

DISBIOSI VULVOVAGINALE E SINDROME GENITOURINARIA DELLA MENOPAUSA: RUOLO DELL'OSPEMIFENE

Dario Recalcati

Servizio di Patologia del Tratto genitale inferiore, Ospedale V. Buzzi - Università degli Studi di Milano

La sindrome genitourinaria della menopausa (GSM), e in particolar modo l'atrofia vulvovaginale (VVA), rappresentano una condizione estremamente comune che inficia in misura notevole la qualità di vita e la capacità relazionale di circa una donna su due in stato post menopausale (Marino 2021).

Alla base della sua insorgenza si è riconosciuta la diminuzione del livello degli estrogeni circolanti, con le modificazioni da essa indotte:

- diminuzione dello spessore della mucosa vaginale e del vestibolo, con superficializzazione delle terminazioni nervose;
- diminuzione della vascolarizzazione locale con ipo-ossigenazione tissutale;
- diminuzione, e talora scomparsa, della lubrificazione;
- anelasticità tissutale con conseguente fissurazione a seguito di stimoli traumatici.

Tutti questi cambiamenti sono alla base della sintomatologia genitale e sessuale associata alla GSM: prurito, bruciore, secchezza, dispareunia.

L'entità di queste modificazioni possono essere quantificate con diverse scale metriche: il Vaginal Health Index (VHI), il Vaginal Maturation Index (VMI) o la più recente classificazione offerta dal Vestibular Trophic Index (VeTH), che ha l'indiscusso pregio di generare uno score proporzionale al sintomo manifestato, guidando quindi in modo più efficace nella scelta della terapia da adottare (Murina et al, 2023).

Ai cambiamenti osservabili più o meno noti da tempo, si è ora aggiunta una nuova consapevolezza, una visione funzionale in termini microbiologici e metabolici. La carenza nella produzione di glicogeno di superficie comporta un'alterazione dell'eubiosi lattobacillare, con conseguente innalzamento del pH vaginale. La perdita della funzione battericida e batteriostatica dei lattobacilli induce lo *switch* a un ambiente polimicrobico caratterizzato da una maggior predominanza di Streptococchi, Sneathia e batteri di derivazione intestinale come il *Clostridium*, alla base della leucorrea e delle infezioni ricorrenti che affliggono le donne in questa fase della vita.

La prima osservazione di tutto ciò è stata condotta mediante studi di metabolomica, ossia indagando e studiando i metaboliti presenti nel fluido vaginale, specchio dei processi biochimici indotti dalla flora locale. Si è osservato che essi sono significativamente differenti nella post-menopausa rispetto all'età fertile (diminuzione di lattati, acidi grassi insaturi a catena corta) (Brotman et al, 2014). Ma non solo: analizzando le donne in menopausa, esiste una differenza statisticamente significativa fra le tipologie di alcuni metaboliti, qualora si confrontino le donne in menopausa asintomatiche (controlli) e le donne sintomatiche, ossia affette da vulvovaginite atrofica (casi). Nel gruppo di studio

c'è una variazione nella concentrazione di 33 metaboliti, fra cui la diminuzione di lattati, metanolo, aspartato e l'aumento di altri di derivazione anaerobica, come l'isopropanolo. Questo rispecchia un cambiamento metabolico tra i due gruppi di studio e giustifica l'insorgenza dei sintomi.

Un'alterazione metabolica è giustificata da un cambiamento microbiologico che giustifica il processo metabolico stesso (Shen et al, 2016). Con le nuove tecniche di sequenziamento genico lo si è potuto dimostrare, e ancora una volta si è osservata una differenza significativa nella composizione del microbioma nelle donne sintomatiche e in quelle asintomatiche. In tutte le donne in menopausa è stata osservata una diminuzione nella concentrazione di flora lattobacillare; ma in chi risulta affetta da vulvovaginite atrofica è stato osservato anche un incremento di *Gardnerella*, *Streptococco* e *Prevotella* insieme ad altre specie anaerobie, mentre nel gruppo delle donne asintomatiche si è rilevata una prevalenza di *Bifidobatteriacee* (Alvisi et al, 2023).

Queste osservazioni sono alla base delle nuove ricerche e hanno un valore essenziale nei nuovi protocolli di cura. È stato osservato che la terapia ormonale sostitutiva è in grado di modificare e smorzare questi cambiamenti (Alvisi et al, 2017), ma alcuni preparati, come l'ospemifene, risultano ancor più efficaci (Murina et al, 2018). È infatti stato dimostrato che l'uso dell'ospemifene per via orale, per tre mesi consecutivi, induce un ripristino dei metaboliti fisiologici, e uno *switch* della flora vaginale verso una condizione di eubiosi migliore rispetto alla terapia standard (orale o transdermica) (Foschi et al, 2022).

Questi dati fanno sì che l'ospemifene rappresenti una prima linea di trattamento efficace, rapida e sicura per la sindrome genitourinaria della menopausa. Naturalmente la sinergia di differenti linee di trattamento rappresenta probabilmente, anche in questa situazione, la vera chiave di volta: l'associazione di prebiotici e probiotici (ancora tutta da studiare in termini di preparati, concentrazioni e protocolli di somministrazione) sarà un altro caposaldo a cui far riferimento.

Infine, lo studio della metabolomica e del microbiota, differente come abbiamo visto nelle donne sintomatiche, potrebbe in un futuro prossimo permettere una stratificazione del rischio della popolazione e una diagnosi precoce, se non preventiva, consentendo di stabilire tempistiche d'azione e protocolli terapeutici personalizzati.

Bibliografia

- Alvisi S, Baldassarre M, Martelli V, Gava G, Seracchioli R, Meriggiola MV. Effects of ospemifene on vaginal epithelium of postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Dec;33(12):946-950. doi: 10.1080/09513590.2017.1332589. Epub 2017 May 31.
- Alvisi S, Ceccarani C, Foschi C, Baldassarre M, Lami A, Severgnini M, Camboni T, Consolandi C, Seracchioli R, Meriggiola MC. Effect of ospemifene on vaginal microbiome in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2023 Apr 1;30(4):361-369. doi: 10.1097/GME.0000000000002150. Epub 2023 Jan 22.
- Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, Fadrosch D, Chang K, Silver MI, Viscidi RP, Burke AE, Ravel J, Gravitt PE. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2014 May;21(5):450-8. doi: 10.1097/GME.0b013e3182a4690b.
- Foschi C, Alvisi S, Baldassarre M, et al. Vaginal metabolites in postmenopausal women with or without vulvo-vaginal atrophy at baseline and after ospemifene and systemic hormone treatment. *Maturitas* 2022;159:7-14. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.12.007

- Marino JM. Genitourinary syndrome of menopause. *J Midwifery Womens Health* 2021;66:729-739. doi: 10.1111/jmwh.13277
- Murina F, Di Francesco S, Oneda S. Vulvar vestibular effects of ospemifene: a pilot study. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Jul;34(7):631-635. doi: 10.1080/09513590.2018.1427717
- Murina F, Torraca M, Graziottin A, Nappi RE, Villa P, Cetin I. Validation of a clinical tool for vestibular trophism in postmenopausal women. *Climacteric.* 2023 Apr;26(2):149-153. doi: 10.1080/13697137.2023.2171287. Epub 2023 Feb 1.
- Shen J, Song N, Williams CJ, et al. Effects of low dose estrogen therapy on the vaginal microbiomes of women with atrophic vaginitis. *Sci Rep* 2016; 6:24380. doi: 10.1038/srep24380

MICROBIOTA, INFIAMMAZIONE E DOLORE NELLA DONNA



**“L'essenziale
è invisibile agli occhi”**

*(Antoine de Saint-Exupéry,
Il piccolo Principe)*

MILANO 13 settembre 2023

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

P R O G R A M M A

08:45-09:00 Presentazione del corso e benvenuto ai partecipanti
Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini

09:00-11:05 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte prima

Introducono: Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini, Linda Vignozzi

09:00-09:25 **Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica**
Vincenzo Stanghellini (Bologna)

09:25-09:50 **Microbiota intestinale e contraccezione ormonale**
Giovanni Grandi (Modena)

09:50-10:15 **Microbiota intestinale e sindrome metabolica**
Annamaria Colao (Napoli)

10:15-10:40 **Microbiota intestinale e disendocrinie**
Linda Vignozzi, Elisa Maseroli (Firenze)

10:40-11:05 **Microbiota intestinale, bioritmi e dolore**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:05-11:30 **Coffee-break**

11:30-13:00 Tavola rotonda: Microbiota e metabolismo ormonale

Moderatori: Giovanni Grandi, Anna Maria Paoletti

11:30-11:45 **Adolescenti, junk food, disbiosi e policistosi ovarica: quali legami**
Alessandra Graziottin (Milano)

11:45-12:00 **Disbiosi ed endometriosi**
Silvia Baggio (Verona)

12:00-12:15 **Microbiota vulvovaginale e contraccezione ormonale**
Angela Cuccarollo (Verona)

12:15-12:30 **Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni**
Elisa Maseroli (Firenze)

12:30-12:45 **Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive**
Anna Maria Paoletti (Cagliari)

12:45-13:00 **Discussione**

13:00-13:45 **Lunch**

13:45-15:50 Microbiota intestinale e salute della donna: lo scenario chiave in dieci letture - Parte seconda

Introducono: Sabrina Giglio, Filippo Murina, Alberto Revelli

13:45-14:10 **Microbiota e genomica**
Sabrina Giglio (Cagliari)

14:10-14:35 **Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità**
Alberto Revelli (Torino)

- 14:35-15:00 **Disbiosi e gravidanza**
Nicoletta Di Simone (Milano)
- 15:00-15:25 **Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale**
Filippo Murina (Milano)
- 15:25-15:50 **Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico**
Stefano Uccella (Verona)

15:50-16:50 Tavola Rotonda: Disbiosi uroginecologiche e infezioni recidivanti. Con flash sull'igiene intima

Moderatori: Nicoletta Di Simone, Filippo Murina

- 15:50-16:05 **Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti**
Daniele Grassi (Modena)
- 16:05-16:20 **Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame**
Francesco De Seta (Trieste)
- 16:20-16:35 **Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima**
Alice Guarano (Milano)
- 16:35-16:50 **Discussione**

16:50-19:05 Tavola Rotonda: Disbiosi, menopausa e impatto clinico

Moderatori: Alessandra Graziottin, Francesco De Seta, Stefano Uccella

Parte prima - Dopo un tumore al seno: come curare la sindrome genitourinaria della menopausa

- 16:50-17:05 **Microbiota vaginale e terapie biofisiche**
Filippo Murina (Milano)
- 17:05-17:20 **Atrofia, disbiosi vulvovaginale e ossigenoterapia**
Maggiorino Barbero (Torino)
- 17:20-17:35 **Disbiosi e atrofia vulvovaginale / GSM: ruolo dell'ospemifene**
Dario Recalcati (Milano)
- 17:35-17:50 **Disbiosi vulvovaginale e riabilitazione uroginecologica**
Fabiana Giordano (Napoli)

Parte seconda - Post menopausa: disbiosi e fragilità

- 17:50-18:05 **Disbiosi e fragilità: inquadramento generale**
Roberta Scairati (Napoli)
- 18:05-18:20 **Diagnostica integrata per sarcopenia e osteopenia**
Antonio Gianluca Castellaneta (Milano)
- 18:20-18:35 **I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità**
Francesco De Seta (Trieste)
- 18:35-18:50 **Probiotici, integratori e strategie anti-age**
Alessandra Graziottin (Milano)

- 18:50-19:05 **Discussione**

-
- 19:05-19:15 **Conclusioni e compilazione questionario ECM**

Presentazione	<i>Pag. 06</i>
Ringraziamenti	<i>Pag. 09</i>
Microbiota intestinale: dalla ricerca alla rivoluzione nella pratica clinica	<i>Pag. 10</i>
Microbiota intestinale e disendocrinie	<i>Pag. 15</i>
Microbiota intestinale, bioritmi e dolore	<i>Pag. 19</i>
Adolescenti, junk food, disbiosi e policistici ovarica: quali legami	<i>Pag. 27</i>
Endometriosi e disbiosi	<i>Pag. 39</i>
Microbiota vulvo-vaginale e contraccezione ormonale	<i>Pag. 45</i>
Microbiota vulvovaginale e testosterone: quali relazioni	<i>Pag. 57</i>
Microbiota intestinale e terapie ormonali sostitutive	<i>Pag. 61</i>
Microbiota e genomica	<i>Pag. 65</i>
Microbiota intestinale, vaginale, endometriale: impatto sulla fertilità	<i>Pag. 69</i>
Disbiosi e gravidanza	<i>Pag. 74</i>
Disbiosi: la sfida della candidiasi recidivante vaginale	<i>Pag. 79</i>
Probiotici pre- e post-operatori e outcome chirurgico	<i>Pag. 82</i>
Disbiosi intestinale e biofilm patogeni nelle cistiti	<i>Pag. 86</i>
Herpes recidivante, HPV vulvovaginale e disbiosi: quale legame	<i>Pag. 92</i>
Microbiota vulvovaginale e perineale: ruolo dell'igiene intima	<i>Pag. 96</i>
Microbiota vaginale e terapie biofisiche	<i>Pag. 102</i>
Atrofia vaginale da carenza estrogenica: trattamento coniugato con ossigeno normobarico e acido ialuronico	<i>Pag. 105</i>

Disbiosi vulvovaginale e sindrome genitourinaria della menopausa: ruolo dell'ospemifene	<i>Pag. 109</i>
Disbiosi vaginale: ruolo della riabilitazione uroginecologica	<i>Pag. 112</i>
Disbiosi e fragilità nella donna	<i>Pag. 114</i>
I probiotici come alleati sistemici anti-fragilità	<i>Pag. 119</i>
Probiotici, integratori e strategie anti-age: focus sui connettivi	<i>Pag. 125</i>

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

Microbioma intestinale: evoluzione dei metodi di studio e indicazioni per il clinico	<i>Pag. 135</i>
Microbiota vaginale e disbiosi permissivi	<i>Pag. 143</i>
Regolazione del dolore attraverso il microbiota intestinale: potenziali meccanismi e strategie di intervento	<i>Pag. 151</i>
Disbiosi e PCOS: ruolo dell'alfa-lattoalbumina	<i>Pag. 161</i>
Dolore genitale e sessuale dopo il parto: il ruolo del timolo nell'igiene intima	<i>Pag. 174</i>