

# STUDIO CLINICO OSSERVAZIONALE DI FASE IV SULL'EFFICACIA E SULLA TOLLERABILITÀ DEL DISPOSITIVO MEDICO A BASE DI ACIDO JALURONICO(\*) NELLA BIOSTIMOLAZIONE CUTANEA

(\*) VISCODERM® RUGANTIL® – IBSA Institut Biochimique SA

A. Coacci

Primario U.O. Farmacologia e Tossicologia Clinica, Grosseto

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. A. Coacci

## INTRODUZIONE

Il dispositivo medico a base di acido ialuronico(\*), prodotto da Gelfipharma International Srl-Lodi, ha ottenuto il riconoscimento della Comunità Europea e l'autorizzazione al commercio nel 2006 ed è stato da poco immesso nel mercato italiano.

L'acido ialuronico è un mucopolisaccaride lineare con un peso molecolare pari o maggiore di  $1 \times 10^6$  Dalton, formato dalla ripetizione di 30.000–100.000 unità disaccaridiche di acido glucuronico e N-acetilglucosammina; esso è una sostanza vischiosa, costituente fisiologico della pelle, dove svolge funzione cementante intercellulare.<sup>1,2</sup> L'acido ialuronico, tra le sostanze al momento più diffuse nella medicina estetica, è di semplice impiego e privo di controindicazioni,<sup>3</sup> viene utilizzato:

- § nei processi di biorivitalizzazione, che prevedono microiniezioni intradermiche di acido ialuronico naturale, con un peso molecolare vicino a quello endogeno, effettuate in corrispondenza degli inestetismi (tessuto invecchiato, rughe più o meno profonde, etc.);<sup>4</sup>
- § nei trattamenti microiniettivi con filler a base di acido ialuronico chimicamente modificato, per aumentarne l'emivita nelle zone trattate. L'acido ialuronico modificato è stato proposto anche come volumizzante per le labbra, grazie alla sua caratteristica di mantenere una certa morbidezza.<sup>5</sup>

Le proprietà viscoelastiche e idratanti dell'acido ialuronico naturale consentono di reidratare i tessuti, permettendo di prevenire e contrastare il processo di invecchiamento cutaneo, e di favorire il loro rimodellamento con conseguente effetto correttivo degli esiti cicatriziali della cute.<sup>1,2</sup> La somministrazione per via intradermica consente di apportare direttamente nel tessuto da trattare una quantità di acido ialuronico ottimale per contrastare l'azione citotossica dei radicali liberi sui fibroblasti, garantendo l'efficacia dell'intervento preventivo e correttivo di tipo medico estetico.<sup>3</sup> Il dispositivo medico studiato contiene il sale sodico dell'acido ialuronico naturale, altamente purificato, con un peso molecolare intorno a  $1 \times 10^6$  D, pertanto da impiegarsi con microiniezioni

intradermiche per la biovitalizzazione cutanea. Esso è disponibile in siringhe sterili preriempite alla concentrazione di 1.6%.

## PAZIENTI E METODI

Scopo dello studio in oggetto, condotto in osservanza ai criteri della "Dichiarazione di Helsinki" del giugno 1964 e dei successivi emendamenti, è stato quello di raccogliere informazioni, in condizioni standardizzate, sull'efficacia e la tollerabilità del prodotto nella biostimolazione cutanea.

Sono entrati nello studio 30 pazienti (2 maschi, 28 femmine), di età tra 29 e 67 anni (media  $51.30 \pm 10.35$  DS), che si rivolgevano allo Specialista per un trattamento dermo-estetico al viso e che non avevano fatto alcun trattamento di tipo medico-estetico invasivo al viso da almeno 60 gg. Il dispositivo medico a base di acido ialuronico veniva applicato per infiltrazione intradermica, utilizzando la tecnica del 'picotage' a micropomfi, inoculando 0,1 ml per volta, per un totale di 10 infiltrazioni per emifaccia, mediante ago da 30 G. A metà seduta l'ago veniva cambiato. Dopo la seduta iniziale (Visita 1), sono state effettuate altre tre applicazioni (media degli intervalli: Visita 2 dopo 21 giorni, Visita 3 dopo 42 giorni, Visita 4 dopo 57 giorni), per un totale di 120 sedute

L'efficacia biorivitalizzante del trattamento era valutata ad ogni visita, immediatamente prima dell'infiltrazione, mediante i parametri strumentali seguenti, determinati separatamente sul lato destro e sinistro del viso, con l'apparecchiatura Dermalab® USB-Skin testing, Cortex Technology, Denmark:<sup>7,8,9</sup> **a)** Idratazione della pelle [in  $\mu$ S]; **b)** Perdita d'acqua trans-epidermica: Trans-Epidermal Water Loss (TEWL) [in  $g/m^2/h$ ]; **c)** Elasticità della pelle, espressa come ritrazione della pelle sottoposta ad estensione [in MPa]. Elaborando i dati, veniva calcolato per ogni soggetto il valore medio dei tre suddetti parametri (media = valore dx + valore sn/2). I valori di Temperatura ambiente (T) e di Umidità Relativa (UR%), forniti automaticamente dall'apparecchiatura, erano monitorati ad ogni visita, dovendosi effettuare le misurazioni con  $UR\% > 30\%$ .<sup>10,11</sup>

# SALUTE DONNA

Alla fine del ciclo di applicazioni, per ciascun caso veniva espresso un giudizio globale da parte del medico sul risultato clinico-estetico (ottimo, buono, discreto, assente) e un giudizio del paziente, secondo la scala VAS graduata da 0 (giudizio pessimo) a 10 (giudizio eccellente).

La tollerabilità locale delle infiltrazioni intradermiche era valutata ad ogni visita, registrando tutti gli effetti secondari lamentati dal paziente e mediante il rilievo da parte dello Sperimentatore dei segni clinici di intolleranza: Arrossamento/Eritema, Ematomi, Gonfiore/Edema, Dolore localizzato, Granulomi, Reazioni allergiche, esprimendone la severità con una scala a 4 punti: 0 (assente), 1 (lieve), 2 (moderato), 3 (severo). Per ciascun paziente era anche espresso un giudizio globale sulla tollerabilità (ottima, buona, discreta, scarsa). Le variazioni statistiche entro soggetto, rispetto ai valori iniziali, dei parametri quantitativi strumentali relativi all'efficacia clinica sono stati analizzati mediante il test statistico parametrico del 't' di Student per dati appaiati.

## RISULTATI

L'andamento dei valori di Temperatura ambiente e di Umidità Relativa, che poteva influire sui risultati dello studio, si è mantenuto nell'ambito di accettabilità per la validità delle osservazioni. L'andamento nel tempo dei tre parametri di efficacia del trattamento rivitalizzante è riportato qui di seguito.

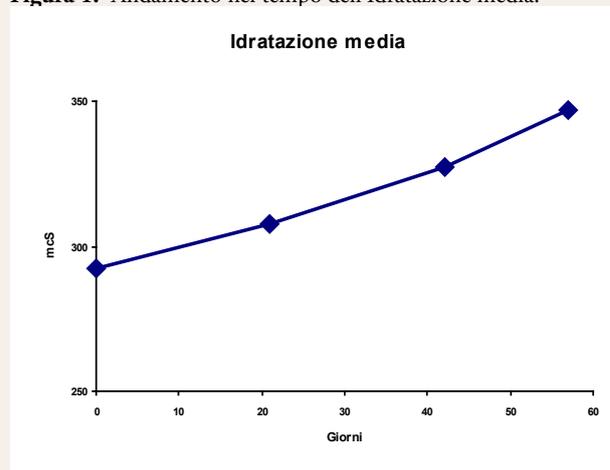
L'idratazione cutanea ha mostrato una chiara tendenza all'aumento nel corso del tempo (Fig.1). L'analisi indica che aumenti statisticamente significativi dei valori di idratazione si sono verificati alla 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> visita per il lato destro e alla 4<sup>a</sup> visita per il lato sinistro (Tab.1).

**Tabella 1.** Valori medi ( $\pm$ DS) del parametro IDRATAZIONE (in  $\mu$ S) nel corso dello studio. Le significatività delle differenze rispetto ai valori iniziali (Visita 1) sono riportate.

PARAMETRO	Visite	Media $\pm$ DS	P vs VISITA 1 <sup>a</sup>
IDRATAZIONE DX	1	299.80 $\pm$ 81.50	-
	2	317.50 $\pm$ 31.47	0.5128 n.s.
	3	342.83 $\pm$ 99.26	0.0323
	4	357.43 $\pm$ 84.23	0.0023
IDRATAZIONE SN	1	285.37 $\pm$ 87.28	-
	2	297.63 $\pm$ 115.72	0.6108 n.s.
	3	311.93 $\pm$ 90.61	0.1207 n.s.
	4	336.86 $\pm$ 80.20	0.0074
IDRATAZIONE MEDIA	1	292.58 $\pm$ 82.07	-
	2	307.57 $\pm$ 120.10	0.5468 n.s.
	3	327.38 $\pm$ 92.34	0.0557 n.s.
	4	347.14 $\pm$ 79.31	0.0035

<sup>a</sup> Livelli di significatività delle differenze determinati con il test "t" di Student per dati appaiati.

**Figura 1.** Andamento nel tempo dell'Idratazione media.

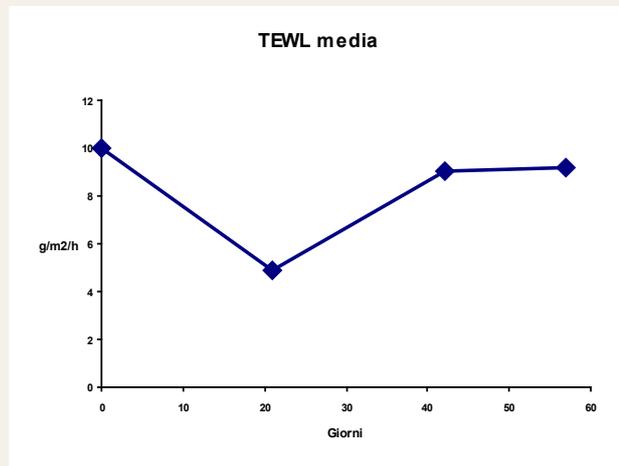
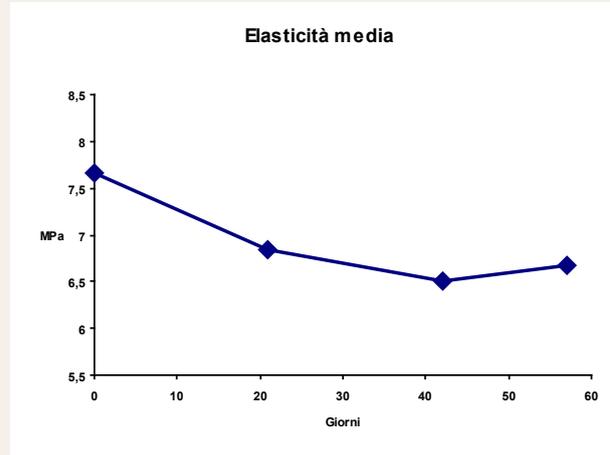


I valori di TEWL, indicativi dell'evaporazione cutanea, sono risultati significativamente ridotti, in tutti i soggetti, alla visita 2, a causa, con buona probabilità, della significativa riduzione dell'UR% verificatasi in occasione di quella visita (Tab. 2 e Fig. 2). Alla luce di quanto esposto, si può dedurre che l'evaporazione cutanea non si è modificata sostanzialmente in funzione del trattamento.

**Tabella 2.** Valori medi ( $\pm$ DS) del parametro TEWL (in g/m<sup>2</sup>/h) nel corso dello studio. Le significatività delle differenze rispetto ai valori iniziali (Visita 1) sono riportate.

PARAMETRO	Visite	Media $\pm$ DS	P vs VISITA 1
TEWL DX	1	10.92 $\pm$ 8.71	-
	2	5.13 $\pm$ 5.85	0.0091
	3	8.92 $\pm$ 2.18	0.2353 n.s.
	4	9.39 $\pm$ 2.98	0.3301 n.s.
TEWL SN	1	9.03 $\pm$ 6.59	-
	2	4.57 $\pm$ 7.12	0.0133
	3	9.12 $\pm$ 5.36	0.9509 n.s.
	4	9.04 $\pm$ 3.50	0.8786 n.s.
TEWL MEDIA	1	9.98 $\pm$ 7.44	-
	2	4.85 $\pm$ 6.30	0.0090
	3	9.02 $\pm$ 3.49	0.5343 n.s.
	4	9.22 $\pm$ 3.13	0.6177 n.s.

<sup>a</sup> Livelli di significatività delle differenze determinati con il test "t" di Student per dati appaiati.

**Figura 2.** Andamento nel tempo della TEWL media.**Figura 3.** Andamento nel tempo dell'Elasticità media.

L'elasticità, espressa come ritrazione della pelle sottoposta ad estensione, migliorava progressivamente nel corso dello studio, (Fig.3) con valori significativi alla visita 3 per il lato destro del viso, a tutte le visite per il lato sinistro ed alle visite 3 e 4 per i due lati valutati insieme (elasticità media) (Tab.3).

Per quanto riguarda il giudizio globale sul risultato clinico-estetico, il medico Sperimentatore ha valutato tale risultato come: ottimo in 18 casi (60%), buono in 11 (36.7%) e discreto solamente in 1 caso (3.3%). Il giudizio del paziente, secondo la scala VAS graduata da 0 (pessimo) a 10 (eccellente) ha totalizzato un punteggio medio di  $9.07 \pm 1.01$ : due pazienti hanno assegnato punteggio di 7, otto hanno assegnato 8, sei hanno assegnato 9 e ben quattordici hanno assegnato punteggio di 10. Nessuna valutazione insufficiente (<5) è stata espressa dai pazienti. Nessun effetto secondario è stato rilevato dal medico, né riportato dai pazienti nel corso di tutto il periodo di studio. Il giudizio globale sulla tollerabilità espresso dallo Sperimentatore è stato: ottimo in 29 casi (96.7%) e buono in 1 caso (3.3%).

**Tabella 3.** Valori medi ( $\pm$ DS) del parametro ELASTICITÀ (in MPa) nel corso dello studio. Le significatività delle differenze rispetto ai valori iniziali (Visita 1) sono riportate.

PARAMETRO	Visite	Media $\pm$ DS	P vs VISITA 1 <sup>a</sup>
ELASTICITÀ DX	1	7.29 $\pm$ 3.12	-
	2	6.88 $\pm$ 3.09	0.4366 n.s.
	3	6.312 $\pm$ 2.7	0.0147
	4	6.57 $\pm$ 2.78	0.0693 n.s.
ELASTICITÀ SN	1	8.02 $\pm$ 3.38	-
	2	6.80 $\pm$ 3.13	0.0118
	3	6.68 $\pm$ 2.85	0.0016
	4	6.78 $\pm$ 2.66	0.0034
ELASTICITÀ MEDIA	1	7.66 $\pm$ 3.09	-
	2	6.84 $\pm$ 2.94	0.0705 n.s.
	3	6.50 $\pm$ 2.70	0.0028
	4	6.68 $\pm$ 2.64	0.0112

<sup>a</sup> Livelli di significatività delle differenze determinati con il test "t" di Student per dati appaiati.

## CONCLUSIONI

Questo studio osservazionale ha consentito di evidenziare l'eccellente tollerabilità del dispositivo medico a base di acido ialuronico(\*), contenente acido ialuronico naturale ad alto peso molecolare, impiegato per infiltrazione locale dermale in medicina estetica.

La somministrazione goccia a goccia del prodotto mediante ago da 30G ne ottimizza la distribuzione e la collocazione nel derma, senza alcun effetto collaterale di rilievo.

Pur con le limitazioni derivanti da una casistica relativamente esigua, i dati ottenuti hanno consentito di evidenziare, con una metodica strumentale obiettiva, il miglioramento statisticamente significativo della idratazione e dell'elasticità della cute del viso in tutti i pazienti, e in diversi casi già a partire dalla seconda seduta di trattamento, con un giudizio espresso sia dai medici sia dai soggetti trattati di piena soddisfazione.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fraser JR, Laurent TC, Laurent UB. Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *J Intern Med.* 1997 Jul;242(1):27-33. Review.
2. Juhlin L. Hyaluronan in skin. *J Intern Med.* 1997 Jul;242(1):61-6.
3. Weindl G, Schaller M, Schafer-Korting M, Korting HC. Hyaluronic acid in the treatment and prevention of skin diseases: molecular biological, pharmaceutical and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol.* 2004 Sep-Oct;17(5):207-13.
4. Andre P. Hyaluronic acid and its use as a "rejuvenation" agent in cosmetic dermatology. *Semin Cutan Med Surg.* 2004 Dec;23(4):218-22.
5. Monheit GD, Coleman KM. Hyaluronic acid fillers. *Dermatol Ther.* 2006 May-Jun;19(3):141-50.
6. Trabucchi E, Pallotta S, Morini M, Corsi F, Franceschini R, Casiraghi A, Pravettoni A, Foschi D, Minghetti P. Low molecular weight hyaluronic acid prevents oxygen free radical damage to granulation tissue during wound healing. *Int J Tissue React.* 2002;24(2):65-71.
7. Grove GL, Grove MJ, Zerweck C, Pierce E. Comparative metrology of the evaporimeter and the DermaLab® TEWL probe. *Skin Research and Technology* 1999;5: 1-8, ISSN 0909-752X
8. Grove GL, Grove MJ, Zerweck C, Pierce E. Computerized evaporimetry using the DermaLab® TEWL probe. *Skin Research and Technology* 1999;5: 9-13, ISSN 0909-752X
9. Jemec GBE., Jemec B, Jemec BIE., Serup J, The Effect of Superficial Hydration on the Mechanical Properties of Human Skin in Vivo: Implications for Plastic Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery.* January 1990, Vol. 85, No. 1.
10. Sunwoo Y, Chou C, Takeshita J, Murakami M, Tochihara Y. Physiological and subjective responses to low relative humidity. *J Physiol Anthropol.* 2006 Jan;25(1):7-14
11. Sunwoo Y, Chou C, Takeshita J, Murakami M, Tochihara Y. Physiological and subjective responses to low relative humidity in young and elderly men. *J Physiol Anthropol.* 2006 May;25(3):229-38.