



Maurizio GUIDA
Università di Napoli «Federico II»

**Atrofia vulvovaginale
e
Qualità della vita**

...nella pratica clinica



...nella pratica clinica

A BREVE TERMINE: → PRINCIPALE INDICAZIONE A TOS!!

- **Neurovegetativi** (vampate, sudorazione, disturbi del sonno)
- **Psicologici** (irritabilità, ansia, depressione)
- **Fisici** (artralgie)



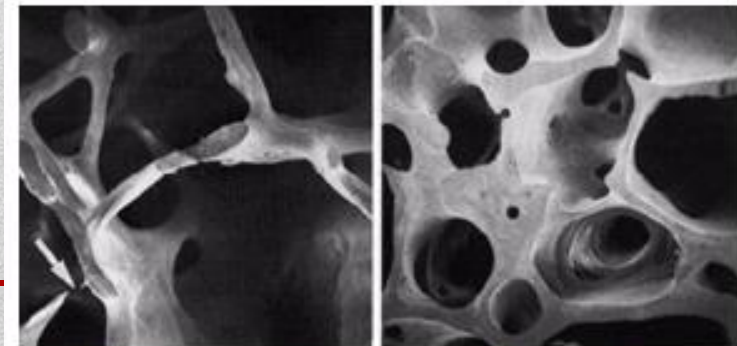
A MEDIO TERMINE

Distrofia urogenitale
(secchezza vaginale,
dispareunia, cistiti, ...)



A LUNGO TERMINE:

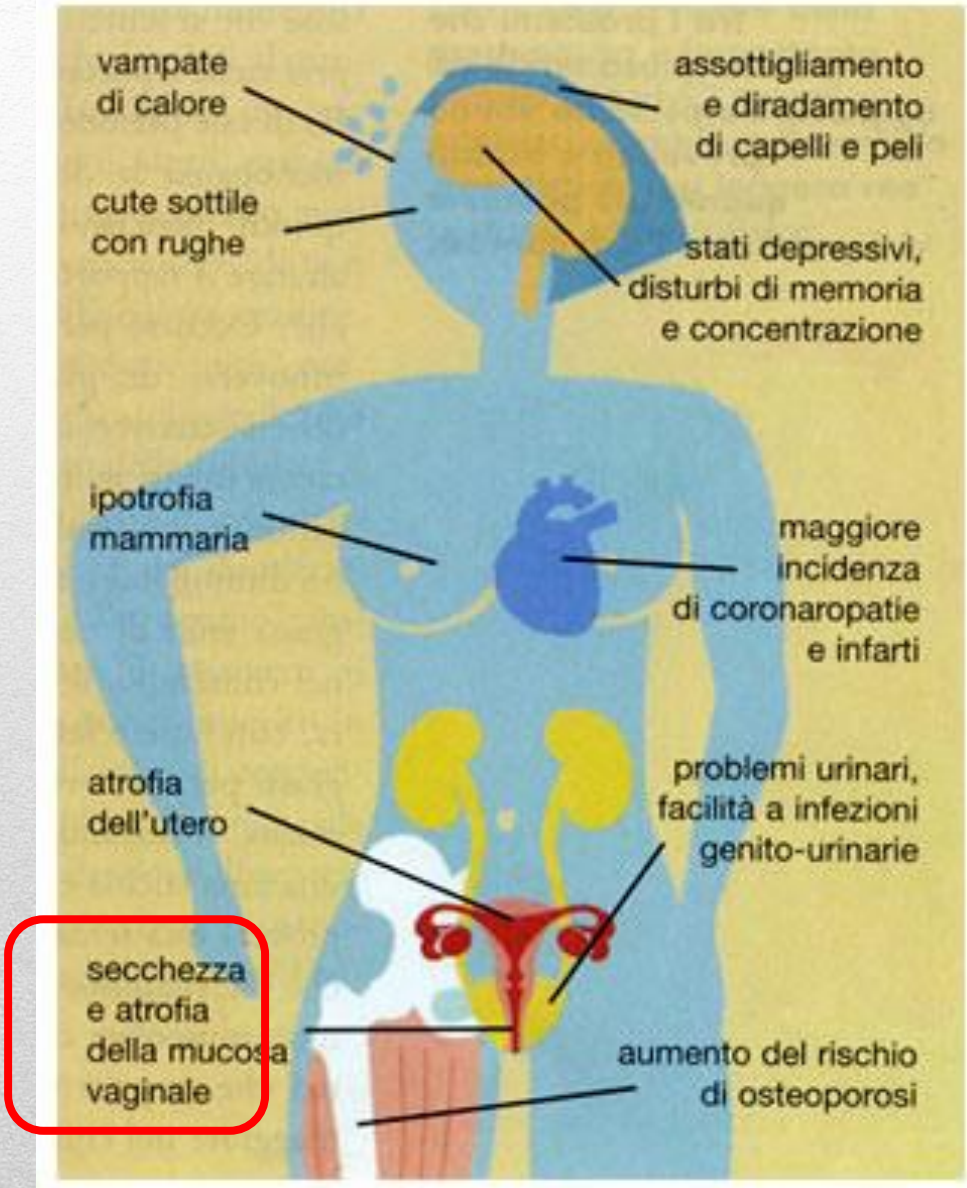
- **Osteoporosi**
- **Malattie Cardiovascolari**
- **Processi Neurodegenerativi**



Osteoporosis

Normal

...nella pratica clinica



1) DISTURBI URINARI

2) ATROFIA VAGINALE

3) DISTURBI SFERA SESSUALE

- 50% delle donne in post-menopausa: disturbi genito-urinari
- Solo 4% consapevoli che i sintomi derivano dalla carenza estrogenica e che sono disponibili trattamenti

SINTOMI LEGATI ALLA CARENZA ESTROGENICA

1) DISTURBI URINARI

2) ATROFIA VAGINALE

3) DISTURBI SFERA SESSUALE

DISTURBI URINARI (1/4)

Review Article

Urinary Tract Infection in Postmenopausal Women

Raul Raz

Infectious Diseases Unit, Ha'Emek Medical Center, Afula, Rappaport Faculty of Medicine, Technion, Haifa, Israel

DONNE TRA 55 e 70 ANNI

50% affette da DISTURBI GENITO-URINARI:

- **15-20%** → BATTERIURIA ASINTOMATICA
- **29%** → INCONTINENZA /URGENZA/AUMENTATA FREQUENZA URINARIA
- **5-17%** → CISTITI RICORRENTI

DISTURBI URINARI (2/4)

TABLE 1. Major factors predisposing adult women to UTI as related to age [9]

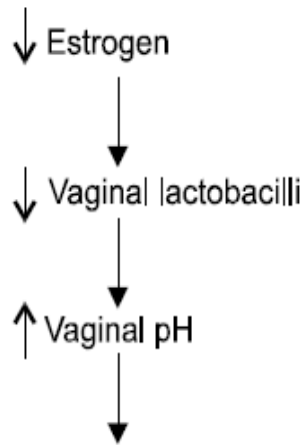
| Age group (yr) | Predisposing factor |
|----------------|--|
| 15-50 | Sexual intercourse, Diaphragm/spermicide, Spermicide, Antimicrobials, Prior UTI, Maternal history of UTI, Childhood history of UTI, Nonsecretor status |
| 50-70 | Lack of estrogen, Urogenital surgery, Incontinence, Cystocele, Postvoid residual urine, Nonsecretor status, Prior UTI |
| >70 | Catheterization, Incontinence, Urogenital surgery |

UTI: urinary tract infection

Principali fattori predisponenti alle infezioni delle vie urinarie, legati all'età



DISTURBI URINARI (3/4)



↑ Colonization of the vaginal with *Enterobacteriaceae* from the rectum

FIG. 1. Relationship between estrogen and the vaginal flora and pathophysiology of urinary tract infections in elderly women [17].

Korean J Urol 2011;52:801-808

Estrogeni

- stimolano **proliferazione di Lattobacilli** nell'epitelio vaginale
- riducono il **pH**
- ostacolano la colonizzazione vaginale di **Enterobacteriaceae**, principale patogeno del tratto urinario

→ **Carenza estrogeni = maggiore incidenza di infezioni uro-genitali**

DISTURBI URINARI (4/4)

TABLE 2. Indications and contraindications for estrogen therapy in UTI [3]

| Indications | |
|--|---|
| Oral therapy - Young postmenopausal women | Advantages - Avoid menopausal symptoms - Prevent osteoporosis - Prevent ischemic heart disease - Prevent UTI |
| Vaginal therapy - Women > 60 years old | Advantages - Improve symptoms related to atrophic vaginitis - Improve urge incontinence - Prevent UTI |
| Contraindications | |
| Absolute - Endometrial carcinoma - Breast carcinoma - Thromboembolic disorders - Liver disease | Relative - High blood pressure? - Diabetes mellitus? - Gallstones? |
| Difficulties in vaginal therapy | |
| Physical limitations Tremor, obesity, status after cerebrovascular accident, dementia, psychological problems, education/cultural behavior | |

Principali indicazioni alla terapia estrogenica nelle infezioni delle vie urinarie

SINTOMI LEGATI ALLA CARENZA ESTROGENICA

1) DISTURBI URINARI

2) ATROFIA VAGINALE

3) DISTURBI SFERA SESSUALE

ATROFIA VAGINALE (1/2)

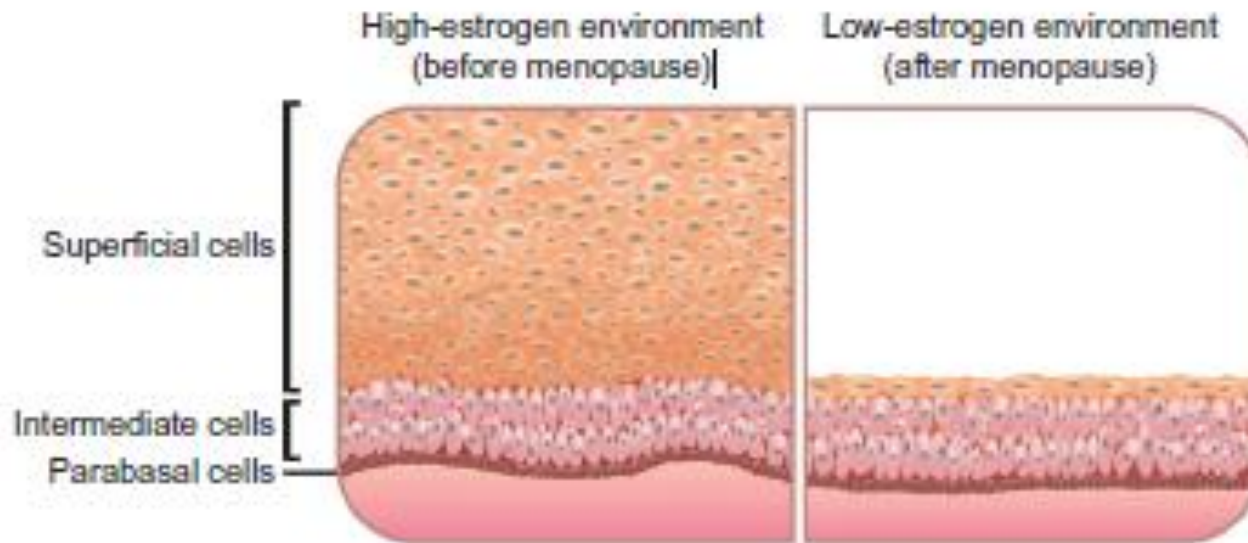


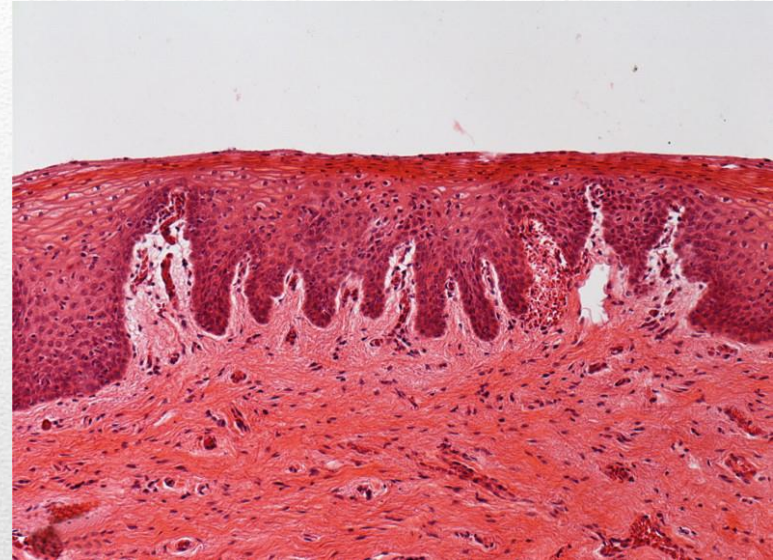
Figure 1 Influence of estrogen on the vaginal epithelium.

Notes: Before menopause, high levels of estrogen stimulate maturation of the vaginal epithelium to generate a thick layer of mature superficial cells. After menopause, lack of estrogen leaves the epithelium much thinner, with very few or no superficial cells. In many women, this thinning is associated with vaginal dryness, irritation, itching, and pain with intercourse, a condition referred to as vaginal atrophy or atrophic vaginitis.

ATROFIA VAGINALE (2/2)

Segni tipici:

- Riduzione spessore labiale
- Secchezza vulvo-vaginale
- Eritema vulvo-vaginale
- Sanguinamento +/-



Diagnosi:

- Sintomi riportati dalla paziente
- Osservazione clinica
- Misurazione **Vaginal Maturation Index** (assenza o riduzione di cellule epiteliali superficiali = ambiente ipo-estrogenico)

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

D.J. Portman*, M.L.S. Gass, on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel¹

L'espressione

“SINDROME GENITO-URINARIA DELLA MENOPAUSA (GSM)”

è più accurata di

“Atrofia vulvo-vaginale”

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

D.J. Portman*, M.L.S. Gass, on behalf of the Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel¹

GSM comprende segni e sintomi associati a **deplezione estrogenica:**

- Modificazioni piccole e grandi labbra, vestibolo, vagina, uretra e vescica
- Secchezza, irritazione, bruciore genitale
- Ridotta lubrificazione vaginale
- Dispareunia
- Sintomi urinari (urgenza, disuria, infezioni ricorrenti)

SINTOMI LEGATI ALLA CARENZA ESTROGENICA

1) DISTURBI URINARI

2) ATROFIA VAGINALE

3) DISTURBI SFERA SESSUALE

DISTURBI DELLA SFERA SESSUALE (1/4)

The effect of Vulvo-Vaginal Atrophy (VVA) in a survey of 1000 postmenopausal women was profound:

- 64% reported **painful sex**
- 64% described **loss of libido**
- 58% revealed that they **avoided intimacy**



DISTURBI DELLA SFERA SESSUALE (2/4)

Carenza di ormoni sessuali
altera la risposta sessuale a tre livelli:

- **Centrale:** carenza estrogenica e androgenica può ridurre l'attività dei centri che attivano la risposta sessuale
- **Periferico non genitale:** organi di senso e cute
- **Genitale:** secchezza vaginale e difficoltà di eccitazione

CALO LIBIDO + DOLORE
=
TENDENZA AD EVITARE RAPPORTI SESSUALI

DISTURBI DELLA SFERA SESSUALE (3/4)

EFFETTI della CARENZA ESTROGENICA

- Distrofia vulvare
- Assottigliamento labiale
- Involuzione caruncole imenali
- Riduzione flusso ematico vaginale
- Ridotta lubrificazione



- **DISPAREUNIA**
- **Danno epiteliale al momento della penetrazione**
- **Dolore, bruciore, irritazione vaginale**
- **Sanguinamento post-coitale**

DISTURBI DELLA SFERA SESSUALE (4/4)

Ann. N.Y. Acad. Sci. ISSN

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES
Issue: *Women's Health and Disease*

Menopause and sexuality: key issues in premature menopause and beyond

Alessandra Graziottin

Center of Gynecology and Medical Sexology, H. San Raffaele Resnati, Milan, Italy



Opzioni di trattamento per la AVV

Dyspareunia requires a careful pathophysiologic understanding of its complex biological etiology (muscular, endocrine, vascular, nervous, immune, iatrogenic) and meaning, to design an effective treatment.

Friction introital dyspareunia, secondary to vaginal dryness, may benefit from vaginal ET.

Reflexive pelvic muscle tightening (“hyperactivity of the elevator ani,” secondary to pain) may benefit from self massage and stretching, electromyographic biofeedback, and/or physiotherapy.

**NB:
RIDURRE
DOLORE
=
RESTITUIRE
BENESSERE
SESSUALE !!!**

Opzioni di trattamento per la AVV



Terapie ormonali
estrogeni vaginali



Laser terapia



Trattamenti alternativi
Idratanti/lubrificanti

**Selective
Estrogen
Receptor
Modulator**

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA

LINEE GUIDA (1/3)



NIH Public Access

Author Manuscript

Menopause. Author manuscript; available in PMC 2012 September 17.

Published in final edited form as:

Menopause. 2012 March ; 19(3): 257–271. doi:10.1097/gme.0b013e31824b970a.

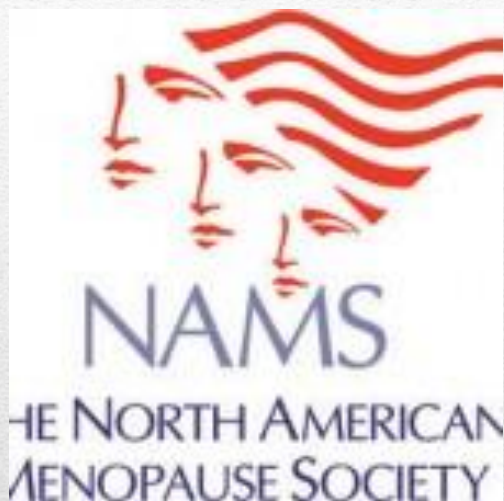
**The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North
American Menopause Society**

Peter Schmidt

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS): LINEE GUIDA (2/3)

- **Individualizzare la terapia** in base a fattori di rischio personali e priorità della donna;
 - **Terapia estrogenica** più efficace su sintomi da atrofia vulvo-vaginale rispetto a combinazione estro-progestinica
 - **Terapia ormonale locale raccomandata** quando sono presenti esclusivamente sintomi vaginali
 - **Somministrazione vaginale** raccomandata anche per incontinenza urinaria. Evitare somministrazione sistemica
 - **Bassi dosaggi estrogenici** associati a rischio inferiore di eventi tromboembolici e stroke
-

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS): LINEE GUIDA (3/3)



“La terapia estrogenica vaginale locale è da preferirsi quando la VVA (VulvoVaginal Atrophy) rappresenta l’unico sintomo menopausale”

“Estrogeni vaginali a bassissimo dosaggio sono sufficientemente efficaci nel ridurre i sintomi con il minimo assorbimento sistemico”

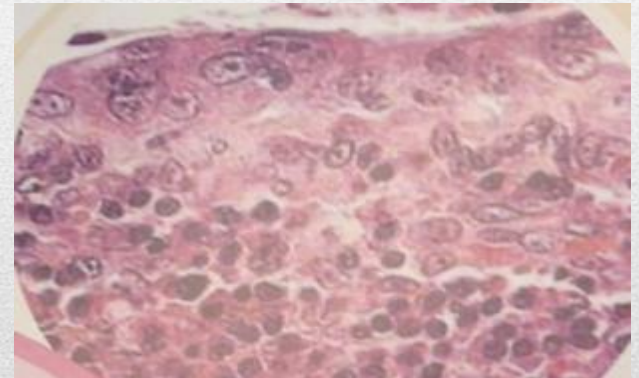
**Le Linee Guida della Società Internazionale della Menopausa (IMS)
raccomandano la**

- **somministrazione topica**
 - **al minor dosaggio**
- disponibile in commercio.**

→ Somministrazione vaginale in genere preferita per il
trattamento di **disturbi urogenitali**

→ Applicazione locale è **più sicura** di
somministrazione orale

→ Particolarmente importante quando **l'apporto
ormonale sistemico non è strettamente necessario**



Tutte le preparazioni di estrogeni topici sono efficaci nel trattare l'atrofia vaginale, ma **differiscono nei loro profili di sicurezza**

Fattori che influenzano il grado di **assorbimento sistemico** degli estrogeni vaginali:



1) TIPO DI ORMONE

2) MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

3) DOSAGGIO

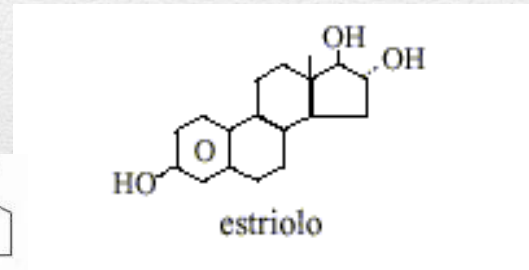
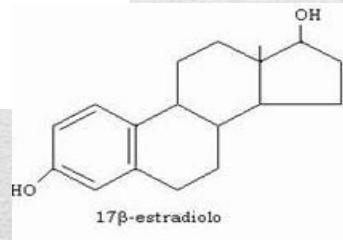
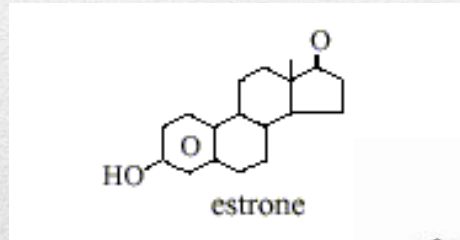
Terapia TOPICA di combinazione:

Estriolo microdosato 30mcg + Lattobacillus acidophilus

1) TIPO DI ORMONE 1/2

Ormoni sessuali femminili:

- ESTRONE (E1)
- ESTRADIOLO (E2)
- ESTRIOLO (E3)



- E3 stimola proliferazione e maturazione dell'epitelio vaginale
- E3 ha affinità recettoriale molto inferiore (circa 10 volte) rispetto a E2 → non induce effetti estrogenici su endometrio, osso e mammella

1) TIPO DI ORMONE 2/2

Key characteristics of Estriol (E3)

The estrogens, estrone (E1), estradiol (E2), and estriol (E3), are female sex hormones occurring naturally in humans. E3 is specific for humans and does not occur in rodents (2). Whereas E2 and E1 can be converted to estrone, E3 cannot be transformed. E3 has a low proliferative effect on the vaginal epithelium, a low

**ESTRIOLO:
considerato
uno
“short-acting
estrogen”**

plasma level. Estrogen therapy is dependent on the biologically active (24, 25). E3 is more effective in relieving urogenital symptoms than oral preparations as (1) lower doses are required due to the absence of hepatic metabolism, and (2) high local estrogen level induces direct vaginal response (2, 26). Thus, topical administration of E3 for treatment of vaginal diseases is generally preferred, as this hormone applied locally is safer than other estrogens and produces a more significant proliferation response than after oral intake (2). It is particularly important if systemic hormone replacement with estrogen is not required.

2) MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

International Journal of Women's Health

Open Access Full Text Article

Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of Women's Health
13 March 2014

- CREME VAGINALI
- ANELLO VAGINALE
- COMPRESSA VAGINALE

Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy. Lindahl S. International Journal of Women's Health 2014;6 307-312

Dovepress

open access to scientific and medical research

REVIEW

1/2

Efficacy and safety of local vaginal estrogen treatment

Four local vaginal estrogen treatments are available in the United States for the treatment of vaginal atrophy (two vaginal creams, one vaginal ring, and one vaginal tablet). They are well tolerated and considered equally effective by NAMS.⁵ In the VIVA survey, 13% of respondents who reported experiencing vaginal discomfort reported they had used vaginal hormone creams, 12% reported they had used vaginal hormone tablets, and 1% reported having used a vaginal hormone ring.¹³ Because vaginal estrogens fall into the general category of estrogen therapies, package inserts on local vaginal estrogen treatments carry the same warnings as systemic estrogens. The following sections aim to

2) MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

International Journal of Women's Health

Open Access Full Text Article

Reviewing the options for local estrogen treatment of vaginal atrophy

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of Women's Health
13 March 2014

Dovepress
open access to scientific and medical research

REVIEW



A larger pooled analysis (based on 386 evaluable biopsy samples) determined that ultra-low-dose estradiol vaginal tablets did not increase the risk for endometrial hyperplasia or carcinoma in postmenopausal women for 1 year under study conditions.³¹

3) DOSAGGIO

Maturitas 71 (2012) 360–368

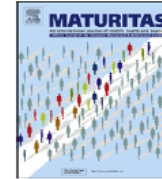


ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Maturitas

journal homepage: www.elsevier.com/locate/maturitas



Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: A double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol

Henrik Griesser^a, Stefan Skonietzki^b, Thomas Fischer^c, Karin Fielder^c, Marija Suesskind^{d,*}

Diagnosi clinica di atrofia vaginale

Obiettivo:

Valutazione efficacia e tollerabilità di
30 mcg di estriolo vs 200 mcg e vs placebo

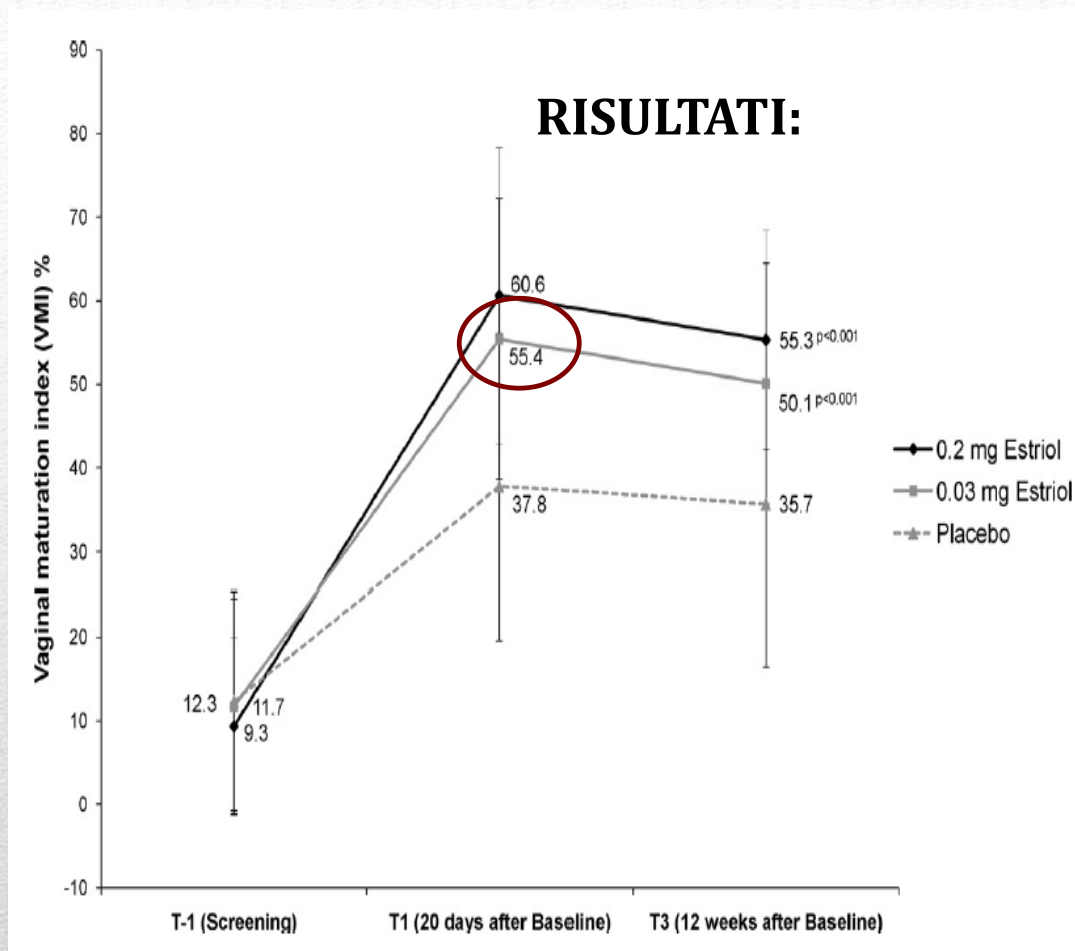
Aumento Indice di Maturazione Vaginale (VMI)*:

Estriolo 30 mcg

=

Estriolo 200 mcg

nel ripristinare l'indice di maturazione vaginale.



*VMI: indice che descrive la proporzione relativa di cellule parabasali, intermedie e superficiali dell'epitelio vaginale;

la riduzione/assenza di cellule superficiali è indicativa di un ambiente ipo-estrogenico.

Griesser et al. 2012

**Terapia TOPICA di combinazione:
Estriolo microdosato 30mcg +
Lattobacillus acidophilus**



Effetto sinergico benefico



NB: Maggiore adesione dei Lattobacilli
all'epitelio vaginale in presenza di
stimolazione estrogenica!

Terapia di combinazione → ripristino della maturazione
epiteliale e ricolonizzazione della vagina

Terapia TOPICA di combinazione:

Estriolo microdosato 30mcg +
Lattobacillus acidophilus

**LATTOBACILLI somministrati in ambiente vaginale
“preparato” dall’estrogeno e quindi maggiormente
ricettivo**



innovativo effetto sinergico!

administration of estrogen able to restore vaginal colonization
in post-menopausal women (27).

Fernand Labrie* and Céline Martel

A low dose (6.5 mg) of intravaginal DHEA permits a strictly local action while maintaining all serum estrogens or androgens as well as their metabolites within normal values

DOI 10.1515/hmbci-2016-0042

Received September 15, 2016; accepted October 28, 2016

Abstract

Objective: Serum concentrations of estradiol (E₂) and testosterone (testo) measured by mass spectrometry-based assays should remain below the 95th centile measured at 9.3 pg/mL for E₂ and 0.26 ng/mL for testo in normal postmenopausal women in order to avoid the risk of non-physiological systemic exposure to elevated serum concentrations of these two sex steroids.

Methods: Serum E₂ and testo, as well as dehydroepian-

drosterone, were measured in women with normal values of menopause, thus protecting the uterus and most likely other tissues.

Keywords: DHEA; intracrinology; intravaginal DHEA; prasterone; sexual dysfunction; vaginal innervation.

Introduction

At menopause, the secretion of estrogens in the circulation from the ovary stops [1, 2]. The main challenge for an efficient and safe treatment of the symptoms due to sex steroid

Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 159 (2016) 142–153

Contents lists available at ScienceDirect



Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jsbmb

Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5 mg intravaginal prasterone for 12 weeks

Céline Martel^a, Fernand Labrie^{a,*}, David F. Archer^b, Yuyong Ke^a, Renaud Gonthier^a, Jean-Nicolas Simard^a, Lyne Lavoie^a, Mario Vaillancourt^a, Marlene Montesino^a, John Balsler^c, Érick Moyneur^d, other participating members of the Prasterone Clinical Research Group¹

^aEndoCeutics Inc., Quebec City, QC G1V 4M7, Canada

^bCONRAD Clinical Research Center, Norfolk, VA, USA

^cVeristat, Southborough, MA, USA

^dStatLog Consulting Inc., Quebec, QC, Canada



ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 December 2015

Received in revised form 10 February 2016

Accepted 9 March 2016

Available online 10 March 2016

ABSTRACT

This study integrates all data obtained in women aged 40–80 years enrolled with moderate to severe symptoms of vulvovaginal atrophy (VVA) who received daily intravaginal administration of 0.50% (6.5 mg) dehydroepiandrosterone (DHEA; prasterone) for 12 weeks (n=723; ITT-S population) as compared with placebo (n=266; ITT-S population). To this end, serum steroid levels (DHEA, DHEA-sulfate (DHEA-S), androst-5-ene-3 β , 17 β -diol (5-diol), testosterone, dihydrotestosterone (DHT), androstenedione (4-dione), estrone (E₁), estradiol (E₂), estrone sulfate (E₁-S), androsterone glucuronide

Mechanism of action of prasterone:

- Biochemically and biologically identical to the endogenous human dehydroepiandrosterone (DHEA)
 - An inactive precursor steroid converted into oestrogens and androgens
 - Delivers also androgen metabolites
 - Oestrogen-mediated:
 - **The vaginal pH decreased towards the normal range facilitating the growth of the normal bacterial flora**
 - **Decrease in the number of parabasal cells in the vaginal mucosa**
 - **Increase in the number of superficial and intermediate cells**
-

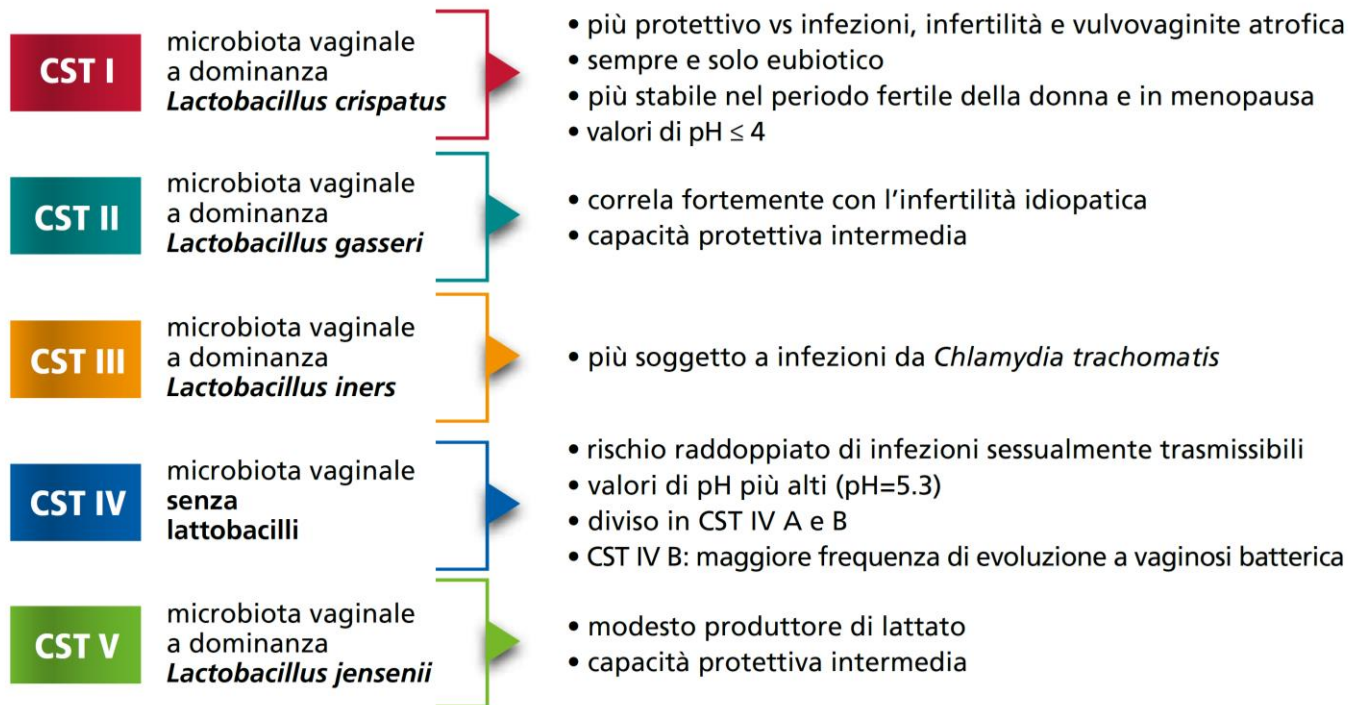
- Recommended dose is one 6.5 mg pessary at bedtime per day
 - Should only be initiated for symptoms that adversely affect quality of life
 - Careful appraisal of the risks and benefits should be reassessed at least every 6 months
 - Continue as long as the benefit outweighs the risk
 - Forgotten dose – take as soon as the patient remembers. If the next dose is due in less than 8 hours, the patient should skip the missed pessary. Two pessaries should not be used to make up for a forgotten dose

 - No dose adjustment in *elderly and in patients with renal and/or hepatic impairment*
-

5 CST Community State Types

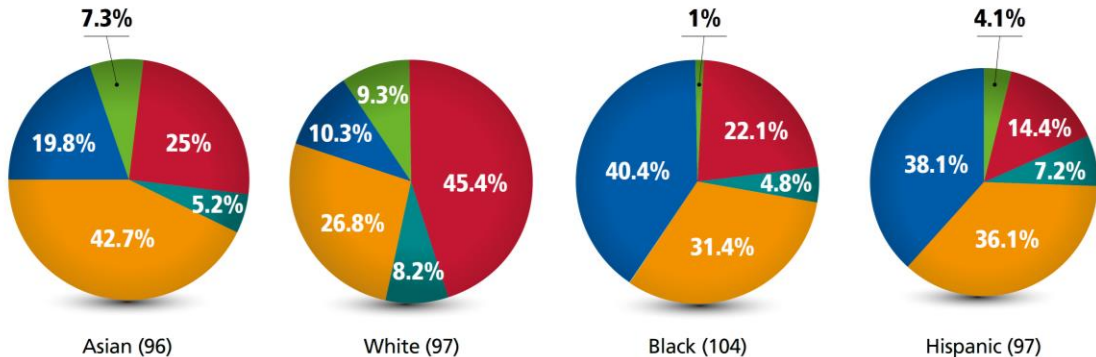
| Gruppo | Dominanza | Frequenza media |
|---------|--------------------------------|-----------------|
| CST I | <i>Lactobacillus crispatus</i> | 25% |
| CST II | <i>Lactobacillus gasseri</i> | 5% |
| CST III | <i>Lactobacillus iners</i> | 35% |
| CST IV | Scarsità di lattobacilli | 30% |
| CST V | <i>Lactobacillus jensenii</i> | 5% |

Tabella 1 - CST I-V: tipologia e frequenza in donne nord-americane sane e in età fertile e di etnia mista ma equamente rappresentate (98 cauca-



La dominanza di lattobacilli determina valori più bassi di pH e *Nugent score*¹⁴

Il microbiota vaginale, se ricco in lattobacilli, mostra sempre la dominanza di uno dei quattro CST in modo indipendente dall'etnia¹⁴



**Solo CST I mostra in ogni etnia
incidenza inferiore per le condizioni patologiche¹⁵**

Una maggiore frequenza di **CST IV** correla con un maggior rischio di vaginosi batterica e di infertilità idiopatica⁸ dovuto all'assenza di lattobacilli

basso contenuto di lattato

più alto pH vaginale e maggiore instabilità

I lattobacilli attraverso la produzione di acido lattico ottenuto dalla demolizione del glicogeno presente nella mucosa vaginale grazie alla spinta estrogenica dell'ospite **bonificano l'ambiente vaginale mantenendo il pH inferiore a 4¹⁵**

CST I è il maggior produttore di lattato⁸

5 CST Community State Types

- CST I** microbiota vaginale a dominanza *Lactobacillus crispatus*
- CST II** microbiota vaginale a dominanza *Lactobacillus gasseri*
- CST III** microbiota vaginale a dominanza *Lactobacillus iners*
- CST IV** microbiota vaginale senza lattobacilli
- CST V** microbiota vaginale a dominanza *Lactobacillus jensenii*

Problemi legati alla modalità di somministrazione vaginale

International Journal of General Medicine

Open Access Full Text Article

Barriers to effective treatment of vaginal atrophy with local estrogen therapy

Dovepress

open access to scientific and medical research

REVIEW

This article was published in the following Dove Press journal:
International Journal of General Medicine
14 March 2013

“... Nonostante la grande quantità di dati disponibili che dimostrano che la terapia estrogenica vaginale è efficace, sicura e ben tollerata nella maggioranza delle donne, molte pazienti hanno ancora molte incertezze al riguardo ...”

International VIVA study (3520 women surveyed):

QUAL E' LA PERCEZIONE DELLE PZ?

- **33%: percezione negativa**
 - **23%: percezione positiva**
 - **46%: “non so”**
-
- **30%: non considererebbe l'assunzione per via vaginale neanche se fosse certa della sua efficacia nel mantenere livelli ormonali adeguati**
-

TERAPIA VAGINALE: “RESISTENZE”

Difficulties in vaginal therapy

Physical limitations

Tremor, obesity, status after cerebrovascular accident, dementia, psychological problems, education/cultural behavior

- Imbarazzo/disagio
- Pregiudizio verso gli ormoni
- Presunta incapacità di inserimento
- Paura di autolesionismo



TERAPIA VAGINALE: "RESISTENZE"

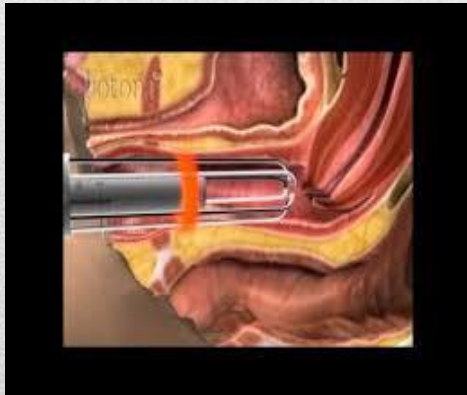
NECESSITA' DI
COUNSELLING!!



Opzioni di trattamento per la AVV



Terapie ormonali
estrogeni vaginali



Laser terapia

**Selective
Estrogen
Receptor
Modulator**



Trattamenti alternativi
Idratanti/lubrificanti

SERMs

**I Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM)
sono sostanze non ormonali**

di diversa struttura chimica,

che si legano ai recettori estrogenici

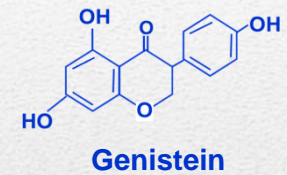
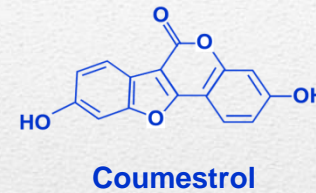
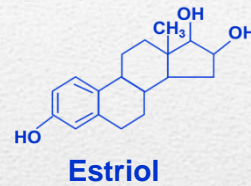
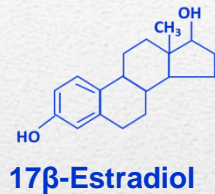
e possono agire come agonisti (attivatori),

come antagonisti (repressori)

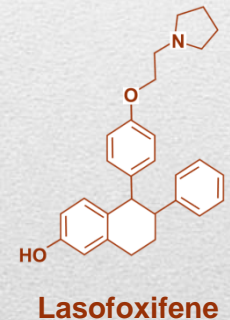
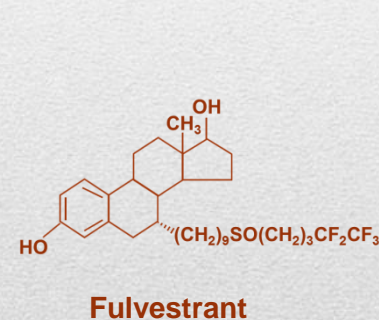
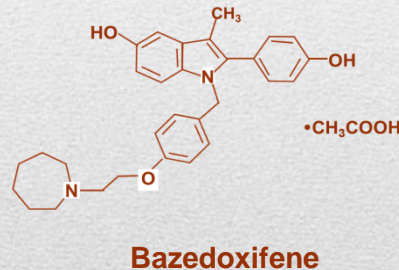
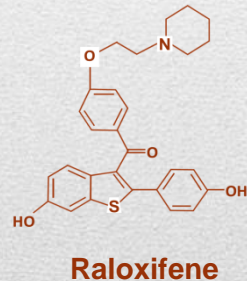
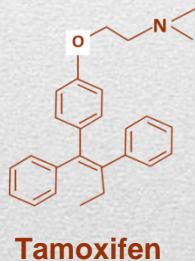
o non avere effetto.

Estrogeni e SERMs: Gruppi di Composti Strutturalmente Diversi, entrambi si legano ai recettori estrogenici

Estrogens



SERMs



- **Diversi ligandi stabilizzano diverse conformazioni del ER, causando variazioni nell'attività ER che influenzano l'espressione genica e proteine**

0,45 Estrogeni Coniugati/ 20 mg Bazedoxifene

INDICAZIONE

sintomi da deficit di estrogeni nelle donne postmenopausali,
non isterectomizzate

(dopo almeno 12 mesi dall'ultimo ciclo mestruale)

e per le quali la terapia contenente progestinici non sia appropriata.

0,45 mg Estrogeni Coniugati/20 mg Bazedoxifene

MECCANISMO D'AZIONE

- abbina gli EC al SERM
- definito come un **complesso tessuto-selettivo degli estrogeni TSEC = tissue selective oestrogen complex.**
- Poiché gli estrogeni promuovono la crescita dell'endometrio, i loro effetti, se non contrastati, aumentano il rischio di iperplasia e cancro dell'endometrio.
- L'aggiunta di antagonista del recettore degli estrogeni nell'utero, riduce notevolmente il rischio indotto dagli estrogeni di iperplasia endometriale in donne non isterectomizzate.

Questo significa che i progestinici non sono necessari. 47

**A randomized, placebo- and active-controlled trial of
bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of
moderate to severe vulvar vaginal atrophy in postmenopausal
women**

SMART-3 Risa Kagan, et al. Menopause 2010

Risultati:

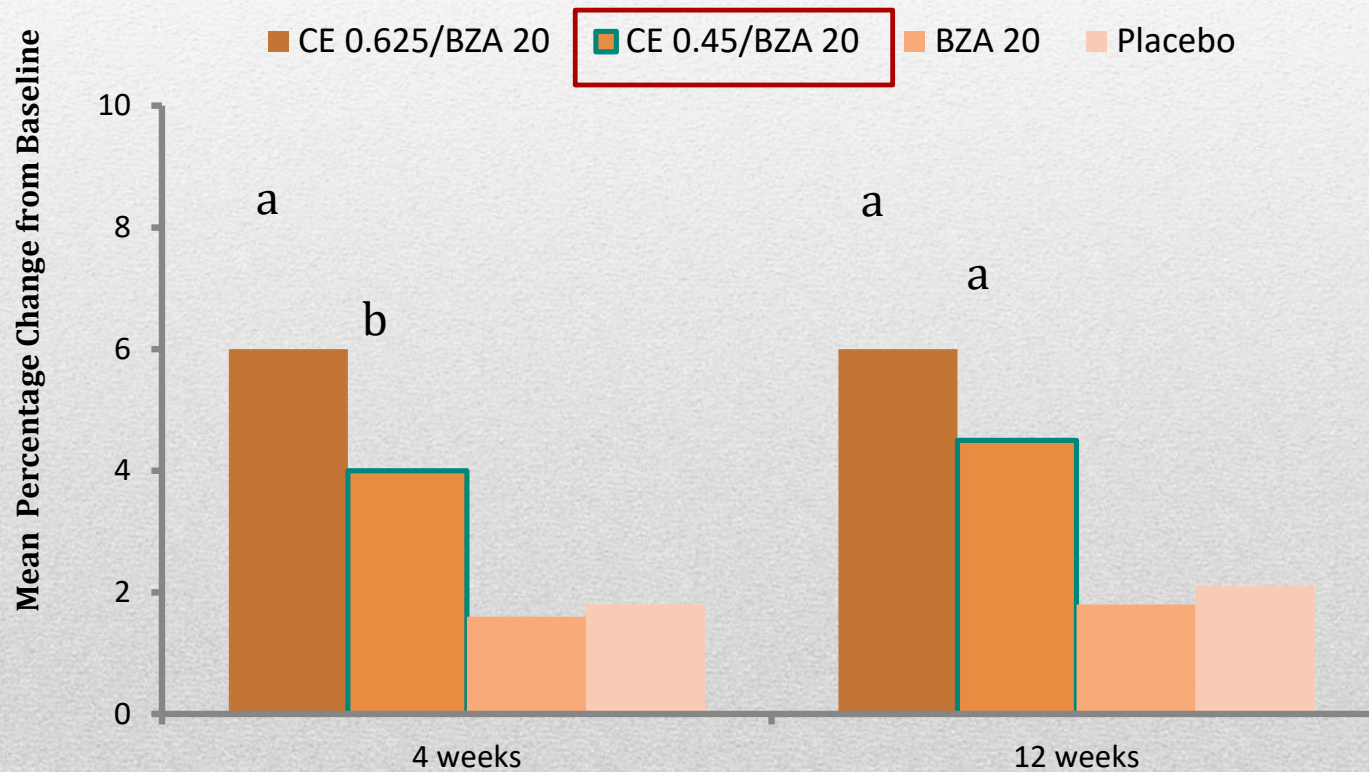
aumenta in modo significativo ($P < 0.01$) le cellule superficiali e diminuisce le cellule parabasali rispetto al placebo.

Il pH vaginale è migliorato significativamente solo con BZA 20 mg/EC 0.625 mg vs Placebo ($P < 0.05$).

Miglioramenti statisticamente significativi sulla secchezza vaginale sono stati osservati con entrambi i dosaggi di in vaginal dryness BZA/EC ($P < 0.05$).

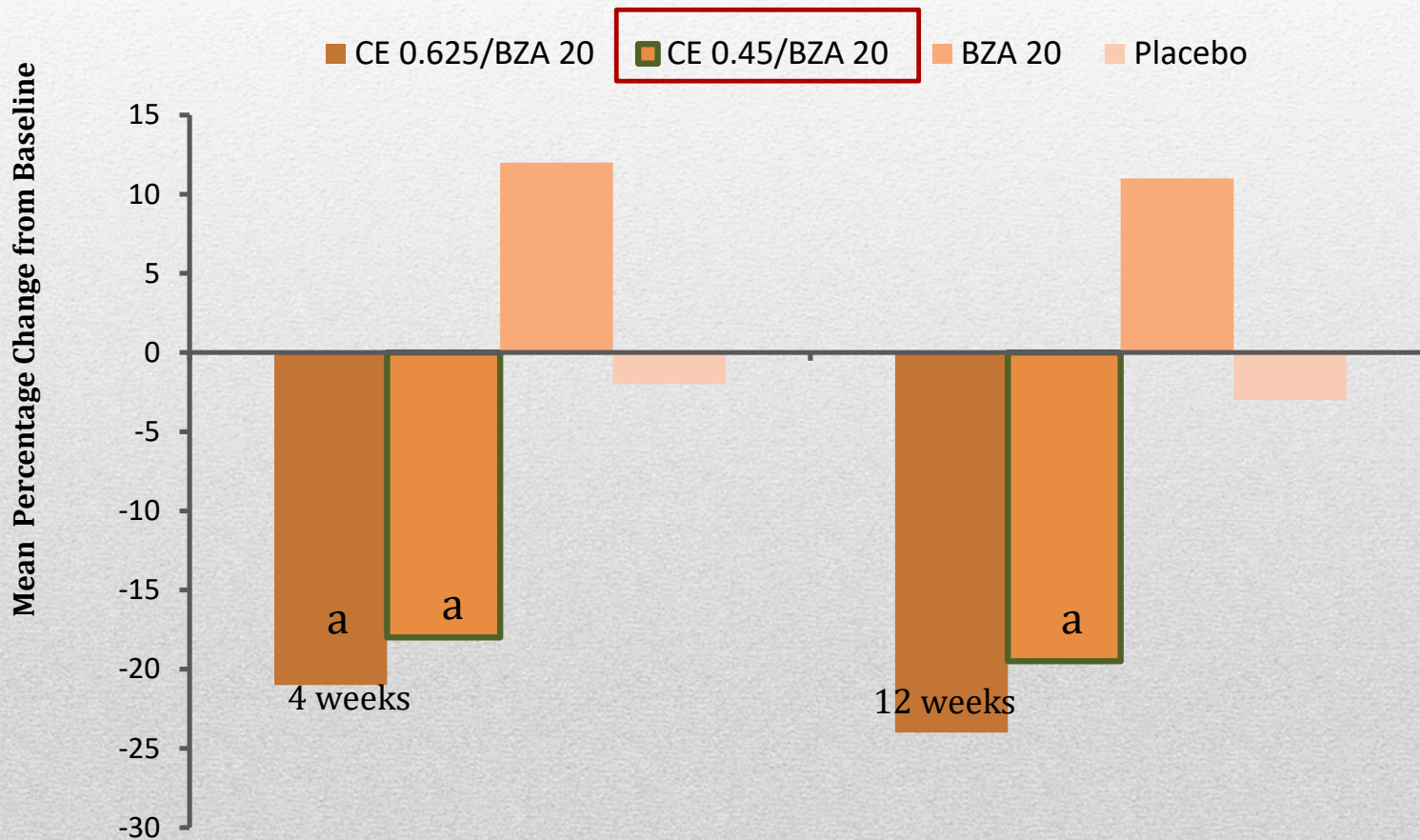
L'incidenza di EA erano simili in tutti i gruppi di trattamento (incluso placebo)

Effetti di CE/BZA sull'atrofia vulvo-vaginale (cellule superficiali) SMART-3



^a P<0.001; ^b P< 0.05 for CE/BZA vs PBO e BZA alone

Effetti di CE/BZA sull'atrofia vulvo-vaginale (cellule parabasali) SMART-3

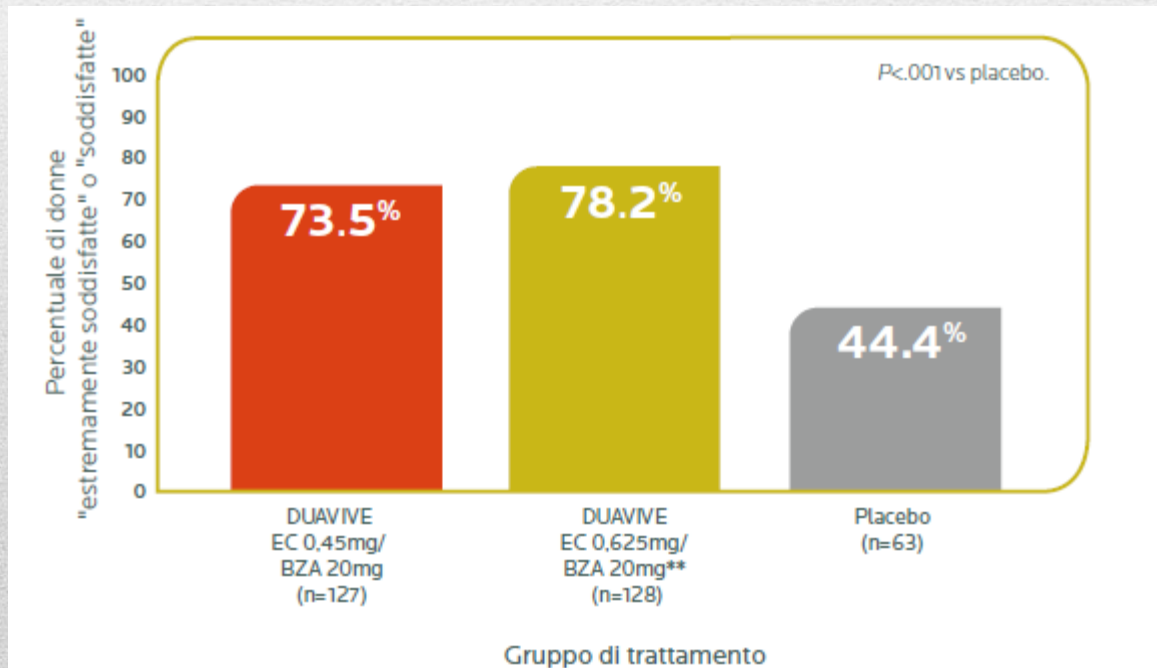


^a P<0.001

Miglioramenti significativi in QoL

Le donne in trattamento si sono dimostrate più soddisfatte rispetto a quelle che hanno assunto placebo ($P < .05$) sui seguenti 3 parametri chiave:

- Controllo delle vampate di calore sia diurne che notturne
 - Qualità del sonno
 - Umore ed emotività

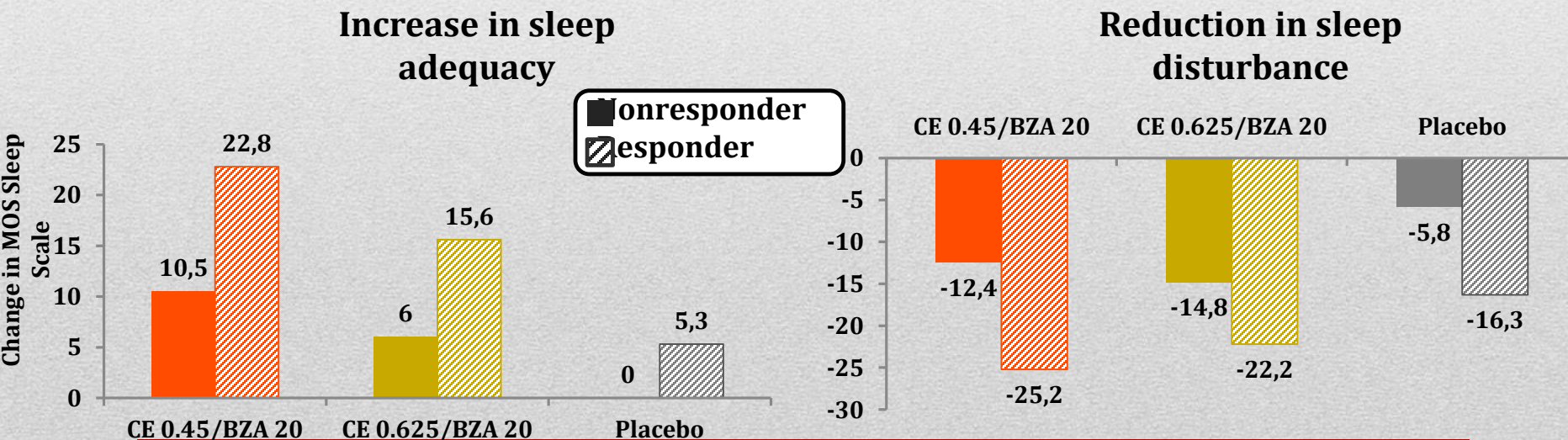


Più del 73% delle donne in trattamento con EC 0,45mg/BZA 20mg ha affermato di essere "estremamente soddisfatta" o "soddisfatta".

Miglioramenti significativi nella durata e qualità del sonno.

- **Significant improvements in time to fall asleep, sleep disturbance, and sleep adequacy were demonstrated for both doses at month 12 compared with placebo in the SMART-5 substudy ($P<0.05$)¹**
- **Significant improvements in sleep parameters were also demonstrated among responders with both doses of CE/BZA at week 12 compared with placebo in SMART-2 ($P<0.05$)²**

Mean Change From Baseline in Sleep Parameters at 12 Weeks Post Treatment in SMART-2^{2,a}



^aCE 0.45/BZA 20 (n=127); CE 0.625/BZA 20 (n=128); placebo (n=63).

1. Pinkerton JV, et al. *Menopause*. 2014;21(3):252-259; 2. Utian W, et al. *Maturitas*. 2009;63:329-335.

Effetti sull'endometrio

Endometrial hyperplasia or malignancy occurred in <1% of women following up to 2 years of treatment with CE/BZA^{1,4}

| Study | Cumulative Incidence at month 12 (n/N) | | Cumulative Incidence at month 24 (n/N) | |
|---------|--|-----------------|--|-----------------|
| | CE 0.45/BZA 20 | CE 0.625/BZA 20 | CE 0.45/BZA 20 | CE 0.625/BZA 20 |
| SMART-1 | 0.00% (0/336) | 0.32% (1/314) | 0.68% (2/294) | 0.74% (2/271) |
| SMART-5 | 0.30% (1/335) | 0.27% (1/368) | — | |

<1%

incidence of endometrial hyperplasia²

Conclusioni dagli studi clinici

TSEC (BZA 20 mg + CE 0.45 mg): effetti clinici

- Riduzione significativa sintomi vasomotori (>QoL)
 - Protezione tessuto osseo
 - Miglioramento trofismo vaginale
 - No stimolo su mammella
 - No stimolo su endometrio
 - No aumento rischio CV
-

Ospemifene ha effetti sia agonisti che antagonisti¹⁻²

Cervello

- Effetto agonista/ estrogenico in studi pre-clinici¹

Epitelio vaginale

- Effetto agonista/estrogenico¹⁻²

Osso

- Effetto agonista/estrogenico in studi pre-clinici¹⁻²

Endometrio uterino

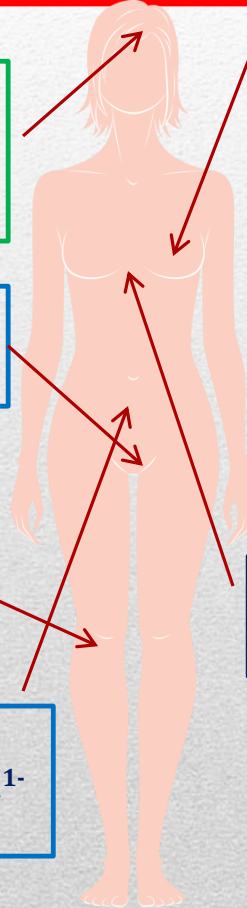
- Azione complessivamente neutra¹⁻²

Mammella

- Effetto antagonista/ antiestrogenico in studi pre-clinici¹⁻²

Cuore

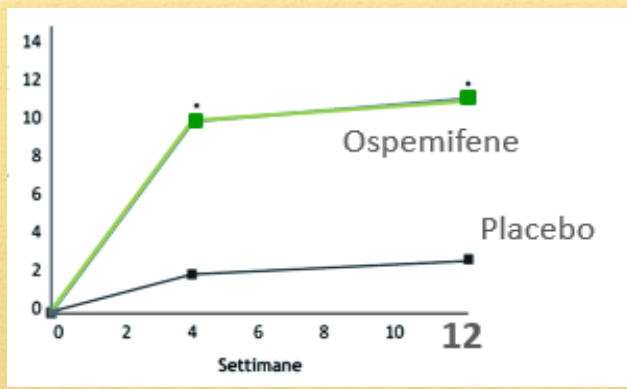
- Effetto complessivamente neutro¹



1. Berga SL. *Reprod Sci* 2013; 20: 1130-1136.

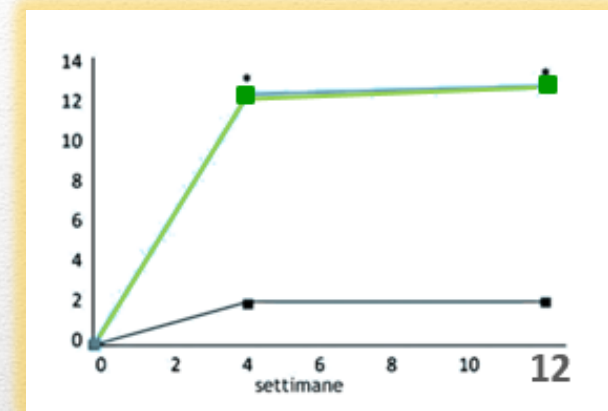
2. Kangas L & Unkila M. *Steroids* 2013; 78: 1273-1280.

Incremento stasticamente significativo **cellule superficiali**



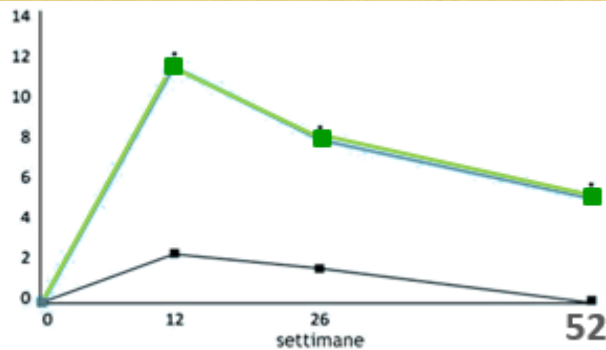
Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study

Gloria A. Bachmann, MD,¹ Janne O. Komi, MD, PhD,² and The Ospemifene Study Group



Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy

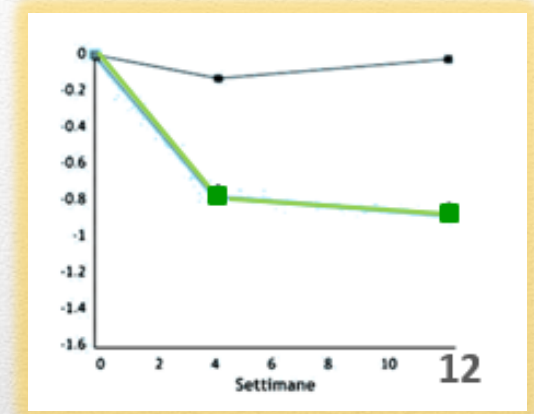
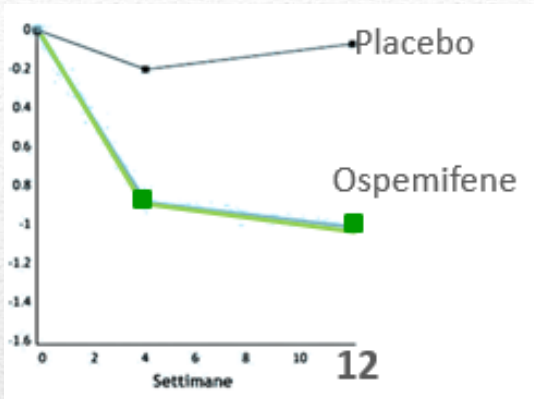
*David J. Portman, MD,¹ Gloria A. Bachmann, MD,²
James A. Simon, MD,³ and the Ospemifene Study Group*



Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy

S. R. Goldstein⁵, G. A. Bachmann¹, P. R. Koninckx⁴, V. H. Lin^{6}, D. J. Portman^{1†}, O. Ylikorkala^{4‡}, and the Ospemifene Study Group*

Riduzione statisticamente significativa del Ph vaginale

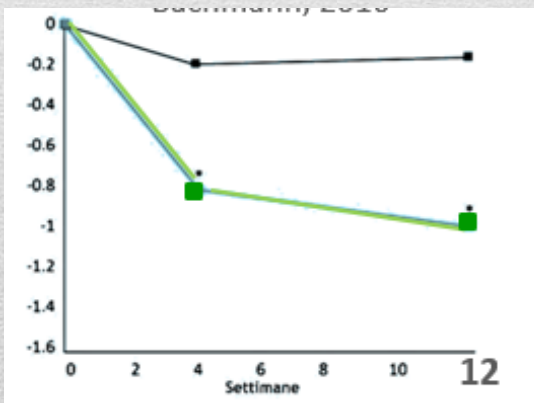


Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study

Gloria A. Bachmann, MD,¹ Janne O. Komi, MD, PhD,² and The Ospemifene Study Group

Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy

David J. Portman, MD,¹ Gloria A. Bachmann, MD,²
James A. Simon, MD,³ and the Ospemifene Study Group

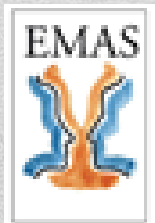


Ospemifene, a non-estrogen selective estrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: A randomised, placebo-controlled, phase III trial

D. Portman^{a,*}, S. Palacios^b, R.E. Nappi^c, A.O. Mueck^d

Ospemifene nelle nuove Linee Guida

- Ospemifene viene riportato per la prima volta tra le possibili **soluzioni terapeutiche** - EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. Maturitas 2015
- *“Low-dose vaginal estrogen and ospemifene provide effective therapy for the genitourinary syndrome of menopause”* - Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline - The Australasian Menopause Society, the British Menopause Society, European Menopause and Andropause Society, the European Society of Endocrinology, and the International Menopause Society



IL RUOLO DELLA MEDICINA

- L'arte medica solo da poche decine di anni è uscita dal giudizio negativo su questa fase dell'esistenza (*senectus ipsa morbus est*)
- Oggi, dopo aver contribuito ad allungarne nel tempo la durata, il suo impegno è quello di “dare vita agli anni”



La medicina si evolve

Il passaggio

da una medicina “di organi ed apparati”
ad una **medicina della persona**,
che oltre a curare si “prende cura” degli anziani
cercando di aiutarli a vivere meglio

Il fine non è solo il mantenimento dell'efficienza
fisica e mentale, ma anche
“**il sentirsi bene**” ed il valutare positivamente la
propria esistenza anche in età molto avanzata

Come migliorare per il futuro

Il sistema dell'assistenza socio-sanitaria che interviene sulle problematiche della salute nelle varie stagioni della vita umana deve prevedere, in presenza di un limite delle risorse, misure atte a migliorare questo quadro clinico, che interesserà una sempre più larga fascia di popolazione.

L'intervento socio-politico e sanitario avrà però bisogno di medici competenti che siano sensibili

all'indissolubile legame fra fenomeni biologici e fenomeni psicologici,

capaci di guardare alla persona come a una complessa unità psico-fisica e non più come a un sistema di organi, quasi autonomi l'uno dall'altro, sul quale agiscono separatamente singole "specialità".

Conclusioni

È auspicabile quindi, una maggior attenzione da parte delle politiche sociali e sanitarie per la qualità della vita della popolazione femminile anziana, che è in progressiva crescita, apprestando misure che consentano:

una corretta e tempestiva informazione sui fattori di rischio di morbilità e sulle modalità più idonee a tenerli sotto controllo e a prevenire polipatologie invalidanti

un'offerta sanitaria più consapevole delle fragilità proprie di questa delicata fase dell'esistenza, che sia differenziata e modulata sui bisogni specifici delle donne in tutto il territorio

GRAZIE PER L' ATTEZIONE !

