

SECCHENZA E ATROFIA VULVOVAGINALE: NUOVE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Introduzione

L'atrofia vulvovaginale (AVV) è una condizione patologica dovuta alla diminuzione del tasso estrogenico che si può manifestare in diversi momenti della vita femminile, ma che è tipica del periodo *post* menopausale (Lev-Sagie, 2015). Attualmente l'AVV è considerata parte della sindrome genito-urinaria della menopausa (*Genitourinary Syndrome of the Menopause*, GSM) (Portman e Gass, 2014).

Le manifestazioni tipiche della patologia possono essere riferite a tre diversi ambiti:

- secchezza vaginale, irritazione, bruciore;
- difficoltà nei rapporti sessuali, dovute alla mancanza di lubrificazione, che possono portare a *discomfort* e dolore (dispareunia);
- sintomi urinari, come urgenza e disuria fino a ricorrenti infezioni del tratto urinario (Portman e Gass, 2014; Lev-Sagie 2015).

Oltre alla menopausa possono portare a secchezza vaginale cambiamenti ormonali, il puerperio, l'allattamento, ma anche patologie molto comuni come la sindrome dell'intestino irritabile (*Irritable Bowel Syndrome*, IBS), il diabete, l'uso di antipressivi e la chemioterapia (Edwards, 2016).

Il trattamento dell'AVV/GSM si basa essenzialmente sul sollievo dai sintomi più fastidiosi e preoccupanti. In particolare, sono a disposizione preparazioni topiche come lubrificanti vaginali, idratanti oppure medicinali a base di estrogeni (Edwards, 2016).

Opportunità terapeutiche

Molte donne non possono o non vogliono utilizzare prodotti vaginali a base ormonale. Nello stesso tempo, il bisogno di alleviare i sintomi della AVV/SGM è crescentemente riconosciuto e portato in consultazione. Tra le opzioni più innovative è ora disponibile un nuovo *medical device* di classe IIa, destinato all'uso in caso di atrofia e secchezza vulvovaginale e sintomi associati.

Si tratta di un *emulgel* caratterizzato dalla presenza di sostanze funzionali quali il *Sea Buckthorn oil*, l'acido lattico, il glicogeno, il succo di aloe, l'acido glicirretico e l'acido ialuronico. Si tratta di sostanze con particolari attività mucoadesive, in grado di:

- contribuire al ripristino e al mantenimento del pH fisiologico;
- contribuire al riequilibrio della flora batterica vaginale;
- coadiuvare un'azione lenitiva e antinfiammatoria, oltre che idratante (Tabella 1).

Le sostanze funzionali

Acido lattico

I lattobacilli presenti nella microflora vaginale producono acido lattico a partire dal glucosio che deriva dalla depolimerizzazione del glicogeno. A livello vaginale l'aci-

SOSTANZA FUNZIONALE	AZIONE
Acido lattico	Ripristino/mantenimento del pH fisiologico Riequilibrio della flora batterica
Glicogeno	
<i>Sea Buckthorn oil</i>	Lenitiva
Acido glicirretico	
Aloe vera	Allevia prurito e bruciore
Acido ialuronico	Idratante

Tabella 1 - Composizione del nuovo *medical device*

do lattico contribuisce a mantenere il pH acido (4.5 - 5), ed è proprio la produzione di questo acido organico ad essere essenziale per mantenere una condizione di eubiosi (Lev-Sagie, 2015):

- I) selezionando i batteri in grado di sopravvivere a pH acido, *in primis* i lattobacilli;
- II) sopprimendo la crescita di altri batteri potenzialmente patogeni.

Glicogeno

Il glicogeno è una molecola fondamentale per il mantenimento del benessere vaginale. In età fertile l'epitelio mucosale vaginale è ricco di glicogeno grazie alla stimolazione estrogenica, che ne favorisce la deposizione. Con la menopausa, invece, la mancanza di stimolazione ormonale comporta anche la diminuzione dei livelli epiteliali del prezioso polisaccaride (Lev-Sagie, 2015).

Avere un'adeguata quantità di glicogeno disponibile permette lo sviluppo di una flora a prevalenza lattobacillare sana, utile per contrastare infezioni da altri patogeni. I lattobacilli, infatti, sono responsabili della produzione di acido lattico e altre sostanze (es: H₂O₂), che limitano la proliferazione di altre specie batteriche potenzialmente nocive (Lev-Sagie, 2015), **favorendo il mantenimento di un microbiota vaginale dinamicamente sano.**

I risultati di uno studio (Mirmonsef, 2015) hanno dimostrato che per le donne sia in premenopausa sia in postmenopausa è presente una correlazione tra i livelli di glicogeno e la presenza di lattobacilli. Ad alti livelli di glicogeno corrispondono maggiori livelli di lattobacilli.

Associazione glicogeno e acido lattico

La somministrazione congiunta di glicogeno e acido lattico permette di avere allo stesso tempo un'azione prebiotica e *post*-biotica (Tachedjian, 2017):

- il glicogeno svolge un'attività prebiotica fornendo il "nutrimento" alla flora batterica lattica;
- l'acido lattico svolge un'attività *post*-biotica, contrastando la proliferazione batterica potenzialmente patogena e favorendo la colonizzazione esclusiva dei lattobacilli. I *post*-biotici sono sostanze prodotte fisiologicamente dai probiotici e hanno, tra le varie proprietà, anche quella di contrastare la pro-

liferazione di batteri patogeni (es: i probiotici producono acido lattico e batteriocine che sono “antibiotici” prodotti naturalmente dalla flora batterica residente).

In base a queste evidenze, **fornire glicogeno in combinazione con l’acido lattico con una preparazione esterna può essere utile** perché, da una parte, si fornisce “nutrimento” ai batteri lattici favorendone la crescita (grazie al glicogeno) e, dall’altra, si riporta il pH a condizioni fisiologiche che ne permettono la selezione e la crescita privilegiata rispetto ad altri batteri patogeni (grazie all’acido lattico).

Sea Buckthorn oil (Hippophae Rhamnoides oil)

L’*Hippophae rhamnoides oil* viene definito nel *database Cosing* come l’olio ricavato dal frutto di *Sea Buckthorn* (in italiano olivello spinoso) (europa.eu).

La presenza di acidi grassi saturi nell’olio di *Sea Buckthorn*, come l’acido palmitico, conferiscono stabilità e resistenza all’ossidazione, e possono avere un’azione meccanica e protettiva per cute e mucose, poiché grazie alle loro caratteristiche occlusive permettono una maggiore idratazione (Zielinska, 2017).

Altro componente specifico dell’olio di *Sea Buckthorn* è l’acido gamma linolenico, o GLA. A livello biologico, oltre ad essere uno dei componenti dei fosfolipidi delle membrane cellulari è un componente del “cemento” intercellulare che tiene congiunte le cellule dell’epidermide. Altre evidenze mostrano che l’acido gamma linoleico è in grado di penetrare facilmente gli strati cutanei andando ad influire positivamente sugli stati infiammatori (Zielinska, 2017).

L’olio di *Sea Buckthorn* ha dimostrato di avere *in vivo* un potere riepitelizzante (Jiang, 2017).

Oltre alla parte lipidica, l’olio di *Sea Buckthorn* contiene anche altre sostanze attive, come le vitamine A, E, F, P e B, che grazie alle proprietà antiossidanti e alla loro capacità di supportare numerosi processi cellulari, possono contribuire a mantenere vitali le cellule dei tessuti dell’organismo (Decena, 2006).

L’effetto di *Sea Buckthorn oil* è dovuto all’azione combinata di tutte le sostanze bioattive che contiene (acidi grassi insaturi e saturi, flavonoidi e vitamine): **promuove l’idratazione e il mantenimento delle strutture tissutali e mostra un possibile effetto antinfiammatorio dovuto alla componente flavonoica.**

Aloe Vera (Aloe Barbadensis leaf juice)

La presenza di composti igroscopici (acemannani) rende il succo di Aloe un ottimo idratante, tramite un meccanismo umettante. Infatti il *mix* di acqua e polisaccaridi crea una consistenza gelatinosa che contribuisce a trattenere l’acqua a livello cutaneo. Come risultato si ottiene una reidratazione dei tessuti secchi che viene mantenuta nel tempo (Wynn, 2005; Casetti, 2011).

Altro effetto strettamente legato alle proprietà strutturali dei polimeri che compongono il gel di Aloe è la capacità di aderire alla mucosa.

Per quanto riguarda l’applicazione a livello vaginale, i risultati di uno studio (Palacios, 2017) ha permesso di identificare un miglioramento significativo della riepitelizzazione cervicale e del *Vaginal Health Index* (VHI).

L’analisi delle evidenze disponibili permette di ipotizzare che il possibile effetto positivo del succo del gel di Aloe nel campo dell’AVV sia dovuto principalmente alle **proprietà umettanti-idratanti e mucoadesive dell’aloe.**

Questa capacità può potenzialmente **contrastare la secchezza** che caratterizza la patologia, portando a una diminuzione dei sintomi.

Acido ialuronico

L'acido ialuronico è un glicosamminoglicano naturale, polisaccaride lineare costituito dalla ripetizione di un'unità monomerica disaccaridica a sua volta composta da N-acetil-D-glucosammina e acido D-glucuronico. Grazie alla presenza di molti gruppi ossidrilici (-OH), l'acido ialuronico interagisce con numerose molecole d'acqua formando gel idrosolubili, raggiungendo un elevato grado di idratazione (Hansen, 2017).

A livello di matrice cellulare l'acido ialuronico ha un ruolo importante nella regolazione della proliferazione dei fibroblasti, nel processo di riparazione tissutale e nel mantenimento dell'idratazione ed elasticità (Hansen, 2017). Infatti contribuisce al rimodellamento tissutale e del derma attraverso la stimolazione della produzione di collagene da parte dei fibroblasti (Salwowska, 2016).

Grazie alle sue proprietà umettanti e di stimolazione dell'equilibrio della matrice cellulare, l'acido ialuronico è stato studiato e utilizzato per contrastare le alterazioni che avvengono a livello della mucosa vaginale, tra cui la secchezza, anche in confronto a rimedi topici a base di estriolo (Stute, 2013; Jokar, 2016). L'efficacia dell'acido ialuronico è stata valutata grazie all'analisi, prima e dopo il trattamento, del *Vaginal Health Index* (VHI) e della *Visual Analogue Scale* (VAS). I risultati evidenziano un miglioramento significativo del VHI e del VAS score relativo ai sintomi dell'AVV (secchezza, prurito, dispareunia, incontinenza urinaria) dopo l'utilizzo dell'acido ialuronico.

La forma farmaceutica e l'importanza degli eccipienti

Nel momento della progettazione del nuovo *medical device*, oltre alla scelta degli ingredienti attivi, è stata data molta importanza all'individuazione della forma farmaceutica e degli eccipienti al fine di:

- I) sviluppare un dispositivo *ad hoc* per il sito di somministrazione;
- II) fare in modo che le sostanze funzionali possano esplicare al meglio la loro funzione.

La combinazione di sostanze attive (acidi grassi insaturi e saturi, flavonoidi e vitamine dell'olio di *Sea Buckthorn*, acemannani dell'aloè, acido ialuronico) ed eccipienti (carbomeri e *polycarbophyl*) con proprietà mucoadesive permette di aumentare la permanenza della formulazione sul sito d'azione, oltre a formare una protezione biomeccanica.

Gli ingredienti funzionali sono infatti incorporati in un **emulgel**, un sistema intermedio tra emulsione e gel che permette di coniugare (Mayba, 2018) la possibilità di veicolare sostanze attive di diversa natura (idrofile e lipofile) e garantisce mucoadesione, idratazione e rilascio prolungato dei componenti funzionali, grazie alla presenza di:

- **polycarbophyl**: polimero mucoadesivo ad elevata capacità di trattenere acqua;
- **carbomero**: polimero che trattiene acqua e crea all'interno dell'*emulgel* una rete che "intrappola" i principi attivi, rilasciandoli sulla mucosa vaginale in modo prolungato.

Lo strato glicoproteico che riveste la mucosa della cavità vaginale è esso stesso un polimero (glicoproteine): quindi, fra i due si realizzano un'interdiffusione e un'interpenetrazione, creando un'ampia area di contatto e di bioadesività.

Test preclinici di biocompatibilità

Il nuovo *medical device* è stato testato secondo standard qualitativi atti a verificare la sicurezza e la compatibilità con la via di somministrazione vaginale (ISO 10993-1:2018).

Per questo sono stati effettuati studi di biocompatibilità:

- **test di citotossicità per contatto diretto:** il *medical device* non è risultato citotossico;
- **test di ipersensibilità ritardata:** il *medical device* è risultato non sensibilizzante;
- **test di irritabilità sulla mucosa vaginale:** il *medical device* ha dimostrato di essere solo minimamente irritante;
- **test di compatibilità con l'utilizzo di profilattici in latex:** il *medical device* non modifica in modo significativo le performance dei prodotti utilizzati. Dato quest'ultimo di particolare rilevanza dal punto di vista clinico in quanto l'efficacia nell'autoprotezione nei confronti delle malattie trasmissibili sessualmente (MTS) è un bisogno crescente non solo nelle donne giovani che lamentano secchezza vaginale, ma anche nelle donne in *post-menopausa*.

Studio di efficacia su epitelio vaginale umano

In un modello di secchezza vaginale (*dryness 3D-human reconstructed vaginal epithelium [HVE]*) è stato applicato il nuovo *medical device*, valutando l'espressione delle acquaporine-3, proteine espresse nello strato basale dell'epitelio cervicale squamoso, coinvolte nei processi di idratazione e di produzione di muco. L'espressione delle acquaporine-3 è risultata aumentata in seguito all'applicazione del *device*. Risultato: il *medical device* ha dimostrato di avere azione idratante.

Studio di assorbimento su epitelio vaginale umano

Lo studio *in vitro* ha valutato, misurando la TEER (*Trans Epithelial Electrical Resistance*), l'integrità dell'epitelio vaginale: il nuovo *medical device* non altera l'integrità dell'epitelio vaginale, anzi l'acido glicirretico non si assorbe e ripristina l'integrità dell'epitelio vaginale.

Conclusioni

L'AVV/GSM è un problema che in passato è stato poco diagnosticato e inadeguatamente trattato. La crescente consapevolezza che le donne hanno dell'importanza di trattare in modo adeguato i sintomi genitali *post-menopausali* sta aumentando la richiesta di aiuto terapeutico in ambito clinico. Nello stesso tempo, molte donne chiedono di poter scegliere preparati non ormonali, anche a livello vaginale, da poter usare a lungo e in sicurezza.

La possibilità di poter usare un *medical device* accuratamente studiato, dall'efficacia e sicurezza ben documentate, arricchisce il bagaglio terapeutico del medico con la possibilità di dare un aiuto semplice, efficace e sicuro per il trattamento a lungo termine della AVV/GSM.

Bibliografia

- Casetti F, Wölfle U, Gehring W, Schempp CM. (2011). Dermocosmetics for dry skin: a new role for botanical extracts. *Skin Pharmacol Physiol*. vol. 24, n. 6, pp. 289-293.
- Decena DC, Co JT, Manalastas RM Jr, Palaypayon EP, Padolina CS, Sison JM, Dancel LA, Lelis MA. (2006). Metronidazole with Lactacyd vaginal gel in bacterial vaginosis. *J Obstet Gynaecol Res*. vol. 32, n. 2, pp 243-251.
- Edwards D & Panay N. (2016). Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. vol. 19, pp 151-161.
- Hansen IM, Ebbesen MF, Kaspersen L, Thomsen T, Bienk K, Cai Y, Malle BM, Howard KA. (2017). Hyaluronic Acid Molecular Weight-Dependent Modulation of Mucin Nanostructure for Potential Mucosal Therapeutic Applications. *Mol Pharm*. vol. 14, n. 7, pp. 2359-2367.
- Jiang F, Guan H, Liu D, Wu X, Fana M, Han J. (2017). Flavonoids from sea buckthorn inhibit the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW264.7 macrophages through the MAPK and NF- κ B pathways. *Food and Function*, vol. 8, pp 1313-1322.
- Jokar A, Davari T, Asadi N, Ahmadi F, Foruhari S. (2016). Comparison of the Hyaluronic Acid Vaginal Cream and Conjugated Estrogen Used in Treatment of Vaginal Atrophy of Menopause Women: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery*. vol. 4, n. 1, pp. 69-78.
- Lev-Sagie A. (2015). Vulvar and Vaginal Atrophy: Physiology, Clinical Presentation, and Treatment Considerations. *Clin Obstet Gynecol*. vol. 58, n. 3, pp 476-491.
- Mayba JN, Gooderham MJ. (2018). A Guide to Topical Vehicle Formulations. *J Cutan Med Surg*. Vol. 2, n. 6, pp. 207-212.
- Mirmonsef P, Modur S, Burgad D, Gilbert D, Golub ET, French AL, McCotter K, Landay AL, Spear GT. (2015). Exploratory comparison of vaginal glycogen and Lactobacillus levels in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause*. vol. 22, n. 7, pp 702-709.
- Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. (2017). Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health*. vol. 16, n. 17, pp. 21.
- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014 Oct;21(10):1063-8.
- Salwowska NM, Bebenek KA, Źądło DA, Wcisło-Dziadecka DL. (2016). Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. *J Cosmet Dermatol*. vol. 15, n. 4. pp. 520-526.
- Stute P. (2013). Is vaginal hyaluronic acid as effective as vaginal estriol for vaginal dryness relief? *Arch Gynecol Obstet*. vol. 288, n. 6, pp. 1199-2101.
- Tachedjian G, Aldunate M, Bradshaw CS, Cone RA. (2017). The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. *Res Microbiol*. vol. 168, n. 9-10, pp 782-792.
- Zielińska A & Nowak I. (2017). Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. *Lipids Health Dis*. vol. 16, n. 1, pp 95.
- Wynn, RL. (2005). Aloe vera gel: Update for dentistry. *General Dentistry*. vol. 53, n. 1, pp. 6-9.
- https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=34294