

A microscopic image of vaginal tissue, showing a dense layer of cells with prominent nuclei and some larger, more rounded cells. The image is in blue and white, with a dark, textured area on the left side.

# **INNOVAZIONI FARMACOLOGICHE NON ORMONALI PER L'ATROFIA VAGINALE IN MENOPAUSA**

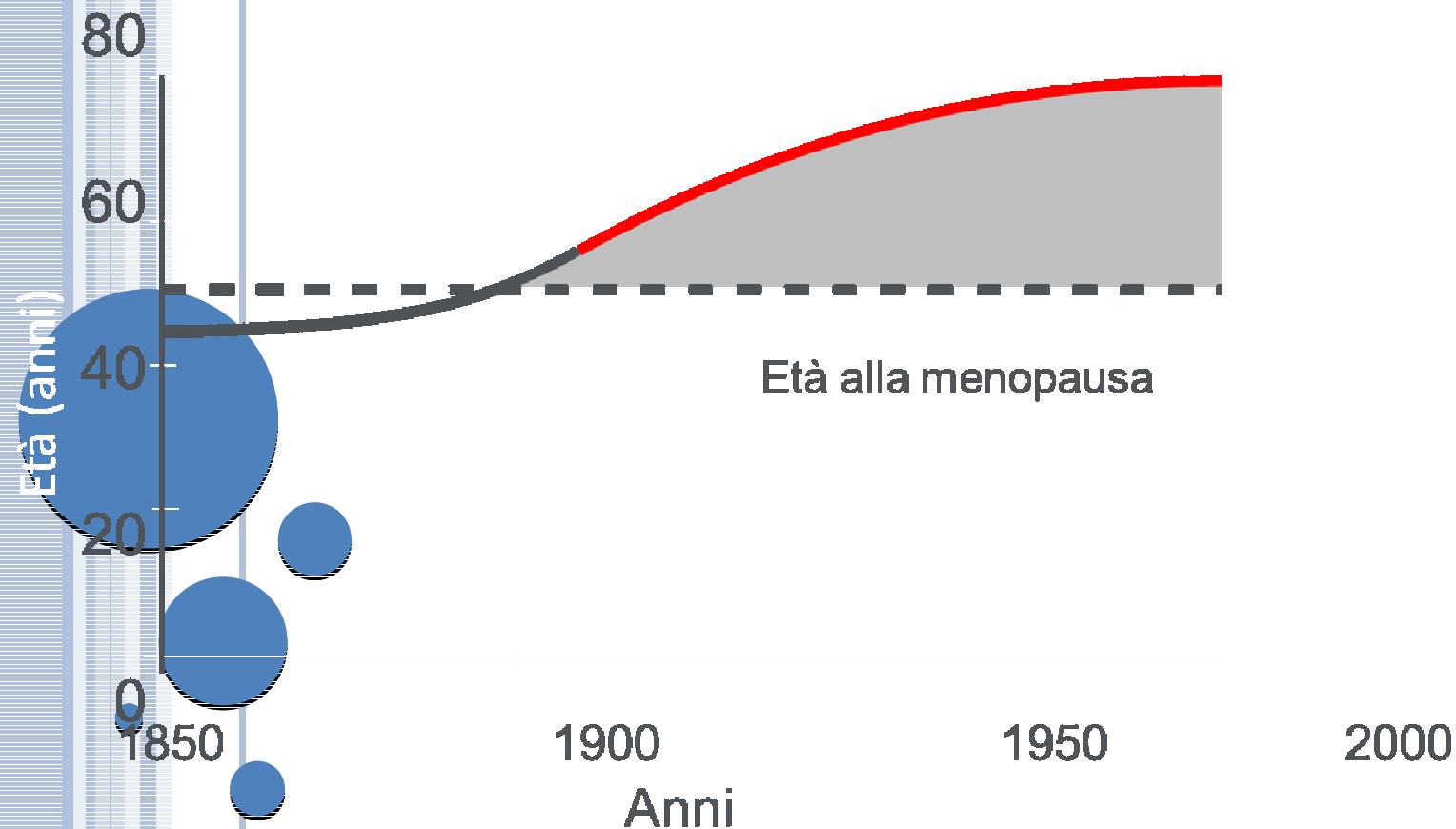
**Dott.ssa A. Romano**

**Napoli, 21-22 Giugno 2017**

**L 'ATROFIA VAGINALE  
POSTMENOPAUSALE È UNA CAUSA  
COMUNE DI SINTOMI FASTIDIOSI  
CAUSATI DALLA DEFICIENZA  
ESTROGENICA, MA È  
SCARSAMENTE RICONOSCIUTA  
DAI MEDICI E DALLE DONNE CHE  
SONO SPESSO RILUTTANTI A  
PARLARNE NEL CORSO DELLA  
VISITA**



# ATTUALMENTE UNA DONNA VIVE UN TERZO DELLA SUA VITA IN POSTMENOPAUSA



Soules et al. J Am Geriatr Soc. 30:548,1982.

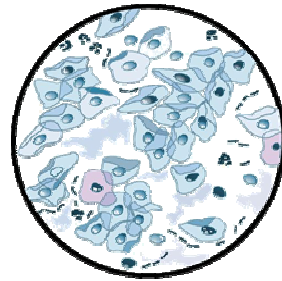
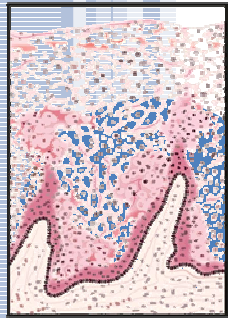
## LA RICERCA DEL BENESSERE





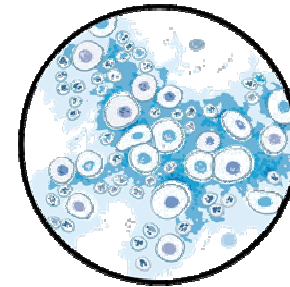
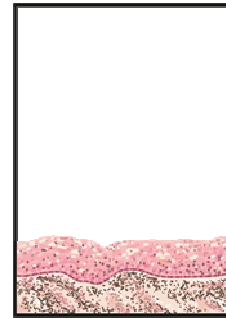
# EFFETTI DEL DECLINO NATURALE DEGLI ESTROGENI NELLA VAGINA

Epitelio vaginale sano pre-  
menopausale



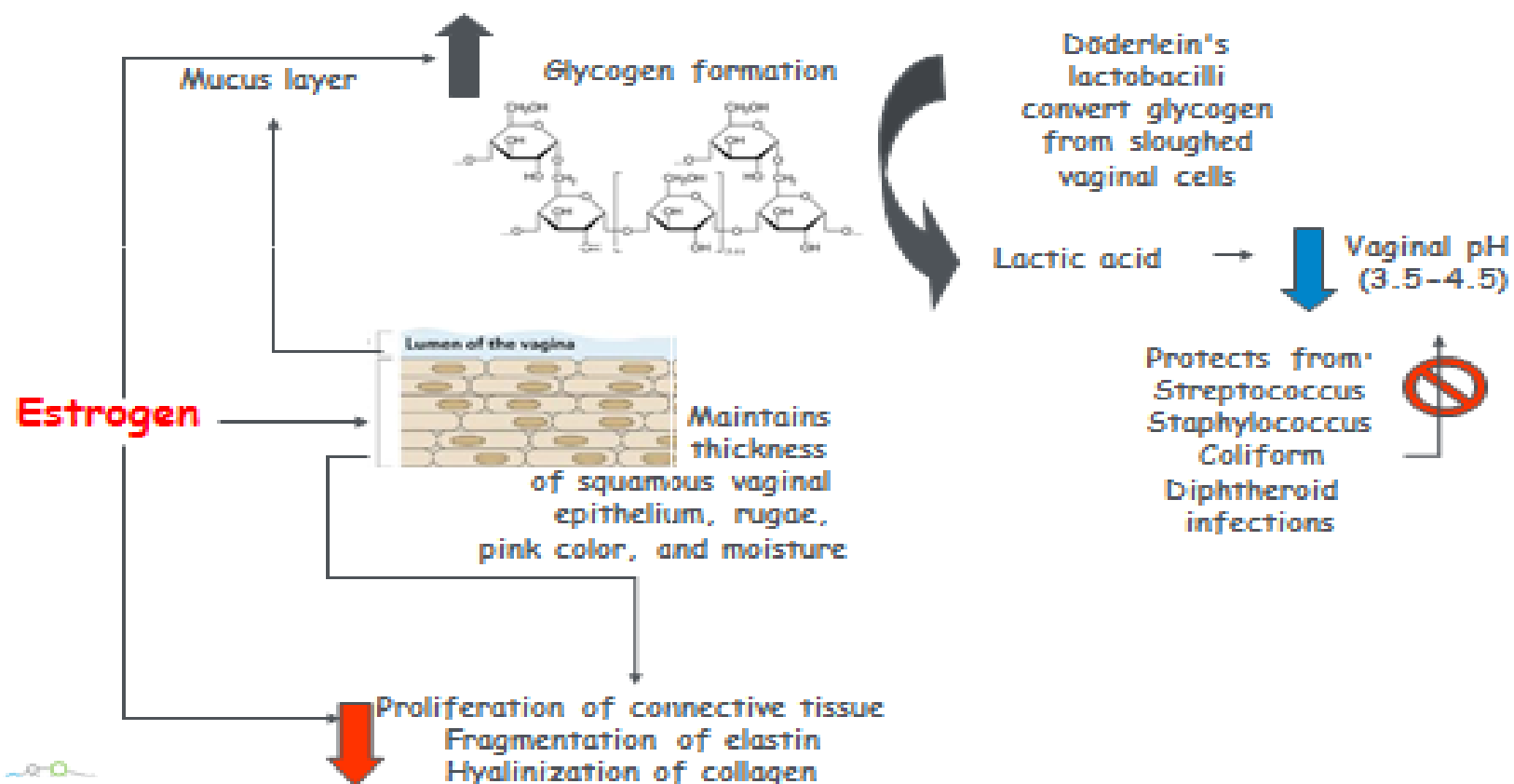
Striscio di fase secretiva tardiva  
Predominanza di cellule  
superficiali

Epitelio vaginale in post-  
menopausa



Striscio  
Predominanza di cellule  
parabasali

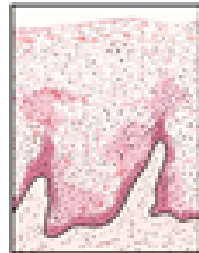
## Effetti degli estrogeni sull'epitelio vaginale



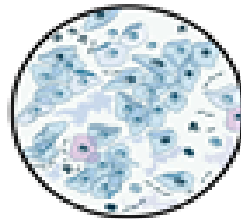
Adapted from Archer G.F. *Menopause* 2010; 17: 194-203

# Effetti del declino naturale degli estrogeni nella vagina

## Epitelio vaginale sano pre-menopausale



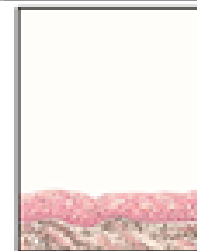
Sezione normale in donna adulta con ciclo mestruale



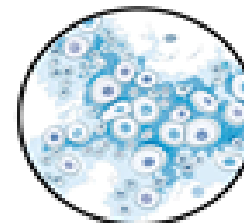
Striscio di fase secretiva tardiva  
Predominanza di cellule superficiali

- Epitelio squamoso stratificato<sup>1</sup>
- Superficie spessa con rughe<sup>1-3</sup>
- Presenza di muco<sup>1</sup>
- pH  $\leq 4.5$ <sup>1</sup>
- Cellule superficiali  $>15\%$ <sup>1</sup>

## Epitelio vaginale in seguito alla riduzione dei livelli di estrogeni



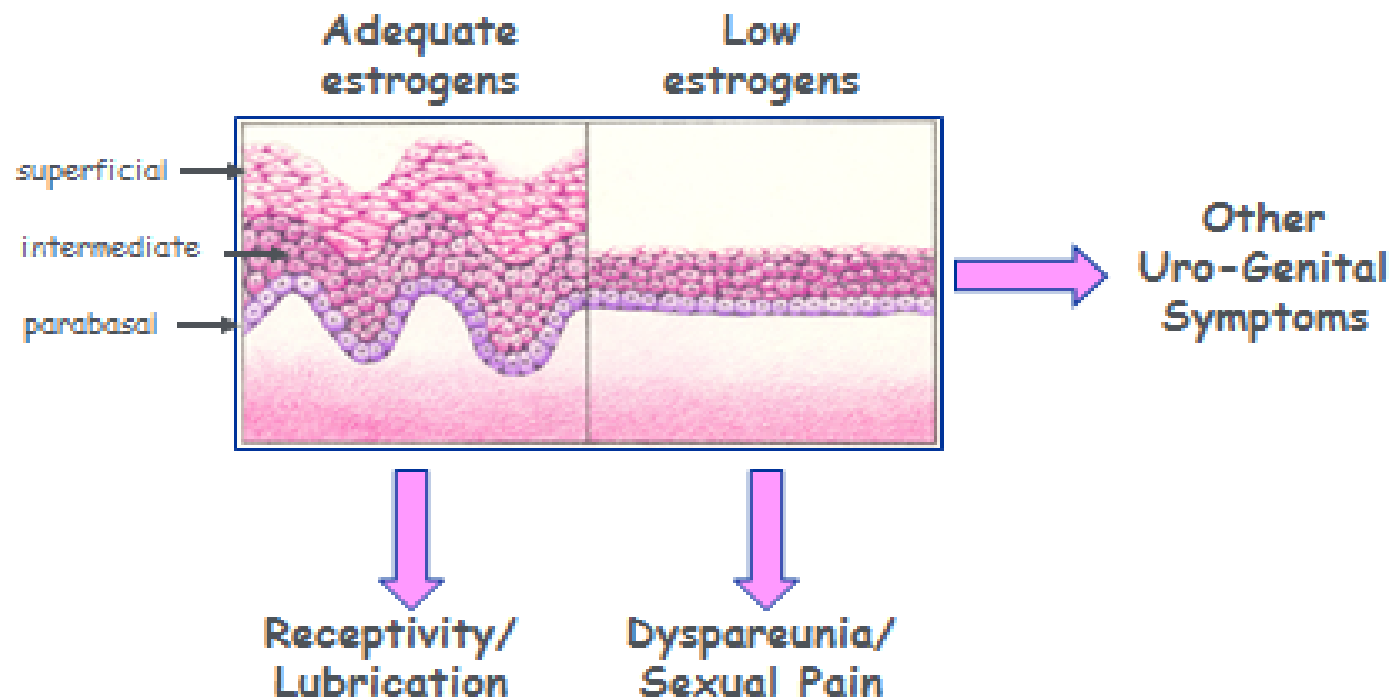
Sezione post-menopausale



Striscio  
Predominanza di cellule parabasali

- Appiattimento delle rughe<sup>1-3</sup>
- Epitelio più sottile ed elasticità ridotta<sup>1-33</sup>
- $\uparrow$  tessuto connettivo versus epitelio<sup>1,3</sup>
- $\uparrow$  pH,  $\uparrow$  del rischio di infezione<sup>1</sup>
- $\downarrow$  flusso sanguigno e lubrificazione<sup>1-3</sup>
- pH  $\geq 4.61$
- Cellule superficiali  $<5\%$ <sup>1</sup>

## AVV: una condizione cronica



*RE Nappi, 2011*

# SINTOMI

- SECCHENZA VAGINALE
- DISPAREUNIA
- PRURITO
- IRRITAZIONE VAGINALE
- DISURIA
- SANGUINAMENTO VAGINALE ASSOCIATO  
AL RAPPORTO SESSUALE

# MODIFICAZIONI ATROFICHE VULVARI



1. Perdita del cuscinetto adiposo delle labbra
2. Restringimento e perdita del confine fra grandi e piccole labbra
3. Accorciamento del prepuzio
4. Perdita del pelo pubico

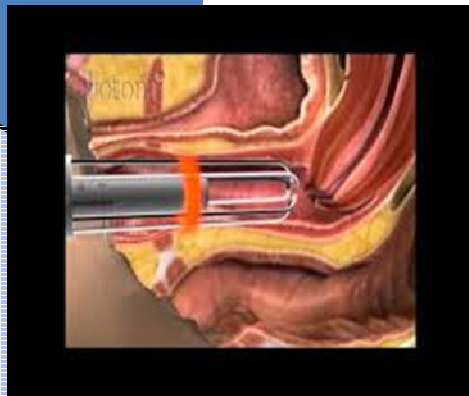




# ATTUALI OPZIONI DI TRATTAMENTO PER LA AVV



**Terapia ormonale**



**Terapia laser**



**Terapia non  
ormonale**



**Terapie alternative**

## TERAPIA NON ORMONALE SISTEMICA



## SERM

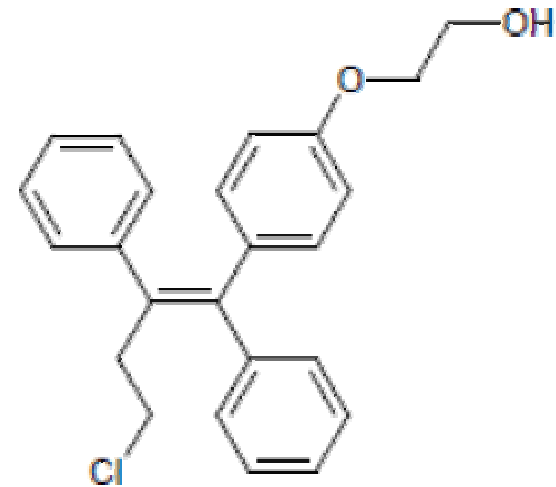
I Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM) sono sostanze non ormonali di diversa struttura chimica, che si legano ai recettori estrogenici e possono agire come agonisti (attivatori), come antagonisti (repressori) o non avere effetto.

**OSPEMIFENE 60 mg** è stato recentemente approvato per la seguente indicazione:

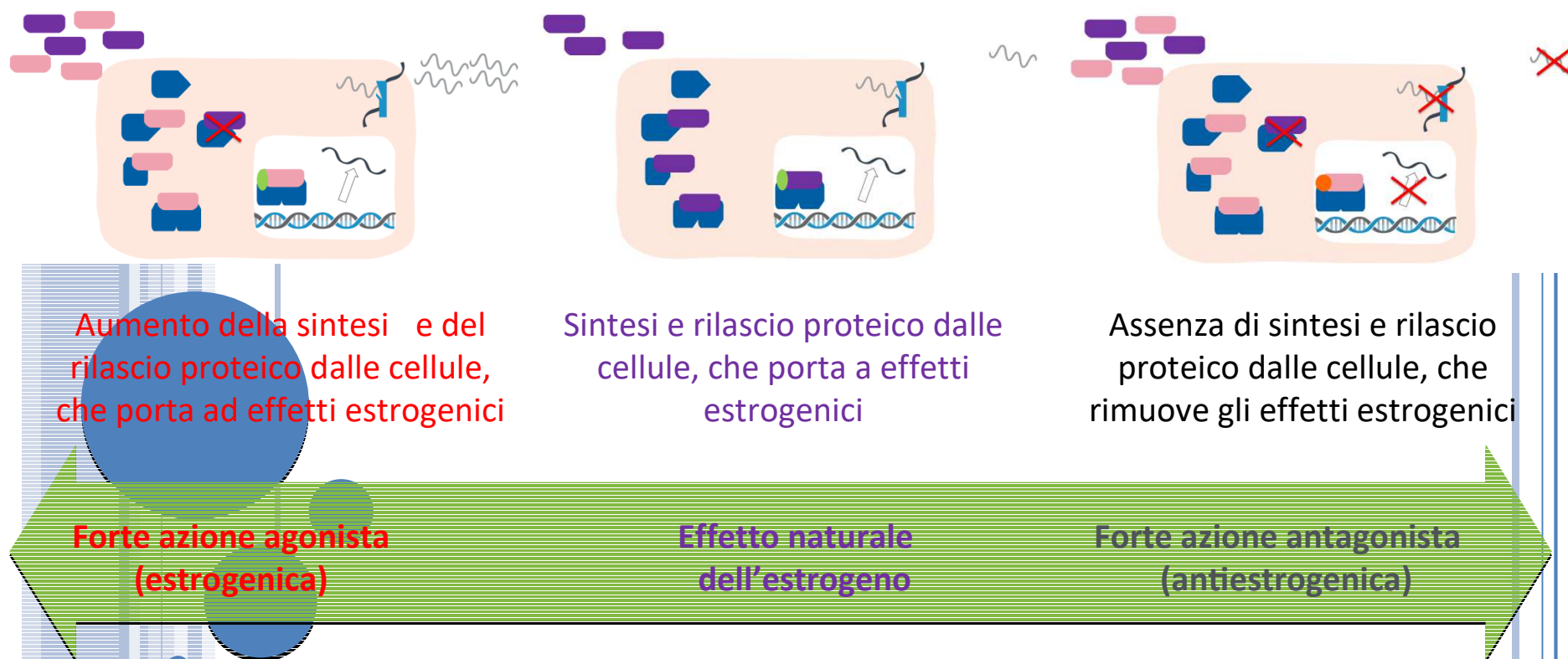
**Trattamento dei sintomi moderati/severi di Atrofia Vulvo-Vaginale (AVV) in donne in post-menopausa che non sono candidate per la terapia estrogenica locale**

- Modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni (SERM)
- Ospemifene non è un ormone, e non contiene ormoni

Struttura chimica di Ospemifene



# Possibili effetti del legame del SERM all'ER<sup>1-3</sup>



1. Martinkovich S, et al. Clin Interv Aging 2014; 9: 1437-1452.

Maximov PY, et al. Curr Clin Pharmacol 2013; 8: 135-155.

3. Jordan C. Clin Cancer Res 2006; 12: 5010-5013.

# Ospemifene ha effetti sia agonisti che antagonisti

## Cervello

- Effetto **agonista**/ estrogenico in studi pre-clinici<sup>1</sup>

## Epitelio vaginale

- Effetto **agonista**/estrogenico<sup>1-2</sup>

## Osso

- Effetto **agonista**/estrogenico in studi pre-clinici<sup>1-2</sup>

## Endometrio uterino

- Azione complessivamente **neutra**<sup>1-2</sup>

## Mammella

- Effetto **antagonista**/ antiestrogenico in studi pre-clinici<sup>1-2</sup>

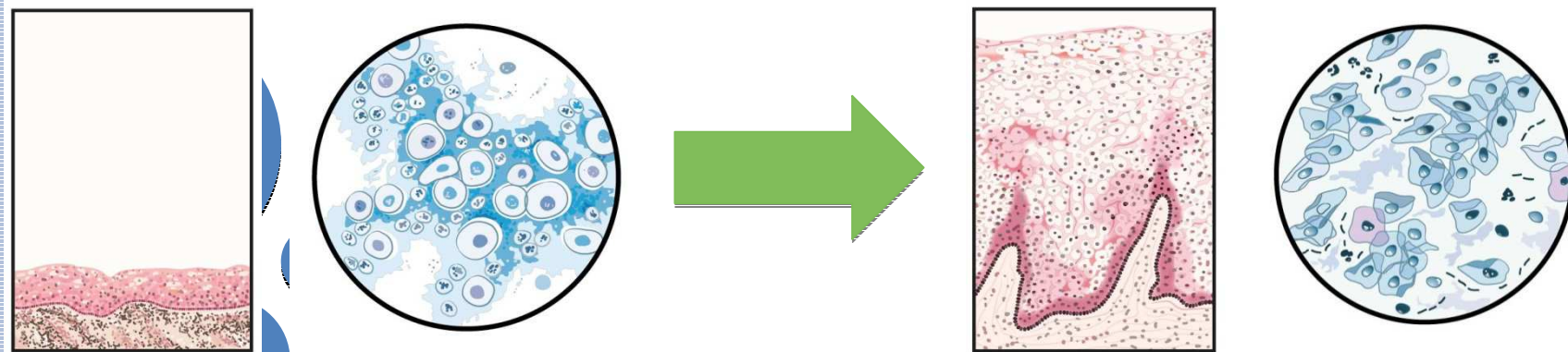
## Cuore

- Effetto complessivamente **neutro**<sup>1</sup> *Nota - gli esiti cardiovascolari non sono stati valutati, ma gli effetti sui parametri cardiometabolici ed ematologici suggeriscono un impatto complessivamente neutro*

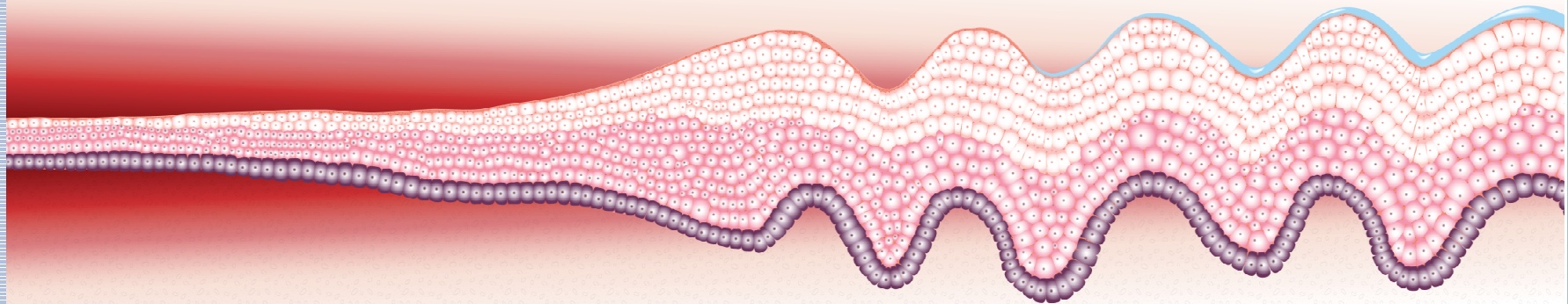
1. Berga SL. *Reprod Sci* 2013; 20: 1130-1136. 2. Kangas L & Unkila M. *Steroids* 2013; 78: 1273-1280.

# Ospemifene: agonista a livello vaginale

- Ospemifene ha un effetto estrogenico (agonista) sull'epitelio vaginale
  - Questo porta a una variazione di spessore dell'epitelio vaginale, come evidenziato negli strisci vaginali e all'aumento della lubrificazione.



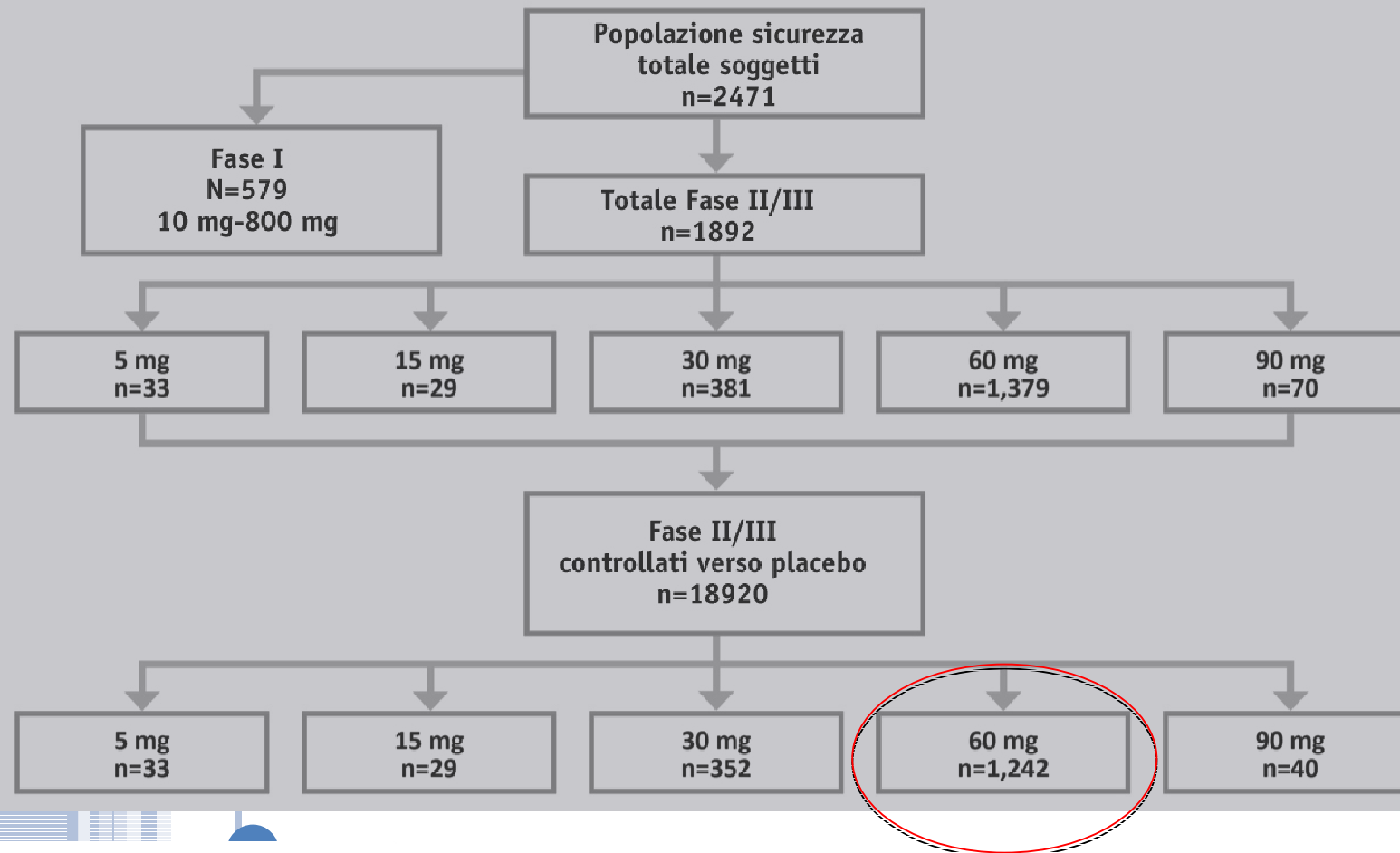
**Ospemifene agisce sulla causa della secchezza vaginale e del dolore durante i rapporti sessuali rigenerando le cellule vaginali, migliorando la lubrificazione e riducendo il dolore durante i rapporti sessuali**



1. Bachmann GA et al. *Menopause* 2010; 17: 480-486.
2. Portman DJ et al. *Menopause* 2013; 20: 623-630.
3. Portman D et al. *Maturitas* 2014; 78: 91-98.

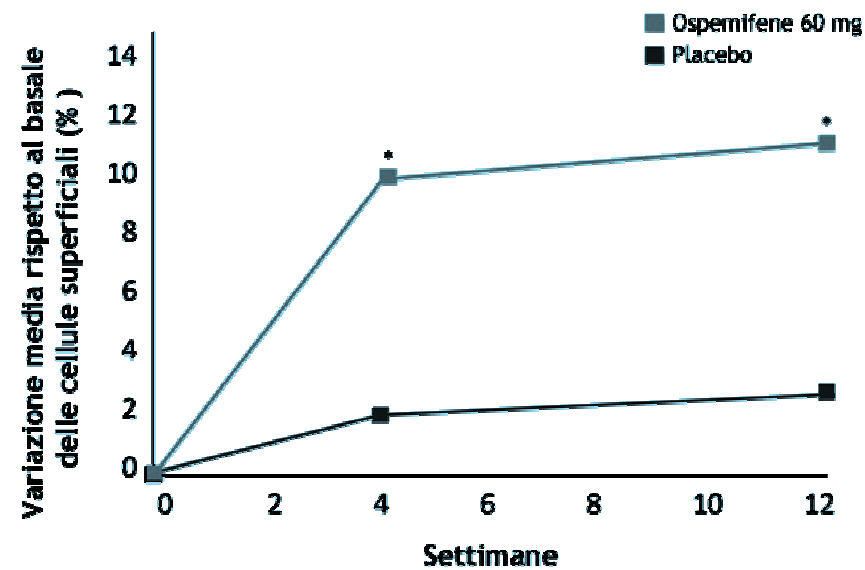


# Distribuzione dei soggetti: tutti gli studi ospemifene



# Ospemifene ha dimostrato un aumento significativo della percentuale di cellule superficiali rispetto al placebo alle settimane 4 e 12

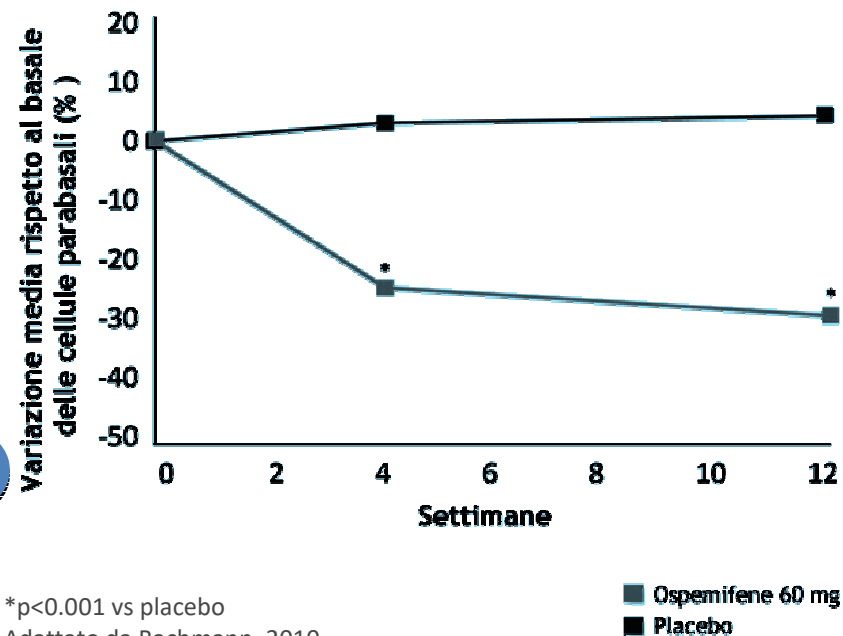
Variazione % media rispetto al basale delle cellule superficiali<sup>1</sup>



\*p<0.001 vs placebo  
Adattato da Bachmann, 2010

# Ospemifene ha dimostrato una riduzione significativa della percentuale di cellule parabasali rispetto al placebo alle settimane 4 e 12

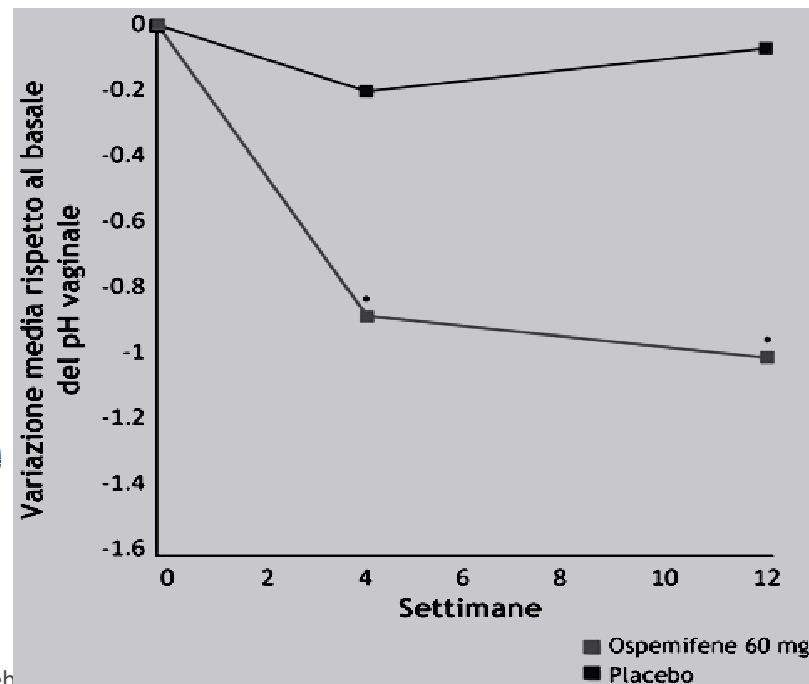
Variazione % media rispetto al basale  
delle cellule parabasali<sup>1</sup>



\*p<0.001 vs placebo  
Adattato da Bachmann, 2010

# Ospemifene ha dimostrato una riduzione significativa del pH rispetto al placebo alle settimane 4 e 12

Variazione media rispetto al basale del pH vaginale<sup>1</sup>



\*p<0.001 vs placebo

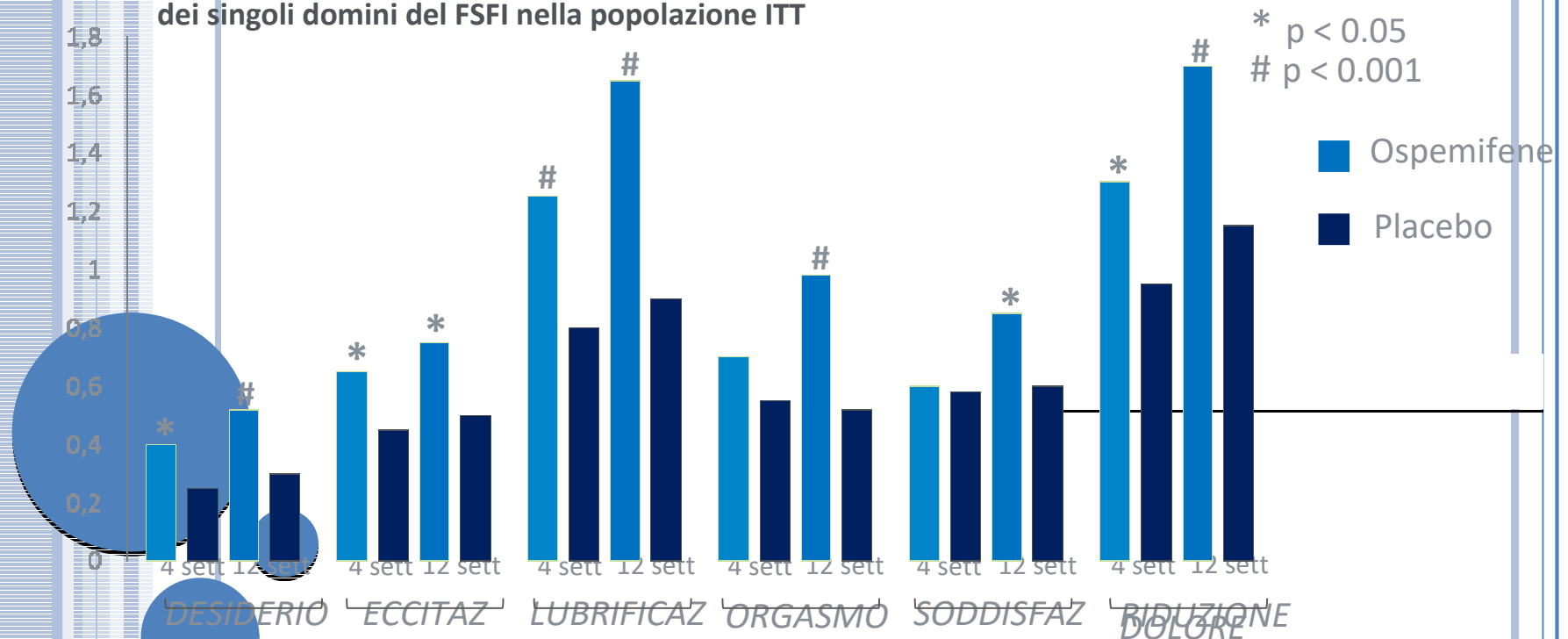
Adattato da Bachmann, 2010

# Indice della funzione sessuale - Female Sexual Function Index (FSFI)

- Uno strumento validato autocompilato per la valutazione della funzione sessuale femminile. È composto da un questionario di 19 domande che riguardano sei domini:
  - Desiderio
  - Eccitazione
  - Lubrificazione
  - Soddisfazione
  - Dolore (riduzione)
- Ogni dominio è valutato da 0 (nessuna attività sessuale) o 1 a 5, assegnando un punteggio minimo complessivo di 2 e un massimo di 36
- **Un valore inferiore a 26.5 indica una disfunzione sessuale**

# Ospemifene ha migliorato significativamente tutti i domini della FSFI alla settimana 12

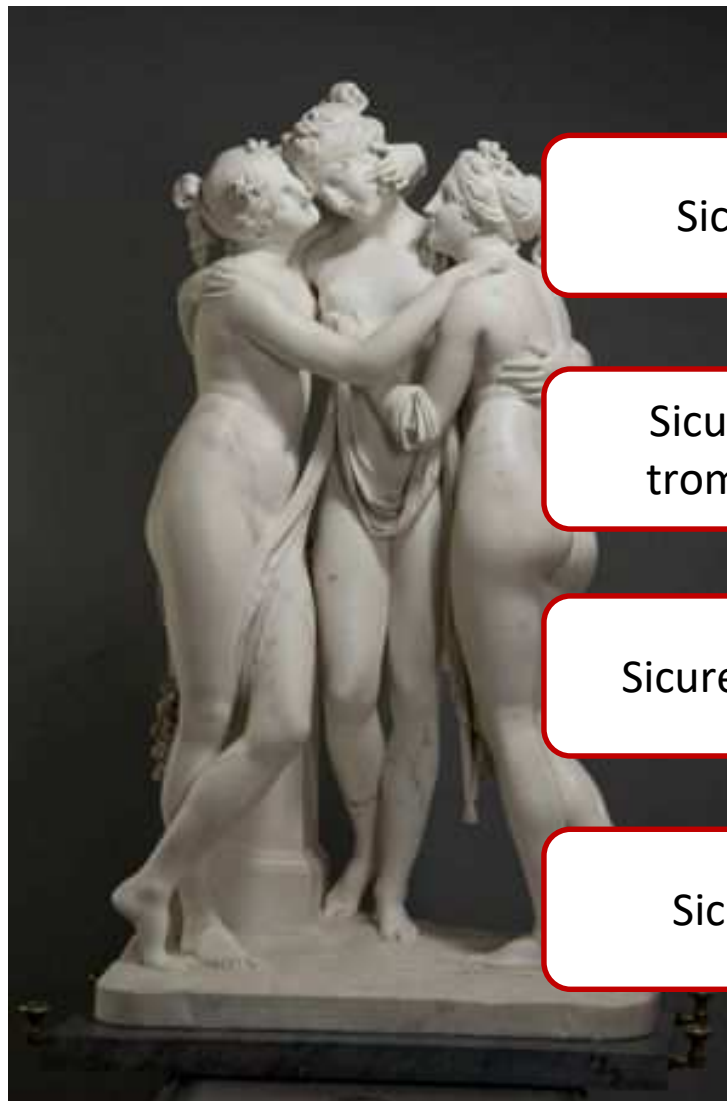
Variazioni del punteggio alla settimana 4 e 12 (LOCF) nel valore dei singoli domini del FSFI nella popolazione ITT



Miglioramento significativo della FSFI rispetto al placebo:

- Settimana 4: maggior parte dei domini
- **Settimana 12: tutti i domini**

# SICUREZZA



Sicurezza endometriale

Sicurezza cardioascolare e  
tromboembolismo venoso

Sicurezza a livello mammario

Sicurezza a livello osseo

*Le tre grazie di Antonio Canova*

# Tasso di incidenza di uno spessore endometriale $\geq 5$ mm

Tasso di incidenza di uno spessore endometriale  $\geq 5$  mm alla visita finale

|                  | Solo utero intatto |                            |
|------------------|--------------------|----------------------------|
|                  | n (%)              | Tasso d'incidenza (IC 95%) |
| Placebo          | 12/458 (2.62%)     | 7.14 (3.69, 12.47)         |
| Ospemifene 60 mg | 51/771 (6.6%)      | 11.28 (8.40, 14.83)        |
| Valore p         |                    | 0.2                        |

Il tasso di incidenza per 100 anni-paziente è stato basato sull'intera durata della terapia randomizzata.  
Adattato da Constantine, 2015.

Nessuna differenza statisticamente significativa  
tra ospemifene e il placebo.



# Ospemifene non presenta segnali di aumentato rischio di eventi cardiovascolari

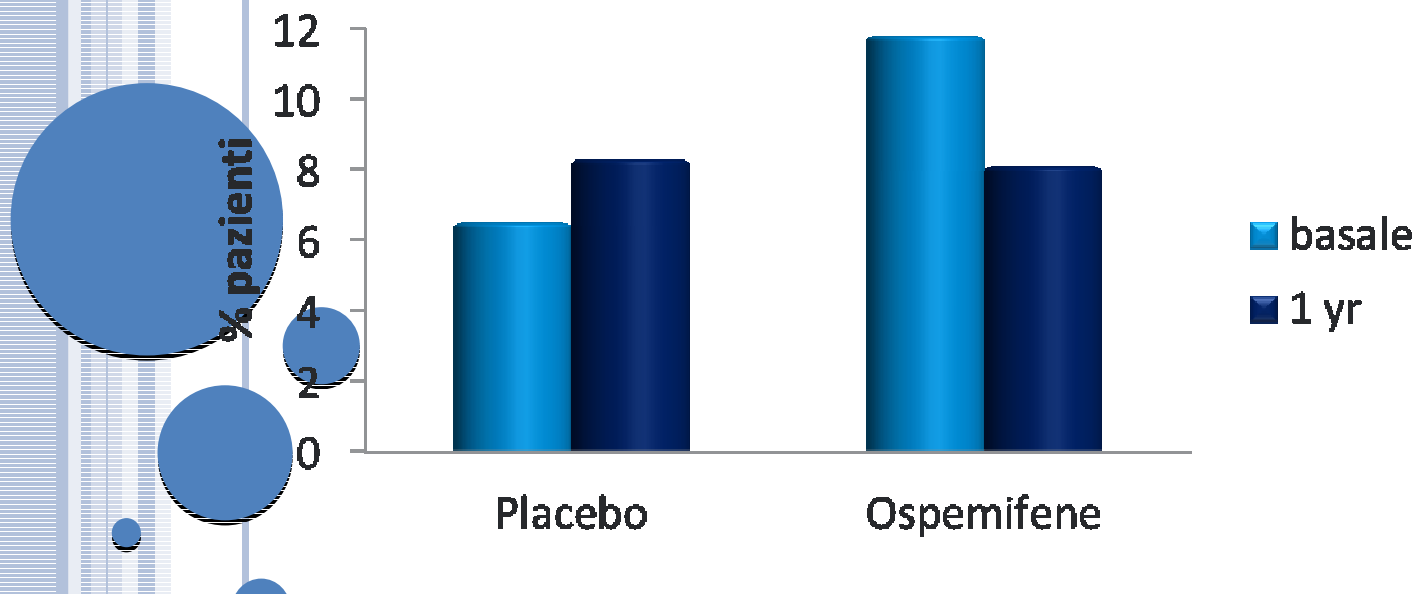
|                            | Placebo (n=958, 273 WY) |                      | Ospemifene 60 mg (n= 42, 548 WY) |                      |                         |
|----------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------------|----------------------|-------------------------|
|                            | Casi                    | IR (IC 95%)          | Casi                             | IR (IC 95%)          | IRR                     |
|                            |                         | Per 1000 WY          |                                  | Per 1000 WY          | (IC 95%)                |
| Tromboembolismo venoso     | 1                       | 3.66<br>(0.09-20.41) | 2                                | 3.65<br>(0.44-13.9)  | 0.996<br>(0.052-58.783) |
| Incidente cerebrovascolare | 1                       | 3.66<br>(0.09-20.41) | 1                                | 1.83<br>(0.05-10.17) | 0.498<br>(0.006-39.102) |
| Ictus emorragico           | 0                       | 0<br>(0.0-10.98)     | 1                                | 1.83<br>(0.05-10.17) | 1.495<br>(0.032-2296.3) |

WY = donne-anno

# Sicurezza a livello del tessuto mammario

- Mammografia al basale e dopo un anno.
  - Nessuna differenza significativa tra il basale e dopo un anno di trattamento in entrambi i gruppi.

## Mammografia anormale

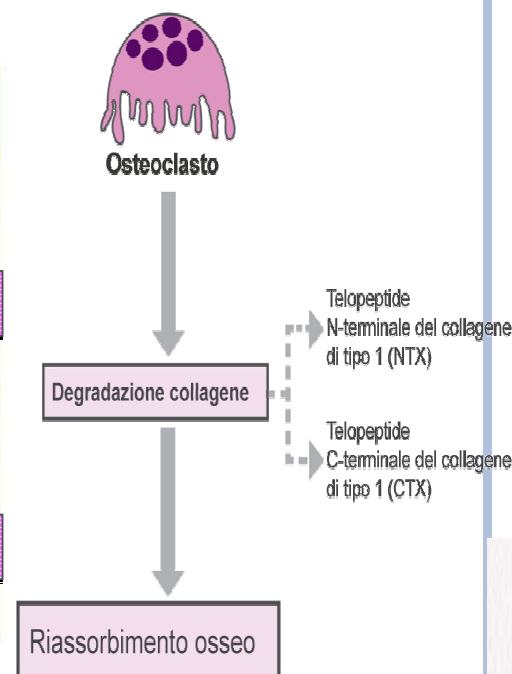


Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O and the Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17:173-182

# A 12 settimane non vi sono stati segnali di aumento del riassorbimento osseo con ospemifene 60 mg nelle donne non osteoporotiche

Effetto di ospemifene 60 mg e raloxifene sui marker biochimici del riassorbimento osseo (media  $\pm$  SD)

| Variable                                                     | Sample       | Ospemifene 60 mg  | Raloxifene 60 mg  |
|--------------------------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|
| <b>NTX</b><br>(normal range, 5-65 nmol/mmol creatinine)      | Pre-studio   | 75.0 $\pm$ 43.6   | 56.3 $\pm$ 29.4   |
|                                                              | Variazione   | -20.2 $\pm$ 43.4  | -10.2 $\pm$ 28.0  |
|                                                              | Variazione % | -26.9 $\pm$ 89.4  | -17.9 $\pm$ 85.1  |
|                                                              | Post-studio  | 59.3 $\pm$ 21.2   | 49.5 $\pm$ 20.7   |
| <b>CTX</b><br>(normal range, 40-680 $\mu$ g/mmol creatinine) | Pre-studio   | 417.3 $\pm$ 209.4 | 304.0 $\pm$ 168.5 |
|                                                              | Variazione   | -56.6 $\pm$ 118.6 | -4.6 $\pm$ 137.4  |
|                                                              | Variazione % | -13.5 $\pm$ 31.5  | -1.5 $\pm$ 93.4   |
|                                                              | Post-studio  | 424.0 $\pm$ 230.6 | 318.8 $\pm$ 134.0 |



NTX, telopeptide N-terminale del collagene di tipo I; CTX, telopeptide C-terminale del collagene di tipo I  
 Durata dello studio: 12 settimane  
 Adattato da Xomi, 2006.

Le implicazioni cliniche di una riduzione numerica nei marker di riassorbimento osseo non sono note.

# Effetti indesiderati

- Le reazioni avverse segnalate più frequentemente sono state le vampate di calore (7.5%)
- Altre reazioni avverse comuni (Frequenza  $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):
  - Candidosi /infezioni micotiche vulvovaginali
  - Crampi alle gambe
  - Secrezione vaginale, secrezione genitale
  - Rash (comprende rash eritematoso, rash generalizzato)

**Il tasso di interruzione della terapia dovuto a vampate di calore è stato solo del 1%**

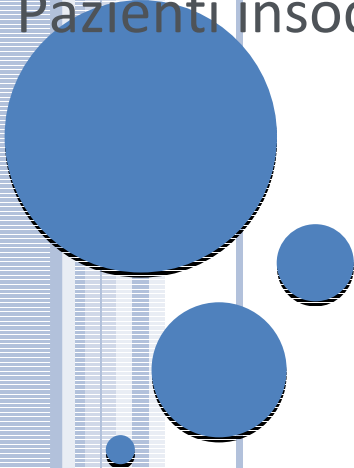
# Ospemifene: controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- **Tromboembolismo venoso attivo o pregresso (VTE)**, inclusa la trombosi venosa profonda, l'embolismo polmonare e la trombosi venosa retinica.
- Sanguinamento vaginale di causa sconosciuta
- **Pazienti con sospetto cancro o pazienti sotto trattamento attivo (incluse le terapie adiuvanti) per il cancro alla mammella**
- Tumore dipendente dagli ormoni sessuali sospetto o attivo (es. **Cancro endometriale**).
- Pazienti con segni e sintomi di **iperplasia endometriale**; (la sicurezza in questo gruppo di pazienti non è ancora stata studiata)

# Indicazioni terapeutiche

*Ospemifene è indicato per il trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale sintomatica (AVV) da moderata a severa nelle donne in post-menopausa che non sono candidate alla terapia estrogenica vaginale*

# Donne che non sono candidate alla terapia estrogenica vaginale locale

- Pazienti con scarsa aderenza al trattamento
  - Pazienti con controindicazioni
  - Pazienti insoddisfatte
- 

## TERAPIA NON ORMONALE TOPICA





# TERAPIA IDRATANTE

- VITAMINA E
- VITAMINA A
- ACIDO IALURONICO
- ACIDO BETA GLICIRRETICO
- OZONO
- COLOSTRO

- POLISACCARIDI NATURALI
- ALOE VERA GEL
- GLICERINA E DIGLICEROLO
- GARCINIA MANGOSTANA



# proprietà ed effetti terapeutici del colostro

Il colostro contiene componenti attivi che possono essere suddivisi in due categorie ovvero

**1.fattori del sistema immunitario**

**2.fattori di crescita**

Questi componenti costituiscono rispettivamente una **protezione da aggressioni batteriche e virali e promuovono il trofismo mucosale.**

Il colostro ha quindi **proprietà antiinfiammatorie, antimicrobiche, antivirali, riparative e rigenerative.**

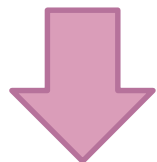
# Componenti attivi del colostro

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Immunoglobuline                  | - Immunoglobuline G (IgG) / A (IgA) / M (IgM)                                                                                                                                                                                                                     |
| Antimicrobici e Immunomodulatori | <ul style="list-style-type: none"><li>- Transferrina (TF)</li><li>- Lattoferrina (LF)</li><li>- Lisozima</li><li>- Lattoperossidasi</li><li>- Complemento (C3 e C4)</li><li>- Polipeptide ricco di prolina</li></ul>                                              |
| Citochine                        | - $\text{TNF}\alpha$ , $\text{INF}\gamma$ , Interleuchine (IL)                                                                                                                                                                                                    |
| Fattori di crescita              | TGF $\beta$ 1, EGF, IGF 1+2, VEGF, FGF                                                                                                                                                                                                                            |
| Micronutrienti                   | <ul style="list-style-type: none"><li>- <math>\beta</math>-carotene e retinolo (vitamina A)</li><li>- <math>\alpha</math>-tocoferolo (vitamina E)</li><li>- Vitamina B complex</li><li>- Calcio, magnesio, sodio, zinco, ferro, rame, zolfo e manganese</li></ul> |

# Componenti attivi del colostro

## **Fattori del sistema immunitario:**

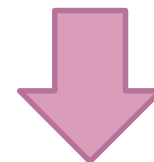
Ig, citochine ed interleuchine, glicoproteine (TF,LF), enzimi (lisozima e lattoperossidasi), peptidi immunomodulatori



Protezione dalle aggressioni batteriche e virali

- anti-infiammatoria
- anti-microbica
- anti-virale

**Fattori di crescita:** TGF $\beta$ 1, EGF, IGF 1+2, VEGF, FGF



Stimolazione del trofismo cellulare

- riparative
- rigenerative



## INDICAZIONE ALL'UTILIZZO DEL COLOSTRO NELL' ATROFIA VAGINALE

L'applicazione locale di colostro a livello vaginale è indicata in tutte quelle condizioni in cui è necessario preservare e ripristinare il tessuto.

Ciò può verificarsi durante il fisiologico processo di invecchiamento (menopausa) o quando il ricambio cellulare nei tessuti è alterato a causa di:

- **eventi fisiologici** (gravidanza e allattamento)
- **malattie** (infezioni ricorrenti, malattie autoimmuni, diabete, ecc)
- **farmaci** (contraccettivi ormonali, agenti anti-infettivi, prodotti per l'igiene inappropriati)
- **chemioterapia/radioterapia**



***GRAZIE PER L'ATTENZIONE***