



## SICUREZZA POST-MARKETING DI UN DISPOSITIVO MEDICO CON ACIDO IALURONICO AD ALTO E BASSO PESO MOLECOLARE: ANALISI DEI DATI DI UN QUINQUENNIO

### Post-marketing safety of a medical device containing high- and low-molecular weight hyaluronans: insights from a 5-year experience

Alberto De Ponti, Gilberto Bellia

Progetto svolto presso la Medical Affairs Division, IBSA Farmaceutici Italia, Lodi

#### Keywords

Medical device  
Safety  
Aesthetic medicine  
Hyaluronic acid

#### Abstract

**Background** The use of dermal fillers has significantly increased since the development of minimally invasive procedures and has revolutionized the approach to cosmetic surgery. Hyaluronic acid (HA) dermal fillers are widely used because of their hygroscopic properties, biocompatibility and reversibility. Preparations of HA containing both high and low molecular weight HA are known as hybrid cooperative complexes, which seem to have better performance in both cosmetic and regenerative medicine. Profhilo® is a class III medical device based on stable cooperative hybrid complexes developed thanks to NAHYCO® hybrid technology and is indicated for facial treatments. **Aim** Post-marketing safety data are important to complete the product information of Profhilo®. Thus, our aim was to review post-marketing safety data of Profhilo® obtained after the first 5 years of marketing, updating the initial review carried out after 3 years of marketing.

**Methods** Safety data were collected annually through worldwide spontaneous reports covering a five-year period (February 2015-February 2020). Safety data were evaluated in relation with worldwide sales data. Patient exposure was estimated assuming that the highest number of syringes that can be used by a patient for a 1-year cycle is 7. Hence, the number of the exposed patient approximately corresponds to the number of sold syringes divided by 7.

**Results** The number of patients exposed to Profhilo® almost doubled every year and until February 2020 the estimated number of exposed patients was 200,508, whereas the previous 3-year report included only 42,394 subjects. Globally, a total number of 37 adverse events were reported worldwide. Only one was considered medically significant and reported as incident. The most frequently observed reactions were early-onset reactions at injection site such as swelling, oedema, redness, ecchymosis, and erythema. Less frequent late-onset local reactions (e.g., swelling, nodules) were also observed. Causality assessment both by the reporting physician and IBSA concluded that they were local reactions due to hypersensitivity and/or due to inappropriate injection techniques. All events resolved without any significant complication according to treatment guidelines.

**Conclusions** Although underreporting of minor events cannot be ruled out, the overall number of reports is very low, all the more so if we consider the total exposure. This supports the overall safety of the product.

Corrispondenza: Alberto De Ponti. E-mail: alb.deponti@gmail.com

## Introduzione

Negli ultimi anni, con lo sviluppo di procedure mininvasive, l'uso dei filler dermici è notevolmente aumentato, rivoluzionando l'approccio alla chirurgia estetica, che ora include non solo la gestione delle rughe ma anche la correzione della perdita di volume nell'invecchiamento e il trattamento delle cicatrici dopo un trauma [1-3].

Con l'età, la cute subisce diversi cambiamenti fisiologici che portano al cosiddetto cronoinvecchiamento, caratterizzato da processi metabolici ridotti [4]. Tra questi fenomeni di invecchiamento cutaneo, la lassità cutanea (perdita di elasticità) può iniziare già a 35 anni di età, per diventare visibile solo più tardi. Infatti, un fattore importante nell'invecchiamento della cute è l'acido ialuronico (HA) notevolmente ridotto, che contribuisce all'assottigliamento del derma e alle rughe [5-7]. La ridotta produzione di collagene ed elastina con associate alterazioni della matrice extracellulare, ovvero la diminuzione della concentrazione di HA, è responsabile della lassità cutanea [8].

L'HA è un polisaccaride presente in natura, il cui ruolo principale è mantenere l'idratazione dei tessuti grazie alle sue proprietà di ritenzione idrica [9]. Il suo sale sodico è costituito da più unità disaccaridiche di N-acetilglucosamina e glucuronato di sodio e rappresenta un fattore chiave della matrice extracellulare nella maggior parte dei tessuti, compresa la cute [10].

I filler dermici contenenti HA sono ampiamente utilizzati per le loro proprietà igroscopiche e per la loro biocompatibilità e reversibilità: sono state sviluppate varie formulazioni con diversi gradi di reticolazione, viscosità del gel, durezza, consistenza, forza di estrusione, concentrazione totale e degradazione dalle ialuronidasi nella cute [1, 3]. La viscoelasticità e la capacità di ritenzione idrica di alte concentrazioni di HA cutaneo sono fondamentali per controllare l'idratazione dei tessuti e per mantenere un volume tissutale appropriato proteggendo le cellule della cute dai danni meccanici. Per queste caratteristiche, l'HA è un utile agente di riempimento dermico [11]: si è dimostrato che stimola la proliferazione dei fibroblasti aumentando la produzione di collagene, ovvero i componenti principali della matrice dermica [12, 13]. Di conseguenza, le iniezioni intradermiche di HA ripristinano il tono, la pienezza e l'elasticità della cute. L'HA nativo ha caratteristiche cinetiche inadeguate: rimane stabile nel derma solo per pochi giorni a causa della sua rapida degradazione da parte delle ialuronidasi [14]. Pertanto, è stata ottenuta una stabilità cutanea prolungata con preparazioni di HA reticolato chimicamente stabilizzate [5]. Attualmente, in medicina estetica sono disponibili diversi dispositivi medici a base di HA per via iniettiva cutanea, la maggior parte dei quali si basa sulla reticolazione chimica, che modifica sostanzialmente la struttura molecolare naturale e ne migliora la stabilità, la rigidità e l'elasticità. Sono stati riportati effetti variabili nel tentativo di ripristinare il microambiente fisiologico e idratato, tipico della cute giovane, con prodotti HA topici o iniettivi [15, 16]. Le principali differenze tra i filler dermici di HA si riferiscono alle loro proprietà fisico-chimiche e alla profondità alla quale possono essere iniettati in sicurezza. I preparati termicamente stabilizzati di HA, contenenti HA sia ad alto che a basso peso molecolare, sono noti come complessi ibridi cooperativi, che sembrano avere prestazioni migliori sia nella medicina estetica che in quella rigenerativa. In particolare, Profhilo® si basa su complessi ibridi cooperativi stabili sviluppati dalla tecnologia ibrida NAHYCO®, è stato lanciato nel 2015 e commercializzato da IBSA Farmaceutici come dispositivo medico di classe III [17]. È indicato per trattamenti del viso, in particolare per le zone zigomatiche. I cicli di iniezione consistono in 2 sessioni iniziali a intervalli di 30 giorni, seguite da iniezioni di mantenimento ogni 2 mesi, se necessario. Sia gli studi *in vitro* che quelli clinici hanno confermato la sicurezza e l'efficacia di questo dispositivo medico. I dati di sicurezza post-marketing sono importanti per completare le informazioni sul prodotto, dal momento che dati preliminari suggeriscono che l'esposizione dei pazienti negli ultimi 2 anni è aumentata in modo significativo. Lo scopo di questo lavoro era quello di analizzare i dati di sicurezza post-marketing di Profhilo® ottenuti dopo i primi 5 anni di commercializzazione, aggiornando così la revisione iniziale dopo i primi 3 anni sul mercato [17].

## Metodi

### Segnalazioni spontanee

Poiché Profhilo® è commercializzato come dispositivo medico di classe III, esso segue la normativa pertinente la vigilanza dei dispositivi medici [18]. Gli incidenti vengono monitorati e segnalati all'Autorità Nazionale Competente quando soddisfano i relativi criteri.

I dati sulla sicurezza sono stati raccolti annualmente da IBSA. Abbiamo analizzato 5 report annuali, che comprendevano le segnalazioni spontanee mondiali raccolte per ogni periodo di 1 anno da febbraio 2015 a febbraio 2020 (febbraio 2015 - febbraio 2016; febbraio 2016 - febbraio 2017; febbraio 2017 - febbraio 2018; febbraio 2018 - febbraio 2019; febbraio 2019 - febbraio 2020).

Tutte le segnalazioni sono state valutate in base al tempo di insorgenza dall'iniezione (esordio precoce, ovvero entro 72 ore; insorgenza tardiva dopo 72 ore) e tenendo conto che, secondo le informazioni del prodotto, il dosaggio abituale per questo dispositivo medico è "un ciclo iniziale di 2 sedute di trattamento, con un intervallo di 30 giorni l'una dall'altra, seguito eventualmente da sedute di mantenimento ogni 2 mesi; tuttavia si suggerisce di valutare lo specifico protocollo di utilizzo di Profhilo® in funzione del grado di invecchiamento del paziente". Ciascun evento è stato valutato anche per la significatività clinica e la causalità, secondo la relativa linea guida [18]. Inoltre, sono stati raccolti i reclami sulla qualità: sono stati analizzati per verificare se fossero associati o meno ad eventi avversi (EA).

### Dati di esposizione

I dati sulla sicurezza sono stati valutati in relazione ai dati sulle vendite mondiali. L'esposizione è stata stimata ipotizzando che il numero più alto di siringhe utilizzabili da un paziente per un ciclo di 1 anno sia 7. Pertanto, il numero di pazienti esposti corrisponde approssimativamente al numero di siringhe vendute diviso 7.

## Risultati

Nella **Tabella 1** è riportato il numero di pazienti esposti in tutto il mondo all'uso di Profhilo® durante il periodo di 5 anni in esame.

**Tabella 1** Dati di vendita di Profhilo® ed esposizione di pazienti stimata

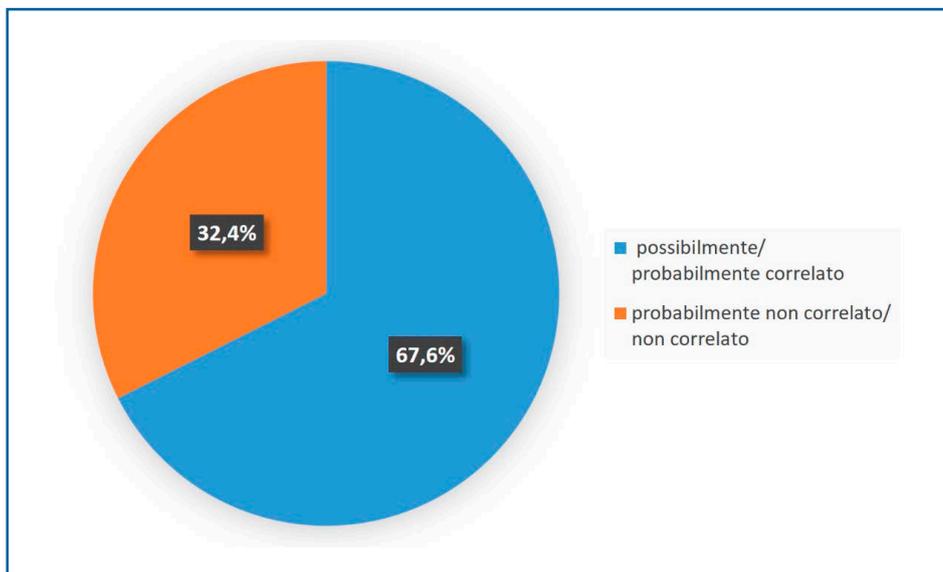
Periodo	N. siringhe vendute	N. pazienti esposti
2015 - 2016	46.943	6.706
2016 - 2017	91.613	13.088
2017 - 2018	158.201	22.600
2018 - 2019	340.828	48.690
2019 - 2020	765.966	109.424
Totale 5 anni	1.403.551	200.508

Durante lo stesso periodo di 5 anni, il numero totale di reclami sulla qualità segnalati a IBSA è stato di 33: nessuno di questi è stato associato ad un evento avverso.

Il numero totale di eventi avversi riportati era 37. Tutti i pazienti erano donne tranne un uomo. L'età variava dai 35 ai 70 anni. I casi globali sono descritti in dettaglio nella **Tabella 2**: 12 di questi eventi avversi sono stati considerati non correlati o probabilmente non correlati al dispositivo medico e 25 sono stati considerati possibilmente o probabilmente correlati al dispositivo medico (**Figura 1**). In questi ultimi casi, probabilmente vi era una predisposizione concomitante del paziente e/o un errore nella procedura di somministrazione.

Nel periodo 2015-2020 è stato segnalato un solo evento avverso clinicamente significativo: è stato valutato come incidente e, secondo le disposizioni in materia di dispositivi medici, è stato notificato all'Autorità Nazionale Competente e all'Organismo Notificato. Descriveva una reazione nel sito (sfogo acneico cutaneo) con insorgenza ritardata (circa 2 settimane) dopo la prima iniezione di Profhilo®, ancora presente dopo 5 mesi nonostante l'uso di antibiotici. Il segnalatore ha considerato l'evento correlato sia alla procedura di iniezione che al dispositivo medico. Il caso è stato valutato corre-

**Figura 1** Valutazione del nesso di causalità delle 37 segnalazioni nell'arco di 5 anni.



lato alla procedura e attribuibile ad una reazione di ipersensibilità in questo soggetto senza anamnesi di reazioni allergiche. Ad oggi, non sono stati raccolti altri casi simili. Inoltre, nel periodo 2015-2020 è stato raccolto un caso non grave di mancanza di efficacia. La paziente ha riferito che, poco più di 2 settimane dalla 3<sup>a</sup> seduta, ha utilizzato CACI (una macchina stimolante muscolare per tonificare il muscolo facciale, 6 sedute) perché voleva avere un bell'aspetto per un'occasione speciale. La paziente aveva inizialmente percepito che Profhilo® aveva ammorbidito alcune delle sue rughe, anche se certamente non le aveva completamente eliminate. Tuttavia, dopo l'utilizzo dello stimolante, riteneva che le rughe fossero totalmente tornate. La mancanza di efficacia è stata ritenuta probabilmente non correlata a Profhilo®. Da notare, ad oggi non ci sono dati disponibili che possano garantire la sicurezza e l'efficacia di Profhilo® usato in combinazione con CACI.

## Discussione

I principali risultati di questo lavoro possono essere riassunti come segue. In primo luogo, il numero di pazienti esposti a Profhilo® è quasi raddoppiato ogni anno e fino a febbraio 2020 il numero stimato di pazienti esposti era di 200.508, mentre il precedente rapporto triennale includeva solo 42.394 soggetti [17]. Ciò riflette il crescente interesse per la medicina estetica e richiede un attento monitoraggio degli eventi avversi segnalati. In secondo luogo, in questo periodo di 5 anni, è stato segnalato un solo incidente clinicamente significativo, a conferma dell'ottimo profilo di sicurezza di questo dispositivo medico. I principali fattori alla base degli eventi avversi dopo l'iniezione cutanea di filler contenenti HA sono riassunti nella **Tabella 3** [19-26]. Alcuni degli eventi avversi riportati nella **Tabella 3** per tutti i prodotti contenenti HA possono essere gravi, come reazioni di ipersensibilità o perdita della vista a causa di embolizzazione involontaria dell'arteria oftalmica [31]. In primo luogo, va sottolineato che la formulazione specifica di HA può essere responsabile degli eventi avversi associati specificamente ad alcuni prodotti [28]. Profhilo® ha caratteristiche che dovrebbero minimizzare gli eventi avversi legati a questo dispositivo medico: si basa su complessi ibridi cooperativi stabili, il cui processo di produzione inizia con una semplice miscela di 32 mg di HA ad alto peso molecolare (1100-1400 kDa) e 32 mg di HA a basso peso molecolare (80-100 kDa) ottenuti per bio-fermentazione. La miscela viene quindi stabilizzata mediante un processo termico, che non utilizza agenti reticolanti e consiste dapprima in una fase ad alta temperatura seguita da una fase a bassa temperatura. Il prodotto finale ha caratteristiche uniche come alta concentrazione di HA (64 mg/2 mL), bassa viscosità, diffusione tissutale ottimale, non contiene BDDE (1,4-butandiolo diglicidil etere) o altri agenti chimici ed è iniettabile con un ago da

29G [32-34]. Profhilo® può così integrarsi bene nei tessuti come indicato dal suo alto coefficiente di coesione e diffondersi uniformemente, consentendo così di espandersi in modo omogeneo nei compartimenti adiposi anche in diversi tessuti e strati: il suo comportamento sulla cute riflette il suo profilo biofisico unico, soprattutto in termini di predominanza della fluidità sull'elasticità, che è carente nei gel reticolati [33].

**Tabella 2** Dettagli sugli EA associati con l'iniezione di Profhilo®

Anno	N.	Sesso – Età (anni)	Paese	Altri prodotti sospetti	Descrizione EA e medical evaluation	Valutazione della causalità	Esito
2015-2016	1	F - 63	Italia	–	Edema nel sito di iniezione (arco zigomatico + area suborbitale) - da un massaggio troppo energico dopo l'iniezione piuttosto che da dispositivo	Possibilmente correlato	Trattamento topico con un corticosteroide - in risoluzione
	2	F	Italia	–	Gonfiore localizzato a livello degli zigomi + area submalare 20 gg dopo la 2ª iniezione, seguito da ispessimento del tessuto [cause alternative: profondità di iniezione, quantità somministrata, posizione dell'iniezione, processo e grado di degradazione del filler, predisposizione del soggetto (cioè anatomia, intervento chirurgico precedente e/o trattamento riempitivo nell'area)]	Possibilmente correlato	Trattamento steroideo orale e topico + radiofrequenza + azitromicina 500 mg per 2 sett - persa al follow-up
	3	F	Italia	–	Edema del viso + zona perioculare dopo la 2ª iniezione → sensibilizzazione dopo la 1ª iniezione, diagnosticata come reazione allergica dalla stessa paziente (un' infermiera); il medico segnalatore ha supposto la sensibilizzazione al prodotto durante la 1ª iniezione e la paziente ha suggerito il verificarsi di una reazione allergica durante la 2ª iniezione	Possibilmente correlato	4 mg Bentelan IM - risolto
	4	F	Germania	–	Crisi ipertensiva + vertigini + nausea simil mal di mare 5-6 ore dopo l'iniezione [intolleranza all'istamina: la paziente ha mangiato pesce prima del trattamento. Una reazione si è riverificata dopo un altro pasto a base di pesce]	Non correlato	In risoluzione
2016-2017	5	F - 57	Italia	–	Ecchimosi nel sito di iniezione con aree di teleangectasia (senza dolore, gonfiore o lesioni cutanee) dopo la 2a iniezione	Possibilmente correlato	Crema kelarion - risolto. Solo pochi capillari rimasti più visibili in quella zona senza comparsa di aree depresse, indurite o infiammate
	6	M - 54	Spagna	–	Eritema maculopapulare + prurito al sito di iniezione successivamente diagnosticato come reazione allergica - 15 gg dopo l'iniezione [il pretrattamento con cloroexidina può aver causato precipitazione con HA e ipersensibilità]	Possibilmente correlato	Trattamento topico con mometasone - risolto
	7	F	Germania	Neurotossina botulinica A sottocutanea	Gonfiore nel sito di iniezione (laterale agli occhi + fronte) 6 gg dopo l'iniezione di entrambi i prodotti [BotToxA ha presumibilmente bloccato alcuni vasi linfatici]	Non correlato	3 trattamenti con ultrasuoni - risolto

Continue >>>

&gt;&gt;&gt; Continue

Anno	N.	Sesso – Età (anni)	Paese	Altri prodotti sospetti	Descrizione EA e medical evaluation	Valutazione della causalità	Esito
2017-2018	8	F	Italia	–	Ematoma lieve e transitorio nel sito di iniezione	Possibilmente correlato	Trattamento con crema all'arnica – in risoluzione
	9	F - 59	Italia	–	Edema, cute intensamente arrossata, marcato indurimento, principalmente a livello del mento e del malare sul lato destro e nodulare/granulare a livello delle guance	Possibilmente correlato	Azitromicina + deltacortene - risolto
	10	F - 40	Italia	–	Gonfiore bilaterale più evidente sul lato destro del viso	Possibilmente correlato	Ghiaccio + massaggio - risolto
	11	F - 54	Italia	–	Reazione al sito di iniezione con arrossamento	Non correlato	Trattamento topico con FANS + laser - risolto
	12	F - 47	Spagna	Auriderm crema	Eruzione cutanea con arrossamento, eritema e gonfiore al sito di iniezione 2 volte dopo l'iniezione di Profhilo®	Possibilmente correlato	Dopo un AE alla 2ª iniezione: zamene 2 cp (corticosteroide) - risolto
2018-2019	13	F - 48	Regno Unito	–	Gonfiore e arrossamento sulla guancia destra. La paziente non aveva allergie note e ha dichiarato di essere suscettibile al gonfiore nella regione oculare	Possibilmente correlato	Sconosciuto
	14	F - 41	Italia	–	Edema su tutto il viso e peggioramento delle rughe. [L'AE sembra una reazione allergica (fattore imprevedibile del paziente) che potrebbe essere stata favorita da un difetto di qualità e/o dalla tecnica di iniezione non ottimale]	Possibilmente correlato	Subito eseguita una sessione di radiofrequenza per sciogliere il prodotto. Deltacortene per 3 gg successivi - non risolto
	15	F	Polonia	–	Contaminazione da materiale estraneo: durante l'iniezione è stato notato qualcosa che galleggiava all'interno della siringa. Prima che il frammento fosse notato, erano stati iniettati 0,2-0,4 ml di prodotto. La paziente non ha manifestato alcuna reazione avversa, ma se il medico avesse iniettato il frammento, avrebbe potuto causare una reazione allergica o un'inflammatione acuta/cronica della cute. Molto probabilmente correlato ad errata procedura di assemblaggio	Evento avverso mancato (correlato a procedura di assemblaggio errata)	Sconosciuto
	16	F - 52	Giordania	–	2 sett dopo ha notato gonfiore del collo diffuso e lassità della cute	Possibilmente correlato	Sconosciuto
	17	35	UE	–	Gonfiore in faccia, ma non nel collo, per 2-3 sett; in passato avuta reazione simile a un prodotto simile. Possibile utilizzo errato del prodotto	Possibilmente correlato	Iniezioni di ialuronidasi e cortisone orale - non recuperato da tutti gli eventi
	18	F	Italia	–	Brucciore all'iniezione, formazione di piccoli lividi	Possibilmente correlato	Risolto
	19	F	Regno Unito	–	Mentre veniva iniettata la 2ª metà del viso della paziente, lo stantuffo si è completamente allentato cadendo dalla siringa, la siringa è caduta dal viso della paziente lasciandola sanguinante. Difetto di qualità del prodotto associato a eventi avversi locali auto-limitanti	Possibilmente correlato	Risolto
	20	F	Italia	–	Pomfo nel sito di iniezione: l'esposizione immediatamente precedente non è stata ben tollerata	Possibilmente correlato	Sconosciuto

Continue &gt;&gt;&gt;

&gt;&gt;&gt; Continue

Anno	N.	Sesso – Età (anni)	Paese	Altri prodotti sospetti	Descrizione EA e medical evaluation	Valutazione della causalità	Esito
2018-2019	21	F - 47	Italia	Clorexidina	Eritema e dolore al sito di iniezione, possibilmente correlati alla clorexidina (segnalate reazioni di ipersensibilità). Come riportato nel foglio illustrativo del prodotto, la clorexidina dovrebbe essere evitata con Profhilo® a causa della possibilità di formare un precipitato	Non correlato	Steroidi topici - Risolto
2019-2020	22	F - 48	Olanda	–	Dolore e gonfiore nella parte superiore sinistra insieme a mal di denti	Probabilmente non correlato	Diclofenac per il dolore - non risolto
	23	F - 55	Svezia	–	Debolezza, febbre e vertigini; relazione temporale è l'unico collegamento e una spiegazione alternativa è più probabile (es. paziente ansiosa)	Probabilmente non correlato	Risolto
	24	F - 47	Italia	–	Importante gonfiore bilaterale nella zona mandibolare	Possibilmente correlato	Deltacortene - risolto
	25	F	Regno Unito	–	Noduli a insorgenza tardiva (2 sett) nel profondo sottocute in tutti i siti di iniezione	Possibilmente correlato	Prednisolone - sconosciuto
	26	F - 47	Norvegia	–	Intorpidimento, formicolio sul lato sinistro degli zigomi nella cute	Probabilmente non correlato	Risolto
	27	F - 45	Svezia	–	Edema malare, gonfiore sotto gli occhi	Probabilmente non correlato	Cortisone - Risolto
	28	F - 70	Svezia	–	Gonfiore delle guance	Probabilmente non correlato	Risolto
	29	F	Svezia	–	Dolore, gonfiore, calore ed eritema al sito di iniezione e sensazione di freddo	Possibilmente correlato	Risolto
	30	F	Bulgaria	–	Sentiva dolore e aveva gonfiore nel sito di iniezione dopo 3 sett	Possibilmente correlato	In risoluzione
	31	F	Svezia	–	Edema malare su entrambi i lati	Possibilmente correlato	In risoluzione
	32	F	Svezia	–	Gonfiore nell'area della sacca malare, possibilmente correlato alla procedura di iniezione	Non correlato	Cortisone and ialuronidasi - sconosciuto
	33	F	Giordania	–	Gonfiore sotto gli occhi 1 giorno dopo entrambe le iniezioni	Possibilmente correlato	Risolto
	34	F	Svezia	–	Gonfiore al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione (cute secca ed eczema atopico ma nessuna ferita)	Probabilmente correlato	Hyalase e antibiotici - non risolto
	35	F - 69	Hong Kong	CACI	Mancata efficacia	Probabilmente non correlato	Sconosciuto
	36	F - 50	Norvegia	–	Sfogo acneico cutaneo; ancora presente dopo 5 mesi; le lesioni hanno prodotto pus verde. Segnalato come incidente all'Autorità Nazionale Competente	Possibilmente correlato	Antibiotico - Risolto
	37	F - 40	Singapore	–	Orticaria sugli arti, gonfiore delle labbra, gonfiore sul dorso delle mani; più probabilmente correlato ai frutti di mare perché ha mangiato granchi pelosi per cena quella stessa sera	Probabilmente non correlato	Sconosciuto

**Tabella 3** Classificazione dei potenziali eventi avversi associati con l'uso di filler contenenti HA

Fattori contribuenti all'evento avverso	Esempi	Risk management	Ref.
<b>Correlati al paziente</b>			
Storia del paziente, caratteristiche anatomiche	Predisposizione a reazioni allergiche; conformazione anatomica del sito di iniezione (alcune aree anatomiche, come la glabella, la base alare, il naso e la tempia sono note per essere associate a maggiori rischi di complicanze vascolari)	Accurata raccolta dell'anamnesi e esame del paziente	[25]
<b>Correlati al prodotto</b>			
Violazione dell'integrità della superficie cutanea	Infezioni che vanno da herpes simplex, ascesso e cellulite Fibrosi tissutale derivante da biofilm di lunga durata prodotti dai batteri	Terapia antibiotica dopo la coltura	[27]
Impurità, proprietà reologiche, processo di purificazione, contaminanti proteici, capacità di legare l'acqua	Reazioni di ipersensibilità Reazioni precoci nel sito locale, inclusi edema, dolore e gonfiore Reazioni ritardate nel sito locale, formazione di granulomi	Impacchi freddi, nessun esercizio per 24 ore  laluronidasi; terapia antibiotica (claritromicina + moxifloxacina; ciprofloxacina; minociclina) e steroidi (in caso di infezione); incisione e drenaggio	[28]
<b>Correlati alla tecnica iniettiva</b>			
Tecnica sbagliata o mancanza di esperienza del medico  Profondità, volume, velocità e precisione dell'iniezione	Sanguinamento ed ecchimosi Comparsa precoce di noduli, asimmetrie e deformità Scolorimento bluastro della cute (il cosiddetto effetto Tyndall, quando l'iniezione è troppo superficiale)	Impacchi freddi, nessun esercizio per 24 ore laluronidasi e massaggio laluronidasi e massaggio Condivisione di protocolli e tecniche di iniezione tra specialisti	[27, 29]
Iniezione intravascolare o embolizzazione involontaria, specialmente dopo l'iniezione in alcune aree anatomiche, come la glabella, la base alare, il naso e la tempia	Occlusione vascolare che porta ad esempio a necrosi cutanea o perdita della vista	Condivisione di protocolli e tecniche di iniezione tra specialisti	[25, 27, 30, 31]

In secondo luogo, una tecnica di iniezione appropriata è importante per ridurre al minimo il rischio di eventi avversi. Profhilo® deve essere iniettato nel tessuto sottocutaneo superficiale e la tecnica più utilizzata e consigliata è la tecnica *Bio Aesthetic Points* (BAP), sviluppata specificatamente da IBSA per questo prodotto [29, 33, 35-37]. La tecnica BAP, appositamente studiata per le aree malare e sub-malare, implica l'identificazione di 5 punti di iniezione su ciascun lato: questi punti rappresentano 5 aree facciali anatomicamente ricettive prive di grandi vasi e rami nervosi, il che minimizza i rischi e massimizza la diffusione del prodotto. Inoltre, l'iniezione di soli 0,2 mL di bolo in ogni punto a livello del tessuto sottocutaneo superficiale si traduce in minori punti di iniezione, minore possibilità di effetti collaterali (contusioni) e minori sedute distanziate nel tempo, e ciò consente maggiori comfort e compliance del paziente.

I principali limiti di questa analisi sono i seguenti: in primo luogo, si è basata su segnalazioni spontanee da parte dei medici ed è probabile che non tutti gli eventi avversi siano stati segnalati. In secondo luogo, è anche probabile che alcuni pazienti che manifestavano solo sintomi lievi non abbiano consultato il medico. Infine, non tutti i report hanno dettagliato la storia medica del paziente o monitorato i soggetti a lungo termine; inoltre, ci sono alcuni dati mancanti, come delineato nella **Tabella 2**. Tuttavia, a nostro avviso, queste limitazioni non hanno un impatto significativo sulle nostre conclusioni riguardanti la sicurezza di Profhilo®.

Sebbene non si possa escludere una sottostima di eventi minori, durante i primi 5 anni di commercializzazione di Profhilo® il numero complessivo di segnalazioni è stato molto basso, tanto più se si considera l'esposizione totale: 37 eventi (di cui 12 non correlati o probabilmente non correlati al prodotto) sono stati riportati nel database globale con un numero stimato di pazienti esposti di 200.508. Ciò supporta la molto buona sicurezza complessiva del prodotto.

## Bibliografia

- [1] Bacos JT, Dayan SH. Superficial Dermal Fillers with Hyaluronic Acid. *Facial Plast Surg* 2019; 35:219-223.
- [2] Gutowski KA. Hyaluronic Acid Fillers: Science and Clinical Uses. *Clin Plast Surg* 2016; 43:489-496.
- [3] Pereira H, Sousa DA, Cunha A, Andrade R, Espregueira-Mendes J, Oliveira JM, Reis RL. Hyaluronic Acid. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1059:137-153.
- [4] Terranova F. *Fisiopatologia dell'idratazione cutanea, Tecniche Nuove* 2006.
- [5] Alessandrini A, Di Bartolo C, Pavesio A, Pressato D. ACP gel: a new hyaluronic acid-based injectable for facial rejuvenation. Preclinical data in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg* 2006; 118:341-346.
- [6] Longas MO, Russell CS, He XY. Evidence for structural changes in dermatan sulfate and hyaluronic acid with aging. *Carbohydr Res* 1987; 159:127-136.
- [7] Meyer LJ, Stern R. Age-dependent changes of hyaluronan in human skin. *J Invest Dermatol* 1994; 102:385-389.
- [8] Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol* 2008; 7:s12-16.
- [9] Salwowska NM, Bebenek KA, Żądło DA, Wcisto-Dziadecka DL. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol* 2016; 15:520-526.
- [10] Huynh A, Priefer R. Hyaluronic acid applications in ophthalmology, rheumatology, and dermatology. *Carbohydr Res* 2020; 489:107950.
- [11] Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol* 2008; 26:106-122.
- [12] Moreno A, Martínez A, Olmedillas S, Bello S, de Miguel F. Hyaluronic acid effect on adipose-derived stem cells. *Biological in vitro evaluation. Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2015; 59:215-221.
- [13] Tedeschi A, Lacarrubba F, Micali G. Mesotherapy with an Intradermal Hyaluronic Acid Formulation for Skin Rejuvenation: An Inpatient, Placebo-Controlled, Long-Term Trial Using High-Frequency Ultrasound. *Aesthetic Plast Surg* 2015; 39:129-133.
- [14] Tammi R, Agren UM, Tuhkanen AL, Tammi M. Hyaluronan metabolism in skin. *Prog Histochem Cytochem* 1994; 29:1-81.
- [15] Andre P. New trends in face rejuvenation by hyaluronic acid injections. *J Cosmet Dermatol* 2008; 7:251-258.
- [16] Williams S, Tamburic S, Stensvik H, Weber M. Changes in skin physiology and clinical appearance after microdroplet placement of hyaluronic acid in aging hands. *J Cosmet Dermatol* 2009; 8:216-225.
- [17] Cassuto D, Delledonne M, Zaccaria G, Illiano I, Giori AM, Bellia G. Safety Assessment of High- and Low-Molecular-Weight Hyaluronans (Profhilo®) as Derived from Worldwide Postmarketing Data. *Biomed Res Int* 2020; 2020:8159047.
- [18] (SANCO) EC. 2013. GUIDELINES ON A MEDICAL DEVICES VIGILANCE SYSTEM. [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pagineAree\\_90\\_listaFile\\_itemName\\_2\\_file.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_90_listaFile_itemName_2_file.pdf), ultimo accesso: February 21, 2021.
- [19] Cassuto D, Marangoni O, De Santis G, Christensen L. Advanced laser techniques for filler-induced complications. *Dermatol Surg* 2009; 35 Suppl 2:1689-1695.
- [20] DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part I. *Aesthet Surg J* 2013; 33:561-575.
- [21] DeLorenzi C. Complications of injectable fillers, part 2: vascular complications. *Aesthet Surg J* 2014; 34:584-600.
- [22] Lafaille P, Benedetto A. Fillers: contraindications, side effects and precautions. *J Cutan Aesthet Surg* 2010; 3:16-19.
- [23] Lee JM, Kim YJ. Foreign body granulomas after the use of dermal fillers: pathophysiology, clinical appearance, histologic features, and treatment. *Arch Plast Surg* 2015; 42:232-239.
- [24] Sclafani AP, Fagien S. Treatment of injectable soft tissue filler complications. *Dermatol Surg* 2009; 35 Suppl 2:1672-1680.
- [25] Signorini M, Liew S, Sundaram H, De Bouille KL, Goodman GJ, Monheit G, Wu Y, Trindade de Almeida AR, Swift A, Vieira Braz A. Global Aesthetics Consensus: Avoidance and Management of Complications from Hyaluronic Acid Fillers-Evidence- and Opinion-Based Review and Consensus Recommendations. *Plast Reconstr Surg* 2016; 137:961e-971e.
- [26] Van Dyke S, Hays GP, Caglia AE, Caglia M. Severe Acute Local Reactions to a Hyaluronic Acid-derived Dermal Filler. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3:32-35.
- [27] Urdiales-Gálvez F, Delgado NE, Figueiredo V, Lajo-Plaza JV, Mira M, Moreno A, Ortíz-Martí F, Del Rio-Reyes R, Romero-Álvarez N, Del Cueto SR, Segurado MA, Rebenaque CV. Treatment of Soft Tissue Filler Complications: Expert Consensus Recommendations. *Aesthetic Plast Surg* 2018; 42:498-510.
- [28] Humphrey S, Jones DH, Carruthers JD, Carruthers A, Belezny K, Wesley N, Black JM, Vanderveen S, Minokadeh A. Retrospective review of delayed adverse events secondary to treatment with a smooth, cohesive 20-mg/mL hyaluronic acid filler in 4500 patients. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:86-95.
- [29] Agolli E, Diffidenti B, Di Zitti N, Massidda E, Patella F, Santerini C, Beatini A, Bianchini M, Bizzarri S, Camilleri V, Gallodoro A, Granata N, Laspina S, Liberti A, Lizio G, Malgioglio A, Muratov A, Ottaviani D, Otti M, Peramezza C, Parise M, Ugolini M, Varesi C, Toffanic MC, Bellia G. Hybrid cooperative complexes of high and low molecular weight hyaluronans (Profhilo®): review of the literature and presentation of the VisionHA project. *Esperienze Dermatologiche* 2018; 20:5-14.
- [30] Chauhan A, Singh S. Management of Delayed Skin Necrosis Following Hyaluronic Acid Filler Injection Using Pulsed Hyaluronidase. *J Cutan Aesthet Surg* 2019; 12:183-186.
- [31] Kapoor KM, Kapoor P, Heydenrych I, Bertossi D. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic Plast Surg* 2020; 44:929-944.
- [32] D'Agostino A, Stellavato A, Busico T, Papa A, Tirino V, Papaccio G, La Gatta A, De Rosa M, Schiraldi C. In vitro analysis of the effects on wound healing of high- and low-molecular weight chains of hyaluronan and their hybrid H-HA/L-HA complexes. *BMC Cell Biol* 2015; 16:19.
- [33] Sparavigna A, Tenconi B. Efficacy and tolerance of an injectable medical device containing stable hybrid cooperative complexes of high- and low-molecular-weight hyaluronic acid: a monocentric 16 weeks open-label evaluation. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2016; 9:297-305.
- [34] Stellavato A, Corsuto L, D'Agostino A, La Gatta A, Diana P, Bernini P, De Rosa M, Schiraldi C. Hyaluronan Hybrid Cooperative Complexes as a Novel Frontier for Cellular Bioprocesses Re-Activation. *PLoS One* 2016; 11:e0163510.
- [35] Beatini A, Schiraldi C, Sparavigna A. Hyaluronic acid hybrid cooperative complexes and the BAP (Bio Aesthetic Points) technique: the new edge in biorejuvenation. *Aesthetic Medicine* 2016; 2:45-51.
- [36] Laurino C, Palmieri B, Coacci A. Efficacy, Safety, and Tolerance of a New Injection Technique for High- and Low-Molecular-Weight Hyaluronic Acid Hybrid Complexes. *Eplasty* 2015; 15:e46.
- [37] Rodríguez Abascal M, Saldaña Fernández M. Bio-remodelación facial mediante inyección intradérmica de un complejo híbrido estabilizado de ácido hialurónico de alto y bajo peso molecular: estudio prospectivo en 30 pacientes. *Eur Aesth Plast Surg J* 2015; 5:124-131.