

## L' Elettroporazione Vaginale : integrazione ed innovazione nel trattamento di patologie ginecologiche complesse

Filippo Murina - Raffaele Felice  
Servizio di Patologia Vulvare-Osp.V. Buzzi - ICP - Università di Milano

L'elettroporazione (EP) è una tecnica di terapia fisica caratterizzata da una variazione transitoria della membrana cellulare conseguente all'applicazione di impulsi ad alto voltaggio, che consentono la veicolazione intracellulare di sostanza ad elevato peso molecolare.

L'applicazione cutanea dell' EP si è dimostrata efficace e facilmente utilizzabile, anche in sedi corporee contraddistinte da un consistente strato corneo, tanto da superare i limiti di penetrabilità di tecniche quali la ionoforesi o gli ultrasuoni. La veicolazione transdermica consente di ottenere un'elevata biodisponibilità del principio attivo nella sede dove si vuole esercitare il massimo effetto, e nella riduzione di effetti collaterali conseguente alla somministrazione sistemica dei farmaci.

Gli elementi determinanti l'elevata veicolazione di principio attivo sono principalmente il peso molecolare delle sostanze che devono oltrepassare la barriera dermica, e le caratteristiche del reservoir all'interno del quale queste vengono disciolte. L' EP si è dimostrata non avere un cut-off di peso molecolare, consentendo il trasporto di molecole anche oltre i 40 kDa (es. buprenorfina e fentanyl). Nell'EP vengono applicati degli impulsi elettrici che generano un potenziale di membrana tra 0.5-1.0 V che ha durata tra 10  $\mu$ s e 10 ms. Questa reversibile caduta di potenziale trans-membrana della cellula induce la formazione di "pori" che inducono la facilitazione nel passaggio molecolare. Il dispositivo di elettroporazione EPV<sup>®</sup> (Blue-Moon<sup>®</sup> Italia), è dotato di due applicatori specifici a uso vaginale, uno standard e uno ridotto da utilizzare in caso di sub-stenosi vaginale. Questi sono composti da una struttura in materiale plastico opportunamente studiata per favorire l'introduzione e comprendente l'alloggiamento di una siringa standard da 2.5 e 1 ml, dove viene inserito il prodotto da veicolare disciolto in un gel conduttore (Fig1). Gli impulsi di EP sono generati su due anelli di acciaio inox chirurgico, posizionati a una distanza ottimale per investire un'ampia zona senza la necessità di muovere l'applicatore. La veicolazione di principi attivi in sede vestibolo-vaginale è resa ancora più agevole dal ridotto spessore dello strato epiteliale, che consente di raggiungere organi pelvici adiacenti, sovente interessati da sindromi dolorose di difficile gestione terapeutica. I farmaci che l'EPV<sup>®</sup> può veicolare sono molteplici, ma soprattutto è possibile combinare più principi attivi a target terapeutico differente, creando una sorta di "infiltrazione virtuale" innocua, riproducibile ed in grado di garantire l'elevata biodisponibilità del farmaco dove è necessaria la sua massima azione. Inoltre, l' EPV<sup>®</sup> appare tecnica interessante, versatile ed innovativa per la veicolazione di principi attivi nella sede vestibolo e vaginale, aree dove in prevalenza vengono utilizzati prodotti topici. La penetrazione trans mucosa incrementa la persistenza del principio attivo con un effetto "simil depot", in grado di svolgere un'azione propedeutica nell'impiego di prodotti somministrati per via topica.

### Impieghi in ginecologia.

Una delle più importanti ed innovative applicazioni di EPV<sup>®</sup> è rappresentata dalla ***sindrome da dolore pelvico cronico***, e dalle condizioni ad esso correlate.

Il dolore pelvico cronico (CPP) è definibile come dolore non derivante da neoplasie maligne riferito ad organi e strutture della pelvi, sia femminile che maschile. Il CPP è caratterizzato da un impatto negativo sulla sfera cognitiva, comportamentale sessuale ed emotiva. Nella donna il CPP trova

classificazione appropriata come persistente o ricorrente dolore pelvico associato a sintomi riferibili al tratto genito-urinario inferiore, con disfunzioni intestinali e/o ginecologiche. All'origine del CPP si evidenzia una condizione di dis-regolazione qualitativa e quantitativa delle afferenze nocicettive provenienti dall'area pelvica. Ripetuti stimoli pelvici di varia natura (infiammatori, infettivi, ormonali, traumatici, etc), possono provocare la progressiva attivazione sincrona di quote crescenti di fibre nervose nocicettive, con una conseguente condizione di ipereccitabilità centrale, tendente all'auto mantenimento (neural-axial central-sensitization). I bersagli potenziali della sindrome da CPP sono rappresentati dagli organi pelvici, dalle funzioni da questi espletate e dalla muscolatura della pelvi che svolge funzione di supporto e di coordinamento funzionale. Diverse definizioni vengono usate per identificare la sindrome da CPP, in relazione all'organo che è più sintomatico ed alla funzione che risulta più alterata: sindrome della vescica dolorosa, uretrodinia, vulvodinia e sindrome da dolore della muscolatura del pavimento pelvico. La terapia della sindrome da CPP deve essere multimodale, personalizzata e finalizzata al "reset" del sistema nocicettivo alterato, ed alla modulazione dei processi infiammatori di tipo neurogenico. L'EPV<sup>®</sup> si è dimostrata efficace nella terapia della sindrome da CPP in uno studio clinico utilizzando un mix di principi attivi rappresentato da lidocaina+tramadolo+diazepam; le 20 pazienti trattate avevano tutte una diagnosi di CPP caratterizzata dalla coesistenza di almeno due delle condizioni organo specifiche proprie della sindrome. Dopo otto sedute settimanali di EPV<sup>®</sup> la scala analogica visiva del dolore (VAS) si è ridotta da un valore basale di 7.4 ad uno post terapia di 2.3, in assenza di effetti collaterali tali da interrompere il ciclo completo di trattamento. Nella sindrome da CPP è possibile veicolare anche principi attivi ad azione antineuropatica quali l'amitriptilina, che sovente per via sistemica comporta un'elevata incidenza di drop-out per la comparsa di effetti collaterali. I principi attivi possono essere utilizzati anche ad elevato dosaggio compatibilmente con la capienza del reservoir, grazie alla possibilità di concentrarli dove serve con una forte limitazione dell'assorbimento sistemico (Tab.1).

**La sindrome genitourinaria della menopausa** (genitourinary syndrome of menopause, GSM) è definita come un insieme di segni e sintomi associati con la riduzione degli estrogeni circolanti che determinano cambiamenti a livello vaginale, vulvare, dell'uretra e della vescica.

La sindrome include sintomi genitali quali la secchezza vaginale, il bruciore e l'irritazione, sintomi della sfera sessuale come la mancanza di lubrificazione e la dispareunia e sintomi urinari di urgenza, disuria e infezioni ricorrenti delle vie urinarie.

I cambiamenti anatomici in menopausa includono l'aumentato turnover del collagene, la riduzione dell'elastina, l'aumento del tessuto connettivo e la riduzione del flusso sanguigno a livello vaginale con conseguente assottigliamento dell'epitelio (Fig2). Principale presidio per agire sul trofismo e sulla nocicezione vestibolare è il ricorso ad una sostituzione di tipo estrogenico.

L'azione degli estrogeni si può realizzare direttamente anche sull'inibizione delle terminazioni nervose nocicettive vestibolo-vaginali. Interessanti evidenze hanno dimostrato come una corretta terapia ormonale sostitutiva sistemica può essere insufficiente nel ridurre la dispareunia fino al 25% dei casi. Si è dimostrato in uno studio pilota in 15 pazienti in menopausa da almeno 1 anno, lamentanti bruciore e secchezza vaginale, come la veicolazione tramite EPV<sup>®</sup> di 50 microgr. di estriolo in gel complessato a 3 g di ac. ialuronico 0.2% in gel, sia efficace nel ridurre il bruciore vulvo-vaginale e la dispareunia, in un ciclo di 8-10 sedute. Ciò apre nuovi scenari nel trattamento della GSM in protocolli integrati e sinergici con terapie topiche, e nuove tecniche quali il laser frazionato vaginale.

## Bibliografia essenziale.

- A. Denet, et Al. - Skin electroporation for transdermal and topical delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* -2004-56;659– 674.
- A. Graziottin, F. Murina - *Vulvodinia: tips and tricks*. Ed. Springer, 2011.
- F. Murina et Al. Transmucosal delivery of macromolecules using vaginal electroporation to treat vestibulodynia: a pilot study.-*Pain and Therapies*-2015 –In press
- F. Murina. L'Elettroporazione vaginale : un nuovo approccio terapeutico in ginecologia- *Minerva ginecologica*-4/2014

Tab.1

<b>Principio attivo da veicolare</b>	<b>Dosaggio medio</b>	<b>Principale indicazione</b>
Amitriptilina	20-30 mg (10-15 gtt)	Dolore pelvico cronico Vulvodinia
Tramadolo Ketorolac	50 mg ( 1ml) 20 mg/1 ml	Dolore pelvico cronico Vulvodinia
Lidocaina	20 mg /1 ml	Dolore pelvico cronico Vulvodinia Dispareunia post-parto
Estriolo gel	50 mcg	Sindrome Genito Urinaria Menopausa
Ac.ialuronico gel	3 mg	Sindrome Genito Urinaria Menopausa
Diazepam	5 mg/1 ml	Dolore pelvico cronico Vulvodinia Vaginismo