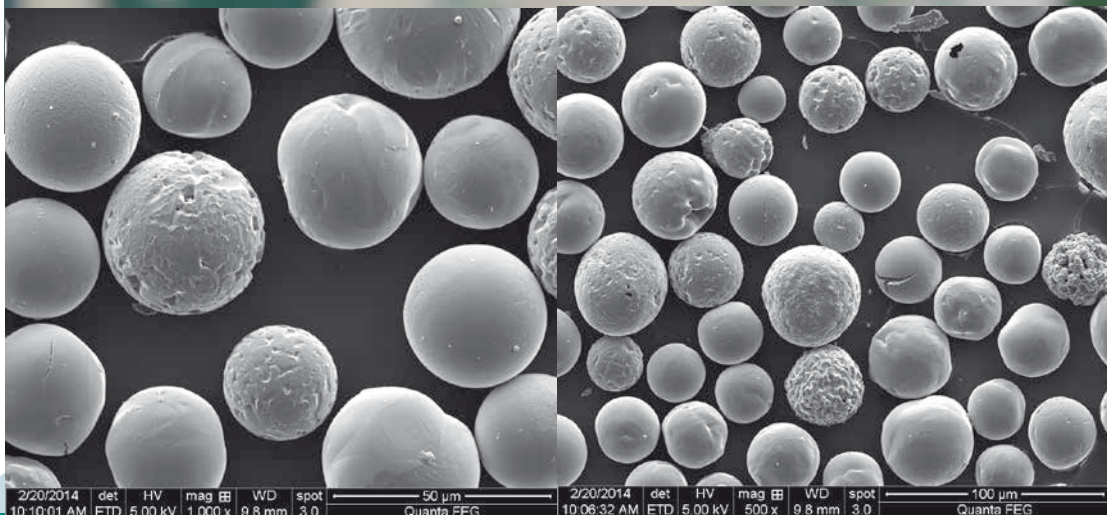




# Crystalys

CE  
2409

*Sterylny żel hydroksyapatytu wapnia 55,7%  
Iniekcyjny implant do powiększania objętości tkanek  
miękkich i intensywnej biostymulacji tkankowej.*



## **Porejestracyjne retrospektywne badania kliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania.**

Morfologia mikrosfer Crystalys 55,7% CaHA

Mikrografy elektronowe skaningowe przedstawione w różnych powiększeniach (z lewej) x 500, (z prawej) x 1000.

### **Morfologia mikrosfer**

- Crystalys składa się z okrągłych, jednolitych, nieporowatych oraz gładkich mikrosfer hydroksyapatytu wapnia, o średnicy w wymiarze 25-45 mikronów.
- Rozmiar mikrosfer cząsteczek umożliwia łatwe wyciskanie oraz zmniejsza tarcie podczas przepływu ze strzykawki do leczonego miejsca.
- Średnica mikrosfery minimalizuje ryzyko migracji cząstek na drodze fagocytozy, zapewniając utrzymanie gładkiej powierzchni tkanek.
- W miejscu podlegającym leczeniu, mikrosfery hydroksyapatytu wapnia tworzą rodzaj rusztowania, które ułatwia autogeniczny wzrost kolagenu, trwający kilka miesięcy.

**Porejestracyjne badania kliniczne**, retrospektywne dotyczące bezpieczeństwa stosowania Crystalys wypełniacza na bazie hydroksyapatytu wapnia do stosowania w celu wypełniania tkanek miękkich twarzy.

Crystalys hydroksyapatyt wapnia iniekcyjny stymulator tkankowy i wypełniacz.

Crystalys iniekcyjny hydroksyapatyt wapnia o najwyższym na rynku stężeniu 55,7%.

Crystalys jest sterylnym, apirogennym, lepkiem, nieprzezroczystym, do iniekcji, półstałym, niezawierającym lateksu i biodegradowalnym skórny implantem. Składa się z syntetycznych mikrosfer hydroksyapatytu wapnia, przygotowanych w stężeniu 55,7%, na nośniku zawieszony z wodnisteo żelu.

**Skład:** Mikrosfery hydroksyapatytu wapnia o średnicy 25-45 mikronów, gliceryna, karboksymetylo-celuloza sodu, roztwór buforowy fosforanu.



**Crystalys** - jest wyrobem medycznym wyprodukowanym przez Instytut Farmaceutyczny Panaxia, który dla grupy swoich produktów, w tym leków, wyrobów farmaceutycznych, wyrobów medycznych posiada certyfikaty CE i FDA, potwierdzonych przez Unię Europejską i Amerykańską Federalną Agencję Leków, iż zostały one przebadane przez niezależne podmioty i spełniają określone standardy bezpieczeństwa stosowania.

**Crystalys** - jest iniekcyjnym wyrobem medycznym legalnie dopuszczonym do obrotu w całej Unii Europejskiej i w Polsce, jest zarejestrowany w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych w Warszawie. Numer Zgłoszenia ID657423617385

Tsvi Segal, MD; Ana Schwartz, MD; 1Konstantin Konfino, MD, PhD

**Cel badania:** W niniejszym porcjestracyjnym badaniu naszym gównym celem była **ocena bezpieczeñstwa stosowania Crystalys 55,7 %, nowego wypełniacza na bazie hydroksyapetytu wapnia**, do stosowania w celu wypełniania tkanek miękkih twarzy u pacjentów, którym wstrzyknięto podskórnje lub śródskórnje preparat w celu wypełnienia tkanek miękkih twarzy. Celem pobocznym była ocena skutecznoñci Crystalys po szeñciu miesiãcach od wstrzyknięcia.

**Metodologia:** Preparat Crystalys wstrzyknięto 173 pacjentom (w wieku od 27 do 72 lat), skarżącym się na różnorodne zmiany skórne natury estetycznej, z których najczęstsze były to gębokie fałdy nosowo-wargowe. Średnio pacjentom wstrzyknięto 3,5 ml preparatu Crystalys. Po uzyskaniu zgody od pacjentów, przeprowadzono z nimi wywiad w kontekñcie występowania zdarzeń niepożądanych oraz skutecznoñci stosowania różnych metod.

**Wyniki:** Bezpieczeństwo – 173 pacjentów przebadano pod względem występowania zdarzeń niepożądanych. **Ani pacjenci, ani też lekarze nie stwierdzili przypadków wystąpienia żadnych poważnych ani długotrwałych zdarzeń niepożądanych.** Ponadto wszystkie zdarzenia miały zdolnoñć do samodzielnego ustępowania. Wszelkie zgłaszane zdarzenia niepożądane są powszechne w sytuacjach, gdy zabiegi stosowane są z wykorzystaniem wszystkich wstrzykiwanych wypełniaczy. Zgłoszone zdarzenia niepożądane obejmowały: krwawe podbiegnięcia, obrzęki, rumieñ i ból. skutecznoñć – ocena skutecznoñci badana była na podgrupie 59 pacjentów z zastosowaniem walidowanych skal klinicznych Skali Oceny Lemperle (LRS) oraz Ogólnej Skali Poprawy Estetycznej (GAIS). Ponadto, 72 pacjentów wypełniło Kwestionariusz Satysfakcji Użytkownika, zbudowany na podstawie skali Likerta od 1 do 5. Wyniki dotyczące skutków wstrzykiwania preparatu Crystalys wykazały doskonałą skutecznoñć, z wykorzystaniem skal LRS oraz GAIS, jak i samoopisowych ocen zadowolenia użytkowników. **Wszystkie skale dowodziły ogólnego polepszenia stanu obszaru twarzy poddawanego zabiegowi, co wiązało się również z wysoką oceną zadowolenia podawaną przez pacjentów na kwestionariuszach samoopisowych.**

**Wnioski:** Osiãgnięty wyniki jednoznacznie wskazują, że Crystalys, nowy wypełniacz opracowany na bazie hydroksyapetytu, jest bezpieczny i skuteczny. Nie zanotowano żadnego istotnego ryzyka związanego z podawaniem preparatu Crystalys oraz jednoznacznie potwierdzono niski wskaźnik stosunku ryzyka do korzyñci. **Crystalys charakteryzuje się doskonałym profilem bezpieczeñstwa i wysokimi wskaźnikami zadowolenia, co pozwala na stwierdzenie, iż bardzo dobrze spełnia swoją funkcję jako wypełniacz ulegający biodegradacji.**

## Wstępow

Wypełniacze skórne są powszechnie stosowane w celu odtworzenia wypełnienia tkanek miękkih twarzy. Wypełniacze te można dzielić na podstawie długoñci czasowej osiãganego skutku (tymczasowy, o charakterze pótstałym, oraz stały) lub też wg. mechanizmu działania (wypełniacze zastępowujące lub wypełniacze stymulujące) (1). Idealne wlañciwoñci wypełniacza tkanek miękkih to trwałoñć wypełniacza, biogodnoñć, odpornoñć na rozprzestrzenianie się [na inne obszary], niski wskaźnik zdarzeń niepożądanych oraz profil stosunku ryzyka to korzyñci na odpowiedniej wartoñci stosunku kosztu do korzyñci (2). **Wypełniacze opracowane na bazie hydroksyapetytu wapnia (CaHA) posiadają takie pożądanee wlañciwoñci.** Hydroksyapetyty to grupa związków chemicznych, które mają wspólny wzór chemiczny:  $(Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ , a które różnią się, oprócz innych wlañciwoñci, działaniem biologicznym. Mikroporowaty hydroksyapetyt ceramiczny (10µm500µm) to związek osteokondukcyjny

który wywiera pozytywny wpływ na wzrastanie tkanki włóknistej i naczyniowej. Metabolity CaHA to jony wapniowe i fosforanowe. Jony te normalnie występowują w organizmie człowieka. Badania implantów , wykazały minimalną lub żadną reakcję zapalną, in vivo jak i in vitrozawierających CaHA, zarówno reakcję na ciało obce czy też olbrzymiomórkową reakcję ziarniakową, ani też żadnej toksycznoñci ogólnoustrojowej. CaHA to gówny składnik koñci i zębów, cechuje się wysoką biokompatybilnoñcią i jest stosowany w medycynie od ponad 20 lat. Jednym z pierwszych zastosowań klinicznych CaHA w postaci cząsteczki były to grafty onlay wykorzystywane do regeneracji koñci oraz w stomatologii (2). CaHA stosowane jest w chirurgii ortopedycznej jako cement kostny oraz dowiedziono skutecznoñci preparatu w kształtowaniu nieprawidłowoñci sklepienia czaski oraz w chirurgii urazów twarzoczaszk (68). CaHA był również stosowany jako substancja wypełniająca w przypadku nietrzymania moczu (9) oraz w leceniu refluksu dróg moczowych (10)



CaHA wykorzystywany jest do leczenia niewydolności podniebiennogardłowej (11) oraz niewydolności głóśni (powiększenie strun głosowych) (12) oraz do wypełnień kręgowych, przy wysokim profilu bezpieczeństwa stosowania (13). CaHA stosowany jest na rynku wypełniaczy skórnych od ponad 10 lat. Crystalys, nowy wypełniacz na bazie hydroksyapetytu wapnia, to sterylny, niezawierający lateksu, niepirogenny, półstały, spójny, podskórny implant podawany w formie zastrzyku, którego głównym składnikiem jest syntetyczny CaHA. Półstała postać wypełniaczy skórnych na bazie CaHA została osiągnięta w wyniku stworzenia zawiesziny mikrosfer o średnicy 25-45 mikronów w nośniku żelowym, który składa się głównie z bufora fosforanowego oraz gliceryny. Struktura żelowa osiągnięta została w wyniku dodania niewielkiej ilości karboksymetylocelulozy (2). **Mikrosfery CaHA tworzą rusztowanie dla wzrostu fibroblastów, które stopniowo zastępują nośnik żelowy. Wraz ze wzrostem fibroblastów, tworzą one włókna kolagenowe, które „zakotwiczą” mikrosfery na miejscu (3, 14, 15).** CaHA ulega biodegradacji, w wyniku tych samych procesów metabolicznych, jak fragmenty kości powstające w wyniku zwykłych złamań kości. Po 2 – 3 miesiącach, karboksymetyloceluloza zostaje całkowicie wchłonięta i zastąpiona kolagenem. Ostatecznie, następuje stopniowy rozpad cząsteczek po osiągnięciu pełnej fagocytozy (2). **CaHA jest bardzo lekki i jest wstrzykiwany do skóry głębokiej lub, w celu przywrócenia utraconej objętości, na poziomie lub poniżej poziomu połączenia podskórno-skórnego.** Preparat Crystalys sprzedawany jest w Izraelu od września 2011 r. i stosowany jest w przypadkach przywracania utraconej objętości tkanek miękkich twarzy. Niedawno przeprowadziliśmy badanie po wprowadzeniu preparatu na rynek w zakresie bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Crystalys u 173 pacjentów. Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie osiągniętych wyników.

### Metodologia.

Zostało przeprowadzone badanie retrospektywne na pacjentach, którym wstrzyknięto Crystalys pomiędzy lipcem 2012 r. a grudniem 2013 r. Badanie zostało zaprojektowane jako badanie prowadzone po wprowadzeniu na rynek, realizowane w dwóch ośrodkach, które zawierało zarówno elementy retrospektywne jak i prospektywne. **Element retrospektywny:** Informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności zostały pobrane z wszystkich dostępnych kart klinicznych dotyczących pacjentów, u których stosowany Crystalys, a które zawierały dane wystarczające do przeprowadzenia analizy (n=173).

ponadto przeprowadzane były rozmowy telefoniczne, których celem było uzyskanie informacji, które być może nie zostały zapisane w dokumentacji medycznej.

**Element prospektywny:** Po uzyskaniu podpisanej świadomej zgody, fotografie podgrupy 57 pacjentów, u których zastosowano preparat w ciągu sześciu miesięcy od rozpoczęcia niniejszego badania oraz fotografie stanu „sprzed zastosowania preparatu” znajdujące się w dokumentacji medycznej zostały zrobione bądź zabrane z dokumentacji medycznej pacjentów oraz poddane ocenie przez głównych badaczy, z wykorzystaniem skali Lemperle (LRS) oraz skali GAIS. Ponadto, 72 pacjentów wypełniło Kwestionariusz Satysfakcji Użytkownika, zbudowany na podstawie skali Likerta od 1 do 5. Przedział wiekowy pacjentów to od 27 do 72 lat. Kontrola pacjentów występowała po okresie od jednego miesiąca do powyżej sześciu miesięcy; czas, który minął od podania preparatu podany jest w tabeli 1. Aby dana osoba mogła być włączona do badania, musiała mieć przynajmniej 18 lat, musiała mieć podany preparat Crystalys oraz musiała przekazać świadomą zgodę po uzyskaniu informacji na temat protokołu badania. Badanie było prowadzone zgodnie z zasadami etycznym, które mają swoje źródła w Deklaracji Helsińskiej oraz ICH Harmonized Tripartite Guideline dla Dobrej Praktyki Klinicznej. Protokół oraz formularze świadomej zgody (ICF) dla przedmiotowego badania zostały poddane analizie i zatwierdzone przez naszą Komisję Bioetyczną.

**Tabela 1: Dane demograficzne, okres czasu pomiędzy podaniem preparatu a wizytą kontrolną.**

Okres czasu od podania preparatu (w miesiącach)	Liczba pacjentów w %
1-2	28 (16%)
3-4	18 (10%)
5-6	19 (11%)
> 6	108 (62%)

Obszary poddane działaniu preparatu Crystalys stosowany był na różnych częściach twarzy, przy czym najczęściej były to bruzdy nosowo wargowe (95% pacjentów). Inne obszary twarzy obejmowały linie marionetki, kości policzkowe, kącki ust, okolica zarysu szczęki oraz inne (Tabela 2). Należy zauważyć, że niektórym pacjentom preparat podawany był do różnych okolic twarzy.

**Tabela 2: Obszary twarzy poddane działaniu preparatu.**

Miejsca iniekcji wstrzyknięcia	Liczba pacjentów
Bruzdy nosowo-wargowe	95
Linie marionetki	42
Kości policzkowe	30
Kąciki ust	55
Linia zarysu szczęki	3
Inne	17
<b>Niektórym pacjentom wstrzyknięto preparat do więcej niż jednego obszaru</b>	

**Liczba iniekcji preparatu Crystalys na pacjenta.** Średnia ilość preparatu Crystalys podawana jednemu pacjentowi wynosiła, odpowiednio, 3,4 ml oraz 3,0 ml. Maksymalna wielkość wstrzyknięta pojedynczemu pacjentowi na jednej sesji do 8 ml, natomiast najniższa wielkość to 1 ml. Wielkość wstrzykiwanej substancji danemu pacjentowi określana była przez lekarza na podstawie głębokości bruzdy oraz liczby okolic poddawanych zabiegowi. Maksymalna wielkość wstrzykniętą jednemu pacjentowi podczas szeregu sesji wynosiła 14 ml

#### Ocena bezpieczeństwa pacjenta.

Bezpieczeństwo oceniane było na podstawie występowania oraz czasu trwania lokalnych oraz uogólnionych zdarzeń niepożądanych. Pacjenci udzieli odpowiedzi na pytania kwestionariusza drogą telefoniczną lub też podczas wizyty kontrolnej w przychodni. Wszelkie zgłoszone przez pacjentów zdarzenia niepożądane zostały zarejestrowane. Tabele opisowe zawierają podsumowanie zgłoszonych zdarzeń niepożądanych oraz ich czas trwania.

#### Ocena skuteczności oraz zadowolenia pacjentów.

Skuteczność oceniana była na podstawie podgrupy pacjentów, którym podano preparat w ciągu okresu 6 miesięcy, który poprzedzał rozpoczęcie niniejszej analizy, a których fotografie sprzed i po zabiegu były dostępne. Tych 59 pacjentów zostało poddanych ocenie przez lekarzy z wykorzystaniem skali LRS (Tabela 3) oraz GAIS (Tabela 4), porównując wyniki po zastosowaniu preparatu ze stanem wyjściowym. Wyniki skali LRS zostały poddane analizie statystycznej z zastosowaniem dwustronnego testu Studenta. Wyniki skali GAIS zostały poddane analizie statystycznej z zastosowaniem testu Kolmogorowa-Smirnowa dla dwóch hipotez zerowych: Podanie preparatu nie przyniosło „żadnej zmiany”, oraz (2) podanie preparatu skutkowało "polepszeniem" stanu. Dla wszystkich analiz statystycznych, wartość  $p < 0,05$  została uznana za istotną statystycznie. Ponadto, 72 pacjentów wypełniło Kwestionariusz Satysfakcji Użytkownika,

zbudowany na podstawie skali Likerta od 1 do 5 (por. Tabela 7 dane dot. tego kwestionariusza).

**Tabela 3. Skala oceny Lemperle (LRS)**

Klasyfikacja	opis
5	Bardzo głębokie zmarszczki, nadmierna bruzda
4	Głębokie zmarszczki, dobrze zdefiniowane brzozy
3	Średniogłębokie zmarszczki
2	Płytke zmarszczki
1	Ledwie zauważalne zmarszczki
0	Brak zmarszczek

**Tabela 4. Skala GAIS**

Ocena	Opis
Bardzo duża poprawa	Optymalny rezultat estetyczny po wprowadzeniu preparatu u tego pacjenta
Duża poprawa	Znaczna poprawa wyglądu w porównaniu ze stanem wyjściowym ale nie całkowicie optymalna dla tego pacjenta. Dodatkowe podanie preparatu nieznacznie poprawiłoby rezultat.
Poprawa	Widoczna poprawa wyglądu w porównaniu ze stanem wyjściowym, jednakże zalecane jest kolejne podanie preparatu lub powtórzenie całego leczenia.
Bez zmian	Wygląd zasadniczo jest taki sam, jak pierwotnie.
Pogorszenie	Wygląd uległ pogorszeniu, w porównaniu do stanu wyjściowego.

#### Wyniki: Bezpieczeństwo

##### **Iniekcje hydroksypapatytu były dobrze tolerowane przez wszystkich pacjentów.**

Ani pacjenci, ani też lekarze nie stwierdzili przypadków wystąpienia żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych; nie stwierdzono ich również w dokumentacji pacjentów. Wszystkie zgłoszone zdarzenia niepożądane były to standardowe, miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przy czym większość z nich to reakcje łagodne, krótkoterminowe, ustępujące samodzielnie. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie zostało określone jako spowodowane przez wyrób. Następujące efekty uboczne, powszechne ogólnie w wypełniaczach skórnych, a w szczególności w wypełniaczach na bazie CaHA, **nie zostały zgłoszone: ziarniniaki, reakcje alergiczne, guzki, świąd, nadżerki lub infekcje.** Tabela 5 zawiera zdarzenia niepożądane, które były potencjalnie powiązane z leczeniem.

**Tabela 5. Częstość zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.**

Zdarzenie Niepożądane	Liczba pacjentów (w %)
Wysięk	73 (42%)
Obrzęk	121 (70%)
Rumień	39 (23%)
Ból	7 (4%)

Najczęściej zgłaszane działania uboczne to obrzęk (70% pacjentów) oraz wysięk (42% pacjentów). Średni okres trwania obrzęku to 5,5 dnia, gdy średni okres trwania rumienia to 4,1 dnia; średnia długość odczuwanego bólu to 7,1 dnia a średnia długość trwania wysięku to 6,9 dni po leczeniu preparatem Crystalys. Wszystkie zdarzenia niepożądane ustępowały bez żadnej pomocy medycznej.

### Ocena skuteczności dokonywana przez lekarzy i pacjentów.

#### 1.Ocena działania z wykorzystaniem LRS

Ocena skuteczności badana była na podgrupie 59 pacjentów z zastosowaniem skali LRS. Znaczną poprawę kliniczną stwierdzono w większości (70/84 ocenianych obszarów) przypadków okolic twarzy leczonych preparatem Crystalys, w porównaniu ze stanem wyjściowym. Oprócz czterech przypadków wyników gorszych niż wyjściowe, pozostałe miejsca poddawane zabiegowi zostały uznane za takie same, jak stan wyjściowy. Tabela 6 zawiera podsumowanie wyników skali LRS. Wyniki skali LRS zostały poddane analizie statystycznej z zastosowaniem dwustronnego testu Studenta. Preparat Crystalys skutkowało znaczną poprawą w zakresie konturu twarzy.

#### 2.Ocena działania z wykorzystaniem GAIS

Ta sama podgrupa została poddana ocenie z wykorzystaniem GAIS. Analiza wyników GAIS wykazuje skuteczność kliniczną wypełniaczy skórnych, gdyż w przypadku 31% pacjentów (18 z 59) stan opisywano jako "znaczną poprawę", 58% (34) jako „poprawa”, a jedynie 12% (7) nie zauważyło żadnych zmian po zabiegu w porównaniu ze stanem wyjściowym.

**Tabela 6. Podsumowanie wyników skali LRS.**

Miejsce wstrzyknięcia	Liczba pacjentów*				Wartość p <sup>2</sup>
	Razem <sup>1</sup>	Lepiej	Tak samo	Gorzej	
Bruzdy nosowo-wargowe	34	29	3	2	1e <sup>-7</sup>
Linie marionetki	14	10	2	2	0,005
Kości policzkowe	14	12	2	0	2e <sup>-5</sup>
Kąciki ust	20	19	1	0	1e <sup>-9</sup>
Linia zarysu szczęk	2	0	2	0	/

Niektórym pacjentom wstrzyknięto preparat to więcej niż jednego obszaru 2 dla hipotezy zerowej zakładającej brak polepszenia w zakresie wyników na skali LRS po zabie

Wyniki zostały poddane analizie statystycznej z zastosowaniem testu Kolmogorowa-Smirnowa dla dwóch hipotez zerowych: zabiegi nie przyniosły „żadnej zmiany” (wartość p<1e6), oraz (2) zabiegi skutkowało "polepszeniem" (wartość p = 0,008). Obydwie hipotezy zostały odrzucone (wartość p<0,05), co pozwoliło na wyciągnięcie wniosku, że **Crystalys spowodował znaczą poprawę („znaczną poprawa”) w okolicach twarzy poddawanych działaniu preparatu.**

#### 4.Ocena zadowolenia z użyciem 5 stopniowej skali Likerta.

72 pacjentów wypełniło Kwestionariusz Satisfakcji Użytkownika, zbudowany na podstawie skali Likerta od 1 do 5. Wysoki poziom zadowolenia został zgłoszony we wszystkich pozycjach kwestionariusza 5.zadowolenia, przy czym średnie oceny były >4 dla wszystkich pytań. Ogólny poziom zadowolenia przekroczył 4,4 a prawdopodobieństwo powtórzenia podobnego zabiegu jak również rekomendacje dotyczące zabiegów innym osobom przekroczyły 4,5 (tabela 7).

**Tabela 7. Wyniki w zakresie Zadowolenia Użytkowników.**

Pytanie	Średni wynik
Zabiegi z wykorzystaniem iniekcji preparatu Crystalys były dla mnie korzystne.	4.138
Jestem zadowolony z tego, jak moja twarz wygląda i czuje po zabiegu.	4.201
Ogólnie rzecz biorąc, jestem zadowolony z 4.444 poddania się zabiegowi.	4.444
Ogólnie rzecz biorąc, wynik jest zgodny z moimi oczekiwaniami.	4.145
Prawdopodobnie powrócę do kliniki/przychodni w celu poddania się dodatkowym zabiegom z wykorzystaniem produktu	4.513
Poleciłbym te zabiegi innym osobom	4.569

\* Skala punktowa: Całkowicie się nie zgadzam, 2 – nie zgadzam się; 3 – Ani się zgadzam, ani nie zgadzam.; 4 – zgadzam się; 5 – całkowicie się zgadzam.



Rys. 1 przedstawia rezultat po zabiegu z wykorzystaniem preparatu Crystalys u 51 letniej kobiety przed zabiegiem, zaraz po zabiegu, dwa tygodnie po zabiegu oraz 6 miesięcy po zabiegu. Pacjentce wstrzyknięto łącznie 5 ml preparatu Crystalys w bruzdy nosowowargowe, linie marionetki oraz okolice kości policzkowych

### **Omówienie.**

**Crystalys, wypełniacz na bazie CaHA, to nowy produkt na rynku wypełniaczy skórnych, które ulegają biodegradacji**, zarówno podskórnych jak i wstrzykiwanych do głębszych warstw skóry. Crystalys sprzedawany jest w pudełku zawierającym 2 strzykawkę gotową do użycia, z których każda zawiera 1,25 ml produktu. Naszym zdaniem stosowanie Crystalys jest łatwe, bezpieczne, stosunkowo niedrogi oraz skuteczne. **Wyniki dotyczące bezpieczeństwa zabiegów z użyciem Crystalys są doskonałe.** Ani pacjenci, ani też lekarze nie stwierdzili przypadków wystąpienia żadnych poważnych ani długotrwałych zdarzeń niepożądanych. **Ponadto, nie zanotowano przypadków, gdy konieczne byłoby podjęcie jakichkolwiek środków w celu zniwelowania skutków zdarzeń niepożądanych;** wszystkie one ustąpiły samoistnie. Wszelkie zgłoszone zdarzenia niepożądane są również powszechne w sytuacjach, gdy zabiegi stosowane są z wykorzystaniem wstrzykiwanych wypełniaczy, takich jak, m.in. kolagen i kwas hialuronowy. W większości przypadków zdarzenia niepożądane ustępowały w ciągu 4 do 7 dni. Zgłaszane zdarzenia niepożądane to typowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia, bez związku z wstrzykiwanym produktem, które miały standardowy czas trwania. **Brak było zgłoszeń wystąpienia ziarninaków, wysięków, reakcji alergicznych, guzków, świądu, nadżerek, martwic czy infekcji.** Po zabiegu pacjentom sugerowano przyłożenie do miejsca iniekcji kompresu chłodzącego w celu zmniejszenia opuchlizny i zaczerwienienia.

**Skuteczność preparatu Crystalys** została wykazana w wyniku porównania fotografii sporządzonych po zabiegu z fotografiami sprzed zabiegu, gdzie stwierdzono znaczne polepszenie wyglądu w większości ocenianych przypadków, zarówno w zakresie wyników na skali LRS jak i GAIS. Stwierdzono wysoki poziom ogólnego zadowolenia na poziomie przekraczającym 4 punkty. Ogólnie rzecz biorąc, nie zanotowano żadnego istotnego ryzyka związanego z podawaniem preparatu Crystalys oraz jednoznacznie potwierdzono niski wskaźnik stosunku ryzyka do korzyści. **Preparat Crystalys okazał się zarówno bezpieczny jak i skuteczny podczas stosowania w zakresie tkanek miękkich twarzy.**

**Wykazano, że CaHA stymuluje fibroblasty**, co przekłada się na **tworzenie włókien kolagenowych** (3). Mechanizm działania, jak przedstawiono w naszym badaniu, podzielony jest na dwa stadia. W pierwszym stadium mikrosfery zawieszane w nośniku żelowym skutkują natychmiastową poprawą. Gdy nośnik żelowy zostaje zabsorbowany przez organizm, u niektórych osób widoczny jest niewielkie zmniejszenie wypełnienia. **W drugim etapie, budowane są włókna kolagenowe, wypełniające nastrzyknięte obszary i zwiększające objętość. Ogólne rezultaty są doskonałe, co zostało dowiedzione z wykorzystaniem trzech różnych metod badania skuteczności.**

**Zabiegi z wykorzystaniem Crystalys mają wszystkie pożądane cechy wypełniaczy skórnych.** Podlegają biodegradacji, jednakże mają długi czas działania, są łatwe w użyciu oraz stosunkowo niedrogi. Mikrosfery CaHA nie rozprzestrzeniają się do innych okolic organizmu, harmonicznie wiążą się z tkanką, dając naturalny wygląd. Ogólnie rzecz biorąc, ten nowy wypełniacz jest odpowiedni do wypełniania tkanek miękkich.



**Obraz 1** Fotografia 51 letniej kobiety w czterech różnych punktach czasowych. Przed zabiegiem. (B) Niezwłocznie po zabiegu. (C) Dwa tygodnie po zabiegu. (D) Sześć miesięcy po zabiegu. Pacjentce wstrzyknięto preparat to bruzd nosowo-wargowych (1 ml z każdej strony), linii marionetki (1 ml z każdej strony), oraz okolic kości policzkowych (0,5 ml z każdej strony).

## Piśmiennictwo

### Źródła cytowane

1.Hamilton DR. Wypełnianie i poprawa skóry: Nowa generacja wypełniaczy skóry – doświadczenia dermatologa. Clinics in Dermatology 2009;27: s12s22.

2.Jacovella PF. Wypełniacz twarzy na bazie hydroksylapatytu wapnia (Radiesse): wskazania, technika i wyniki. Clin Plast Surg 2006;33: 51123.

3.Berlin A, Cohen JL, Goldberg DJ. Hydroksylapatyt wapnia stosowany do odmładzania twarzy. Semin Cutan Med Surg 2006;25: 1327. Jarcho M. Biomaterialne aspekty fosforanów wapnia. Właściwości i zastosowania. Dent Clin

4.Jarcho M. Biomaterialne aspekty fosforanów wapnia. Właściwości i zastosowania. Dent Clin 4.North Am 1986;30: 2547.

5.Lemperle G, Morhenn V, Charrier U. Histologia człowieka i trwałość różnych wstrzykiwanych substancji w celu polepszenia wyglądu tkanki miękkiej. Aesthetic Plast Surg 2003;27: 35466; omówienie 67.

6.Reddi SP, Stevens MR, Kline SN, Villanueva P. Cement hydroksylapatytowy w chirurgii urazów twarzoczaszki: wskazania i wczesne przykłady zastosowań. J Craniomaxillofac Trauma 1999; 5: 712.

7.Honig JF, Merten HA, Nitsch A, Verheggen R. Korygowanie nieprawidłowości sklepienia czaski z wykorzystaniem cementu hydroksylapatytowego: badanie kliniczne i eksperymentalne. J Craniofac Surg 2005;16: 45760.

8.Kokoska MS, Friedman CD, Castellano RD, Costantino PD. Eksperymentalne wypełnianie tkanek miękkich twarzy z wykorzystaniem cementu hydroksylapatytowego. Arch Facial Plast Surg 2004;6: 2904.

9.Mayer RD, Dmochowski RR, Appell RA, et al. Wieloośrodkowe prospektywne randomizowane badanie trwające 52 tygodnie hydroksylapatytu w porównaniu ze kolagenem bydłęcym stosowanym do leczenia przypadków nietrzymania moczu wywołanych przez stres. Urology 2007;69: 87680.

10.Dirim A, Celik H, Hasirci E, et al. Wynik przeszczepu nerki po endoskopowym leczeniu odpywów pęcherzowomoczowodowych z wykorzystaniem iniekcji hydroksylapatytu wapnia. Exp Clin Transplant;8: 458.

11.Sipp JA, Ashland J, Hartnick CJ. Faryngoplastyka iniekcyjna z wykorzystaniem hydroksylapatytu wapnia do leczenia niewydolności podniebionogardłowej. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2008;134: 26871.

12.do Carroll TL, Rosen CA. Długoterminowe wyniki stosowania hydroksylapatytu wapnia wypełnienia fałd głosowych. Laryngoscope;121: 3139.

13.Rauschmann M, Vogl T, Verheyden A, et al. Bioceramiczne wypełnienie kręgosłupa z wykorzystaniem kompozytu siarczynu wapnia/hydroksylapatytu (Cerament SpineSupport): w złamaniach kompresyjnych kręgosłupa spowodowanych osteoporozą. Eur Spine J;19: 88792.

14.Feeney JN, Fox JJ, Akhurst T. Radiologiczny wpływ wykorzystywania wypełniaczy skórnych na bazie hydroksylapatytu wapnia. Clin Radiol 2009;64: 897902.

15.Berlin AL, Hussain M, Goldberg DJ. Hydroksylapatyt wapnia stosowany do zabiegów odmładzania twarzy

## Crystalys

Sterylny żel hydroksylapatytu wapnia

**55,7%**

