



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Raccomandazioni per la gestione dell'atrofia vaginale postmenopausale

1 Ottobre 2010

D. W. Sturdee and N. Panay, a nome del gruppo di autori della Società Internazionale della Menopausa*

Department of Obstetrics & Gynaecology, Heart of England NHS Foundation Trust, Solihull Hospital, Solihull; *Queen Charlotte's & Chelsea Hospital, London, UK

Gruppo di Autori della Società Internazionale della Menopausa

D. F. Archer, R. Baber, C. Castelo Branco, T. J. de Villiers, A. Gompel, F. Guidozi, K.-E. Huang, M. Kandil, S. Khandelwal, R. Lobo, R. M. Mostafa, R. E. Nappi, S. Palacios, N. Panay, A. Pines, J. A. Simon, S. O. Skouby, C. A. Stuenkel, D. W. Sturdee, L. Ulrich, P. Villaseca

RIASSUNTO

Mentre le vampate di calore e le sudorazioni notturne si risolvono spontaneamente nel tempo, i sintomi correlati all'atrofia della vagina e del basso tratto urinario spesso peggiorano nel tempo e nella maggior parte dei casi necessitano di un trattamento. La prevalenza della secchezza vaginale aumenta con il numero di anni trascorsi dalla donna in postmenopausa ed essa comporta prurito, bruciore e dispareunia, compromettendo spesso l'attività sessuale. Nonostante la disponibilità di opzioni terapeutiche efficaci e sicure, soltanto una minoranza delle donne (circa il 25% nei Paesi occidentali e probabilmente molto meno in altre aree del mondo) è incline a chiedere un aiuto medico. In parte tale riluttanza è correlata alla pubblicità negativa che è stata fatta recentemente sulle terapie ormonali sostitutive (TOS) come causa di un possibile aumento del rischio di tumore al seno, di patologia cardiaca e di ictus. Indipendentemente dal fatto che questi timori sulla TOS siano giustificati o meno, la terapia locale dell'atrofia vaginale non è, però, associata con nessuno dei possibili rischi descritti per la TOS sistemica. Altre ragioni che condizionano il fatto che le donne continuano a soffrire in silenzio possono essere di natura culturale, oltre che la conseguenza di una comprensibile riluttanza a discutere temi così sensibili, soprattutto con un medico di sesso maschile, ma la categoria medica deve anche rimproverarsi di non chiedere a tutte le donne in postmenopausa se soffrono o meno di sintomi correlabili all'atrofia vaginale.

La secchezza vaginale può essere migliorata con semplici lubrificanti, ma il migliore e più logico trattamento dell'atrofia uro-genitale è l'utilizzo di estrogeni per via locale. Questa è una scelta sicura, efficace e con poche controindicazioni.

E' auspicabile che queste linee guida e raccomandazioni, stilate in coincidenza con la giornata mondiale della Menopausa del 2010, possano aiutare le donne e i loro medici curanti a comprendere come l'atrofia vaginale sia una causa importante di disagio e di ridotta qualità della vita e ad incoraggiare entrambi a richiedere e a fornire aiuto su questo tema in ogni parte del Mondo.

INTRODUZIONE

La menopausa comporta l'esaurimento della funzione ovarica e si associa a numerosi cambiamenti che coinvolgono virtualmente tutti gli organi ed apparati dell'organismo femminile. Mentre le vampate di calore e le sudorazioni notturne sono universalmente riconosciute come i sintomi più comuni della menopausa nel mondo occidentale, altri sintomi possono essere maggiormente prevalenti in altre parti del mondo. Il tratto urogenitale è particolarmente sensibile al declino estrogenico e circa la metà di tutte le donne in postmenopausa lamentano sintomi correlati all'atrofia uro-genitale che interferiscono con la funzione sessuale e la qualità di vita.

L'atrofia vaginale si rende clinicamente evidente 4-5 anni dopo la menopausa e le modificazioni oggettive, così come i sintomi soggettivi, sono presenti nel 25-50% di tutte le donne in postmenopausa.

FISIOLOGIA VAGINALE CORRELATA ALLA CARENZA ESTROGENICA

I livelli circolanti di estradiolo nella donna in premenopausa variano tra le 147-1468 pmol/l (40-400 pg/ml) e si riducono a meno di 73 pmol/l (20 pg/ml) dopo la menopausa¹. Questa modificazione dei tassi estrogenici circolanti si riflette nella fisiologia vaginale e nell'insorgenza di sintomi (Figura 1). La vagina è un indicatore biologico accessibile e sensibile al declino e alla caduta dei livelli circolanti estrogenici nella donna in postmenopausa. La perdita della produzione di estrogeni da parte dell'ovaio si associa all'insorgenza di atrofia vaginale, una condizione progressiva cui la terapia estrogenica può dare un sollievo rapido e costante nel tempo.

Le donne in postmenopausa sessualmente attive manifestano meno sintomi e presentano segni fisici meno evidenti di atrofia vaginale, con livelli circolanti di androgeni lievemente più elevati².

La perdita delle pliche rugose vaginali e l'assottigliamento dell'epitelio si manifestano circa 2-3 anni dopo la menopausa con un esordio variabile di questi segni fisici. La perdita della rugosità è la conseguenza di un'alterazione del collagene di supporto dell'epitelio vaginale. Il *turnover* del collagene è aumentato dall'età nelle donne che non assumono terapia ormonale e queste modificazioni rivestono una certa importanza nell'insorgenza del prolasso vaginale³⁻⁵.

La secchezza vaginale si verifica precocemente nel periodo della postmenopausa ed è maggiormente riferita dalle donne sessualmente attive in cui può associarsi a dolore/dispareunia durante il rapporto

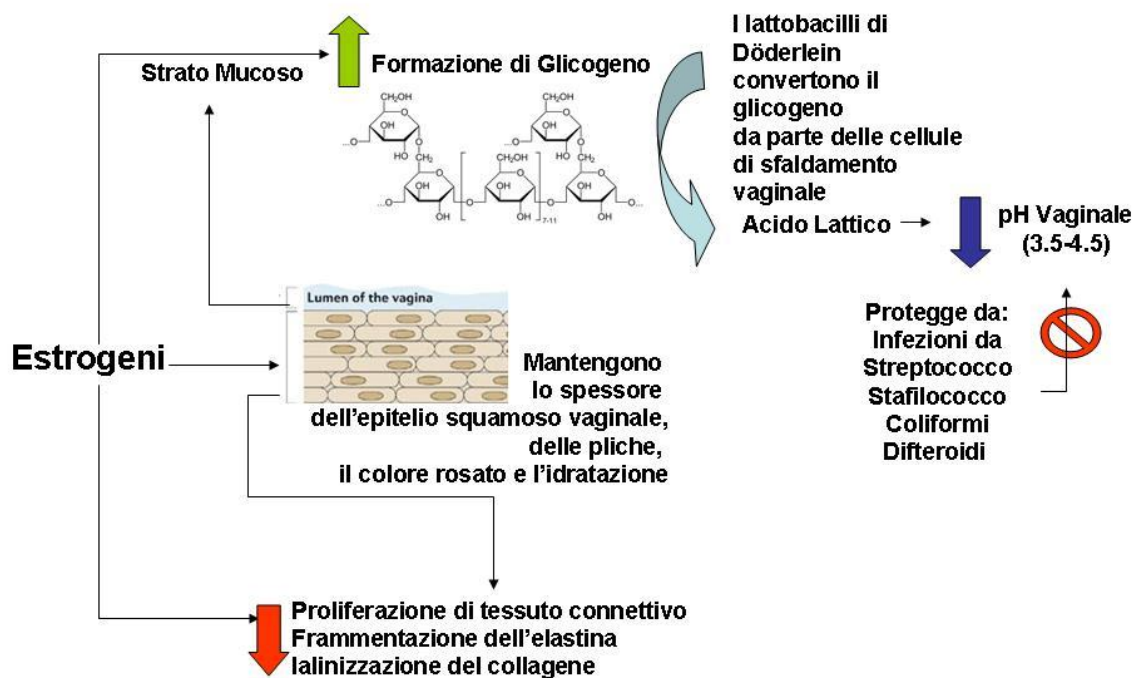


Figura 1 Rappresentazione schematica degli effetti degli estrogeni sull'epitelio vaginale. Gli estrogeni promuovono la formazione del glicogeno nell'epitelio squamoso. I lattobacilli di Döderlein, parte della normale flora vaginale, dipendono dal glicogeno come fonte di energia e convertono il glicogeno in acido lattico, mantenendo il pH vaginale acido. Il pH acido è fondamentale per ridurre le infestazioni patogene. Gli estrogeni aiutano anche a mantenere lo spessore dell'epitelio vaginale squamoso multistratificato con il suo normale colore rosa, le pliche e la lubrificazione. In assenza di estrogeni, si assiste alla proliferazione del tessuto connettivo, alla frammentazione dell'elastina e alla ialinizzazione del collagene. Immagine concepita sulla base di informazioni analizzate da Ballagh⁶⁵ e Bachmann e Nevadunsky⁹. Riprodotta con permesso da Archer DF. *Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. Menopause 2010;17:194–203*

sessuale^{1,6}. Le donne in postmenopausa hanno un volume totale stimato di fluido vaginale pari a 0.0825 g per una raccolta della durata di 15 minuti, mentre nella donna fertile tale volume è pari a 0.214 g. La maggior parte del fluido vaginale delle donne in postmenopausa sembra essere il frutto della secrezione dell'epitelio vaginale⁷.

Il pH vaginale nelle donne in premenopausa è minore di 4.5 e riflette la produzione di acido lattico da parte della flora dei lattobacilli. Il pH vaginale aumenta fino ad oltre 6 nelle donne in postmenopausa a causa della riduzione della colonizzazione vaginale da parte dei lattobacilli, in conseguenza di una

diminuzione delle cellule superficiali e dunque del glicogeno, e di un assottigliamento dell'epitelio vaginale^{1,8}. Per tali ragioni, la vagina in postmenopausa è a rischio di infezioni ed infiammazione, anche se le evidenze che documentano una maggior incidenza di agenti patogeni vaginali sono limitate⁸⁻¹⁰.

L'uretra femminile e la vescica sono associate al seno uro-genitale nell'embrione in via di sviluppo. L'uretra presenta livelli elevati di recettori estrogenici perchè ha la medesima derivazione embrionale della vagina distale¹. L'atrofia dell'uretra con il relativo incremento delle cellule epiteliali uretrali di tipo transizionale ed il corrispondente decremento delle cellule intermedie e squamose superficiali si verifica dopo la menopausa¹¹. La muscolatura liscia del basso tratto uro-genitale va incontro ad atrofia nel corso dell'invecchiamento con un brusco declino negli anni della transizione menopausale. Le modificazioni rapide che si verificano con l'avvento della menopausa interessano gli strati muscolari superficiali del trigono, dell'uretra prossimale e distale e della vagina, oltre che la lamina propria del trigono e dell'uretra prossimale¹².

- Il declino dei livelli circolanti di estrogeni associato alla transizione menopausale è strettamente correlato a: diminuzione dei lattobacilli vaginali, aumento del pH, alterazione della morfologia dell'epitelio, riduzione del flusso sanguigno e della secrezione del fluido vaginale.

FUNZIONE SESSUALE, SALUTE DEL TRATTO URINARIO E QUALITÀ DELLA VITA

La salute vaginale è di fondamentale importanza per la salute sessuale e gli estrogeni modulano il processo emodinamico coinvolto nel ciclo della risposta sessuale. In presenza di atrofia vaginale, le donne in menopausa possono riportare secchezza vaginale e, se sono sessualmente attive, possono riferire disturbi dolorosi della sessualità, come per esempio la dispareunia. Durante l'attività sessuale coitale e non coitale, le donne possono riportare modificazioni delle sensazioni genitali, della vasocongestione e della lubrificazione, che possono a loro volta comportare altri sintomi sessuali, quali ridotto desiderio sessuale, scarsa eccitazione, deficit orgasmico e alterata soddisfazione sessuale. Inoltre, la salute del tratto urinario è strettamente correlata con la sintomatologia vaginale, soprattutto in assenza di estrogeni. Sintomi urinari, come frequenza, urgenza, nicturia, disuria, incontinenza e infezioni postcoitali sono riportati con maggior frequenza quando è presente un certo grado di atrofia vaginale¹³.

Le donne che manifestano sintomi sessuali e urinari derivanti dall'atrofia vaginale devono essere diagnosticate e trattate tempestivamente per evitare una cascata di eventi che non si risolvono in modo spontaneo. In ogni caso, l'esperienza della sintomatologia sessuale è caratteristica di ciascuna donna e non è influenzata soltanto dall'età e dalla menopausa, ma anche da un insieme complesso di fattori personali che influenzano la qualità della vita e la relazione di coppia¹⁴.

Non è soltanto il cambiamento ormonale, ma è anche la perdita della funzione riproduttiva, che comporta una ridefinizione del ruolo femminile¹⁵. Questo comporta una percezione differente della

propria immagine corporea e dell'autostima. Per di più, l'esperienza dei sintomi e dei fastidi correlati all'età climaterica può influenzare negativamente il senso di benessere fisico e mentale, unitamente a modificazioni contestuali nelle relazioni, nella famiglia e nella vita sociale. La salute fisica, mentale e sessuale del partner e la presenza di una soddisfacente relazione di coppia possono determinare il livello di disagio associato con i sintomi sessuali e la motivazione a consultare un medico per affrontare la sintomatologia associata all'atrofia vaginale.

- L'atrofia vaginale è uno dei più importanti determinanti della funzione sessuale e della salute urogenitale con risvolti significativi sulla qualità di vita.

DIFFERENZE SU SCALA MONDIALE IN RELAZIONE ALLE ATTITUDINI VERSO L'ATROFIA VAGINALE

Dal momento che la maggior parte dei dati riportati riguardano il mondo occidentale (soprattutto il Nord America, l'Australia e la Gran Bretagna), in questa sezione vengono riassunti i dati rilevanti provenienti da altre aree del Mondo per fornire una prospettiva più globale.

Europa

La salute vaginale delle donne Europee in postmenopausa è stata studiata nell'ambito di un'intervista europea condotta su larga scala allo scopo di indagare le opinioni, le attitudini e le percezioni delle donne in età climaterica sulla menopausa in generale e sulle terapie della sintomatologia menopausale¹⁶. Le donne incluse nello studio avevano un'età compresa tra i 45 e i 59 anni ($n = 4201$). La prevalenza del dolore vaginale/secchezza nei 5 anni precedenti era del 29% e variava dal 19% in Germania al 40% in Spagna. In un'intervista su larga scala condotta in Gran Bretagna in un campione di donne di età compresa tra i 55 e gli 85 anni di età ($n = 2045$) è stato riscontrato che, in risposta ad una domanda diretta sulla secchezza vaginale, il 42% delle donne non richiedeva alcuna terapia ritenendo che fosse un sintomo non importante, il 36% era alla ricerca di soluzioni "fai da te", il 13% riteneva che fosse "un qualcosa cui abituarsi" e il 10% era troppo in imbarazzo per discutere del problema con il suo medico¹⁷.

In un altro studio europeo su larga scala¹⁸, il benessere mentale e sessuale, così come la sintomatologia di fastidio vaginale, interferiva con l'autostima e la gioia di vivere. In questo ampio studio, i dati suggerivano che le donne Europee di mezza età ritengono l'esperienza della menopausa un processo che si accompagna a modificazioni del tono dell'umore e della funzione sessuale che possono compromettere la vita sessuale.

- Le donne Europee devono essere informate ed educate meglio sulle implicazioni dell'atrofia vaginale per la loro qualità di vita.

Asia

E' ben noto come le donne Asiatiche siano più timide nell'esprimere le proprie opinioni e i propri bisogni, se paragonate alle donne occidentali. Questo è particolarmente vero per quanto riguarda problematiche legate agli organi genitali e alla funzione sessuale. L'atrofia vaginale rappresenta uno dei cambiamenti inevitabili che si verificano nelle donne in postmenopausa e che causano, conseguentemente, disfunzioni sessuali e frequenti vaginiti. Uno studio recente su larga scala condotto in molte nazioni del Mondo¹⁹ ha messo in evidenza che la maggior parte delle donne in postmenopausa in Asia non si lamenta di problematiche vaginali con il proprio medico, anche quando queste donne soffrono di disfunzioni sessuali. D'altro lato, quando veniva chiesto alle donne in postmenopausa quali erano le ragioni per cui richiedevano una terapia, il 17% ed il 13% rispondevano per il ridotto desiderio sessuale e per il dolore vaginale, rispettivamente. Questi numeri sono più alti rispetto a quelli di uno studio europeo¹⁶ che indicava per le stesse motivazioni il 7% e l'8%, rispettivamente. Nello studio asiatico, il 71% delle donne riferiva una ridotta funzione sessuale e/o una ridotta libido e il 75% delle donne riportava fastidio durante il rapporto sessuale; il 68% e il 64% erano soddisfatte della loro relazione sessuale attuale e della funzione sessuale, rispettivamente; il 63% riportava di non aver richiesto nessuna terapia dal momento che ritenevano i problemi vaginali come una cosa naturale dopo la menopausa. La maggior parte delle donne riteneva che il miglioramento della salute vaginale potesse migliorare la loro qualità di vita e avrebbe voluto discutere il problema se il loro medico avesse intavolato la discussione.

- Gli operatori sanitari in Asia dovrebbero rendersi conto delle opinioni e dei bisogni delle donne in tema di salute vaginale.

India

In India, fattori psicologici e attitudini negative nei confronti dell'atrofia vaginale sono piuttosto prevalenti. Problematiche legate all'atrofia vaginale, soprattutto le disfunzioni sessuali, sono sotto-risportate dalle donne con un livello di scolarizzazione bassa e che ignorano la sintomatologia menopausale, dimostrando un profondo convincimento personale sul perchè dei loro problemi. Anche le donne di città più scolarizzate sono inibite culturalmente. Esse non riconoscono queste problematiche e non richiedono aiuto per i problemi sessuali. In ogni modo, queste donne, se da un lato sono esitanti a discutere dei loro problemi sessuali, dall'altro sono sollevate se il loro medico inizia una discussione sull'argomento ed offre un aiuto.

Dal momento che l'atrofia vaginale non è una conseguenza inevitabile della menopausa, la diagnosi precoce e l'intervento terapeutico possono prevenire la vaginite atrofica. In India, la terapia sostitutiva estrogenica viene prescritta individualmente in modo appropriato, in aggiunta a strategie alternative. Le donne sono incoraggiate a migliorare la loro igiene personale per una migliore salute vaginale e viene loro consigliato di rimanere sessualmente attive allo scopo di prevenire, non

farmacologicamente, l'atrofia vaginale e il deterioramento dei tessuti. Inoltre, questo atteggiamento aiuta a migliorare il benessere fisico e psicologico, sia nelle popolazioni rurali che urbane, e orienta verso attitudini positive.

- Le donne indiane necessitano di una maggiore consapevolezza sulle implicazioni dell'atrofia vaginale e sui benefici di un trattamento precoce.

America Latina

In America Latina, è presente una attitudine culturale negativa nei confronti della menopausa che viene associata con l'invecchiamento e la perdita della femminilità. Le donne manifestano frequentemente la preoccupazione di come la menopausa possa modificare la loro vita sessuale e, sebbene cerchino aiuto per affrontare il problema, tendono però a non avere una grande aderenza al trattamento con lubrificanti o con estrogeni locali.

Il Gruppo di Collaborazione per la Ricerca sul Climaterio in America Latina (REDLINC) ha analizzato l'Indice della Funzione Sessuale femminile (FSFI) in 7243 donne di età compresa tra 40 e 59 anni in 11 Paesi Latino-Americani ed ha descritto una prevalenza molto elevata di disfunzioni sessuali (56.8%). L'FSFI valuta diverse dimensioni della funzione sessuale: desiderio, eccitazione, orgasmo, dolore, lubrificazione e soddisfazione. Il più importante fattore di rischio per le disfunzioni sessuali nella popolazione di studio era la secchezza vaginale (OR 3.86, 95% CI 3.37–4.43)²⁰. Uno studio nelle donne native Movima in Bolivia ha mostrato che i sintomi associati con l'atrofia genitale erano tra quelli più comuni della menopausa: dispareunia (40%), prurito genitale (40.8%) e calo della libido (51%). Le vampate di calore avevano una prevalenza del 45% nel campione di studio²¹.

- Nelle donne dell'America Latina, l'atrofia vaginale è un importante elemento della sintomatologia menopausale e comporta un'alterazione della funzione sessuale e della qualità della vita.

Africa Sub-Sahariana

Qualunque tipo di discussione sulla salute in menopausa in Africa deve essere inquadrata nel contesto delle statistiche sulla popolazione nella Repubblica del SudAfrica²², probabilmente il paese più sviluppato dell'intero Continente Africano. Su una popolazione totale di 50 milioni di persone soltanto 2 milioni di donne hanno più di 60 anni di età; mentre l'età della menopausa nelle donne africane in Sud Africa è simile a quella delle donne Europee, cioè è intorno ai 50 anni²³, la speranza di vita alla nascita è soltanto di 55 anni. Il tasso di prevalenza totale dell'infezione da HIV/AIDS è del 10.5%. In termini di priorità per la salute, questa può essere una spiegazione del perchè non esistano articoli scientifici su riviste di prestigio riguardanti il tema della menopausa in generale e della salute vaginale in particolare nelle donne Africane di colore.

Anche se i miti e le tradizioni nelle donne africane sono per lo più non note e si ritiene che possano differire notevolmente a seconda dei gruppi etnici, non c'è motivo di ritenere che i sintomi della menopausa, inclusa l'atrofia vaginale, possano essere significativamente diversi. L'età della menopausa può essere precoce in altre parti dell'Africa a causa dell'alto numero di parti in un periodo di tempo limitato²⁴. La percezione della menopausa può variare da una ben accettata fine della fertilità con un'elevazione dello stato sociale al senso di disperazione delle donne infertili nullipare. Non è possibile identificare lavori scientifici che riportino informazioni sulle attitudini delle donne Africane nei confronti della terapia ormonale sostitutiva (TOS) per via sistemica o dell'applicazione vaginale di estrogeni per il trattamento dell'atrofia vaginale postmenopausale. Esperienze recenti relative all'uso di antimicrobici vaginali per la prevenzione delle malattie a trasmissione sessuale nelle giovani donne Africane non hanno messo in evidenza nessuna significativa opposizione culturale all'uso di gel applicati per via vaginale.

- I medici nella pratica clinica non dovrebbero ignorare i bisogni delle donne Sub-Sahariane e soprattutto l'atrofia vaginale.
- La ricerca in questo campo dovrebbe essere prioritaria, ma occorre tener presente la composizione multietnica di questa area così vasta.
- Con una speranza di vita bassa, ci sono meno donne che andranno incontro all'atrofia vaginale postmenopausale.

Medio Oriente

In Medio Oriente, *taboos* culturali e religiosi riguardanti la vita sessuale e gli argomenti ad essa correlati inibiscono alcune donne, soprattutto quelle delle classi socio-economiche più basse, dal discutere di secchezza vaginale e di tematiche sessuali con gli operatori sanitari. E' piuttosto inusuale che una donna in postmenopausa si rechi in un ambulatorio lamentando dispareunia o secchezza vaginale.

Tali condizioni vengono solitamente diagnosticate quando una donna in postmenopausa si reca in un ambulatorio di ginecologia per varie altre ragioni, come per esempio una incontinenza urinaria da sforzo o un sanguinamento della postmenopausa. Alla fine della visita ginecologica, è in genere possibile iniziare una discussione con queste donne sul tema dell'atrofia genitale postmenopausale e molte di loro rispondono in maniera soddisfacente a questionari per indagare la salute sessuale e vaginale.

Dopo aver spiegato che non ci sono controindicazioni, queste donne in genere ricevono una prescrizione di terapia ormonale locale per un periodo breve con regolari follow-up, ma soltanto le donne della classe socio-economica medio/alta sono in grado di continuare nel tempo questa terapia relativamente piuttosto dispendiosa.

VALUTAZIONE PRE-TRATTAMENTO

Sintomi

Sebbene non esista allo stato attuale un metodo chiaro per distinguere i sintomi dell'atrofia vaginale correlati alla deficienza estrogenica rispetto a quelli correlati all'età, un tentativo di classificare nel loro insieme i sintomi vulvari, vaginali e del tratto urinario è riportato nella tabella 1. I più comuni sintomi dell'atrofia vaginale includono la secchezza (stimata del 75%), la dispareunia (stimata del 38%) e il bruciore, le perdite e il dolore (stimato al 15%). Anche se la frequenza relativa dei sintomi (secchezza e dispareunia) può variare in relazione alla frequenza dei rapporti vaginali con la penetrazione nella popolazione di studio, non c'è dubbio che questi due sintomi siano i più comuni. La dispareunia può influenzare negativamente la qualità della vita sessuale della donna in postmenopausa o esacerbare disturbi sessuali preesistenti²⁵. È opportuno notare che la secchezza vaginale nel periodo menopausale non è necessariamente associata all'attività sessuale. Può infatti essere un sintomo di per se stessa (per esempio la sensazione di "essere asciutta, quasi come avere carta vetrata in mezzo alle gambe"). Nonostante la straordinaria prevalenza e diversificazione dei sintomi associati all'atrofia urogenitale (Tabella 1), soltanto il 25% circa delle donne che ne soffre comunica spontaneamente questi problemi al suo medico curante e il 70% riporta che il proprio medico rivolge domande su problemi come la secchezza vaginale soltanto raramente o addirittura mai²⁶. D'altro canto, sembrerebbe che sia le pazienti che i loro medici tendano in modo del tutto simile ad attribuire i sintomi al processo inevitabile e naturale dell'invecchiamento.

Diagnosi differenziale

Mentre molte distrofie vulvari, infezioni e forme tumorali possono presentare alcuni dei sintomi già elencati nella Tabella 1, una revisione di queste diagnosi è al di là dello scopo di questo documento. Altre condizioni non menopausali associate ad uno stato ipoestrogenico possono presentare questa sintomatologia. Una breve lista di questi stati di deficienza estrogenica non menopausale e dei trattamenti che possono esserne causa include: l'allattamento esclusivo al seno per molto tempo, terapie ormonali come i modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs), gli agonisti/antagonisti del fattore rilasciante le gonadotropine (GnRH), gli inibitori delle aromatasi (AIs) ed i progestinici con una lunga emivita ad alte dosi/alta potenza d'azione. Le donne diabetiche possono riportare una lubrificazione vaginale ridotta e una secchezza vaginale associata, probabilmente in relazione alla neuropatia diabetica e alle alterazioni del microcircolo.

Segni fisici

Con il declino estrogenico la mucosa della cervice, l'epitelio della vagina e della vulva diventano sottili e maggiormente suscettibili ai traumi (Figure 2). Le rughe vaginali diminuiscono e questo comporta che le pareti appaiono più lisce a causa della diminuzione del flusso sanguigno locale. Nell'insieme queste modificazioni ingenerano una mucosa vaginale pallida che può essere interessata

Tabella 1 Sintomi urogenitali e modificazioni anatomo-funzionali che sono in correlazione con la carenza estrogenica

Vulva

- Perdita del cuscinetto adiposo delle labbra
- Restringimento e perdita del confine tra le grandi e le piccole labbra
- Accorciamento del prepuzio ed esposizione eccessiva del clitoride
- Suscettibilità agli irritanti chimici e fisici, agli insulti meccanici e alle infezioni
- Perdita del pelo pubico

Vagina

- Secchezza e insufficiente idratazione
- Ridotto flusso sanguigno
- Dispareunia
- Prurito
- Sensazione di bruciore
- Arrossamento
- Perdita di elasticità
- Assottigliamento del tessuto vaginale ed alterazioni della cheratinizzazione
- Alterazioni della mucosa come petecchie, microfissurazioni, ulcerazione ed infiammazione
- Accorciamento, fibrosi, obliterazione dei fornici vaginali e/o restringimento dell'introito vaginale
- Levigamento dei fornici ed appiattimento delle rughe vaginali
- Suscettibilità agli insulti meccanici
- Impatto avverso sulla guarigione delle ferite meccaniche e postoperatorie
- Indice di maturazione vaginale anomalo: diminuita percentuale di cellule superficiali, aumento della percentuale delle cellule parabasali
- Diminuito contenuto di glicogeno nelle cellule dell'epitelio vaginale
- Aumento della flora saprofitica della vagina contenente microorganismi patogeni
- Aumento del pH vaginale oltre 5.0
- Leucorrea e/o secrezioni atipiche
- Infiltrazione dello strato sottomucoso da parte di linfociti e plasmacellule

Vescica urinaria ed uretra

- Aumento della ritenzione urinaria vescicale dopo la minzione
 - Diminuita capacità di ritenzione della vescica urinaria
 - Diminuzione della pressione massima della contrazione del muscolo detrusore della vescica durante la minzione
 - Diminuita soglia sensoriale della vescica urinaria alla distensione (prima sensazione di urgenza)
 - Diminuita pressione uretrale di chiusura
 - Diminuita perfusione del plesso venoso periuretrale
 - Diminuito flusso uretrale di urina
 - Anormale indice di maturazione uretrale: diminuita percentuale di cellule superficiali e aumento della percentuale di cellule parabasali
 - Sintomi di disuria, nicturia e urgenza
 - Incontinenza urinaria
 - Infezioni ricorrenti del tratto urinario
 - Disordini della biosintesi del collagene all'interno del tessuto connettivo periuretrale
-

da fenomeni petecchiali e da altri segni di infiammazione. La normale acidità di una vagina estrogenizzata è usualmente compresa tra valori di pH moderatamente acidi (valori normali del pH tra 3.5–5.0 che favoriscono la flora lattobacillare), ma quando le concentrazioni di estrogeni si riducono significativamente il valore di pH normale aumenta (valori del pH tra 6.0–8.0, che favoriscono gli organismi patogeni, come i funghi e i batteri, per esempio i batteri coliformi). Questo pH più alcalino comporta che la flora batterica si modifica con una maggior presenza di batteri coliformi e,

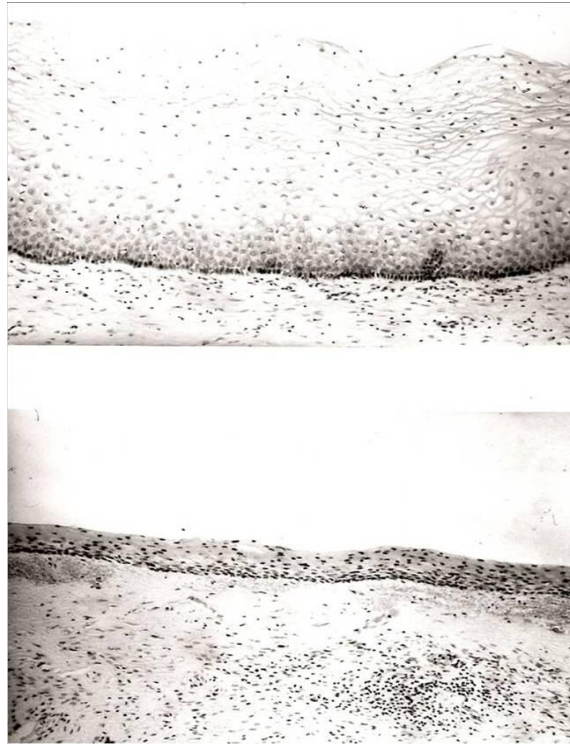


Figura 2 Preparazioni istologiche della vagina colorata con ematossilina e eosina (magnificazione $\times 10$). Premenopausa (alto), l'epitelio è ben estrogenizzato, con molti strati ben vascolarizzati e cellule superficiali ricche di glicogeno. Postmenopausa (basso), è presente atrofia correlate alla deficienza estrogenica con epitelio marcatamente assottigliato, ridotto afflusso sanguigno e perdita di glicogeno

unitamente alle altre modificazioni conseguenti all'atrofia, è responsabile dell'aumentata suscettibilità alle infezioni e della presenza di cattivo odore²⁷, così come di sanguinamenti traumatici associati all'attività sessuale o secondari all'inserzione dello speculo durante la visita ginecologica di routine. Sia ulcerazioni micro- che macroscopiche possono comparire a livello dell'epitelio vaginale spontaneamente o dopo minimi traumi. Nelle pazienti che non sono sessualmente attive o in quelle che hanno rapporti sessuali con la penetrazione vaginale soltanto raramente, l'atrofia severa può comportare un restringimento della vagina che può accorciarsi fino alla scomparsa dei fornic vaginali²⁸. Queste forme estreme di atrofia vaginale possono essere più comuni nelle donne nullipare, laddove la stenosi dell'introito e la dispareunia durante la penetrazione si verificano più frequentemente.

Mentre i segni fisici di atrofia della vulva e della vagina sono più chiaramente visibili durante la visita ginecologica, le modificazioni anatomiche e fisiologiche correlate alla deficienza estrogenica che si verificano a carico dell'apparato urinario possono causare o accentuare una disfunzione durante la minzione, e comprendono l'aumentata frequenza, la disuria, la nicturia, così come l'incontinenza urinaria da urgenza da sforzo e le forme miste²⁸. La deficienza estrogenica comporta modificazioni atrofiche del trigono vescicale, diminuita tensione delle strutture connettivali e muscolari del diaframma uro-genitale, alterazioni del metabolismo del collagene e ridotta attività del sistema α -

adrenergico che innerva sia il collo vescicale che lo sfintere uretrale²⁹. La mucosa uretrale è anch'essa sensibile agli estrogeni e diventa più sottile, così come il suo plesso vascolare sottomucoso. Nel loro insieme, questi cambiamenti contribuiscono ad una diminuzione della pressione intrauretrale, un meccanismo importante che facilita la continenza urinaria, permettendo pertanto una fuga di urina. Le medesime modificazioni del pH e i cambiamenti della flora batterica vaginale (vedi sopra) possono esercitare un'influenza sul basso tratto urinario, aumentando il rischio di uretriti e cistiti acute e ricorrenti.

Diagnosi

Anche se molti medici nella pratica quotidiana pongono diagnosi di atrofia vulvovaginale grazie al loro giudizio clinico (mettendo insieme i sintomi della paziente, la situazione clinica e l'ispezione visiva), i ricercatori e le autorità regolatorie hanno insistito notevolmente sulla necessità di misure riproducibili e più obiettive, oltre che di diari clinici compilati dalla paziente che riportano dati quali la severità del sintomo più fastidioso^{30,31}. Storicamente, le due misurazioni obiettive principali, sia per la diagnosi che per la valutazione dell'efficacia di un trattamento, sono state il pH vaginale, ottenuto utilizzando una cartina al tornasole o metodi analoghi, e l'indice di maturazione vaginale (VMI). Il VMI è un calcolo delle percentuali relative delle cellule superficiali paragonate alle cellule intermedie e parabasali.

Allo stato attuale, la maggior parte delle ricerche sistematiche e lo sviluppo dei prodotti includono quello che viene riportato dalla paziente come parte della valutazione. La FDA americana richiede questo approccio. Le pazienti sintomatiche selezionano quali dei loro sintomi sono più fastidiosi (secchezza vaginale, dispareunia, irritazione vaginale, disuria, arrossamento dei tessuti, sanguinamenti postcoitali) e danno un punteggio alla severità su una scala a tre-quattro punti. Documentati benefici terapeutici consistono del miglioramento statisticamente significativo di 3 obiettivi primari correlati: il pH vaginale, il VMI e il sintomo più fastidioso rispetto alle donne trattate con placebo³¹.

- I sintomi di atrofia vulvovaginale sono variabili e comuni.
- Altre entità patologiche e gli effetti collaterali di alcuni farmaci possono simulare i sintomi dell'atrofia vaginale.
- I segni fisici dell'atrofia vulvovaginale sono: il minor numero di rughe vaginali e la riduzione del flusso sanguigno che comporta un aspetto pallido dei tessuti vaginali; un cambiamento del pH vaginale da valori moderatamente acidi (pH 3.5–5.0) a valori neutri (pH 6.0–8.0), e una modificazione nell'indice di maturazione vaginale.
- Gli operatori sanitari non chiedono alle donne in postmenopausa riguardo a problemi come la secchezza vaginale.

Come discutere di atrofia vaginale con le donne in postmenopausa

Mentre molte donne hanno abbracciato la libertà di costumi della rivoluzione sessuale negli anni della loro giovinezza, paradossalmente con l'età alcune di loro diventano imbarazzate e riluttanti a discutere il tema dei sintomi vaginali. Circa il 10–40% delle donne in postmenopausa riportano sintomi di atrofia vaginale e nel mondo occidentale soltanto 1 su 4 richiede un intervento medico³². Mentre le donne sono molto consapevoli del legame tra le vampate di calore e il declino dei livelli estrogenici, lo stesso non si può dire in relazione al tema del fastidio vaginale. Alcune donne attribuiscono erroneamente la secchezza vaginale durante la transizione menopausale al rapporto sessuale meno frequente, al calo di interesse sessuale o a difficoltà relazionali o semplicemente ad uno dei tanti scherzi dell'età. Pertanto, “il via” a discutere il tema della salute vaginale dipende dal medico. Molte donne sono sollevate e rispondono positivamente se è il medico ad iniziare la conversazione.

Un approccio può essere rappresentato da un commento come “Alcune donne notano la comparsa di secchezza vaginale in questo periodo della vita. Mi domando se le è mai capitato di provare qualche fastidio durante il rapporto sessuale?”. E' bene essere attenti alla presenza (o assenza) di un partner sessualmente attivo e al livello di disagio della donna rispetto al fastidio stesso. E' disturbata dal prurito, dal bruciore o dalle perdite vaginali? E' opportuno includere domande sulle infezioni vaginali, i traumi, le infezioni urinarie ricorrenti e i tentativi effettuati per ottenere sollievo al sintomo. Sulla base delle caratteristiche della popolazione di donne con cui si trova a lavorare, il medico deve modificare il suo approccio tenendo conto del livello culturale, delle norme sociali e del grado di pudore della donna. Se la paziente è esitante nel corso della storia clinica, è opportuno ridomandare ancora dopo l'esame obiettivo, soprattutto se sono visibili segni di atrofia vaginale.

E' buona cosa rassicurare la propria paziente che l'atrofia vaginale è reversibile. Il vecchio adagio che è normale diventare “tutta secca” dopo la menopausa è ancora molto presente nella testa delle donne. E' importante spiegare alla donna che la secchezza/atrofia vaginale non è un fastidio temporaneo, come potrebbero essere le vampate di calore che tendono a risolversi nel tempo, ma è un disturbo che richiede un trattamento specifico.

Nonostante le recenti rassicurazioni, molte donne hanno ancora timore nell'utilizzare la terapia ormonale sostitutiva (TOS) per via sistemica. E' opportuno enfatizzare che esistono opzioni di terapia per tali sintomi direttamente per via vaginale³³. Inoltre, si deve rassicurare la donna sul profilo di sicurezza delle preparazioni vaginali nell'eventualità che gli estrogeni sistemici siano proibiti/controindicati per una storia di patologie cardiovascolari (infarto miocardico, ictus, tromboembolismo venoso). Per le donne con tumore della mammella, è opportuno confermare con l'oncologo di riferimento che le raccomandazioni in tema di salute vaginale sono in linea con la strategia di trattamento del tumore.

E' bene esplorare se la propria paziente è a proprio agio o meno nell'utilizzare le opzioni disponibili di terapia estrogenica vaginale. Inoltre, è opportuno anticipare quando lei potrà cominciare ad

avvertire benefici sui sintomi, informandola che è molto probabile che sia necessario proseguire la terapia a lungo termine. Un altro aspetto da discutere è l'adeguamento del dosaggio estrogenico e/la frequenza di somministrazione dopo le prime settimane di terapia, informando di riportare eventuali sanguinamenti vaginali e tensione mammaria, dal momento che questi effetti collaterali che possono verificarsi con la TOS sistemica non dovrebbero verificarsi con i bassi dosaggi di estrogeni vaginali attualmente raccomandati. Infine, è opportuno dire alla propria paziente di tenere una igiene accurata quando maneggia prodotti contenenti estrogeni (lavare le mani dopo l'applicazione, richiudere e stoccare la confezione in modo sicuro) e informarla sulla rara possibilità di una esposizione estrogenica secondaria del partner attraverso l'assorbimento orale o genitale. E' bene consigliarle di non usare gli estrogeni vaginali come lubrificanti supplementari durante il rapporto sessuale e suggerirle altre alternative.

La tua conversazione sulla salute vaginale può essere di grande aiuto, più di quanto tu possa immaginare, nel migliorare la qualità di vita della tua paziente. Pertanto, ricordati che basta chiedere!

- Intavola un dialogo sulla secchezza vaginale; in fase iniziale la tua paziente può essere riluttante.
- Tieni a mente che fattori relazionali/sessuali possono manifestarsi con una sintomatologia vaginale fastidiosa.
- Ricorda che anche le donne che usano la terapia estrogenica sistemica possono sviluppare sintomi vaginali.
- Sii consapevole del fatto che alcuni sintomi urinari si verificano in concomitanza dell'atrofia vaginale e sono positivamente responsivi alla terapia estrogenica vaginale.
- Incoraggia le donne a scegliere la terapia vaginale che sia più adatta a loro.

TERAPIA DELL'ATROFIA VAGINALE

Razionale per il trattamento

L'impatto positivo della terapia dell'atrofia vaginale sulla qualità di vita generale e sessuale della donna non può essere sottostimato³⁴. Fino al 50% delle donne può sviluppare segni e sintomi urogenitali in un certo periodo della loro vita postmenopausale; tale incidenza è probabilmente sottoriportata e pertanto sottostimata^{35,36}.

Alla luce dell'apparente assenza di rischi ed effetti collaterali delle più comuni preparazioni vaginali a basso dosaggio (sebbene dati a lungo termine non siano disponibili), si può considerare non soltanto la terapia quando i sintomi sono già presenti, ma anche la prevenzione dell'atrofia, prima che i sintomi diventino fastidiosi. Stabilire questo principio di prevenzione a livello globale dovrebbe richiedere una analisi formale del rapporto costo-beneficio e ricerche ulteriori.

I principi della terapia nelle donne con atrofia vaginale conclamata sono: (1) il recupero della fisiologia urogenitale e (2) e il sollievo dai sintomi. Questi due aspetti sono riassunti di seguito.

Recupero della fisiologia urogenitale

La carenza estrogenica postmenopausale comporta un progressivo declino della salute dell'epitelio vaginale e del basso tratto urinario. Il razionale per la terapia dell'atrofia urogenitale si basa sul fatto che lo stato fisiologico di questi tessuti venga riportato alla normalità. La terapia estrogenica abbassa il pH vaginale, comporta una proliferazione dell'epitelio, aumenta il flusso sanguigno e migliora la lubrificazione.

Sollievo dai sintomi

Il ripristino della fisiologia urogenitale comporta il sollievo di molti sintomi vaginali fastidiosi come la secchezza vaginale, la dispareunia superficiale e profonda, la vulvodinia, il sanguinamento vulvovaginale, l'infiammazione e le perdite. Possono essere anche migliorati problemi urinari come la sensazione di urgenza e le infezioni del tratto urinario.

La terapia basata sull'evidenza per scelte di tipo complementare, farmaceutico e ormonale verrà ora discussa allo scopo di descrivere come questi principi possono essere inseriti nella pratica di tutti i giorni.

Opzioni terapeutiche

Trattamenti non-ormonali/lubrificanti

I lubrificanti e i trattamenti non-ormonali per l'atrofia vaginale consistono soprattutto di una combinazione di agenti protettivi e restitutivi solubili in una base acquosa e di sostanze non ormonali che hanno un'azione di maturazione sull'epitelio urogenitale. I lubrificanti sono utilizzati soprattutto per dare sollievo alla secchezza vaginale durante il rapporto sessuale e dunque non rappresentano una soluzione a lungo termine. Alcuni dati suggeriscono che gli agenti idratanti ed alcune altre sostanze possono avere un effetto duraturo se il loro utilizzo è costante. Le opzioni terapeutiche non ormonali sono indicate soprattutto nelle donne che desiderano evitare l'assunzione di terapia ormonale o in donne ad alto rischio con una storia di patologie maligne sensibili agli ormoni come il tumore della mammella o il tumore dell'endometrio. La maggior parte di questi prodotti sono disponibili senza una prescrizione e si acquistano direttamente, ma possono essere piuttosto costosi.

Lubrificanti I lubrificanti sono un presidio non fisiologico che fornisce soltanto un sollievo molto temporaneo dai sintomi, cui spesso segue uno stato di irritazione vaginale. La vaselina può provocare la rottura del lattice dei preservativi.

Sostanze idratanti Le sostanze idratanti sono polimeri complessi idrofilici e insolubili. Essi sono bioadesivi dal momento che aderiscono alla mucina e alle cellule epiteliali della parete vaginale, trattando acqua. Vengono eliminati dal *turnover* cellulare dell'epitelio. Gli effetti benefici sui

sintomi dell'atrofia vaginale sono soprattutto legati alle proprietà tampone che comportano una riduzione del pH vaginale. Analisi citomorfometriche degli spatolati vaginali di 38 donne in postmenopausa hanno mostrato un aumento dell'area media cellulare indicando un effetto positivo sulla maturazione dell'epitelio vaginale, pur in assenza di un effetto sul valore/indice di maturazione globale³⁷.

L'efficacia sui sintomi vaginali è più bassa rispetto a quella della terapia topica estrogenica negli studi controllati pubblicati fino ad ora. Uno dei pochi studi randomizzati e controllati ha comparato l'efficacia di un idratante vaginale rispetto all'estrogeno vaginale (crema al dienestrol) nel trattamento sintomatico dell'atrofia vaginale in donne in postmenopausa trattate per 12 settimane. Entrambi i trattamenti hanno portato ad un significativo miglioramento dell'indice di secchezza vaginale nella prima settimana di trattamento, ma il dienestrol è stato più efficace rispetto alle preparazioni non-ormonali³⁸.

In uno studio recente che ha comparato un idratante vaginale con una terapia estrogenica vaginale a basso dosaggio, 18 donne sono state trattate con crema all'estriolo ($n = 10$) o compresse di estradiolo ($n = 8$) e 8 sono state trattate con un nutriente policarbofilico. Entrambi i preparati ormonali vaginali a basso dosaggio si sono dimostrati efficaci nel migliorare la salute e i sintomi vaginali, mentre il composto idratante non ormonale ha esercitato soltanto un effetto transitorio³⁹.

Preparazioni fitoestrogeniche Alcuni dati della letteratura hanno dimostrato un effetto benefico urogenitale delle preparazioni fitoestrogeniche, come gli isoflavoni della soia e del trifoglio rosso⁴⁰, ma queste preparazioni non sono realmente "non ormonali" ed esercitano effetti di tipo estrogenico. Otto settimane di terapia orale con 40 mg di isoflavoni del trifoglio rosso riducono le cellule parabasali ed aumentano le cellule superficiali, aumentando pertanto l'indice di maturazione vaginale, senza esercitare un effetto significativo sullo spessore endometriale⁴⁰. Dal momento che non sono disponibili dati di sicurezza di questi preparati nelle donne con tumori ormono-sensibili, bisogna essere cauti nel raccomandarli in queste condizioni cliniche.

Vitamine La vitamina E si è dimostrata utile nell'aumentare la lubrificazione vaginale soltanto in uno studio⁴¹. Anche la vitamina D è sembrata coinvolta nella regolazione dell'epitelio squamoso stratificato vaginale⁴², ma non ci sono dati clinici relativi all'atrofia vaginale.

Pilocarpina orale Tale composto è stato dimostrato stimolare la lubrificazione vaginale. Si è notato un significativo miglioramento della secchezza vaginale in donne con sintomi atrofici conseguenti alla chemioterapia⁴³.

Anestetici topici Gli anestetici topici sono stati studiati in donne con la vestibolite vulvare (unguento al 5% di lidocaina nel corso della notte) e in donne con vulvodinia (gabapentin al 6% per uso topico).

Questi prodotti potrebbero in teoria essere utili in donne con sintomi dolorosi su base atrofica, ma non ci sono studi al riguardo.

Altri prodotti Terapie complementari come l'ortica, la radice della consolida, l'estratto dell'Angelica Sinensis, di Cardiacca, di Dioscorea Villosa e di Vite Bianca e le capsule di acido lattico non sono state dimostrate efficaci o sicure in studi randomizzati controllati⁴⁴. Dati ulteriori sono necessari prima di poter fare qualsiasi raccomandazione relativa all'uso di tali prodotti erboristici per l'atrofia vaginale⁴⁵.

- La terapia estrogenica per via sistemica e topica rappresenta il trattamento più efficace per l'atrofia vaginale postmenopausale.
- Per le donne in cui le terapie ormonali sono sconsigliate, l'uso di idratanti vaginali migliora la lubrificazione.
- I fitoestrogeni possono esercitare dei benefici urogenitali, ma la sicurezza non è stata dimostrata in donne con tumori estrogeno-sensibili.

La terapia ormonale sistemica

Dal momento che le indicazioni alla TOS per via sistemica comprendono i sintomi urogenitali, è evidente che tutti questi prodotti sono stati studiati accuratamente ed hanno dimostrato una chiara e soddisfacente efficacia su questo versante. La somministrazione di estrogeni esogeni ripristina il normale pH vaginale, ispessisce e rivascolarizza l'epitelio e aumenta la lubrificazione vaginale. Pertanto, la TOS allevia i sintomi correlati all'atrofia vaginale, che comprendono la secchezza, l'irritazione, il prurito, la dispareunia e l'urgenza urinaria, e può anche ridurre l'incidenza delle infezioni del basso tratto urinario. La maggior parte degli studi sono datati, in accordo ad una revisione della letteratura che pubblicava nel 1998 una meta analisi di 58 studi (sia con la somministrazione sistemica che con quella locale), di cui dieci controllati verso placebo³⁵. Delle varie preparazioni sostitutive ormonali, soltanto quelle contenenti estriolo sembrano essere meno efficaci. E' di rilievo osservare che un numero ridotto di studi verifica l'efficacia per più di 6 mesi di trattamento, e il Women's Health Initiative è uno di questi studi: circa il 10% delle donne che hanno partecipato nel braccio di terapia estrogeno + progestinico (età media 63 anni) lamentavano secchezza vaginale ed hanno riportato dopo un anno sollievo dalla sintomatologia nel 74% dei casi rispetto al 54% del braccio placebo⁴⁶. Pertanto, il 10-25% delle donne che utilizzano la terapia ormonale sistemica soffrono comunque di sintomi di atrofia urogenitale. Questi dati, unitamente ai timori sulla sicurezza della TOS orale/transdermica giustificano il fatto che la terapia sistemica non è di solito raccomandata nelle donne che soffrono soltanto di sintomi vaginali⁴⁷, e in molte donne una combinazione tra estrogeni sistemici e vaginali può essere necessaria in fase iniziale.

- La TOS sistemica cura l'atrofia vaginale in circa il 75% delle donne.
- Una combinazione di terapia sistemica e locale può essere necessaria in fase iniziale per alcune donne.

Terapia estrogenica locale

Anche se la terapia con estrogeni per via sistemica cura l'atrofia vaginale, la terapia estrogenica vaginale locale è da preferire quando la terapia sistemica non è necessaria per altre ragioni, perchè la terapia locale evita la maggior parte degli eventi avversi sistemici ed è probabilmente anche più efficace per i problemi vaginali.

La terapia estrogenica locale può essere somministrata sotto forma di compresse, pessari/ovuli, creme o di anello vaginale. [I termini 'pessari' and 'ovuli' sono sinonimi.] La terapia è disponibile sotto forma di estrogeni coniugati equini, estradiolo, estriolo o estrone.

Gli estrogeni sono rapidamente assorbiti attraverso la parete vaginale e gli effetti non sono soltanto locali a meno che le formulazioni farmaceutiche non siano concepite per prevenire l'assorbimento. Comunque, soprattutto durante la fase iniziale del trattamento, quando l'epitelio vaginale è ancora trofico, si assiste ad un certo grado di assorbimento sistemico. Nel momento in cui l'epitelio matura in risposta alla terapia, l'assorbimento diminuisce e, inoltre, dosi più basse di estrogeni sono necessarie per prevenire la ricorrenza dell'atrofia. Soltanto bassi dosaggi sono normalmente necessari per trattare i sintomi vaginali rispetto ai sintomi sistemici e possono essere utilizzati anche estrogeni a bassa potenza di azione, come l'estriolo, che forniscono un effetto sufficiente a livello vaginale con effetti sistemici limitati, nonostante l'assorbimento.

Secondo il manuale della farmacopea statunitense e le schede riassuntive delle caratteristiche di prodotto, i livelli plasmatici stabili di estrogeni sono compresi tra i 7–8 pg/ml per l'anello vaginale che rilascia 7.5 µg/24 ore, con un picco di assorbimento fino a 63 pg/ml durante l'inserzione del primo anello e con un picco di assorbimento più basso con la successiva sostituzione dell'anello. Le compresse di estradiolo alla dose di 25 µg inducono valori stabili di estradiolo pari a 5–10 pg/ml, mentre con le compresse alla dose di 10 µg, i livelli stabili di estradiolo plasmatico non superano i 5 pg/ml, ma sono comunque più efficaci rispetto al placebo⁴⁸. Un assorbimento considerevole di estriolo è stato osservato sia con la preparazione in crema che con la preparazione in ovuli, ma, dal momento che l'estriolo è un estrogeno debole che non viene convertito nè in estradiolo nè in estrone, gli effetti sistemici sono limitati⁴⁹. Una revisione della letteratura Cochrane del 2009 ha identificato 37 studi clinici, inclusi 19 randomizzati verso altre preparazioni estrogeniche somministrate per via vaginale a 4162 donne in postmenopausa per almeno 3 mesi⁵⁰. Creme, ovuli, compresse e anello vaginale a base di estradiolo sono tutti presidi, egualmente efficaci nel risolvere i sintomi dell'atrofia vaginale e significativamente superiori al placebo e ai gels non ormonali. Uno studio ha riscontrato significativi eventi avversi della crema a base di estrogeni coniugati equini (CEE) rispetto alle compresse vaginali a base di estradiolo in termini di sanguinamento uterino dolore mammario e perineale.

Nonostante siano ben noti gli effetti benefici della terapia estrogenica locale nel prevenire l'atrofia vaginale e nel ridurre l'incidenza dei sintomi correlati, tale trattamento è controindicato in alcune donne, come quelle con sanguinamenti vaginali/uterini di natura sconosciuta o in quelle con un noto/sospetto tumore dell'endometrio, e non è un'opzione accettabile per altre. Inoltre, più o meno tutte le preparazioni sono efficaci nel diminuire i segni e i sintomi dell'atrofia vaginale, ma alcune differiscono lievemente nel loro profilo degli eventi avversi.

L'anello vaginale e le compresse causano meno perdite rispetto agli ovuli e alle creme che possono essere preferibili in alcune donne; comunque, quando la terapia è necessaria per le disfunzioni sessuali, l'effetto lubrificante additivo che deriva dall'uso di ovuli e creme può essere vantaggioso.

- Tutti gli estrogeni per uso topico attualmente disponibili sono assorbiti e la quota di assorbimento dipende dalla dose e dal tipo di formulazione.
- Tutti sono efficaci; la preferenza individuale della paziente dovrebbe essere rispettata e determina il tipo di terapia.

I progestinici sono necessari quando le donne usano gli estrogeni per via topica?

La necessità di associare un progestinico quando le donne utilizzano preparazioni estrogeniche per via vaginale è stata valutata in numerosi studi clinici e in una revisione della letteratura della Cochrane. Le preparazioni studiate comprendono la crema e gli ovuli a base di estriolo, le compresse vaginali di estradiolo alle dosi di 25 µg e 10 µg, la crema agli CEE in due dosi e gli anelli vaginali che rilasciano estradiolo. Mentre le preparazioni di estriolo per via topica non sembrano stimolare l'endometrio, sia le preparazioni a base di CEE che quelle a base di estradiolo possono esercitare un effetto di simulazione in modo dose dipendente.

In una revisione della letteratura Cochrane del 2006⁵⁰, l'iperplasia dell'endometrio è stata riportata in due studi in cui venivano utilizzate creme a base di CEE e in nessun caso in un altro studio che utilizzava ovuli all'estriolo.

Due studi recenti condotti con le compresse vaginali di estradiolo alla dose di 25 µg e con la crema a base di CEE a basso dosaggio per 1–2 anni non hanno riscontrato una incidenza di iperplasia, così come uno studio con le compresse vaginali di estradiolo a basso dosaggio (10 µg) condotto per 1 anno su 284 biopsie che ha anche documentato un'assenza di modificazioni dello spessore endometriale nel corso dello studio⁵¹.

Uno studio della durata di 48 settimane che ha comparato l'anello vaginale a rilascio di estradiolo e le compresse vaginali di estradiolo alla dose di 25 µg non ha riscontrato alcuna modificazione dello spessore endometriale nei due gruppi, ma un sanguinamento più basso nelle utilizzatrici dell'anello rispetto alle utilizzatrici di compresse vaginali⁵².

In uno studio recente con la crema a basso dosaggio di CEE (0.3 mg), un endometrio proliferativo è stato riportato in 6 delle 423 donne osservate nell'arco delle 52 settimane, senza documentare casi di iperplasia endometriale o carcinoma⁵³.

L'incidenza di iperplasia osservata in questi studi è davvero bassa e simile a quella osservata in una popolazione di donne in postmenopausa non trattate. Una revisione della letteratura del 2009 sugli estrogeni per uso locale ha concluso che in nessuno studio è stata documentata proliferazione endometriale dopo 6–24 mesi di utilizzo⁵⁴, cosicché la letteratura è rassicurante sul fatto che le preparazioni vaginali a base di estrogeni a basso dosaggio siano sicure e non supporta l'uso concomitante di progestinici sistemici per la protezione endometriale.

Questa evidenza è stata ulteriormente rafforzata nelle recenti linee guida di pratica clinica della Società Internazionale della Menopausa⁵⁵ e della Società Nordamericana della Menopausa³³, che in nessun caso hanno sottolineato la necessità di utilizzare i progestinici nelle donne che utilizzano preparazioni estrogeniche per uso topico in modo appropriato.

Una importante informazione clinica da sottolineare è che, innanzitutto, sembrano esistere delle differenze tra la dose e il tipo di estrogeno e la risposta endometriale. Nella pratica clinica si dovrebbe prescrivere la dose efficace più bassa facendo attenzione al fatto che le pazienti non eccedano nell'uso del prodotto scelto rispetto alla frequenza raccomandata di utilizzo, anche se può accadere che una paziente possa aver bisogno di un dosaggio più frequente per ottenere una risposta soddisfacente.

In secondo luogo, esistono poche evidenze sul fatto che qualunque prodotto per via vaginale sia sicuro dopo 1 anno di utilizzo. I clinici devono essere consapevoli di questa mancanza di informazioni e le pazienti dovrebbero essere informate che in presenza di un sanguinamento vaginale inaspettato è necessario eseguire accertamenti appropriati.

- Gli estrogeni coniugati e le preparazioni vaginali a base di estradiolo possono stimolare l'endometrio in modo dose-dipendente.
- L'uso appropriato degli estrogeni per via topica non richiede l'aggiunta del progestinico per la protezione endometriale, ma non sono disponibili dati sui trattamenti prolungati per oltre 1 anno.

Ruolo degli androgeni e del DHEA

La vulva e la vagina sono ricche sia di recettori estrogenici che di recettori androgenici. Ricerche del passato hanno suggerito l'importanza della deficienza dei recettori e/dell'azione degli androgeni in stati patologici come il lichen scleroso. Dati più recenti hanno inoltre suggerito che, a livello vaginale, i recettori estrogenici di tipo α sono importanti per regolare i livelli del recettore androgenico nello strato fibrovascolare e che questi livelli correlano strettamente con l'indice di proliferazione cellulare a livello vaginale, dal momento che sono diminuiti nella vaginite atrofica⁵⁶.

Sarebbe dunque logico supporre che la terapia androgenica possa svolgere un ruolo importante nelle donne con sintomatologia vaginale su base atrofica. Ci sono, però, pochissimi dati disponibili sulla

terapia con testosterone per via vaginale. La maggior parte dei dati sul testosterone in donne in postmenopausa derivano da studi condotti con il testosterone per via transdermica in donne con disturbo del desiderio sessuale ipoattivo; inoltre, la maggior parte degli studi include anche l'uso della terapia estrogenica. Mentre la maggior parte di questi studi ha mostrato un beneficio della terapia rispetto al placebo su numerosi parametri della funzione sessuale, nel contempo non ci consente di valutare gli effetti del testosterone sulla vagina. Uno studio recente ha, però, comparato gli effetti di una crema estrogenica a base di 1 g di CEE (0.625 mg) con la medesima crema addizionata di una dose di 0.5 g di testosterone al 2%) e con il placebo. Nel corso di 12 settimane di terapia entrambi i trattamenti ormonali hanno mostrato risultati simili e significativi miglioramenti dei parametri della salute vaginale rispetto al placebo. E' inoltre emerso che il gruppo che riceveva anche il testosterone aveva un miglioramento della funzione sessuale di maggiore entità. E' stato però evidente che il gruppo che assumeva terapia con testosterone mostrava livelli plasmatici significativamente più elevati di testosterone libero con un incremento del 154%, a conferma che l'uso topico di testosterone può essere considerato una forma di terapia sistemica⁵⁷. E' attualmente in corso uno studio che ha lo scopo di valutare gli effetti di un anello vaginale a rilascio di estradiolo o di una crema vaginale a base di testosterone (1%) in donne affette da tumore della mammella, ma i risultati non sono ancora disponibili⁵⁸.

Un certo numero di dati sono, però, stati pubblicati sull'uso del deidroepiandrosterone (DHEA). Sulla base del concetto che gli ormoni steroidei possano avere un'azione locale tissutale indipendentemente dai livelli circolanti (intracrinologia), il DHEA è stato somministrato per via vaginale in ovuli con una base lipofilica alla dose di 0.25% (3.25 mg) fino a quella dell'1% (13 mg DHEA). Studi randomizzati di Fase 3 condotti in donne in postmenopausa hanno dimostrato che il DHEA, gli estrogeni e numerosi metaboliti non aumentano in circolo oltre il *range* di normalità per la postmenopausa dopo 12 settimane di trattamento con DHEA per via vaginale. I dati relativi all'efficacia hanno documentato miglioramenti significativi a tutte le dosi rispetto al placebo su tutti i parametri di maturazione vaginale, con una riduzione del pH, un miglioramento dei sintomi clinici di atrofia, così come con una riduzione del dolore durante l'attività sessuale⁵⁹. E' stato interessante osservare, che nonostante l'assenza di un effetto steroideo sistemico, il DHEA per via vaginale ha migliorato numerosi parametri della funzione sessuale, incluso il dominio del desiderio sessuale⁶⁰. Studi a lungo termine sono attesi per confermare questi risultati di estremo interesse.

- Il DHEA per uso topico può rappresentare un trattamento aggiuntivo utile per l'atrofia urogenitale.

Durata della terapia e monitoraggio degli eventi avversi

Allo stato attuale, non ci sono linee guida relative alla durata della terapia. L'unica raccomandazione riguarda il fatto che se la terapia viene utilizzata a lungo termine è bene usare la terapia a basso

dosaggio. Le donne ottengono quasi sempre un sollievo sostanziale dai loro sintomi dopo circa 3 settimane di trattamento, anche se alcune donne hanno bisogno di 4–6 settimane prima che un miglioramento adeguato possa essere documentato. Circa l'80–90% delle donne ottiene un miglioramento soggettivo e l'assenza di efficacia della terapia deve orientare verso ulteriori valutazioni dal momento che non si possono escludere altre condizioni concomitanti quali le dermatiti/dermatosi e la vulvodinia. Sorprendentemente, c'è un numero molto basso di dati sull'uso delle preparazioni estrogeniche locali oltre i 6 mesi, anche se è ben noto che i sintomi ricompaiono generalmente quando la terapia viene interrotta. Questo è legato al fatto che la maggior parte delle preparazioni impiegate in terapia sono commercializzate con una licenza di 3–6 mesi di uso continuativo. Inoltre, esistono delle preoccupazioni non comprovate che un uso ulteriore possa condurre ad una patologia endometriale.

Effetti avversi della terapia estrogenica locale

Seri eventi avversi sono assolutamente non comuni. Tutte le preparazioni possono, comunque, associarsi ad eventi avversi meno severi e possono causare irritazioni vaginali o prurito, perdite vaginali, sanguinamenti vaginali, dolore pelvico, tensione mammaria e parestesie. Questi eventi si verificano in modo variabile a seconda delle preparazioni utilizzate e in generale sembra che le creme possano associarsi di più con questi eventi rispetto alle compresse e all'anello. Questo può essere legato alla preparazione stessa, ad un maggior assorbimento o a dosaggi più elevati di quelli raccomandati che possono essere inseriti inavvertitamente in vagina⁶¹.

Gli effetti potenziali della terapia estrogenica locale come causa di iperplasia endometriale sono già stati discussi. Sulla base di tutti gli studi, non ci sono evidenze di un aumento del rischio di eventi tromboembolici o di aumento della patologia metastatica in donne con tumore al seno che utilizzano le compresse vaginali per il miglioramento della sintomatologia.

Allo stato attuale, non ci sono motivi per cui le donne con atrofia vaginale sintomatica non possano utilizzare terapie estrogeniche vaginali locali a basso dosaggio per tutto il tempo che è necessario per risolvere i sintomi. E' comunque, prudente approfondire la situazione in tutte le pazienti che presentano un sanguinamento vaginale per escludere una patologia endometriale⁶².

- L'uso a lungo termine delle preparazioni estrogeniche vaginali a basso dosaggio non è controindicato.

Utilizzo della terapia estrogenica locale dopo tumori della mammella e tumori ginecologici

Le terapie delle patologie maligne, oltre che la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia e/o le manipolazioni ormonali (soprattutto con gli inibitori delle aromatasi) possono avere un impatto negativo sulla funzione sessuale. I medici che ci prendono cura di queste donne dovrebbero manifestare una sensibilità per i possibili effetti di queste terapie sulla vita sessuale e l'attività

sessuale delle loro pazienti, soprattutto in coloro che devono essere trattate dopo il cancro. Nelle donne con tumore della mammella o malignità ginecologiche le disfunzioni sessuali possono essere presenti nel 30–100% dei casi⁶³. Anche se la terapia estrogenica sistemica è la più efficace, essa può essere controindicata, mentre le terapie vaginali non ormonali idratanti e lubrificanti durante il rapporto sessuale possono essere utilizzate senza limitazioni. Gli estrogeni somministrati per via topica vaginale sono generalmente più efficaci nel risolvere la secchezza vaginale.

La maggior parte dei tumori ginecologici e della mammella sono sensibili agli ormoni. I carcinomi cervicali a cellule squamose non sono responsivi agli ormoni, ma la radioterapia locale può ridurre il numero dei recettori estrogenici e la conseguente risposta alla terapia estrogenica topica.

Un aspetto rilevante è la possibilità di utilizzare gli estrogeni vaginali in modo sicuro nelle donne con tumori ormono-sensibili, soprattutto il tumore della mammella, i tumori ovarici ed endometriali e l'adenocarcinoma cervicale. E' possibile che l'assorbimento vaginale possa variare da donna a donna e aumentare la somministrazione ad una volta al giorno (invece della somministrazione bisettimanale, che è lo schema generalmente raccomandato) può associarsi a tensione mammaria. Non c'è nessuno studio riconosciuto valido nel guidare la pratica clinica. Comunque, nelle donne che assumono tamoxifene dopo il tumore al seno, è assai improbabile che l'uso locale di estrogeni possa compromettere l'effetto del tamoxifene, mentre è più probabile che l'uso del tamoxifene possa compromettere l'efficacia degli estrogeni vaginali. La situazione è completamente differente nelle donne trattate con gli inibitori delle aromatasi nelle quali la produzione di estradiolo è antagonizzata senza interferenze con il legame per il recettore degli estrogeni. Soltanto uno studio ha riportato dati sull'uso di estrogeni vaginali in 1472 donne con tumore della mammella; il 23.2% delle donne ha utilizzato un estrogeno vaginale, ma soltanto il 4.7% per trattare i sintomi vaginali. Circa la metà (47%) del campione stava utilizzando tamoxifene⁶⁴. Nessun aumento delle ricorrenze è stato osservato dopo 5.5 anni e mezzo di follow-up, ma il disegno di questo studio non conferma una assenza del rischio. Gli inibitori delle aromatasi tendono a causare sintomi di deficienza estrogenica più severi rispetto al tamoxifene e dunque con un impatto maggiore sulla funzione sessuale.

Per le donne con il tumore al seno, le terapie non ormonali sono da preferire ma, se risultano inefficaci, gli estrogeni vaginali possono essere utilizzati alla dose più bassa efficace dopo una appropriata discussione con la paziente.

Dopo il tumore dell'endometrio, la ricorrenza più frequente si verifica nel fornice vaginale e questo deve far riflettere sul possibile aumento del rischio con la terapia estrogenica vaginale. Non ci sono dati in questo ambito. Dopo il tumore dell'ovaio, anche se sono state sollevate alcune preoccupazioni sull'uso della terapia sistemica, non sono disponibili dati che suggeriscano un rischio aumentato di ricorrenza né con la terapia sistemica né con la terapia locale. Dopo qualunque forma di tumore ginecologico, può essere appropriato discutere il rischio relativo di utilizzare gli estrogeni sia con l'equipe oncologica che con la paziente stessa.

- L'atrofia vaginale è comunemente il risultato delle terapie di molti tumori ginecologici.
- I dati relativi all'uso degli estrogeni vaginali nelle donne con tumori ginecologici ormono-sensibili sono scarsi.
- Dopo un tumore ginecologico, l'uso degli estrogeni vaginali può non essere controindicato; queste donne però dovrebbero sempre discutere appropriatamente con il proprio medico il rapporto rischio/beneficio, prendendo in considerazione i fattori di rischio individuali.
- L'utilizzo della terapia estrogenica locale in donne in terapia con tamoxifene o inibitori delle aromatasi richiede una accurata discussione con l'equipe oncologica.

CONCLUSIONI E RACCOMANDAZIONI

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. La terapia con estrogeni vaginali è semplice, sicura e può trasformare la qualità di vita della donna.

Le raccomandazioni chiave del gruppo di autori della Società Internazionale della Menopausa (IMS) sono le seguenti:

- La terapia dovrebbe essere iniziata tempestivamente e prima che si verifichino irrevocabilmente le modificazioni della vagina in senso atrofico.
- La terapia deve essere continuata nel tempo per mantenere i benefici.
- Tutte le preparazioni estrogeniche locali sono efficaci ed è la preferenza della paziente che in genere determina il tipo di trattamento utilizzato.
- L'aggiunta di una terapia progestinica non è indicata, quando viene utilizzato un basso dosaggio appropriato di estrogeni locali, anche se non sono disponibili dati a lungo termine (più di 1 anno).
- Se gli estrogeni sono inefficaci o indesiderati, lubrificanti vaginali e preparazioni idratanti possono migliorare i sintomi correlati alla secchezza.
- E' essenziale che gli operatori sanitari intraprendano in modo routinario una discussione aperta e sensibile sul tema della salute urogenitale con le donne in postmenopausa, al fine di riconoscere prontamente l'atrofia sintomatica e di curarla in modo appropriato.

Conflitto di interessi Il gruppo di autori non riferisce associazioni o relazioni finanziarie con alcuna casa farmaceutica, ove si eccettuino contratti di consulenza, onorari per interventi in manifestazioni

scientifiche e supporto a fine di ricerca. Dettagli in relazione a questi aspetti sono aggiornati e disponibili presso la segreteria della Società Internazionale della Menopausa.

Risorse economiche Oltre ai fondi della Società Internazionale della Menopausa (IMS), sono stati utilizzati contributi educazionali liberali ricevuti da Bayer Schering Pharma AG, EndoCeutics, Inc, Lil Drug Store Products, MSD Israel, e Novo Nordisk FemCare AG. Le aziende farmaceutiche non hanno avuto influenza nella scelta degli autori, nel contenuto e nella stesura delle Raccomandazioni, nè sulla versione finale del manoscritto.

*La versione italiana è stata tradotta da: Prof.ssa Rossella E. Nappi
Endocrinologia Ginecologica e della Menopausa, IRCCS Fondazione S. Maugeri,
Università degli Studi di Pavia*

Bibliografia

1. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194–203
2. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E, Colburn D, Swartzman L. Vaginal atrophy in the postmenopausal woman. The importance of sexual activity and hormones. *JAMA* 1983;249:2195–8
3. Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, *et al.* Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:620–7
4. Phillips CH, Anthony F, Benyon C, Monga AK. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse. *BJOG* 2006;113:39–46
5. Tinelli A, Malvasi A, Rahimi S, *et al.* Age-related pelvic floor modifications and prolapse risk factors in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:204–12
6. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Phys* 2000;61:3090–6
7. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982;248:445–8
8. Heinemann C, Reid G. Vaginal microbial diversity among postmenopausal women with and without hormone replacement therapy. *Can J Microbiol* 2005;51:777–81
9. Pabich WL, Fihn SD, Stamm WE, *et al.* Prevalence and determinants of vaginal flora alterations in postmenopausal women. *J Infect Dis* 2003;188:1054–8
10. Smith EM, Ritchie JM, Levy BT, *et al.* Prevalence and persistence of human papillomavirus in postmenopausal age women. *Cancer Detect Prevent* 2003;27:472–80
11. Bergman A, Karram MM, Bhatia NN. Changes in urethral cytology following estrogen administration. *Gynecol Obstet Invest* 1990;29:211–13
12. Semmelink HJ, de Wilde PC, van Houwelingen JC, Vooijs GP. Histomorphometric study of the lower urogenital tract in pre- and post-menopausal women. *Cytometry* 1990;11:700–7
13. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292–303
14. Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. *Maturitas* 2009;63:138–41
15. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456–60
16. Genazzani AR, Schneider HPG, Panay N, Nijland EA. The European Menopause Survey 2005: Women's perceptions on the menopause and postmenopause hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:369–75
17. Barlow DH, Cardozo LD, Francis RM, *et al.* Urogenital ageing and its effect on sexual health in older British women. *BJOG* 1997;104:87–91
18. Nappi RE, Nijland NA. Women's perception of sexuality around the menopause: outcomes of a European telephone survey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:10–16
19. Huang KE, Xu L, INN, Jaisamrarn U. The Asian Menopause Survey: knowledge, perceptions, hormone

- treatment and sexual function. *Maturitas* 2010;65:276–83
20. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, *et al.* Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:1139–48
 21. Castelo-Branco C, Palacios S, Mostajo D, *et al.* Menopausal transition in Movima women, a Bolivian native-American. *Maturitas* 2005;51:380–5
 22. Statistics South Africa. www.statssa.gov.za
 23. Walker AR, Walker BF, Ncongwane J, *et al.* Age of menopause in black women in South Africa. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:797–801
 24. Sidibe EH. Menopause in Africa. *Ann Endocrinol(Paris)* 2005;66:105–7
 25. Bachmann GA, Leiblum SR, Kemmann E, *et al.* Sexual expression and its determinants in the postmenopausal woman. *Maturitas* 1984;6:19–29
 26. Simon JA, Komi J. Vulvovaginal atrophy negatively impacts sexual function, psychosocial well-being, and partner relationships. Poster presented at North American Menopause Association Annual Meeting; October 3–6, 2007, Dallas, Texas
 27. Caillouette JC, Sharp CF Jr, Zimmerman GJ, Roy S. Vaginal pH as a marker for bacterial pathogens and menopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1270–5
 28. Robinson D, Cardozo L. The menopause and HRT. Urogenital effects of hormone therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:91–104
 29. Jackson S, James M, Abrams P. The effect of oestradiol on vaginal collagen metabolism in postmenopausal women with genuine stress incontinence. *BJOG* 2002;109:339–44
 30. Greendale GA, Zibecchi L, Petersen L, *et al.* Development and validation of a physical examination scale to assess vaginal atrophy and inflammation. *Climacteric* 1999;2:197–204
 31. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms – recommendations for clinical evaluation (Draft Guidance). Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5412dft.pdf>
 32. North American Menopause Society. *Menopause Practice: A Clinician's Guide*, 3rd edn. The North American Menopause Society, 2007:55
 33. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women; 2010 statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242–55
 34. Graziottin A, Leiblum S. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopause transition. *J Sex Med* 2005;2:133–45
 35. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–7
 36. Calleja-Agius J, Brincat M. Urogenital atrophy. *Climacteric* 2009;12:279–85
 37. van der Laak J, de Bie L, de Leeuw H, de Wilde P, Hanselaar A. The effect of Replens on vaginal cytology in the treatment of postmenopausal atrophy: cytomorphology versus computerized cytometry. *J Clin Pathol* 2002;55:446–51
 38. Bygdeman M, Swahn M. Replens versus dienioestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 1996;23:259–63
 39. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, *et al.* Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:404–12
 40. Woods R, Colville N, Blazquez J, Cooper A, Whitehead M. Effects of red clover isoflavones (Promensil) versus placebo on uterine endometrium, vaginal maturation index and the uterine artery in healthy postmenopausal women. *Menopause Int* 2004;10:17
 41. Weed S. *Menopausal Years: The Wise Woman Way – Alternative Approaches for Women*. Woodstock, New York: Ash Tree, 1992
 42. Yildirim B, Kaleli B, Duzcan E, Topuz O. The effects of postmenopausal Vitamin D treatment on vaginal atrophy. *Maturitas* 2004;49:334–7
 43. Le Veque F, Hendrix S. Oral pilocarpine to treat vaginal xerosis associated with chemotherapy-induced amenorrhoea in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl):14S, Abst 8099
 44. Castelo-Branco C, Cancelo M, Villero J, Nohales F, Julia M. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005;52(Suppl 1):S46–52
 45. Panay N, Fenton A. Complementary therapies for managing the menopause: has there been any progress? *Climacteric* 2010;13:201–2
 46. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, *et al.* Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063–73

47. Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19:425–32
48. Eugster-Hausmann M, Waitzinger J, Lehnick D. Minimized estradiol absorption with ultra-low-dose 10 µg 17β-estradiol vaginal tablets. *Climacteric* 2010;13:219–27
49. Haspels AA, Luisi M, Kicovic PM. Endocrinological and clinical investigations in postmenopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas* 1981;3:321–7
50. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen therapy for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500
51. Ulrich L, Naessen T, Elia D, *et al.* Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:228–37
52. Weisberg E, Ayton R, Darling G, *et al.* Endometrial and vaginal effects of low-dose estradiol delivered by vaginal ring or vaginal tablet. *Climacteric* 2005;8:883–92
53. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, *et al.* Efficacy and safety of low dose regimens of conjugated estrogen cream administered vaginally. *Menopause* 2009;16:719–27
54. Al-Baghdadi O, Ewies AAA. Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2009;12:91–105
55. Pines A, Sturdee DW, Birkhauser MH, *et al.* IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181–94
56. Taylor AH, Guzail M, Al-Azzawi F. Differential expression of oestrogen receptor isoforms and androgen receptor in the normal vulva and vagina compared with vulval lichen sclerosus and chronic vaginitis. *Br J Dermatol* 2008;158:319–28
57. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284–90
58. Vaginal testosterone cream vs Estring for vaginal dryness or decreased libido in early stage breast cancer patients (E-String). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00698035?view=resulys>. Accessed 2009 Feb 23
59. Labrie F, Archer D, Bouchard C, *et al.* Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009;16:907–22
60. Labrie F, Archer D, Bouchard P, *et al.* Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923–31
61. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:357–69
62. Kalentzi T, Panay N. Safety of vaginal oestrogen in postmenopausal women. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2005;7:241–4
63. Krychman ML, Pereira L, Carter J, Amsterdam A. Sexual oncology: sexual health issues in women with cancer. *Oncology* 2006;71:18–25
64. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003;6:45–52
65. Ballagh SA. Vaginal hormone therapy for urogenital and menopausal symptoms. *Semin Reprod Med* 2005;223:126–40