

# VAGINITE ATROFICA POST-MENOPAUSALE E TERAPIA SOSTITUTIVA: VALIDITA' DEL 17β-ESTRADIOLO A BASSO DOSAGGIO PER VIA VAGINALE. DATI PRELIMINARI

Giampaolo Mainini, Cono Scaffa, Mario Rotondi, Enrico Michelino Messalli,  
Lorenzo Quirino, Angelo Ragucci

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e della Riproduzione  
Seconda Università degli Studi di Napoli

Indirizzo per corrispondenza: Dr. Mario Rotondi

Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e della Riproduzione Seconda Università degli Studi di Napoli  
Via G. Mazzini, 5 - 80059 Torre Del Greco (NA)

tel: +39 347 7633191; fax: +39 081 7771830; e-mail: mrotondi@aliceposta.it

## ABSTRACT

The aim of the study was to verify effectiveness of low-dose estradiol vaginal tablets in the treatment of the post-menopausal atrophic vaginitis in terms of efficacy (symptomatology improvement), tolerance (side effects) and safety (endometrial thickness, uterine bleeding, systemic absorption).

Thirty-hundred and twenty-five post-menopause women with atrophic vaginitis underwent to estrogenic replacement therapy with 0.025 mg of 17β-estradiol vaginal tablets, one application each day for 2 weeks, and a single application two times a week for the following 22 weeks (total treatment period: 24 weeks).

Most of the women (83.2%) referred an high improvement of symptoms just after 2 weeks and low incidence of adverse reactions (16.2%). We observed a minimal incidence (1.1%) of mild endometrial thickening and no patients had to interrupt the treatment for abnormal uterine bleeding. In our experience low-dose 17β-estradiol vaginal tablets in the treatment of the postmenopausal atrophic vaginitis represent a valid approach in terms of efficacy, tolerance and safety

**Key words:** *Atrophic vaginitis; estrogen replacement therapy; 17β-estradiol vaginal tablets*

## RIASSUNTO

Obiettivo dello studio è stato quello di verificare la validità dell'estradiolo a basso dosaggio in compresse vaginali nel trattamento delle vaginiti atrofe post-menopausali in termini di efficacia (miglioramento della sintomatologia), tollerabilità (incidenza di reazioni avverse) e sicurezza (incidenza di iperplasia endometriale, sanguinamento uterino, assorbimento sistemico).

Trecentoventicinque donne in post-menopausa con vaginite atrofica sono state sottoposte a terapia estrogenica sostitutiva per via locale con 0.025 mg di 17β-estradiolo in compresse vaginali con una applicazione al giorno per 2 settimane ed una applicazione due volte alla settimana per le successive 22 settimane (periodo totale di trattamento: 24 settimane).

Molto migliorata è risultata la sintomatologia (già dopo 2 settimane) nella maggioranza dei casi (83.2%), con bassa incidenza di reazioni avverse (16.2%). Un lieve ispessimento endometriale si è rilevato in percentuale minima (1.1%) e nessuna paziente ha dovuto interrompere il trattamento per sanguinamento uterino anomalo in virtù di un assorbimento sistemico trascurabile.

Nella nostra esperienza l'estradiolo a basso dosaggio in compresse vaginali nel trattamento delle vaginiti atrofe post-menopausali si è rivelato un approccio valido in termini di efficacia, tollerabilità e sicurezza.

**Parole chiave:** *Vaginite atrofica; terapia estrogenica sostitutiva; 17β-estradiolo compresse vaginali*

## INTRODUZIONE

Le donne in post-menopausa presentano sintomi di vaginite atrofica e, più genericamente, di atrofia del tratto urogenitale, con un'incidenza che va dal 10 al 40% (1). Tuttavia, la percentuale di soggetti sintomatici che giunge all'osservazione medica non va oltre il 20-25% (2), con una reale sottostima di una problematica che gioca, con tutta evidenza, un ruolo importante sulla qualità di vita della donna in climaterio (3). Il crollo dei livelli estrogenici che si verifica dopo la menopausa

(mediamente da oltre 120 pg/ml a circa 18 pg/ml) espone il tratto urogenitale ad infezioni ricorrenti ed insulti meccanici, in quanto viene meno lo stimolo ormonale alla proliferazione ed alla maturazione epiteliale. Il conseguente assottigliamento dell'epitelio vaginale a spese degli strati intermedio e superficiale (particolarmente ricchi di glicogeno) induce la riduzione del bacillo del Döderlein con innalzamento del pH vaginale (da 4 a 7) e compromissione del principale meccanismo di difesa contro le infezioni. D'altro canto, numerose trasformazioni citologiche conseguono alla carenza ormonale: prolifere-

razione del connettivo, frammentazione dell'elastina e ialinizzazione del collagene, a cui fanno seguito granulazioni, fissurazioni, ecchimosi, telangectasie ed ulcerazioni sia a carico del tratto genitale che di quello urinario condividendo, questi, una comune derivazione embriologica (4).

Il sintomo precoce e patognomonico della vaginite atrofica è sicuramente la secchezza, per decremento della lubrificazione vaginale; seguono bruciore, dispareunia, leucorrea, prurito vulvare, senso di peso (5). Questi sintomi possono essere esacerbati da sovrainfezioni batteriche (spesso di provenienza fecale), micotiche e protozoarie. I segni di una vaginite atrofica sono altresì molto caratteristici: pallore dei genitali esterni, lucentezza, appiattimento ed assottigliamento dell'epitelio vaginale, perdita dell'elasticità e del turgore dei tessuti, rarefazione della peluria, secchezza delle labbra, restringimento dell'introito vaginale, prolasso genitale, petecchie e dermatosi vulvari (6). A ciò si aggiunga il grosso disagio derivante dalle frequenti disfunzioni sessuali indotte dal corredo sintomatologico sopra citato (7).

Tra i sintomi urinari ricordiamo disuria, pollachiuria, ematuria, infezioni ricorrenti (frequenti le cistiti "post-coitali"), incontinenza. Segni a carico del tratto urinario possono essere la presenza di caruncola uretrale, l'eversione della mucosa uretrale, un cistourethrocele, una poliposi uretrale (8).

Essendo la carenza estrogenica alla base della vaginite atrofica, l'approccio più logico alla risoluzione della sintomatologia ed al ripristino funzionale è costituito, oltre che dal trattamento di eventuali cause, dalla terapia estrogenica sostitutiva (ERT), allorché non controindicata. La somministrazione di estrogeni, sistemica o locale, va individualizzata al fine di raggiungere la massima compliance (9) e, soprattutto, la massima sicurezza, in quanto è noto che la sola ERT non controbilanciata dal progestinico aumenta in modo dose e durata-dipendente l'incidenza di iperplasia endometriale (10).

Allorché il quadro sintomatologico sia limitato al tratto urogenitale e non ci si trovi in presenza di una paziente in conclamata sindrome climaterica con risvolto sistemico e polidistrettuale, condizione che richiede una terapia ormonale sostitutiva (HRT) sistemica classica, il trattamento con estradiolo ( $E_2$ ) a basse dosi per via vaginale si è rilevato efficace in termini di risoluzione clinica, abbassamento del pH, diminuzione delle ricorrenze urogenitali, a fronte di un basso assorbimento sistemico con scarsissimi effetti indesiderati e minima esposizione endometriale (11-14). Infatti, all'aumento progressivo dell'assorbimento sistemico nel corso del trattamento per ripristino della vascolarizzazione, si contrappone il vantaggio dell'approccio vaginale che permette un basso dosaggio utile (15) con indiscutibili vantaggi in termini di tollerabilità (16) e sicurezza (17).

Scopo del nostro studio è stato quello di verificare, nell'ambito della terapia estrogenica sostitutiva per via locale, la validità dell'estradiolo a basso dosaggio in compresse vaginali nel trattamento delle vaginiti atrofiche post-menopausali, in termini di efficacia, tollerabilità e sicurezza.

## MATERIALI E METODI

Da giugno 2002 a marzo 2004 sono giunte alla nostra osservazione 325 donne in post-menopausa con sintomi e segni di vaginite atrofica. L'età era compresa tra 51 e 67 anni (media 55.3 anni), gli anni trascorsi dalla menopausa tra 2 e 15 (media 7.8 anni), il peso corporeo andava da 54 a 77 Kg (media 61.1 Kg).

Queste pazienti sono state avviate alla terapia estrogenica sostitutiva per via vaginale.

Il trattamento è stato praticato con un sistema di applicazione vaginale monodose (Vagifem®, Novo Nordisk, Denmark) costituito da un

applicatore di HD polietilene/polipropilene e da una compressa da 0.025 mg di  $17\beta$ -estradiolo di sintesi ma chimicamente e biologicamente identico a quello umano, classificato come naturale (Novo 279). La formulazione particolare delle compresse, basata su una matrice idrofila cellulosa di 80 mg, a contatto con l'umidità vaginale si idrata rilasciando l'estradiolo in modo controllato (rapporto principio attivo/eccipiente 1:3200) (18,19).

Il piano terapeutico prevedeva un dosaggio iniziale di una applicazione al giorno per 2 settimane ed un proseguimento con la dose di mantenimento di una applicazione due volte alla settimana per ulteriori 22 settimane (periodo totale di trattamento: 24 settimane).

Criteri di inclusione nello studio sono stati: prevalenza di cellule basali e parabasi alla colpocitologia del III superiore della vagina, flora mista al tampone vaginale (grado III di Donders), pH vaginale superiore a 5, ipoestrogenemia assoluta.

I criteri di esclusione adottati, invece, erano: sindrome climaterica conclamata tale da richiedere una HRT sistemica; HRT negli ultimi sei mesi; infezioni vaginali quali vaginosi batterica, candidiasi, trichomoniasi; contatto recente con saponi, profumi, polveri, deodoranti, abiti sintetici, spermicidi, lubrificanti; ipoestrogenismo non riconducibile alla menopausa, anche se chirurgica; controindicazioni all'assunzione di estrogeni, anche se per via vaginale (ipersensibilità nota verso i componenti, metrorragia di etiologia sconosciuta, neoplasie estrogeno-dipendenti accertate o sospette, tromboflebiti o affezioni tromboemboliche in atto).

Tutte le pazienti sono state sottoposte a visita ginecologica, Pap-test, tampone vaginale, determinazione del pH vaginale, dosaggio dell'estradiolo sierico, prima di intraprendere la terapia ( $T_0$ ) ed a 24 settimane dall'inizio della terapia stessa ( $T_3$ ), termine del trattamento, mentre a 2 settimane ( $T_1$ ) ed a 12 settimane ( $T_2$ ) è stata ripetuta solamente la visita ginecologica, la determinazione del pH vaginale ed il dosaggio dell'estradiolo sierico.

A  $T_1$ ,  $T_2$  e  $T_3$  sono stati valutati efficacia e tollerabilità del trattamento. L'efficacia è stata espressa in termini di sintomatologia (secchezza vaginale, bruciore, dispareunia): molto migliorata, migliorata, invariata. La tollerabilità è stata valutata in base all'incidenza di reazioni avverse (stilicidio ematico, accentuata secrezione vaginale, rash cutanei).

La sicurezza del trattamento è stata valutata in base all'incidenza di iperplasia endometriale con o senza sanguinamento uterino. La sorveglianza endometriale, intesa come valutazione con ultrasonografia transvaginale dello spessore endometriale (apparecchio Esaote® con sonda da 5 MHz), è stata praticata a  $T_0$  e  $T_3$ : uno spessore superiore ai 4 mm a  $T_0$  o un sanguinamento uterino anomalo durante il trattamento sono stati considerati, rispettivamente, criteri di esclusione e sospensione della terapia; uno spessore endometriale superiore ai 4 mm a termine di trattamento ( $T_3$ ), invece, è stato successivamente indagato con esame isteroscopico a mezzo gassoso con biopsia endometriale.

Le cifre percentuali sono state sempre arrotondate al decimale.

## RISULTATI

A  $T_0$  le 325 donne prese in esame presentavano sintomatologia compatibile con vaginite atrofica, con particolare riferimento a secchezza vaginale, bruciore e dispareunia. In tutti i casi Pap-test, tampone vaginale, pH vaginale ed estrogenemia rispettavano i criteri di inclusione nello studio sopra esposti.

A 2 settimane dall'inizio del trattamento ( $T_1$ ), su 309 pazienti tornate a controllo (drop out a  $T_1$  4.9%), la sintomatologia risultava molto migliorata in 257 casi (83.2%), migliorata in 41 (13.3%), invariata nei restanti 11 (3.6%); la risoluzione maggiore si registrava per la secchezza

vaginale, più ribelle la dispareunia. Si segnalava accentuata secrezione vaginale in 37 pazienti (12.0%), rash cutanei in 13 (4.2%). Il pH vaginale registrava un viraggio verso l'acidità in 207 casi (67.0%), l'estradiolo sierico non risultava in nessun caso significativamente aumentato rispetto ai valori pre-trattamento.

A 12 settimane dall'inizio del trattamento (T<sub>2</sub>), su 278 pazienti tornate a controllo (drop out a T<sub>2</sub> 14.5%), la sintomatologia risultava molto migliorata in 252 casi (90.6%), migliorata in 17 (6.1%), invariata nei restanti 9 (3.2%). Si segnalava accentuata secrezione vaginale in 31 pazienti (11.2%), rash cutanei in 10 (3.6%). Il pH vaginale registrava un viraggio verso l'acidità in 231 casi (83.1%), l'estradiolo sierico risultava aumentato in 11 casi (4.0%) e comunque di una quantità sempre inferiore al 3% rispetto ai valori pre-trattamento.

A 24 settimane dall'inizio della terapia (T<sub>3</sub>), termine del trattamento, su 266 pazienti tornate a controllo (drop out complessivo 18.2%), la sintomatologia risultava molto migliorata in 247 casi (92.9%), migliorata in 11 (4.1%), invariata nei restanti 8 (3.0%), con un trend complessivo riassunto in Tabella I.

**Tabella I – Efficacia del trattamento**

Miglioramento della sintomatologia	T <sub>1</sub> (2 settimane di terapia) 309 pazienti (100%)	T <sub>2</sub> (12 settimane di terapia) 278 pazienti (100%)	T <sub>3</sub> (24 settimane di terapia) 266 pazienti (100%)
<b>Alto</b>	257 (83.2%)	252 (90.6%)	247 (92.9%)
<b>Medio</b>	41 (13.3%)	17 (6.1%)	11 (4.1%)
<b>Nessuno</b>	11 (3.6%)	9 (3.2%)	8 (3.0%)

**Tabella II – Tollerabilità del trattamento**

Reazioni avverse	T <sub>1</sub> (2 settimane di terapia) 309 pazienti (100%)	T <sub>2</sub> (12 settimane di terapia) 278 pazienti (100%)	T <sub>3</sub> (24 settimane di terapia) 266 pazienti (100%)
<b>Secrezioni vaginali</b>	37 (12.0%)	31 (11.2%)	23 (8.6%)
<b>Eritema</b>	13 (4.2%)	10 (3.6%)	7 (2.6%)
<b>Sanguinamento vaginale</b>	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)

Si segnalava accentuata secrezione vaginale in 23 pazienti (8.6%), rash cutanei in 7 (2.6%), con un trend complessivo riassunto in Tabella II. Il pH vaginale registrava un viraggio verso l'acidità in 236 casi (88.7%), l'estradiolo sierico risultava aumentato in 12 casi (4.5%) e comunque di una quantità sempre inferiore al 5% rispetto ai valori pre-trattamento (Tabella III). Allo striscio vaginale si osservava un aumento di cellule superficiali ed intermedie in 218 pazienti (82.0%), al tampone vaginale una discreta ripopolazione lattobacillare in 178 casi (66.9%).

La valutazione ultrasonografica transvaginale delle pazienti incluse nello studio, eseguita prima di intraprendere il trattamento (T<sub>0</sub>), ha rilevato

uno spessore endometriale medio di 2.8 ± 0.4 mm. La medesima valutazione dopo 24 settimane di terapia (T<sub>3</sub>), termine del trattamento, ha rilevato valori medi di 3.0 ± 0.5 mm se si escludono 3 casi (1.1%) con spessore endometriale superiore ai 4 mm (ma sempre inferiore a 7 mm) ed, in ogni caso, in nessuna paziente si è osservato sanguinamento uterino durante l'intero trattamento (Tabella IV). Le 3 pazienti con ispessimento endometriale, sottoposte ad esame isteroscopico e biopsia dell'endometrio, presentavano un quadro di iperplasia ghiandolare, semplice in 2 casi, cistica nel terzo.

## DISCUSSIONE

Le donne in post-menopausa presentano frequentemente sintomi di vaginite atrofica (secchezza vaginale, bruciore, dispareunia), in quanto il crollo dei livelli estrogenici espone il tratto urogenitale ad infezioni ricorrenti ed insulti meccanici venendo meno lo stimolo ormonale alla rigenerazione epiteliale (1-4).

Se il quadro sintomatologico si limita al tratto urogenitale (5-8) e non ci

si trova in presenza di una sindrome climaterica conclamata con risvolti sistemici e polidistrettuali tale da richiedere una HRT sistemica classica (9-10), la terapia estrogenica sostitutiva per via locale, allorché non controindicata, costituisce un valido presidio terapeutico (11-14). Nella nostra esperienza, 266 donne in post-menopausa con vaginite atrofica, di 325 arruolate (drop out 18.2%), sono state trattate per 24 settimane, nel rispetto di precisi criteri di inclusione ed esclusione, con estradiolo a basso dosaggio in compresse vaginali. E' stata valutata poi efficacia, tollerabilità e sicurezza del trattamento.

Molto migliorata è risultata la sintomatologia (già dopo 2 settimane) nella maggioranza dei casi (83.2%), quota che aumenta ulteriormente (96.5%) se si considerano anche le donne che hanno riferito un miglioramento "medio". Bassa è stata l'incidenza di reazioni avverse a 2 settimane (16.2%) ed ancora minore (11.2%) a termine di trattamento. Un lieve ispessimento endometriale si è rilevato in percentuale minima (1.1%) e nessuna paziente ha dovuto interrompere

il trattamento per sanguinamento uterino anomalo in virtù di un assorbimento sistemico trascurabile: solo il 4.5% delle pazienti a termine di trattamento presentava un incremento plasmatico dei livelli di 17β-estradiolo e sempre inferiore al 5% rispetto ai valori di partenza.

Si è, inoltre, rilevato, nella maggioranza delle pazienti (82.0%) a termine di terapia, un aumento di cellule superficiali ed intermedie allo striscio vaginale, una discreta ripopolazione lattobacillare (66.9%) ed un apprezzabile innalzamento del pH vaginale (88.7%), a fronte di un assorbimento sistemico trascurabile. Il principale vantaggio dell'approccio vaginale risiede nella possibilità di utilizzare un basso dosaggio utile con risultati

Tabella III – Assorbimento sistemico di 17 $\beta$ -estradiolo compresse vaginali

	<b>T<sub>1</sub></b> <b>(2 settimane di</b> <b>terapia)</b> <b>309 pazienti (100%)</b>	<b>T<sub>2</sub></b> <b>(12 settimane di</b> <b>terapia)</b> <b>278 pazienti (100%)</b>	<b>T<sub>3</sub></b> <b>(24 settimane di</b> <b>terapia)</b> <b>266 pazienti (100%)</b>
<b>Incremento dei livelli plasmatici di 17 -estradiolo</b>	0 (0.0%)	11 (4.0%) (Meno del 3% rispetto ai valori pre-trattamento)	12 (4.5%) (Meno del 5% rispetto ai valori pre-trattamento)

Tabella IV – Sorveglianza endometriale

<b>Spessore endometriale (Ecografia trans-vaginale)</b>	<b>T<sub>0</sub></b> <b>(Prima del trattamento)</b> <b>325 pazienti (100%)</b>	<b>T<sub>3</sub></b> <b>(24 settimane di</b> <b>trattamento)</b> <b>266 pazienti (100%)</b>
<b>&lt; 4 mm</b>	325 (100.0%) (2.8 $\pm$ 0.4 mm)	263 (98.9%) (3.0 $\pm$ 0.5 mm)
<b>&gt; 4 mm</b>	0 (0%)	3 (1.1%) (sempre < 7 mm)

positivi in termini di tollerabilità e sicurezza, eloquentemente tradotti in scarsità di effetti indesiderati e minima esposizione endometriale. La valutazione ultrasonografica transvaginale al termine del trattamento ha rilevato un minimo ispessimento endometriale solo nell'1.1% delle pazienti trattate le quali, al riscontro isteroscopico e biotipico, presentavano un quadro di iperplasia tipica. In nessuna paziente si è osservato sanguinamento uterino durante l'intero trattamento.

In sostanziale accordo con gli studi su questa peculiare formulazione di terapia estrogenica sostitutiva (15-17) possiamo quindi concludere che, nella nostra esperienza, l'estradiolo a basso dosaggio in compresse vaginali nel trattamento delle vaginiti atrofiche post-menopausali si è rivelato un approccio valido in termini di efficacia, tollerabilità e sicurezza.

## BIBLIOGRAFIA

1. Greendale GA, Judd HL. The menopause: health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41:426-36
2. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, et al. 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
3. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000; 10:3090-6
4. Pandit L, Ouslander JG. Postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Am J Med Sci* 1997; 314:228-31
5. Beard MK. Atrophic vaginitis. Can it be prevented as well as treated? *Postgrad Med* 1992; 91:257-60
6. Mettler L, Olsen PG. Long-term treatment of atrophic vaginitis with low-dose oestradiol vaginal tablets. *Maturitas* 1991; 14:23-31
7. Beard MK, Curtis LR. Libido, menopause, and estrogen replacement therapy. *Postgrad Med* 1989; 86:225-8
8. Notelovitz M. Urogenital aging: solutions in clinical practice. *Int J Gynaecol Obstet* 1997 Oct; 59 Suppl 1:S35-9
9. Simunic V, Banovic I, Ciglar S, et al. Local estrogen treatment in patients with urogenital symptoms. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82:187-97
10. Pickar JH, Thorneycroft I, Whitehead M. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: a review of randomized clinical trials, 1985 to 1995. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:1087-99
11. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD001500