte techniek is de fern-pattern-techniek. Met dank aan JC Esthetiek, Emmen.

van repeterende spieractiviteit bevinden zich voornamelijk rond de mond.

Specifieke gebieden rond de mond die veranderen bij het ouder worden zijn:

- de nasolabiaalploi. Deze vanaf de geboorte aanwezige ploi loopt vanaf de neus naar de mondhoeken en bepaalt voor een belangrijk deel ons uiterlijk. Fat pads onder het jukbeen zakken en geven daardoor meer diepte aan de nasolabiaalploi (figuur 2);
- de bovenlip. Lachen, praten, eten, drinken en ook roken zorgen voor veel repeterende spieractiviteit van de m. orbicularis oris. De veelvuldige plooiingen van de huid zorgen voor blijvende verticale rimpels van de huid, die ook in rust zichtbaar zijn. Dit worden 'rokerslijntjes' genoemd (figuur 2);
- de lippen. Lippen worden naarmate de leeftijd vordert smaller en platter. Dit is te herkennen aan het verlies van lippenrood. Dit is vooral het gevolg van het dunner

worden van de mucosa en de daarin gelegen structuren zoals speekselklierjes, vet, vaten en de m. orbicularis oris (figuur 3);

- de mondhoeken/orale commissuur. Zowel activiteit van de m. depressor angulus oris als volumeverlies in dit gebied zorgen voor een verdieping van de orale commissuur en het ontstaan van de zogenaamde marionetlijnen. Deze lijnen lopen vanaf de mondhoek naar beneden richting de kaakrand. Ook de mondhoeken kunnen gaan afhangen (figuur 2);
- de kaaklijn. De neerwaartse beweging van de fat pads van de wangen, botresorptie en een slappe huid in die regio zorgen voor 'sagging' in de wangstreek (figuur 1);
- de kin. Bij ouder worden wordt de plica mentalis (de huidplooï tussen kin en mond) dieper. Dit komt door actie van de m. mentalis, het verlies aan stevigheid van de huid en beweging van fat pads.



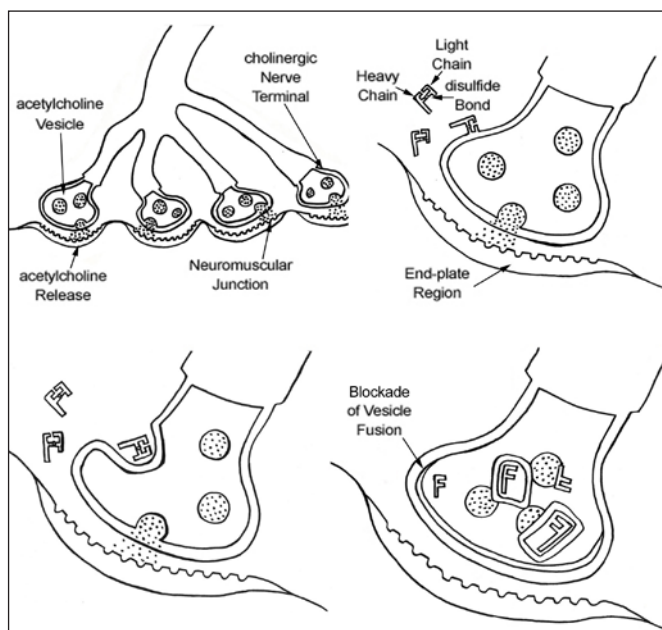
Figuur 3 Resultaten van een behandeling met een filler. Lipaugmentatie. Behandeling van een lokaal volumeverlies van de bovenlip met 0,5 ml hyaluronzuurfiller. De lippen zijn roder en voller geworden. Met dank aan dr. R. Schepers, Gezichtsverjonging, Groningen.

Deze veranderingen zullen bij iedereen in meer of mindere mate optreden bij het ouder worden, maar zijn ook afhankelijk van de levensstijl. Zo zal de huid aanzienlijk sneller tekenen van veroudering laten zien bij bijvoorbeeld rokers en bij frequent zonnebankgebruik. In de tandheelkundige praktijk zullen er bij de edentate patiënt door het slinken van de boven- en onderkaak eerder plooien en rimpels rond de mond gezien worden.

Door middel van injectables, middelen die in of onder de huid of in spieren geïnjecteerd worden, kunnen deze veranderingen deels opgeheven worden. Daardoor kan het gelaat er weer een stuk jonger, frisser en jeugdiger uit komen te zien.

Verjongingsstrategieën

Er zijn verschillende behandelstrategieën om veroudering tegen te gaan. Het is belangrijk om als eerste zorgvuldig na te gaan wat de wens van de cliënt is en ten tweede om na te gaan wat het onderliggende probleem is. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen volumeverlies in het gelaat, elasticiteitsverlies van de huid en een huidoverschot. Is er voornamelijk een verlies aan volume in het gelaat – waardoor de huid gaat plooien – of is het vooral een elasticiteitsverlies van de huid zelf? In het geval van een huidoverschot moet wellicht eerst gedacht worden aan een chirurgische correctie (facelift, ooglidcorrectie). Als er een wens is om rimpels te corrigeren, dan is het van belang om een onderscheid aan te brengen tussen statische en dynamische rimpels. Statische rimpels zijn rimpels of plooingen die in rust zichtbaar zijn. Dynamische rimpels



Figuur 4 Actiemechanisme botulinetoxine. Schematische presentatie van een zenuw-spierovergang. Botulinetoxine dringt de zenuw binnen en zorgt na een aantal processen ervoor dat de signaalstof acetylcholine de zenuw niet meer kan verlaten. Het gevolg is dat de zenuw afsterft en de spier niet meer kan samentrekken en in omvang zal afnemen. Een stukje verderop zal een nieuwe zenuwuiteinde gevormd worden. De werking van botulinetoxine wordt op deze manier tenietgedaan. Het is dan 'uitgewerkt' en de spier kan weer normaal functioneren.

Toedienen botulinetoxine A		
effecten	cosmetische toepassing: dynamische rimpels en liften	medische toepassing
• spier inactief	• fronsrimpels	• spierspasmen
• atrofie	• voorhoofdsrimpels	• gummy smile
• reversibel: werking 3-12 maanden	• kraaienpootjes • wenkbrauwlift • afhangende mondhoeken • nek	• bruxisme • masseterhypertrofie hyperhidrose (oksel, handen, voeten, liezen) • chronische migraine/hoofdpijn

Tabel 2 De meest voorkomende toepassingen van botulinetoxine A.



Figuur 5 Resultaten van een behandeling met botulinetoxine A. Masseterhypertrofie en gummy smile. De patiënt op de afbeelding heeft een gummy smile en vergroting van de kauwspieren (masseterhypertrofie). De masseterhypertrofie werd behandeld met botulinetoxine A in de spier zelf. De gummy smile werd behandeld door injecties met botulinetoxine A. Deze spieren zijn verantwoordelijk voor het optrekken van de bovenlip. De rechterfoto is van zes weken na behandeling. De kaakhoek is meer afgerond door volumeafname van de kauwspieren en bij lachen is het tandvlees minder zichtbaar. Met dank aan JC Esthetiek, Emmen.

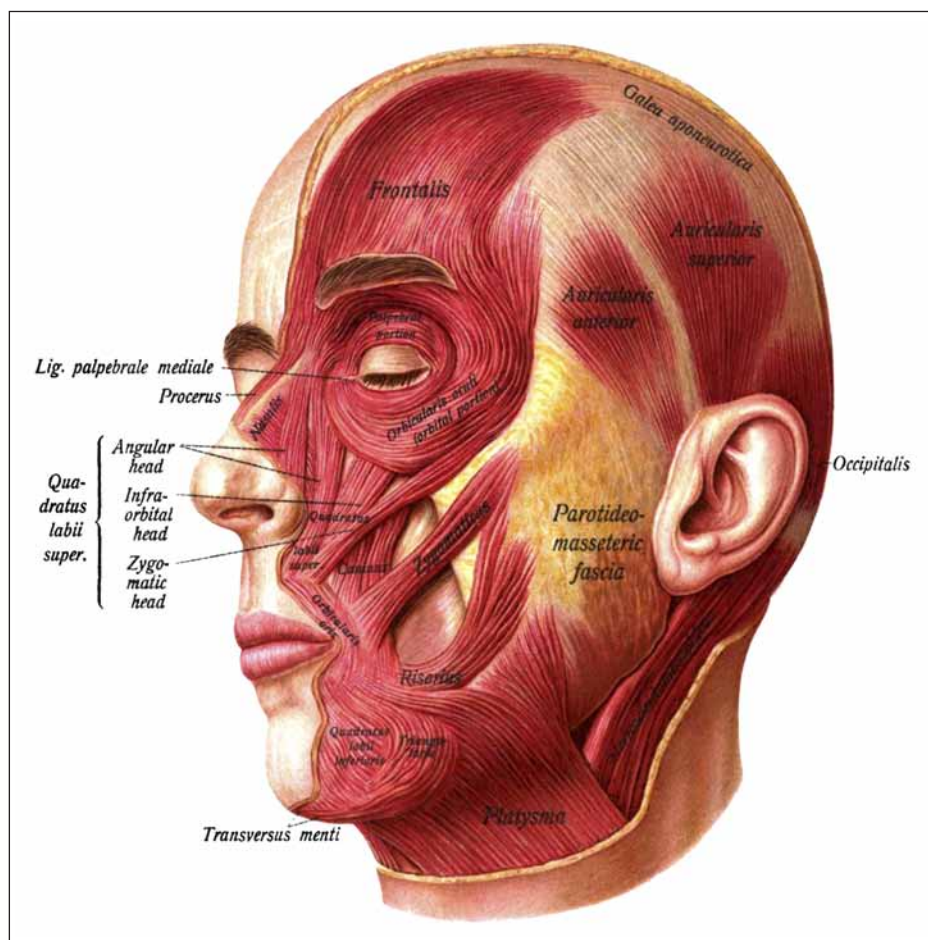
zijn rimpels of plooiingen die ontstaan als gevolg van spieractiviteit. Dynamische rimpels worden behandeld met botulinetoxine A en statische rimpels met een filler. Er is enige overlap in de indicaties van deze behandelingen.

Botulinetoxine

Het bekendste gebruikte middel in de cosmetische geneeskunde is het eiwit botulinetoxine A. Botox is een merknaam voor botulinetoxine A. Hoewel op grote schaal toegepast in de cosmetische geneeskunde is botulinetoxine van oudsher een middel dat voor medische doeleinden gebruikt wordt. Botulinetoxine is een natuurlijk eiwit dat gemaakt wordt door de bacterie *Clostridium botulinum*. Er zijn verschillende varianten (A-F). In de (cosmetische) geneeskunde worden vooral de varianten A en – in mindere mate – B gebruikt.

Geschiedenis en actiemechanisme

De eerste (beschreven) kennismaking met botulinetoxine is begin negentiende eeuw, wanneer Justinus Kerner ontdekt dat mensen ziek worden na het eten van worst. Hieraan ontleent de stof de naam botuline, daar *botulus* de Latijnse benaming is voor worst.¹ Botulinetoxine blokkeert het vrijkomen van de signaalstof (neurotransmitter) acetylcholine. Hierdoor wordt het signaal van de overgang van de zenuw naar de spier op de zogenaamde motorische eindplaat verhinderd (figuur 4). Hiermee wordt spiercontractie verhinderd en het gevolg is functieverlies en slinken van de spier. Na een aantal maanden zal er op een andere plaats een nieuwe overgang van de zenuw op de spier gevormd worden, waardoor het effect van de botulinetoxine afneemt.²



Figuur 6 Aangezichtsspieren. Het gezicht bevat vele aangezichtsspieren die de mimiek bepalen. Er heerst een bepaalde symmetrie doordat de spieren verantwoordelijk voor de mimiek elkaar in balans houden. Wanneer deze balans verstoord wordt, kan er een bepaalde asymmetrie ontstaan, die als storend kan worden ervaren.

Cosmetische toepassingen van Botox

In de jaren tachtig van de twintigste eeuw is bij toeval een verbetering van de frons ontdekt door Carruthers, een oogarts die patiënten behandelde voor een spastisch ooglid.³ Na verder onderzoek is in 2002 het middel door de FDA (Food and Drug Administration) goedgekeurd voor de behandeling van rimpels in het gebied van het voorhoofd.^{2,3} Tot op de dag van vandaag is dit – samen met de toepassing van botulinetoxine in het gebied rond de ogen – de enige FDA-goedgekeurde indicatie waarvoor botulinetoxine in de cosmetische geneeskunde gebruikt mag worden.⁴ Een scheiding tussen het gebruik van botulinetoxine voor cosmetische en medische doeleinden is weergegeven in tabel 2.

Botulinetoxine wordt medisch ingezet bij spierspasmen of verhoogde spieractiviteit bij verschillende aandoeningen. Binnen de tandheelkunde wordt de stof toegepast bij

bruxisme en de daarmee gepaarde vergrote kauwspieren. Verder is de *gummy smile* een indicatie voor botulinetoxine in de tandartsenpraktijk (tabel 2, figuur 5).

Om de kenmerken van veroudering tegen te gaan, wordt botulinetoxine cosmetisch ingezet om rimpels te verminderen door de onderliggende spieractiviteit stil te leggen of om de positie van bijvoorbeeld de mondhoeken te beïnvloeden. De weefsels rond de ogen en mond zijn omgeven door de spieren verantwoordelijk voor de mimiek, waarbij er een evenwicht is tussen de ‘depressoren’ die neerwaarts trekken en ‘elevatoren’ die omhoogtrekken. Door bijvoorbeeld selectief de ‘depressoren’ verantwoordelijk voor de positie van de mondhoek te behandelen, zullen de ‘elevatoren’ de overhand krijgen, waardoor de mondhoek iets omhoogkomt. Figuur 6 geeft de spieren van het gezicht weer.



Figuur 7 Botox. Botulinetoxine (gevroedroogd) wordt geleverd in een potje. Het potje bevat eenheden botulinetoxine. De bedoeling is dat de stof met een tevoren bepaalde hoeveelheid NaCl wordt aangevuld. Op deze manier verkrijgt men bijvoorbeeld 4 eenheden per 0,1 ml-oplossing.

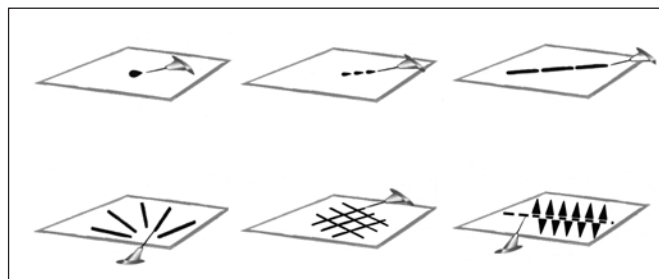
Botulinetoxine wordt in eenheden geïnjecteerd. Botox bijvoorbeeld wordt geleverd in een klein glazen potje waar de toxine in zit, met 100 of 50 eenheden (figuur 7). Na verdunning met een zoutoplossing wordt een bepaalde hoeveelheid eenheden (bijv. 6E) in de spier geïnjecteerd.

Fillers

Een filler is een gel-achtige substantie die in het gelaat aangebracht kan worden om de kenmerken van het verouderingsproces te verminderen.

Er bestaan permanente fillers en tijdelijke fillers. De permanente fillers vallen buiten de kaders van dit artikel. Er zijn verschillende soorten tijdelijke fillers: hyaluronzuur, calcium-hydroxyapatiet en poly-L-lactaatzuur.^{2,5,6}

De meest gebruikte filler bestaat uit hyaluronzuur, een polysaccharide die van nature in het lichaam voorkomt. Hyaluronzuur is voor het eerst geïsoleerd uit het glasvocht van runderen. Hier ontleent het zijn naam aan: *hyalos* is het Griekse woord voor glas en uronzuur completeert de naam vanwege de hoge concentratie hiervan in de stof. Hyaluronzuur kan grote hoeveelheden vocht aan zich binden: een gram kan tot zes liter water binden. De invoering van hyaluronzuur als fillermateriaal heeft een revolutie in de wereld van fillers teweeggebracht.



Figuur 8 Technieken van het inbrengen van een filler. Linksboven wordt een depot gegeven. Dit is een kleine of grotere hoeveelheid filler op een plek om volume aan te brengen. **Serial puncture** (boven midden) is het neerleggen van kleine depots achter elkaar. Bijvoorbeeld als een skin booster wordt gebruikt. Rechtsboven geeft de **linear threading** weer. Deze techniek wordt veel toegepast om rimpels te vullen. Hierbij wordt er vaak in een achterwaartse beweging een lijn met filler gelegd direct onder de rimpel. Linksonder is de **fanning**-techniek weergegeven. De techniek is hetzelfde als een linear threading, waarbij de lijnen in een waaivorm worden verspreid om grotere gebieden te kunnen bereiken. Wanneer de lijnen van de linear threading loodrecht op elkaar geplaatst worden, dan ontstaat er een **grid**-patroon zoals weergegeven op de afbeelding onder in het midden. Als laatste is de **fern pattern**-techniek weergegeven. Hierbij wordt er loodrecht op de rimpel oppervlakkig ingestoken en wordt er in een achterwaartse beweging filler naast en onder de rimpel gelegd. Op deze manier wordt de huid verstevigd (met dank aan J. Freuling).

Hyaluronzuur heeft drie eigenschappen waar de huid voordeel van heeft: het vult, trekt water aan (hydrateert) en verstevigt. Naast deze eigenschappen stimuleert hyaluronzuur de collageenproductie van de huid, wat in de praktijk betekent dat de huid van zichzelf stevigheid en elasticiteit terugkrijgt, ook als het lichaam het ingebrachte hyaluronzuur heeft afgebroken.

Door in het hyaluronzuurmolecuul kruisverbindingen aan te brengen (cross-linking), wordt het afbraakproces vertraagd.² De stevigheid of 'vloeibaarheid' van de hyaluronzuurfiller wordt bepaald door de grootte van de hyaluronzuurpartikels. Als volume nodig is ter compensatie van een onderhuids volumeverlies kan een 'stevige' filler genomen worden. Bij het behandelen van kleine rimpels gebruikt men een meer 'vloeibare'.

(Cosmetische) toepassing van een filler

Een filler kan gebruikt worden om volume in het gelaat terug te geven dat door veroudering is verdwenen of



Figuur 9 Verpakking en spuit met 1 ml hyaluronzuurfiller. De maat-aanduiding is per 0,1 ml. Bij de spuit worden twee naalden van 27G geleverd. Er zijn meerdere merken hyaluronzuur op de markt en het is aan de voorkeur van de behandelaar welke er gebruikt wordt.

verplaatst. Dit kan om grote hoeveelheden (bijvoorbeeld 1.0 ml) gaan, onder bijvoorbeeld het jukbeen of de mondhoeken. Door bijvoorbeeld volume terug te geven bij het jukbeen kan de nasolabiaalploo als het ware wat 'strakker' getrokken worden, waardoor deze minder prominent wordt (figuur 2). Het gelaat krijgt hierdoor een frissere, jongere uitstraling. Ook wordt een filler ingezet om statische rimpels te verminderen, zoals bijvoorbeeld de marionetlijnen. Het gebied rond de mond is een veelgebruikt gebied voor het toepassen van een filler (figuur 2). Om een verouderde huid te verbeteren, kan een vloeibare filler gebruikt worden om de huid te hydrateren en stevigheid te geven; dit zijn de zogenaamde *skin boosters*. Er kan een scherpe naald worden gebruikt voor oppervlakkige huidbehandelingen of een stompe canule om in de diepte volume aan te brengen. Er zijn verschillende injectietechnieken voor het inbrengen van een filler, elk met hun voor- en nadelen (figuur 8). Een filler wordt kant-en-klaar geleverd in een steriele verpakking van 0.5 ml of 1.0 ml, inclusief bijbehorende naalden (figuur 9).

Beperkingen

Een behandeling met Botox kan de dynamische rimpels sterk verminderen. Waakzaamheid is echter geboden bij het behandelen van bijvoorbeeld het voorhoofd. Wanneer de wenkbrauw al wat laag staat op de rand van de oogkas, kan door vermindering van activiteit van de m. frontalis de

wenkbrauw verder omlaag zakken. Dit geeft een ongewenst 'boos' uiterlijk.

De behandeling met fillers is toepasbaar om statische rimpels te verminderen, de elasticiteit en stevigheid van de huid te verbeteren en verloren gegaan volume weer toe te voegen. Belangrijk is een huidoverschot te herkennen. Het is dan nodig het huidoverschot chirurgisch te verminderen – door bijvoorbeeld een facelift – in plaats van te veel filler aan te brengen om de huid te liften.

Het behandelen met injectables vereist een grondige anatomische kennis van het gelaat en het gebied rond de mond, de processen van veroudering, een 'esthetische' blik en een zekere handvaardigheid. Het is een zeer boeiend gebied waar de geïnteresseerde (tand)arts en mondhygiënist(e) in de nabije toekomst steeds vaker mee te maken zal krijgen.

Literatuur

- 1 Erbguth F. Historical notes on botulism, Clostridium botulinum, botulinum toxin, and the idea of the therapeutic use of the toxin. Special Issue: Basic and Therapeutic Aspects of Neurotoxins Volume 19, Issue S8, pages S2–S6, March 2004.
- 2 Richtlijn Injectables voor tandartsen en tandartspecialisten, Nederlandse Vereniging voor Dento Faciale Esthetiek, NVDfE, versie september 2015.
- 3 Carruthers J, Lowe N, Menter H, Gibson J, Nordquist M, Mordaunt J, Walker D, Eadie N. A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of glabellar Lines. Journal of the American Academy of Dermatology Volume 46, Issue 6, June 2002, Pages 840–849.
- 4 Brandt F, Cazzaniga A. Hyaluronic acid gel fillers in the management of facial aging. Clinical Interventions in Aging 2008;3(1) 153–159.
- 5 US Food and Drug Administration. Information for health care professionals: OnabotulinumtoxinA (marketed as Botox/Botox Cosmetic), AbobotulinumtoxinA (marketed as Dysport) and RimabotulinumtoxinB (marketed as Myobloc). Beschikbaar op: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm174949.htm>: bezocht op: 15 februari 2016.
- 6 Newman J. Review of soft tissue augmentation in the face. Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2009;2 141–150.