

TERAPIA NON INVASIVA NEL TRATTAMENTO DELL'ATROFIA VULVO-VAGINALE

Dottorssa **Elisa Venditti**, Specialista in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva

PAROLE CHIAVE

Atrofia vulvo-vaginale, dispareunia, Foemina, Biodermogenesi[®], estetica vaginale, menopausa.

ABSTRACT

L'atrofia vulvo-vaginale rappresenta una patologia sempre più diffusa grazie all'allungamento della vita media della donna, e determina atrofia delle piccole e grandi labbra, dispareunia, infiammazione, perdite urinarie e sanguigne. Abbiamo esaminato dieci pazienti in menopausa da almeno quattro anni, tutte gravate dalle alterazioni appena descritte e le abbiamo successivamente sottoposte ad un ciclo di 8 sedute della terapia FOEMINA di Biodermogenesi[®], basata sull'erogazione di elettroporazione e campi elettromagnetici, osservando i benefici ottenuti alla prima, quarta, ottava seduta e dopo tre mesi dal termine del ciclo.

Gli esiti sono decisamente incoraggianti, con miglioramenti evidenti sin dalla prima seduta, consolidati sino ad arrivare alla totale remissione delle perdite, ad un incremento del 240% dell'umettazione vaginale, al regresso sostanziale dell'atrofia ed una significativa attenuazione della dispareunia (-97,62%) e dell'irritazione (-92,50%). Ritendiamo che FOEMINA di Biodermogenesi[®] possa aprire nuovi orizzonti terapeutici, grazie anche all'assoluta mancanza di effetti collaterali e di down time.

INTRODUZIONE

Nel periodo del climaterio la riduzione della produzione di estrogeni da parte delle ovaie determina rilevanti cambiamenti nel corpo e negli organi della donna. La carenza di estrogeni si manifesta inoltre in disturbi del metabolismo, coinvolgendo anche il sonno e l'umore in genere, nel sistema vascolare, nell'elasticità cutanea e nella densità minerale ossea. Non ultima, questa minore produzione di estrogeni si manifesta sotto forma di atrofia vulvo-vaginale (AVV), ovvero con l'assottigliamento del rivestimento epiteliale della vagina e del tratto genito-urinario inferiore con perdita dell'elasticità, secchezza vaginale, dispareunia introitale, perdite orinarie e talvolta anche ematiche ed innalzamento del valore del pH.

L'allungamento della vita media porta la donna a vivere un periodo più lungo in menopausa, rendendo anche in tale

periodo sempre più importante il suo benessere intimo ed il suo appagamento sessuale, come risulta da due fenomeni paralleli ai quali stiamo assistendo. Da un lato aumentano la richiesta di terapie destinate ad attenuare le alterazioni tipiche dell'AVV e l'interesse per l'estetica ed il ringiovanimento vaginale, dall'altro lato nell'ambito scientifico si sono moltiplicati gli studi inerenti sia all'AVV^{3, 25, 26, 35, 36} che quelli relativi all'estetica ed al ringiovanimento della vagina⁴⁰.

Nonostante la maggiore richiesta di terapie specifiche l'AVV è purtroppo ancora oggi una patologia pesantemente sottovalutata. Il 63% delle donne, infatti, non sa che l'AVV è una condizione cronica destinata a peggiorare con il passare del tempo⁴ mentre circa il 70% delle donne con tali sintomi non si rivolge ai medici poiché li considera una condizione naturale della menopausa. Tutto ciò, unito alla riluttanza e all'imbarazzo da parte delle donne nell'af-

frontare tale patologia, concorre alla ritardata diagnosi della AVV⁵. Da una ricerca emerge infatti che il 75% delle pazienti con manifestazioni cliniche di AVV non si affida al proprio medico per avere adeguate informazioni e terapie in merito⁶.

Come già affermato la menopausa, ma anche interventi chirurgici o chemioterapia che alterano la normale fisiologia dell'apparato genitale femminile, portano progressivamente all'AVV. Nel primo anno dopo l'ultima mestruazione solo il 4% delle donne manifesta i sintomi dell'AVV, dopo sette anni almeno il 50% ne è colpito²⁸. Recentemente, da un'indagine epidemiologica europea in cui sono state esaminate più di 2.000 donne in postmenopausa, i sintomi dell'AVV sono stati rilevati nel 90% delle donne osservate. I risultati del sondaggio evidenziavano inoltre una qualità di vita significativamente inferiore a quella delle donne in età post-menopausale prive di tali alterazioni⁷.

L'AVV cambia pesantemente la qualità di vita della donna, arrivando in taluni casi a comprometterne le normali attività quotidiane, la sessualità³³ e le relazioni interpersonali²⁸. Dal punto di vista fisiologico i cambiamenti sono molti e rilevanti: l'epitelio vulvare si presenta sottile, disidratato e fragile, la vagina si presenta retratta e con una ridotta profondità dell'introitus, le grandi labbra ed il clitoride appaiono modificati, mentre anche uretra e vescica subiscono delle variazioni². Dal punto di vista clinico tali cambiamenti determinano secchezza, prurito, iperattività della vescica, urgenza ed incontinenza urinaria, dispareunia, irritazione ed infiammazione. Progressivamente la vagina diventa meno elastica, perde le pliche interne e riduce sia la vascolarizzazione che le secrezioni ghiandolari, che determinano una minore lubrificazione durante il rapporto sessuale.

Inoltre la modificazione fisiologica del sistema genitale femminile lo rende più sensibile e delicato ai traumi, incrementando la possibilità di perdite ematiche.

La ricerca si è dimostrata sempre più attenta all'AVV proponendo diverse terapie e differenti approcci per limitarne le pesanti conseguenze, come medicinali topici, terapie ormonali, terapie laser significativamente invasive, ed altri medical device, a partire dall'elettroporazione sino alla radiofrequenza capacitiva ed alla sua azione elettromagnetica rigenerativa.

I lubrificanti

Secondo gli standard internazionali, le raccomandazioni di prima linea per il trattamento delle manifestazioni lievi e moderate di AVV sono i lubrificanti vaginali non ormo-

nali³⁸. Esistono due categorie: a breve termine, che sono utilizzati prima dei rapporti sessuali, e i lubrificanti a lungo termine che devono essere utilizzati quotidianamente.

Questa opzione di trattamento è raccomandata anche per donne a cui è vietato l'uso di preparati a base di estrogeni vaginali⁸. I lubrificanti forniscono solo un sollievo a breve termine dalla secchezza e dal disagio vaginale. Possono essere a base di acqua, silicone od olio e vengono applicati sulla vulva, vagina od eventualmente sul pene prima dell'attività sessuale⁸. Sebbene siano sicuri, in letteratura è presente l'evidenza che vi sia un aumentato rischio di sviluppare una vaginosi batterica e un'infezione da candida^{9, 10, 30} con l'uso prolungato di questi farmaci.

Le terapie ormonali locali e sistemiche

Considerata la causa (ipoestrogenismo) e la patogenesi dello sviluppo di AVV, la scelta più semplice e logica per il trattamento di questa condizione è la terapia ormonale con estrogeni^{32, 34, 39}. Il reintegro della carenza di estrogeni può essere effettuato con preparazioni ormonali ad azione sistemica o locale contenenti estradiolo, estradiolo valerato o estrogeni coniugati. I metodi di somministrazione di questi farmaci sono svariati.

La forma più utilizzata a livello di terapia locale è costituita dall'applicazione di creme vaginali a base di estrogeni equini coniugati ed estradiolo⁵. La quantità di crema somministrata in questo modo può però variare superando potenzialmente il dosaggio giornaliero raccomandato, esponendo a potenziali danni le pazienti ad alto rischio di effetti avversi. Va rilevato inoltre che secondo Kingsberg e coll.¹¹ molte donne provano disagio durante l'uso della crema vaginale, ritenuta "sporca".

Quando, invece, è richiesto un dosaggio più controllato di estrogeni, il farmaco prescelto può essere costituito da compresse vaginali contenenti 10 mg di estradiolo¹² da assumere quotidianamente. Molte pazienti ritengono questa cura fastidiosa e di difficile gestione, tanto è vero che è stato proposto in alternativa. Una soluzione per chi trovasse intollerabile assumere quotidianamente un farmaco¹³ potrebbe essere l'anello vaginale con estradiolo a rilascio prolungato¹³.

Tuttavia anche questa soluzione non è indenne da controindicazioni. L'uso di anelli vaginali, ad esempio, non è raccomandato nelle donne con prolasso vaginale e se vi sono stati fenomeni progressivi di espulsione dell'anello stesso.

Secondo la revisione Cochrane del 2006, le 3 forme di somministrazione del farmaco citate in precedenza sono ugualmente efficaci e non ci sono differenze significative tra benefici ed effetti collaterali^{14, 15}.

In tutte e 3 le forme di somministrazione del trattamento con terapia estrogenica topica è stato riscontrato il rischio di sanguinamento vaginale, non vi è inoltre alcun beneficio per quanto riguarda i sintomi vasomotori¹². Qualunque sia la metodologia applicata, i pazienti devono essere informati che l'effetto verrà raggiunto solo dopo 1-3 mesi di terapia estrogenica^{16,17}.

Per poter prescrivere una terapia con estrogeni deve essere eseguito prima un esame clinico identificando i fattori di rischio di possibili complicanze. L'uso di alte dosi di estrogeni, soprattutto in età menopausale, è associato ad un alto rischio di carcinoma endometriale e adenocarcinoma iperproliferante¹², inoltre vi è un aumentato rischio di malattie cardiache, cancro al seno, complicazioni tromboemboliche e malattie cerebrovascolari¹⁸.

Recentemente Mitchell e coll. hanno dato il via a diverse polemiche nell'utilizzo di questi farmaci confrontando i pazienti trattati con estrogeni e quelli trattati con placebo, dove non è stato evidenziato alcun vantaggio tra i due gruppi¹⁹.

Modulatori selettivi del recettore dell'estrogeno

I modulatori selettivi del recettore dell'estrogeno (SERM) costituiscono una terapia per arginare l'AVV in donne per le quali i preparati a base di estrogeni sono controindicati. I SERM sono strutturalmente diversi e interagiscono con i recettori degli estrogeni intracellulari negli organi bersaglio come agonisti o antagonisti degli estrogeni.

La letteratura ha già accumulato sufficienti relazioni sull'uso di ospemifene orale¹. Constantine e coll.²⁰ nel loro studio in doppio cieco e controllato con placebo, non hanno riportato casi di carcinoma endometriale e meno dell'1% dei pazienti ha avuto iperplasia endometriale. Questo farmaco porta però ad un aumento del rischio di trombosi venosa e dovrebbe quindi essere evitato nelle pazienti con predisposizione genetica o successivamente insorta a problemi vascolari. Un nuovo SERM di terza generazione, il Lasofoxifene, si lega a entrambi i tipi di recettori estrogenici e sembra essere in prospettiva interessante²¹ anche non è attualmente approvato dall'FDA.

Deidroepiandrosterone vaginale

Il deidroepiandrosterone (DHEA) è un pro-ormone steroideo nella via biosintetica del testosterone e dell'estradiolo. In un nuovo studio clinico prospettico, randomizzato, in doppio cieco, Labrie e coll.²² hanno confermato l'effetto benefico locale del DHEA intravaginale (prasterone) sui

sintomi della dispareunia sia lieve che grave, ovvero la manifestazione più frequente della sindrome genitourinaria nelle donne in postmenopausa. L'uso vaginale quotidiano di DHEA [Intrarosa® (prasterone) (6,5 mg)] è stato recentemente approvato dalla FDA per la terapia della dispareunia, ma anche in questo caso siamo di nuovo di fronte ad una somministrazione quotidiana non molto ben accettata da molte donne¹³.

Acido ialuronico

Questa tecnica, pur se priva di letteratura scientifica significativa, ha riscontrato un buon successo, quanto meno dal punto di vista dell'estetica vaginale. La terapia ha tuttavia degli effetti collaterali tipici della somministrazione di acido ialuronico, come dolore per l'iniezione, presenza di edemi e granulomi a lungo termine.

La terapia non offre alcun supporto funzionale e si limita a migliorare la consistenza e l'idratazione delle grandi labbra limitatamente a lassi di tempo più o meno contenuti, poiché l'acido ialuronico viene fisiologicamente riassorbito dal nostro organismo.

Terapie laser

Come in tanti altri ambiti terapeutici, anche nel trattamento dell'AVV sono state proposte terapie laser. Dagli entusiasmi iniziali e dagli studi comparati²⁷ con estradiolo, che ha visto il laser Erbium:YAG stabilizzare più a lungo gli esiti ottenuti si è passati alle riflessioni di Tadir e coll.³¹ che ne soppesano vantaggi e limiti.

Pur se introdotto di recente nella terapia dell'AVV, i laser hanno lasciato intuire inizialmente un'apparente efficacia, unita ad un elevato livello di soddisfazione tra le pazienti e gli operatori sanitari.

In un recente articolo l'FDA ha destato un serio allarme sull'uso di questi dispositivi, evidenziando il non giustificato rischio di bruciature e dell'insorgenza di dolore cronico di conseguenza alla laser terapia vaginale^{23,24}.

L'FDA ha posto l'attenzione su un marketing inappropriato per la procedura di "ringiovanimento vaginale" mettendo in dubbio l'effettiva efficacia della terapia laser ed evidenziando gli effetti collaterali, a suo parere eccessivi e non tali da giustificare il rischio a fronte di un vantaggio estetico non rilevante, richiamando esplicitamente molti produttori di questi dispositivi che svolgono il ruolo di primari players a livello internazionale.

FDA dichiara inoltre che l'ingannevole commercializzazione di terapie non adeguatamente provate e documentate può causare lesioni ma anche impedire ad alcuni pazienti di accedere a terapie appropriate e riconosciute, per il

trattamento di condizioni mediche gravi²³. La FDA ha riportato che questi trattamenti potrebbero portare a ustioni vaginali, cicatrici e dolore cronico²⁴.

Elettroporazione

Pur se utilizzata per la terapia dell'AVV l'elettroporazione ha avuto riscontri positivi nella veicolazione di medicinali attraverso la mucosa, come documentato da Kutzler e coll.⁴³. Tale metodica è risultata inoltre ben tollerata anche da Kichaev e coll.⁴⁴, che ne hanno sperimentato l'efficacia terapeutica tramite manipoli ad aghi infiltrati nelle mucose buccali di conigli. In base alle esperienze maturate si ritiene che l'elettroporazione faciliti l'assorbimento di medicinali attraverso le mucose in assenza di effetti collaterali.

Radiofrequenza capacitiva

Questa metodica è stata recentemente utilizzata in ginecologia con esiti positivi nella riduzione della lassità vaginale, come documentato da Millheiser e coll.⁴¹, che hanno riscontrato miglioramenti immediati nel 67% delle pazienti trattate, miglioramenti consolidati nei mesi successivi sino a coinvolgere l'87% delle pazienti nel corso di sei mesi dal termine della terapia. Tra l'altro non si è registrato alcun evento avverso. A questo si aggiunge l'esperienza di Alinsod e coll.³⁷, che hanno utilizzato tale tecnologia su un gruppo di 25 donne di età compresa tra 21 e 65 anni, con problemi a raggiungere l'orgasmo. Due pazienti hanno registrato un miglioramento minimo, mentre ventitre hanno dimezzato i tempi necessari a raggiungere l'orgasmo ed hanno constatato una maggiore consistenza al tatto della vagina, una maggiore idratazione ed un maggiore sensibilità della vulva e del clitoride. Si apprezza l'assoluta assenza di down-time, con le pazienti che hanno ripreso immediatamente la propria vita normale, inclusa una regolare attività sessuale.

Con il presente studio vogliamo capire se è possibile trattare l'AVV con Biodermogenesi®, una nuova metodica non invasiva che ha dimostrato di essere particolarmente efficace nella rigenerazione cutanea, a partire dalla strie⁴⁵, sino alle cicatrici post-chirurgiche e da ustione⁴⁷ ed alla terapia anti-aging⁴⁶, rendendosi il più delle volte preferibile ad altre metodiche invasive.

Nei suoi precedenti campi di applicazione Biodermogenesi® ha evidenziato una rilevante collagenogenesi, un aumento delle fibre elastiche, un incremento dell'idratazione dei tessuti trattati, sempre in totale assenza di effetti collaterali, ovvero reazioni biologiche che, replicate nel trattamento dell'AVV, permetterebbero una rilevante azione terapeutica.

MATERIALI E METODI

Per il presente studio abbiamo coinvolto dieci pazienti di età compresa tra 51 e 79 anni (età media 64,5 anni), tutte gravate da AVV. I criteri di esclusione, applicati sin dalla prima visita, prevedono i seguenti limiti:

- assunzione di terapia orale con estrogeni o medicinali responsabili della variazione della secrezione vaginale;
- presenza di ciclo mestruale negli ultimi 4 anni;
- anomalie genetiche genitali;
- PAP- test positivo eseguito non più di 6 mesi prima;
- infezioni vaginali in corso;
- diagnosi di sindrome di Sjogren;
- incontinenza di terzo grado;
- terapia oncologica negli ultimi 5 anni;
- epilessia;
- portatori di pace-maker;
- anoressia o bulimia negli ultimi 2 anni.

Le dieci pazienti risultate idonee alla terapia si sono sottoposte ad un ciclo di otto sedute di FOEMINA, applicazione riservata alla ginecologia estetica e funzionale di Biodermogenesi®, a cadenza settimanale (distanza media tra una seduta e l'altra 7,53 giorni). Tutte le sedute sono state eseguite dal medesimo operatore, con tempi e manovre standard e ben determinate.

Alle pazienti è stato chiesto di valutare la dispareunia, irritazione e secchezza vaginale, tonicità delle piccole e grandi labbra e dei monti di Venere, perdite di sangue e perdite di urina con una scala da 0 a 5 (vedi legenda tabelle).

A livello clinico abbiamo invece valutato visivamente l'atrofia delle piccole e grandi labbra e dei monti di Venere, l'evidenza di capillari sui genitali e la secrezione eseguendo il test di Schirmer, introducendo per due minuti la strip per un centimetro a livello del vestibolo vaginale adottando sempre una scala da 0 a 5 (vedi legenda tabelle).

Le tabelle sono state compilate a T0 (prima della prima seduta), a T1 (sette giorni dopo la prima seduta), a T2 (sette giorni dopo la quarta seduta), a T3 (sette giorni dopo l'ottava seduta) ed a T3+3M (tre mesi dopo l'ottava seduta).

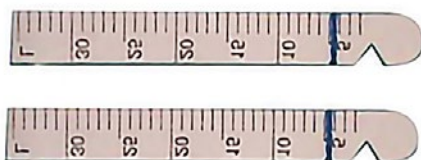
Le scale di valore adottate vanno da 0 a 5, in base alla logica di seguito descritta.

Valutazione soggettiva del paziente:

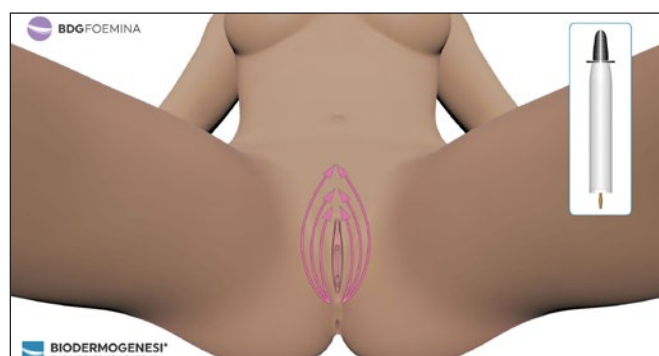
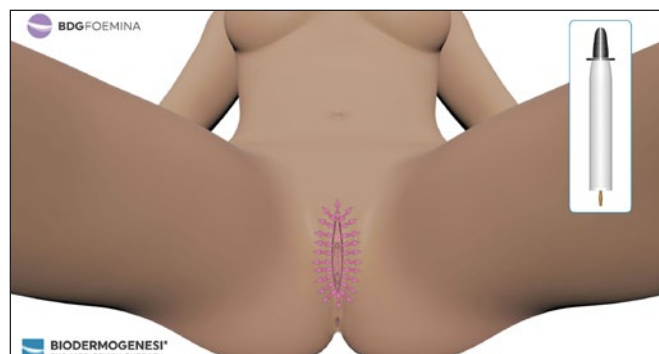
<i>Disturbo</i>	<i>Descrizione valori</i>
dispareunia introitale	0 = nessun dolore / 5 = massimo dolore provato
irritazione vaginale	0 = nessun dolore / 5 = massimo dolore provato
secchezza vaginale	0 = nessuna secchezza e buona secrezione / 5 = massima secchezza e nessuna secrezione
atrofia vaginale	0 = nessuna atrofia / 5 = massima atrofia
perdite ematiche	0 = nessuna perdita / 1 = qualche goccia di sangue / 2 = gocce continue di sangue / 3 = perdita di sangue costante e moderata / 4 = consistente perdita di sangue / 5 = perdita di sangue simile alla mestruazione
perdite di urina	0 = nessuna perdita di urina / 1 = qualche goccia di urina con tosse o starnuti / 2 = qualche goccia di urina sotto sforzo muscolare / 3 = qualche goccia di urina senza sforzo / 4 = consistente perdita di urina / 5 = totale incontinenza

Valutazione clinica del medico:

<i>Disturbo</i>	<i>Descrizione valori</i>
atrofia vaginale	0 = nessuna atrofia / 5 = massima atrofia
secchezza vaginale	Abbiamo eseguito il test di Schirmer per 2 minuti, andando a introdurre la strip fino a 1 cm a livello del vestibolo vaginale. Successivamente abbiamo valutato la secchezza vaginale: 0 = Oltre 25 / 1 = da 21 a 25 / 2 = da 16 a 20 / 3 = da 11 a 15 / 4 = da 6 a 10 / 5 = da 0 a 5
vasi sanguigni	0 = nessun capillare visibile a occhio nudo / 1 = qualche capillare rosso visibile a occhio nudo / 2 = capillari non oltre i 5 mm / 3 = capillari oltre i 5 mm / 4 = capillari oltre i 5 mm sanguinanti al tocco / 5 = capillari oltre i 5 mm sanguinanti senza stimolo

*Test di Schirmer*

La terapia di Biodermogenesi® si effettua con due fasi distinte: una prima fase, detta STIM, durante la quale viene adottata un'elettroporazione a 10 Hz, 700/800 mV max, tramite un manipolo STIM dotato di puntale ad ogiva di acciaio intercambiabile AISI 3016, certificato ISO 5832-1, diviso dal manipolo tramite un anello separatore. Sia il puntale che l'anello sono stati preventivamente sterilizzati in autoclave. Si è quindi utilizzato il manipolo STIM nel rispetto dei protocolli ufficiali del programma FOEMINA di Biodermogenesi®, che prevedono la stimolazione dei genitali femminili, la regione pubica e, successivamente anche l'addome nel corso della fase ACTIVE.

*Fig. 1 – Prima manovra STIM che termina sul monte di Venere**Fig. 2 – Seconda manovra STIM sulle piccole e grandi labbra*

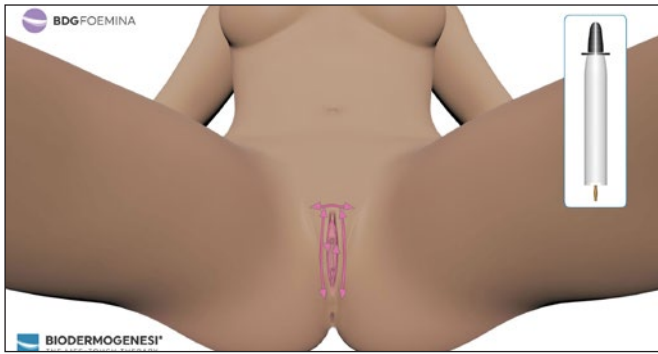


Fig. 3 – Terza manovra STIM. Stimolazione vaginale

Nelle figure 1, 2 e 3 si vedono le manovre previste per la fase STIM: la prima che coinvolge il monte di Venere, la seconda le piccole e grandi labbra, l'ultima che riguarda invece l'introitus ed i primi centimetri del canale vaginale; l'anello separatore in dotazione permette di dosare esattamente l'introduzione del puntale ad ogiva. La fase STIM richiede dai dieci ai venti minuti di lavoro, durante i quali si ripetono per due cicli completi le tre manovre descritte. Terminata la fase STIM si passa alla fase ACTIVE che prevede un diverso manipolo, sul quale si innesta un terminale schermato che trasforma la radiofrequenza capacitiva in un campo elettromagnetico. Sul terminale schermato si innesta una calotta monouso certificata ISO 10993, che garantisce la migliore diffusione dell'energia prodotta⁴⁶.

Nelle figure 4 e 5 si nota come le manovre si estendano a tutto l'addome. Tra i vari studi pubblicati che descrivono l'azione di Biodermogenesi® si ricorda il lavoro della Scuola di Dermatologia dell'Università di Pisa⁴⁵, che ha documentato un miglioramento qualitativo e quantitativo delle fibre elastiche presenti nel tessuto trattato con tale tecnologia. Pertanto l'estensione delle manovre sino all'addome sono dovute alla necessità di aumentarne turgore e compattezza, riducendo quindi il rilassamento della cute addominale e pubica, il cui cedimento arriva a coinvolgere i genitali femminili, che subiscono uno spostamento verso il basso. Riteniamo che la ritrovata trazione dei tessuti addominali e del pavimento pelvico permetta un riposizionamento della vagina che determina un rilevante miglioramento estetico e potenzialmente anche funzionale.

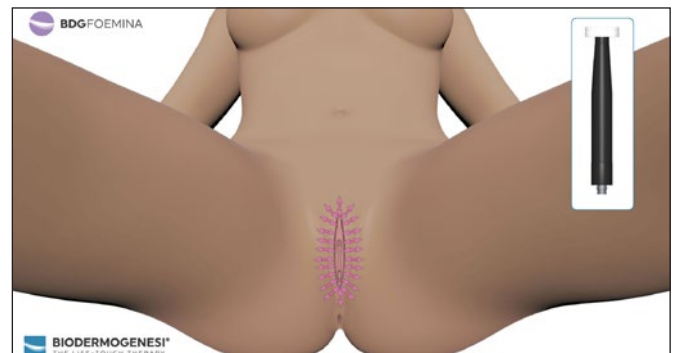


Fig. 6 – Terza manovra ACTIVE

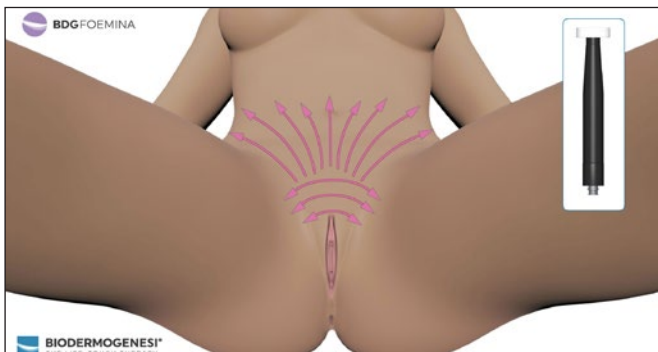


Fig. 4 – Prima manovra ACTIVE dedicata al basso addome

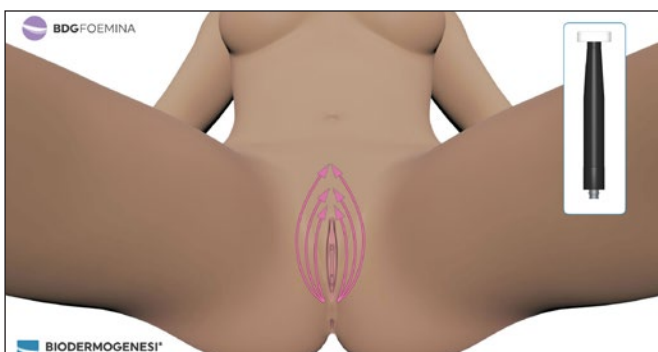


Fig. 5 – Seconda manovra ACTIVE

La sesta ed ultima manovra si effettua sulle piccole e grandi labbra, partendo dall'introitus per spostarsi poi all'esterno. Nel corso della sesta manovra si coinvolge anche il primo centimetro del vestibolo vaginale, dove il tessuto viene stimolato con i campi elettromagnetici per due, tre minuti circa. Anche la fase ACTIVE richiede dai dieci ai venti minuti di lavoro, durante i quali si ripetono per due cicli completi le tre manovre descritte.

Al termine delle otto sedute abbiamo fatto trascorrere altri tre mesi per eseguire un follow-up ed infine siamo andati a valutare contemporaneamente le due tabelle della valutazione del medico e dei pazienti per avere una precisa idea di quale fosse la clinica oggettiva confrontata con la soggettività della paziente.

Valutazione del medico:Paziente: **A. A. - 71 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	3	2	2	1	1
Umettazione	2	3	4	5	5
Vasi sanguigni	3	2	1	0	0

Paziente: **B. A. - 62 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	4	4	3	2	2
Umettazione	1	2	3	4	4
Vasi sanguigni	2	2	1	1	1

Paziente: **B. C. - 79 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	3	3	2	1	1
Umettazione	0	1	3	4	4
Vasi sanguigni	2	2	1	0	0

Paziente: **P. G. - 71 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	3	2	1	0	0
Umettazione	1	1	3	4	4
Vasi sanguigni	4	3	2	1	1

Paziente: **C. A. - 63 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	3	2	2	0	0
Umettazione	0	1	2	4	4
Vasi sanguigni	3	3	2	0	0

Paziente: **D. A. - 58 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	4	4	3	1	1
Umettazione	2	2	4	5	5
Vasi sanguigni	2	2	2	2	2

Paziente: **T. C. - 51 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	4	3	2	1	1
Umettazione	2	2	3	4	4
Vasi sanguigni	3	3	3	1	1

Paziente: **G. A. - 55 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	3	3	3	1	1
Umettazione	1	2	3	4	4
Vasi sanguigni	2	1	0	0	0

Paziente: **B. A. - 64 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	2	2	1	0	0
Umettazione	2	2	2	4	4
Vasi sanguigni	3	3	3	1	1

Paziente: **C. M. - 71 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Atrofia	1	1	1	0	0
Umettazione	1	1	2	3	3
Vasi sanguigni	2	2	2	0	0

Valutazione dei pazienti:Paziente: **A. A. - 71 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	5	4	2	0	0
Irritazione	4	4	3	0	0
Umettazione	0	1	3	5	5
Atrofia	2	2	2	1	1
Perdite ematiche	0	0	0	0	0
Perdite urinarie	1	1	0	0	0

Paziente: **B. A. - 62 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	4	3	2	0	0
Irritazione	3	3	2	1	1
Umettazione	0	0	2	4	4
Atrofia	3	3	1	0	0
Perdite ematiche	1	1	0	0	0
Perdite urinarie	0	0	0	0	0

Paziente: **B. C. - 79 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	5	5	3	0	0
Irritazione	4	3	2	1	0
Umettazione	1	2	4	5	5
Atrofia	4	4	1	1	1
Perdite ematiche	0	0	0	0	0
Perdite urinarie	0	0	0	0	0

Paziente: **P. G. - 71 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	4	4	2	0	0
Irritazione	5	4	2	1	1
Umettazione	2	2	4	5	4
Atrofia	3	3	1	1	1
Perdite ematiche	2	2	0	0	0
Perdite urinarie	1	0	0	0	0

Paziente: **C. A. - 63 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	5	4	2	0	0
Irritazione	5	5	1	0	0
Umettazione	2	2	4	4	4
Atrofia	3	3	2	0	0
Perdite ematiche	3	2	1	0	0
Perdite urinarie	2	2	0	0	0

Paziente: **D. A. - 58 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	5	4	2	0	0
Irritazione	4	4	2	0	0
Umettazione	0	1	2	5	5
Atrofia	2	3	2	0	0
Perdite ematiche	0	0	1	0	0
Perdite urinarie	0	0	0	0	0

Paziente: **T. C. - 51 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	4	4	2	0	0
Irritazione	5	5	3	0	0
Umettazione	0	1	3	5	5
Atrofia	4	4	1	0	0
Perdite ematiche	1	1	0	0	0
Perdite urinarie	1	1	0	0	0

Paziente: **G. A. - 55 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	4	3	2	0	0
Irritazione	4	3	1	0	0
Umettazione	1	2	3	5	5
Atrofia	4	4	2	1	1
Perdite ematiche	1	1	0	0	0
Perdite urinarie	2	1	0	0	0

Paziente: **B. A. - 64 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	3	3	2	0	0
Irritazione	3	3	1	0	0
Umettazione	2	2	3	4	4
Atrofia	3	4	1	1	1
Perdite ematiche	2	2	0	0	0
Perdite urinarie	2	1	0	0	0

Paziente: **C. M. - 71 anni**

Dato	T0	T2	T2	T3	T3 + 3M
Dispareunia	3	2	1	1	1
Irritazione	3	3	1	1	1
Umettazione	2	3	4	4	4
Atrofia	3	3	2	0	0
Perdite ematiche	1	1	0	0	0
Perdite urinarie	2	1	0	0	0

FOLLOW UP

Paziente	Età	Soddisfazione	Lo consiglia?	Dolore
A.A.	71	98	Sì	0
B.A.	62	97	Sì	0
B.C.	79	99	Sì	0
P.G.	71	98	Sì	0
C.A.	63	99	Sì	0
D.A.	58	96	Sì	0
T.C.	51	99	Sì	0
G.A.	55	98	Sì	0
B.A.	64	99	Sì	0
C.M.	71	96	Sì	1

Soddisfazione media delle pazienti: 97,9%

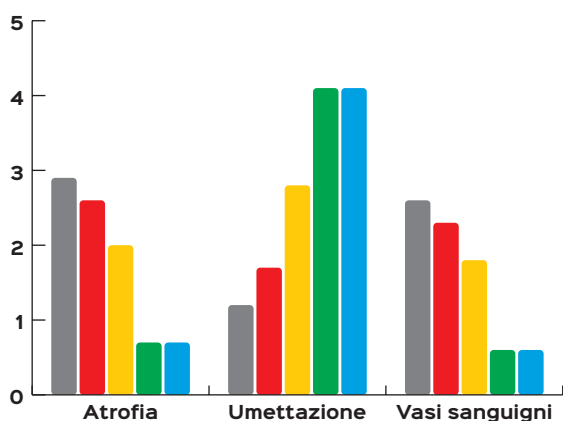


Grafico I: Valori comparativi della valutazione del medico

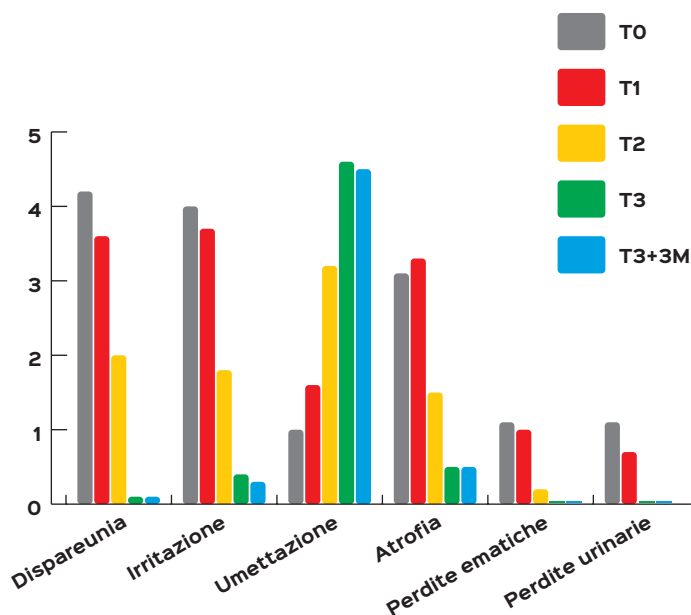


Grafico II: Valori comparativi della valutazione delle pazienti

	T0	T1	T2	T3	T3+3M	Stabilità +3M
Atrofia	2,9	2,6 / - 10,35%	2,0 / - 31,04%	0,7 / - 75,87%	0,7 / - 75,87%	100%
Umettazione	1,2	1,7 / + 41,66%	2,8 / + 133,3%	4,1 / + 241,6%	4,1 / + 241,6%	100%
Perdite urinarie	2,6	2,3 / - 11,54%	1,8 / - 30,77%	0,6 / - 76,93%	0,6 / - 76,93%	100%

Tabella I: Tavola riepilogativa della valutazione del medico

	T0	T1	T2	T3	T3+3M	Stabilità +3M
Dispareunia	4,2	3,6 / - 14,29%	2,0 / - 52,39%	0,1 / - 97,62%	0,1 / - 97,62%	100%
Irritazione	4,0	3,7 / - 7,50%	1,8 / - 55,00%	0,4 / - 90,00%	0,3 / - 92,50%	102,77%
Umettazione	1,0	1,6 / + 60,00%	3,2 / + 320,0%	4,6 / + 460,0%	4,5 / + 450,0%	97,82%
Atrofia	3,1	3,3 / + 6,45%	1,5 / - 51,62%	0,5 / - 83,88%	0,5 / - 83,88%	100%
Perdite ematiche	1,1	1,0 / - 9,10%	0,2 / - 81,82%	0,0 / - 100%	0,0 / - 100%	100%
Perdite urinarie	1,1	0,7 / - 36,37%	0,0 / - 100%	0,0 / - 100%	0,0 / - 100%	100%

Tabella II: Tavola riepilogativa della valutazione delle pazienti

Quello che appare subito evidente dalle tabelle riepilogative (tabella I: valutazione del medico, tabella II: valutazione delle pazienti) è il macroscopico cambiamento ottenuto sin dalla prima erogazione della terapia. Nella valutazione fatta nei sette giorni seguenti alla prima applicazione le pazienti hanno riscontrato una riduzione della dispareunia del 14,29% e dell'irritazione del 7,5%, minori perdite ematiche (-9,10%) e urinarie (-36,37%) e, soprattutto, un aumento eclatante della secrezione e della conseguente umettazione (+60%), confermato dal dato minore ma sempre importante e comunque oggettivo riscontrato dal medico con il test di Shirmer (+41,66%).

L'unico dato non collimante tra pazienti e medico è la valutazione dell'atrofia, incrementata secondo i pazienti del 6,45% dopo una seduta, mentre il medico la ritiene attenuata del 10,35%.

Nel rilievo fatto la settimana successiva alla quarta seduta si apprezza un quadro clinico di tutte le pazienti assolutamente migliorato, con netta attenuazione di tutte le conseguenze dell'AVV. Le pazienti attestano una riduzione della dispareunia e dell'irritazione e, già in tale momento, anche dell'atrofia superiore al 50%, una drastica riduzione delle perdite ematiche (-81,82%) e la remissione totale delle perdite urinarie, mentre secrezione ed umettazione registrano un incremento elevatissimo pari al 320%. Tale aumento è confermato nella sostanza dal test di Shirmer (+133,3%) con un valore ragguardevole ma inferiore rispetto al dato soggettivo comunicato dalle pazienti.

Il trend positivo trova la sua piena conferma nel rilievo effettuato una settimana dopo l'ottava seduta, con una quasi totale remissione della dispareunia (-97,62%) e dell'irritazione (-90,00%), una fortissima attenuazione dell'atrofia (-83,88%), che trova conferma anche nella valutazione del medico (-75,87%). L'umettazione continua a registrare una valutazione eclatante da parte delle pazienti (+460%), anche in questo caso confermata dal test di Shirmer con un rilevantisimo aumento del 241,6%. Le pazienti attestano inoltre la totale remissione delle perdite sanguigne ed urinarie.

La valutazione del medico, scevra dalle componenti emozionale e soggettiva, ha fornito dati significativi sin dalla prima seduta, con una riduzione già superiore al 10% dell'atrofia e dell'evidenza dei vasi sanguigni e con un aumento dell'umettazione di oltre il 40%. Tali miglioramenti sono cresciuti coerentemente sino alla quarta seduta, dove sono apparsi tutti triplicati, per arrivare alla valutazione successiva all'ottava seduta con una variazione decisamente rilevante. L'atrofia si è ridotta del 75,87%, mentre l'evi-

denza di capillari è diminuita del 76,93%. Al contempo l'umettazione è aumentata 241,6%.

Si noti inoltre come i dati siano rimasti costanti al follow-up eseguito dopo tre mesi dal termine del ciclo di terapie; nella valutazione del medico sono rimasti esattamente invariati, mentre nella valutazione delle pazienti si ha una variazione di poco più del 2% in riduzione in uno dei valori ed in aumento su un altro. Al momento del follow-up le pazienti hanno espresso il loro livello di apprezzamento complessivo della terapia pari a 97,9 su una scala che va da 0 a 100 e tutte consiglierebbero la terapie a donne colpite da AVV.

Tra gli aspetti maggiormente apprezzati dalle nostre pazienti, oltre al netto miglioramento dello stato di salute dei propri genitali, vi sono stati la gradevolezza del trattamento e l'assoluta assenza di effetti collaterali e di down-time, con alcune pazienti che hanno affermato di avere avuto rapporti sessuali già poche ore dopo la terapia.

La rilevanza e l'uniformità degli esiti ottenuti, sia estetici che strutturali, e la loro stabilità dopo tre mesi, nonché la totale assenza di effetti collaterali, ci fa ritenere che il programma Foemina di Biodermogenesi® rappresenti una terapia non invasiva, ben tollerata ed efficace in tutte le alterazioni derivanti dall'AVV. Il presente studio costituisce comunque un punto di partenza per l'esiguità dei pazienti trattati e documentati, dal quale partire per ampliarne il numero e verificare l'effettiva durata dei benefici dati dalla terapia nel tempo.

Inoltre, questo trattamento può essere un ottimo trattamento coadiuvante per le donne con incontinenza fino al secondo grado, vista la risposta eccellente sin dalla prima seduta.

CONFLITTO DI INTERESSI

L'autore dichiara di non aver alcun conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Portman DJ, et al. Menopause 2013, Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy; 20: 623-630.
- Castelo-Branco C, Cancelo MJ. Compounds for the treatment of atrophic vaginitis. *Expert Opin Ther Pat.* 2008;18(12):1385–1394.
- Nappi RE, et al. *Climacteric* 2015; 18:233-240.
- Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal Atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(1):87-94
- Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric.* 2012;15(1):36–44.
- Palacios S. Atrophy Murogenital. Managing urogenital atrophy. *Maturitas.* 2009;63(4):315–318.
- Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric.* 2018;21(3):286–291.
- Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric.* 2016;19(2):151–161.
- Sandhu RS, Wong TH, Kling CA, Chohan KR. In vitro effects of coital lubricants and synthetic and natural oils on sperm motility. *Fertil Steril.* 2014;101(4):941–944.
- Brown JM, Hess KL, Brown S, et al. Intravaginal practices and risk of bacterial vaginosis and candidiasis infection among a cohort of women in the United States. *Obstet Gynecol.*
- Kingsberg SA, Krychman M, Graham S, Bernick B, Mirkin S. The Women's EMPOWER Survey: Identifying Women's Perceptions on Vulvar and Vaginal Atrophy and Its Treatment. *J Sex Med.* 2017;14(3):413–424.
- Gandhi J, Chen A, Dagur G, et al. Genitourinary syndrome of menopause: an overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(6):704–711.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2013;20(9):888–902.
- Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2014;124(6):1147–1156.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD001500.
- Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, Nohales F, Juliá MD. Management of post-menopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas.* 2005;52 Suppl 1(1):46–52.
- Pickar JH. Emerging therapies for postmenopausal vaginal atrophy. *Maturitas.* 2013;75(1):3–6.
- Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353–1368.
- Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvo vaginal symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(5):681–690.
- Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause.* 2015;22(1):36–43.
- Pinkerton JV, Stanczyk FZ. Clinical effects of selective estrogen receptor modulators on vulvar and vaginal atrophy. *Menopause.* 2014;21(3):309–319.
- Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J, Lavoie L, Beaugard A, Martel C, Vaillancourt M, Balser J, Moynour E. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 23, No. 3, pp. 243-256
- <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm615130.htm>
- <https://www.sciencealert.com/fda-warns-that-vaginal-rejuvenation-laser-treatments-can-cause-burns-and-chronic-pain>
- Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *International Journal of Women's Health* 2018;10 387–395
- Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A, Di Carlo C, Luisi S, Paoletti AM. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol*, 2016; 32(8): 602–606
- Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of Erbium:YAG Laser Treatment Compared to Topical Estriol Treatment for Symptoms of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Lasers in Surgery and Medicine* 49:160–168 (2017)
- Belardo A, Pilnik S, Gelin M, Garcia P. Genito Urinary Syndrome of Menopause “A New Terminology for an Ever-Present Symptomatology”. *Open Acc J Repro & Sexual Disord* 1(5) – 2018
-
- Van Schalkwyk J, Yudin MH. Vulvovaginitis: Screening for and Management of Trichomoniasis, Vulvovaginal Candidiasis, and Bacterial Vaginosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(3):266–274
- Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, Calligaro A, Elias JA, Gambaciani M, Gaviria JE, Iglesias CB, Martinec KS, Mwesigwa PL, Ogrinc UB, Sal-

- vatore S, Scollo P, Zerbinati N, Nelson JS. Light and Energy Based Therapeutics for Genitourinary Syndrome of Menopause: Consensus and Controversies. *Lasers Surg Med.* 2017 February ; 49(2): 137–159.
32. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, Anderson G, Howard BV, Thomson CA, LaCroix AZ, Wactawski-Wende J, Jackson RD, Limacher M, Margolis KL, Wassertheil-Smoller S, Beresford SA, Cauley JA, Eaton CB, Gass M, Hsia J, Johnson KC, Kooperberg C, Kuller LH, Lewis CE, Liu S, Martin LW, Ockene JK, O'Sullivan MJ, Powell LH, Simon MS, Van Horn L, Vitolins MZ, Wallace RB. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-1368.
 33. Thornton K, Chervenak J, Neal-Perry G. Menopause and Sexuality. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 September ; 44(3): 649–661.
 34. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 24, No. 7, pp. 728-753
 35. Johnston SL, Farrell SA. The detection and management of vaginal atrophy. *J Obstet Gynaecol Can* 2004;26(5):503–8.
 36. Lee A, Kim TH, Lee HH, Kim YS, Enkhbold T, Lee B, Park JY, Song K. Therapeutic Approaches to Atrophic Vaginitis in Postmenopausal Women: A Systematic Review with a Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Menopausal Medicine* 2018;24:1-10
 37. Alisond RM. Transcutaneous temperature controlled radiofrequency for orgasmic dysfunction. *Lasers in Surgery and Medicine* 48:641-645
 38. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climateric*, 2016 Vol. 19, No. 2, 151–161
 39. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, Olivera CK, Abed H, Balk EM, Murphy M. Vaginal Estrogen for Genitourinary Syndrome of Menopause: A Systematic Review. *Obstet Gynecol.* 2014 December ; 124(6): 1147–1156.
 40. Giussy B, Facchin F, Buggio L, Alberico D, Frattaruolo MP, Kustermann A. vaginal rejuvenation: current perspectives. *International Journal of Women's Health* 2017;9 513–519
 41. Millheiser LS, Pauls RN, Herbst SJ, Chen BH. Radiofrequency treatment of vaginal laxity after vaginal delivery: nonsurgical vaginal tightening – *J Sex Med.* 2010 Sep;7(9):3088-95
 42. Key DJ, Boudreaux L. A Proposed Method for Upper Eyelid and Infrabrow Tightening Using a Transcutaneous Temperature Controlled Radiofrequency Device With Opaque Plastic Eye Shields. *J Drugs Dermatol.* 2016 Nov 1;15(11):1302-1305.
 43. Kutzler MH, Wise MC, Hutnick NA, Moldoveanu Z, Hunter M, Reuter M, Yuan S, Yan J, Ginsberg A, Sylvester A, Pahar B, Carnathan D, Kathuria N, Khan AS, Montefiori D, Sardesai NY, Betts MR, Mestecky J, Marx P, Weiner DB. Chemokine adjuvanted electroporated-DNA Vaccine induces substantial protection from simian immunodeficiency virus vaginal challenge – *Mucosal Immunol.* 2016 January; 9(1):13-23
 44. Kichaev G, Mendoza JM, Amante D, Smith TRF, McCoy JR, Sardesai NY, Broderick KE. Electroporation mediated DNA vaccination directly to a mucosa surface results in improved immune responses – *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2013 October; 9:10, 2041-20148
 45. Artigiani A, Cervadoro G, Loggini B, Paolicchi A. Biodermogenesi®: la soluzione non invasiva nel trattamento delle smagliature – *La Medicina Estetica* 2012 n° 1 gennaio-marzo p. 41/49
 46. Artigiani A, Cianchi S, Laura S. Biodermogenesi®: nuevo enfoque regenerativo contra el envejecimiento cutáneo – *Cosme News - Septiembre/Octubre* 2016 p. 14/18
 47. Nicoletti G, Perugini P, Bellino S, Capra P, Malovini A, Jaber O, Tresoldi M, Faga A. Scar Remodeling with the Association of Monopolar Capacitive Radiofrequency, Electric Stimulation, and Negative Pressure – *Photomedicine and Laser Surgery* Volume XX, Number XX, 2016 M. A. Liebert, Inc. Pp. 1–13



Biodermogenesi® è un brevetto esclusivo di Expo Italia.

Bi-one® e Biodermogenesi® sono due marchi registrati di esclusiva proprietà di Expo Italia.



EXPO ITALIA s.r.l.

Tel. (+39) 055 7875341

e-mail Italia: info@biodermogenesi.com

e-mail estero: export@biodermogenesi.com



www.biodermogenesi.com