

OSPEMIFENE: LE EVIDENZE SUL FRONTE DEL DOLORE

Alessandra Graziottin

Professore ac, Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia, Università di Verona

Docente, Scuola di Specializzazione in Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università Federico II di Napoli

Direttore, Centro di Ginecologia, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

Introduzione

L'ospemifene è un modulatore selettivo dei recettori per gli estrogeni (*Selective Estrogen Receptor Modulator*, SERM) indicato nel trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale sintomatica (AVV) da moderata a severa nelle donne in postmenopausa.

L'obiettivo di questa concisa *review* è valutare le evidenze che documentano l'impatto dell'ospemifene sul sintomo dolore, in ambito genitale, vulvare e vestibolare.

SERM: caratteristiche e indicazioni

I SERM sono **un gruppo di molecole strutturalmente diverse** che, pur legandosi tutte ai recettori per gli estrogeni, esercitano azioni biologiche diverse (agoniste, antagoniste o neutre) a seconda della conformazione nella quale stabilizzano il recettore. Ne determinano così variazioni dell'attività che influenzano l'espressione genica e la sintesi proteica (Martinkovich et al, 2014).

Le **indicazioni** sono specifiche per ogni molecola e comprendono il trattamento del cancro al seno (tamoxifene), l'osteoporosi (raloxifene, bazedoxifene), l'infertilità (clomifene), la secchezza vaginale (ospemifene), il sanguinamento uterino disfunzionale (ormeloxifene), nonché la terapia ormonale sostitutiva (bazedoxifene in combinazione con estrogeni coniugati) e contraccezione (ormeloxifene). "Ideal SERM" è una sostanza che mostra gli effetti estrogenici e anti-estrogeni desiderati, ma senza i suoi inconvenienti (Rabe et al, 2015).

L'ospemifene è un SERM ad azione:

- **agonista** sui recettori per gli estrogeni a livello vulvo-vaginale e osseo;
- **neutra** a livello endometriale;
- **antagonista** a livello della mammella (ospemifene SmPC).

L'ospemifene si è dimostrato **efficace e ben tollerato** nella normalizzazione dell'indice di maturazione vaginale e del pH, e nel miglioramento dei sintomi di secchezza vaginale e dispareunia associati ad AVV (Bachmann et al, 2010).

La tollerabilità e l'efficacia dell'ospemifene orale è stata confermata anche in uno studio a lungo termine di 52 settimane (Goldstein et al, 2014).

In termini di **sicurezza** l'ospemifene ha dimostrato:

- nessuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza di spessore endometriale, nell'istologia endometriale e nel sanguinamento vaginale rispetto al placebo (Constantine et al, 2015 A);
- incidenza di TEV 3 volte meno frequente rispetto ad altri SERM e ad AVV non trattata (Nordstrom et al, 2020);
- nessun aumento di incidenza e di ricorrenza di cancro della mammella (Cai et al, 2020);

- effetto protettivo sulla salute delle ossa (De Villiers et al, 2019).

L'impiego del farmaco prevede la presenza di sintomatologia vaginale, vulvare e sessuale da moderata a severa: tra i sintomi tipici dell'AVV (secchezza vaginale, dispareunia, bruciore, prurito e disuria), quello più frequente è la **secchezza vaginale**.

D'altra parte, questo sintomo è quello anche che più si correla alla sessualità della donna: tra i fattori responsabili della progressiva riduzione dello *score* della sessualità osservato tra i 40 e i 55 anni (*Female Sexual Function Index*, FSFI), la secchezza vaginale ha un ruolo preponderante, determinando una riduzione di 5,5 punti (rispetto a una riduzione di 2,5 punti associata alla menopausa) (Cagnacci et al, 2020).

Come agisce l'ospemifene sul dolore sessuale?

È stato condotto uno studio multicentrico randomizzato di fase 3, in doppio cieco, a gruppi paralleli per confrontare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di ospemifene orale 60 mg/die rispetto a placebo (Portman et al, 2013). Lo scopo di questo lavoro era studiare il ruolo dell'ospemifene nel trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale **in donne in postmenopausa con dispareunia da moderata a grave**. Un totale di 605 donne di età compresa tra 40 e 80 anni che riportavano come sintomo più fastidioso la dispareunia e avevano una diagnosi di atrofia vulvare e vaginale sono state randomizzate ad assumere una volta al giorno una dose di ospemifene (n = 303) o placebo (n = 302) per 12 settimane. Coloro che hanno riferito di avere **dolore vaginale o dolore vulvare moderato o grave (dispareunia) durante l'attività sessuale** come sintomi più disturbanti (*Most Bothersome Symptoms*, MBS) hanno continuato la fase di *screening* dello studio. Le partecipanti che hanno segnalato un MBS diverso dalla dispareunia non sono state incluse in questo studio.

L'analisi di efficacia ha valutato il cambiamento dai valori basali alla settimana 12 (*endpoint* di efficacia primario) e alla settimana 4 (*endpoint* di efficacia secondario) per quattro *endpoint* coprimari: percentuale di cellule parabasali e percentuale di cellule superficiali nell'indice mitotico (IM) dello striscio vaginale, pH vaginale e gravità del MBS (dispareunia associata al rapporto sessuale).

La gravità del MBS è stata definita come nessuna (0), lieve (1), moderata (2) o grave (3).

Dopo 12 settimane di trattamento, la percentuale delle cellule parabasali è diminuita significativamente del 40,2% nel gruppo ospemifene rispetto a nessuna riduzione del gruppo placebo ($P < 0,0001$). Allo stesso modo, la percentuale delle cellule superficiali è aumentata significativamente del 12,3% nel gruppo ospemifene rispetto all'1,7% nel gruppo placebo ($P < 0,0001$). Nello stesso periodo, la riduzione media del pH vaginale nel gruppo ospemifene (-0,94) era significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo (-0,07; $P < 0,0001$). La riduzione del punteggio di gravità MBS era anche significativamente diversa tra il gruppo ospemifene (-1.5) e il gruppo placebo (-1.2; $P = 0,0001$), dimostrando efficacia nel trattamento della VVA fra le partecipanti che segnalano la dispareunia come sintomo più disturbante (MBS).

In particolare, la percentuale di partecipanti che non ha riportato **dolore vaginale** o **lieve dolore vaginale** durante l'attività sessuale alla settimana 12 era

maggiore nel gruppo ospemifene (38,0% o 25,1%, rispettivamente) rispetto al gruppo placebo (28,1% o 19,2%, rispettivamente). Anche la gravità del dolore vaginale alla settimana 12 nella popolazione ITT (*intent-to-treat*, espressione che indica il set di tutte le pazienti randomizzate) è migliorata di due o tre livelli nel 52,8% dei partecipanti al gruppo ospemifene rispetto al 38,8% dei partecipanti al gruppo placebo (un miglioramento a tre livelli consiste in un cambiamento da “severo” a “nessuno”; un miglioramento a due livelli consiste nel passare da “severo” a “moderato” o da “moderato” a “nessuno”).

In sintesi, i **miglioramenti dell'epitelio vaginale e del pH vaginale correlati a VVA si sono riflessi nell'efficacia superiore dell'ospemifene rispetto al placebo nel ridurre il dolore vaginale associato ai rapporti sessuali**. Inoltre, l'uso di ospemifene 60 mg/die ha determinato una riduzione nell'uso di lubrificante. Coerentemente con gli studi precedentemente condotti, l'ospemifene si è dimostrato sicuro e ben tollerato.

Come agisce l'ospemifene sulla funzione sessuale?

Uno studio di fase 3, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli ha confrontato ospemifene 60 mg/die (N=463), somministrato per 12 settimane, con placebo (N=456) in donne in postmenopausa con VVA che erano **stratificate per un sintomo più fastidioso (MBS) auto-riferito di dispareunia o secchezza vaginale** (Costantine et al, 2015 B). Lo scopo era valutare l'effetto dell'ospemifene sulla funzione sessuale valutata dall'FSFI (*endpoint* primari: cambiamento dal basale alla settimana 12 della percentuale di cellule superficiali e parabasali, del pH vaginale e della gravità della dispareunia come MBS; *endpoint* secondari di efficacia: cambiamenti nei livelli di ormoni sierici). Le partecipanti allo studio hanno completato il questionario FSFI al basale, alla settimana 4 e alla settimana 12 (o all'ultima osservazione riportata, LOCF). Il questionario consisteva in 19 domande, ciascuna valutata su una scala da 0 a 5 o da 1 a 5, con 0 che indicava l'assenza di attività sessuale nell'ultimo mese. Su un punteggio totale possibile di 36, un punteggio di 26,55 o meno era considerato una disfunzione sessuale in una popolazione di donne in premenopausa e postmenopausa.

Nella popolazione ITT, le donne che hanno ricevuto ospemifene orale 60 mg/die hanno avuto **un miglioramento significativamente maggiore nel punteggio totale FSFI** rispetto alle donne che hanno ricevuto placebo. Questo miglioramento era evidente alla settimana 4 ($P = 0,001$) e ha continuato ad aumentare di entità fino alla settimana 12 (LOCF; $P = 0,001$).

Nel gruppo **MBS dispareunia**, sono stati osservati miglioramenti significativi nel punteggio totale di FSFI nelle donne trattate con ospemifene rispetto al placebo alle settimane 4 ($P = 0,001$) e 12 (LOCF; $P = 0,0001$). Nel gruppo **MBS secchezza vaginale**, i miglioramenti nel punteggio totale FSFI sono stati numericamente maggiori nelle donne trattate con ospemifene rispetto al placebo alle settimane 4 e 12 (LOCF); tuttavia, la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

È noto che i livelli sierici di alcuni ormoni (per esempio, testosterone e deidroepiandrosterone) influiscono sui punteggi FSFI. Nello studio in questione, sono stati osservati aumenti clinicamente non rilevanti del testosterone totale medio

e moderati aumenti della SHBG media nelle donne che assumevano ospemifene; i livelli medi di estradiolo e testosterone libero sono rimasti invariati, mentre i livelli medi di FSH e LH hanno avuto una diminuzione clinicamente non rilevante durante il trattamento con ospemifene.

Questi dati suggeriscono che è **improbabile** che i miglioramenti significativi nei punteggi FSFI osservati nelle donne trattate con ospemifene siano dovuti a variazioni dei livelli sierici di ormoni sessuali; **essi sembrano piuttosto essere dovuti agli effetti positivi dell'ospemifene sulla fisiologia dell'epitelio vaginale (indice di maturazione e pH vaginale) e sul sintomo dispareunia legata alla VVA.**

Quale relazione esiste tra atrofia vulvo-vaginale e disfunzioni sessuali?

Uno studio epidemiologico su donne in postmenopausa sessualmente attive ha esaminato la relazione tra VVA (definita come dolore, prurito e secchezza associati all'attività sessuale) e disfunzione sessuale (desiderio, eccitazione e orgasmo) utilizzando il questionario *Arizona Sexual Experience* (Levine et al, 2008). Le prevalenze di **disfunzione sessuale** (55%) e **VVA** (57%) erano simili e vi era una sostanziale sovrapposizione delle due condizioni (il 40% delle partecipanti allo studio aveva entrambe le condizioni). Gli autori hanno concluso che il dolore associato a VVA può impedire alle donne di desiderare, iniziare o rispondere all'attività sessuale. Tuttavia, il 52% delle donne in menopausa di età compresa tra 50 e 79 anni, nello studio osservazionale *Women's Health Initiative*, ha riferito di essere state sessualmente attiva con un partner nell'ultimo anno e la maggior parte della letteratura pubblicata suggerisce che circa il 10-30% delle donne oltre i 70 anni continua ad avere rapporti sessuali.

Pertanto, si può ipotizzare che le terapie volte a migliorare i sintomi di VVA possano aiutare a mantenere **una sessualità life-long**, se desiderata, migliorandone la qualità e la soddisfazione.

Come agisce l'ospemifene sul vestibolo vulvare, dopo la menopausa?

La sindrome genitourinaria della menopausa (GSM), precedentemente nota come atrofia vulvovaginale, è **una progressiva condizione vulvovaginale, sessuale e delle basse vie urinarie** caratterizzata da una serie di sintomi secondari a uno stato clinico di ipoestrogenismo dopo l'inizio della menopausa.

I sintomi frequenti di GSM includono secchezza vaginale, prurito, bruciore o indolenzimento, dolore durante la minzione e dispareunia, e la GSM è stata identificata come una causa significativa di disfunzione sessuale femminile in tutto il mondo.

La dispareunia è stata segnalata dal 25% delle donne che hanno risposto al sondaggio *Revealing Vaginal Effects at Mid-Life* su 1066 donne: il 56% che ha riportato una diminuzione dell'attività sessuale a causa del dolore e il 6% ha riferito di dolore che impediva qualsiasi tentativo di attività sessuale (Parish et al, 2013). Pochissimi studi sulla dispareunia postmenopausale si sono concentrati sulla localizzazione e sull'intensità del dolore. Molte donne in menopausa con dispareunia superficiale hanno sperimentato **dolore sessuale localizzato provocato nel vestibolo** (Kao et al, 2008).

Inoltre, altri studi hanno riportato che nelle pazienti con carcinoma mammario,

e condizione ipoestrogenica con dispareunia, **l'area più dolente è il vestibolo vulvare** (Goetsch et al, 2014).

Ciò è principalmente correlato alle differenze nella densità dei nervi tra la vagina e il vestibolo vulvare.

La letteratura attuale mostra che l'ospemifene è efficace e sicuro nel trattamento dell'atrofia vulvovaginale e della dispareunia migliorando il trofismo vaginale e il pH (Paton al, 2014). L'ospemifene tratta la causa alla base della secchezza vaginale e della dispareunia, rigenerando le cellule vaginali, migliorando la lubrificazione e riducendo il dolore durante i rapporti sessuali (Goldstein et al, 2014).

Murina e collaboratori hanno condotto uno studio con l'obiettivo di valutare gli effetti dell'ospemifene sul vestibolo vulvare in donne in postmenopausa con almeno un sintomo moderato o grave di VVA (secchezza vaginale, bruciore e dispareunia), non solo per ridurre i sintomi o invertire i cambiamenti atrofici dovuti alla GSM, ma anche per il suo potenziale di **riduzione della sensibilità delle fibre nervose vestibolari**, che è fondamentale per il dolore vulvare postmenopausale e la dispareunia (Murina et al, 2018).

Dopo 60 giorni di terapia con ospemifene:

- si è verificata una diminuzione statisticamente significativa rispetto al basale dei punteggi medi per secchezza, bruciore e dispareunia. Molti pazienti hanno riferito di sentirsi a proprio agio e lubrificate dopo il trattamento, grazie al miglioramento della secchezza;
- il punteggio trofico vestibolare medio è sceso in modo statisticamente significativo dal valore basale di 11,2 a quello finale di 4,2 ($P = 0,02$) e le pazienti hanno anche mostrato una riduzione statisticamente significativa dei punteggi del *cotton swab test* (su un intervallo 0-3, il valore era 1,25 rispetto a 2,81 al basale, $P = 0,01$).

Le pazienti sono state sottoposte al test della soglia di percezione attuale (CPT) utilizzando stimoli di corrente a forma d'onda sinusoidale alternata costante a diverse frequenze, per quantificare l'integrità funzionale di specifiche fibre nervose afferenti dalla periferia al sistema nervoso centrale. Dopo la terapia con ospemifene, le donne avevano valori medi di CPT a una stimolazione di 5 Hz (fibre C) superiori di circa il 40% rispetto ai loro valori di pretrattamento ($P < .05$). I valori CPT a 2000 (fibre A β) e 250 Hz (fibre A δ) sono aumentati anche dopo 60 giorni di trattamento.

Questo studio clinico ha dimostrato che **l'ospemifene non solo è efficace nel trattamento dei sintomi vestibolari relativi alla GSM, ma è anche in grado di migliorare il trofismo in questa zona.**

Un punto di forza rilevante di questo studio è la **misurazione oggettiva** della sensibilità vestibolare attraverso un **test sensoriale quantitativo** prima e dopo il trattamento con ospemifene.

Esiste una correlazione inversa tra misurazione quantitativa neuroselettiva della CPT e ipersensibilità delle fibre nervose vestibolari: valori CPT più elevati riscontrati dopo la terapia evidenziano che le terminazioni nervose sono meno sensibili e che, quindi, c'è meno dolore. In teoria, questo potrebbe riflettere l'azione dell'ospemifene sulla sensibilizzazione periferica dei nervi sensoriali nel tessuto vestibolare innescata dall'infiammazione.

Un'osservazione interessante è stata la marcata differenza, dopo 60 giorni di trattamento, nei valori CPT per tutte le fibre nervose e valori più coerenti per le fibre C, che sono principalmente responsabili della percezione del dolore; questi dati sono coerenti con la significativa riduzione dei punteggi del *cotton swab test* alla fine del trattamento.

Conclusioni

Le evidenze disponibili confermano che **l'ospemifene è in grado di ridurre il dolore sessuale** all'inizio della penetrazione (dispareunia superficiale) in caso di atrofia vulvo-vaginale (AAV) post-menopausale, oggi definita come sindrome genitourinaria della menopausa (GSM), grazie al significativo miglioramento del trofismo vulvo-vaginale.

Grazie al positivo impatto su atrofia vulvo-vaginale, secchezza e dispareunia, l'ospemifene ha un ruolo favorevole sul **recupero di una migliore funzione sessuale complessiva**, in quanto rimuove il dolore che è il più potente elemento frenante genitale nei confronti del desiderio e dell'eccitazione.

Interessante è il dato di un **effetto specifico sulle fibre nervose dolorifiche del vestibolo vulvare**, in corso di GSM, con miglioramento del trofismo e riduzione del dolore. Dal punto di vista clinico, va sottolineato il dato qualitativo del **miglioramento complessivo del vissuto genitale**, nel risentire e riassaporare la piacevole idratazione vaginale perduta con la menopausa.

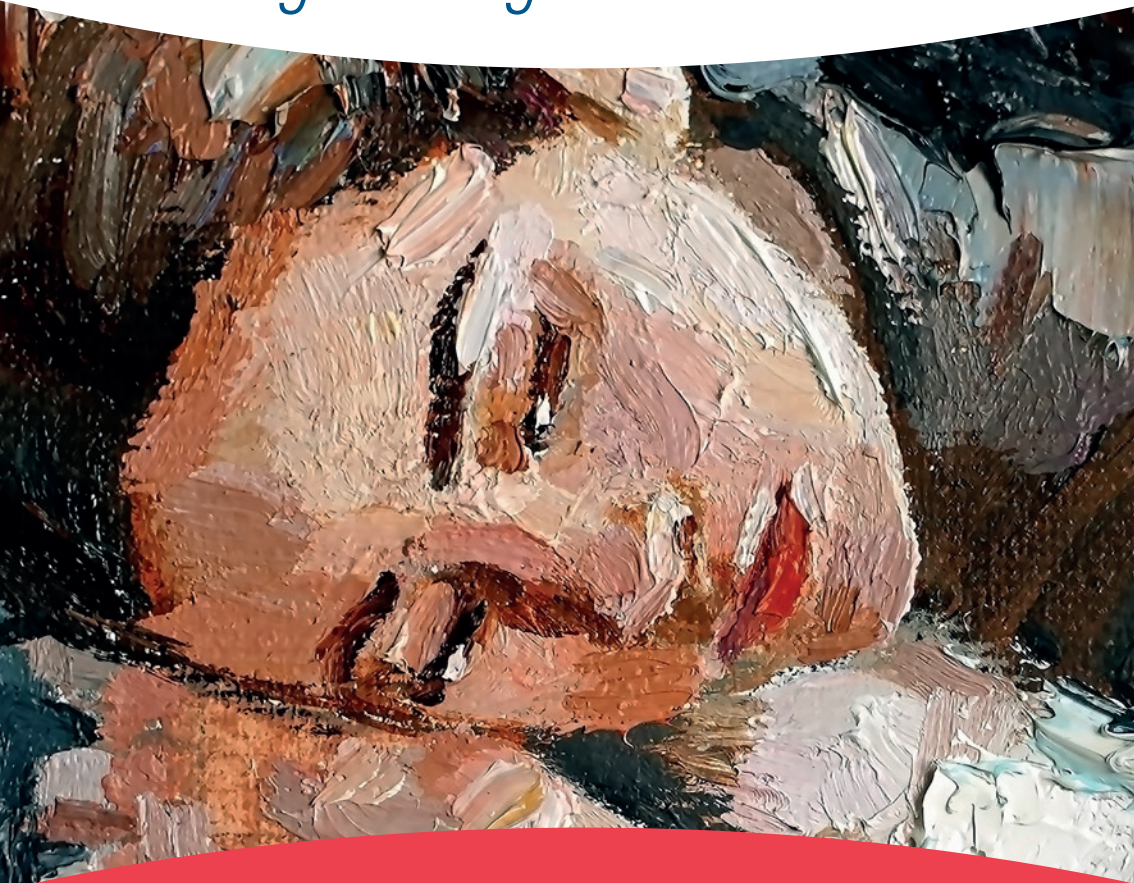
Il crescere delle evidenze sulle molteplici modalità di azione dell'ospemifene in caso di AVV/GSM ne confermano quindi **il ruolo molto favorevole per la riduzione della secchezza vaginale, della dispareunia e del dolore vestibolare**.

Bibliografia

- Bachmann GA, Komi JO, Ospemifene Study Group. Ospemifene effectively treats vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: results from a pivotal phase 3 study. *Menopause*. 2010 May-Jun;17(3):480-6. doi: 10.1097/gme.0b013e3181c1ac01
- Cagnacci A, Xholli A, Venier M. Ospemifene in the management of vulvar and vaginal atrophy: focus on the assessment of patient acceptability and ease of use. *Patient Prefer Adherence*. 2020 Jan 10;14:55-62. doi: 10.2147/PPA.S203614
- Cai B, Simon J, Villa P, Biglia N, Panay N, Djumaeva S, Particco M, Kanakamedala H, Altomare C. No increase in incidence or risk of recurrence of breast cancer in ospemifene-treated patients with vulvovaginal atrophy (VVA). *Maturitas*. 2020 Dec;142:38-44. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.021. Epub 2020 Jul 10
- Constantine G, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause*. 2015 Jan;22(1):36-43. doi: 10.1097/GME.0000000000000275 A
- Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric*. 2015 Apr;18(2):226-32. doi: 10.3109/13697137.2014.954996. Epub 2014 Sep 25 B
- de Villiers TJ, Altomare C, Particco M, Gambacciani M. Effects of ospemifene on bone in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019 Oct;22(5):442-447. doi: 10.1080/13697137.2019.1631789. Epub 2019 Jul 11
- Goetsch MF, Lim JY, Caughey ABH. Locating pain in breast cancer survivors experiencing dyspareunia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2014 Jun;123(6):1231-1236. doi: 10.1097/AOG.0000000000000283
- Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O, Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2014 Apr;17(2):173-82. doi: 10.3109/13697137.2013.834493. Epub 2013 Nov 23
- Kao A, Binik YM, Kapuscinski A, Khalife S. Dyspareunia in postmenopausal women: a critical review. *Pain Res Manag*. 2008 May-Jun;13(3):243-54. doi: 10.1155/2008/269571
- Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause*. 2008 Jul-Aug;15(4 Pt 1):661-6. doi: 10.1097/gme.0b013e31815a5168
- Martinkovich S, Shah D, Lobo Planey S, Arnott JA. Selective estrogen receptor modulators: tissue specificity and clinical utility. *Clin Interv Aging*. 2014 Aug 28;9:1437-52. doi: 10.2147/CIA.S66690
- 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. Epub 2018 Jan 15

- Nordstrom BL, Cai B, De Gregorio F, Dhalwani N, Fraeman KH, Yoshida Y, Gibbs T. Incidence of venous thromboembolism among postmenopausal women prescribed ospemifene, selective estrogen receptor modulators for noncancer indications, or untreated vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2020 Aug;27(8):864-871. doi: 10.1097/GME.0000000000001552
- Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, Kingsberg SA. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2013 Jul 29;5:437-47. doi: 10.2147/IJWH.S44579
- Paton DM. Ospemifene for the treatment of dyspareunia in postmenopausal women. *Drugs Today (Barc)*. 2014 May;50(5):357-64. doi: 10.1358/dot.2014.50.5.2134451
- Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifene Study Group. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause*. 2013 Jun;20(6):623-30. doi: 10.1097/gme.0b013e318279ba64
- Rabe T, Bruyniks N, Merkle E, Hadji P, Kuhl H, Ahrendt HJ, Albring C, Bitzer J, Egarter C, Kiesel L, König K, Merki Feld G, Mueck AO, Sängler N, Windler E. Selective estrogen receptor modulators – An update (Joint Statement by the German Society for Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine [DGGEF] and the German Professional Association of Gynecologists [BVF]). *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2015; 12 (4), 287-317

DOLORE, INFIAMMAZIONE E COMORBITÀ *in ginecologia e ostetricia*



MILANO 23 Novembre 2022

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

A cura di Annamaria Colao, Alessandra Graziottin, Stefano Uccella

PROGRAMMA

| | |
|-------------|---|
| 08:00-08:30 | Registrazione dei partecipanti |
| 08:30-09:00 | Presentazione del Corso Annamaria Colao (Napoli), Alessandra Graziottin (Milano), Stefano Uccella (Verona) |

09:00-11:00 **Lecture introduttive - Lo scenario del dolore nella donna. Stato dell'arte**

Moderatori: Nicoletta Di Simone (Milano), Stefano Uccella (Verona)

| | |
|-------------|---|
| 09:00-09:25 | Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA? Sabrina Rita Giglio (Cagliari) |
| 09:25-09:50 | Ginecologia endocrino-metabolica: i trigger negletti di infiammazione e dolore nella donna Annamaria Colao (Napoli) |
| 09:50-10:15 | Che cosa c'è dentro il dolore pelvico? Dalla fisiopatologia al razionale di cura Alessandra Graziottin (Milano) |
| 10:15-10:40 | Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore Vincenzo Stanghellini (Bologna) |
| 10:40-11:00 | Discussione |
| 11:00-11:15 | Coffee Break |

11:15-13:40 **Sessione - Endometriosi e dolore: la sfida della diagnosi precoce e le strategie di cura**

- PRIMA PARTE: Endometriosi e dolore in comorbilità: impatto sulla sessualità. Consensus di Strasburgo 2022

Moderatori: Marcello Ceccaroni (Verona), Annamaria Colao (Napoli)

| | |
|-------------|---|
| 11:15-11:30 | Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche? Alessandra Graziottin (Milano) |
| 11:30-11:45 | Dismenorrea e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali? Angela Cuccarollo (Verona) |
| 11:45-12:00 | Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità Elisa Maseroli (Firenze) |
| 12:00-12:15 | Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità Silvia Baggio (Verona) |
| | - SECONDA PARTE: Endometriosi e dolore: strategie di cura |
| | Moderatori: Sabrina Rita Giglio (Cagliari), Vincenzo Stanghellini (Bologna) |
| 12:15-12:30 | Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente Metella Dei (Firenze) |
| 12:30-12:45 | Progestinici e controllo del dolore: come personalizzare la scelta Annamaria Paoletti (Cagliari) |
| 12:45-13:00 | LARC ed endometriosi: ragioni della scelta Giovanni Grandi (Modena) |
| 13:00-13:25 | Lettura - Il dolore pelvico da endometriosi: quando come e perché interviene il ginecologo chirurgo Marcello Ceccaroni (Verona) |
| 13:25-13:40 | Discussione |

| | |
|--------------------|---|
| 13:40-14:30 | Lunch |
| 14:30-15:30 | Sessione - Dolore pelvico e comorbidità Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Annamaria Paoletti (Cagliari) |
| 14:30-14:55 | Letture - Il dolore vulvare: visione e strategie terapeutiche Filippo Murina (Milano) |
| 14:55-15:00 | Discussione |
| 15:00-15:25 | Letture - Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo Stefano Uccella (Verona) |
| 15:25-15:30 | Discussione |
| 15:30-17:30 | Sessione - Il dolore genitale e sessuale dopo il parto Moderatori: Roberta Anniverno (Milano), Claudio Crescini (Bergamo) |
| 15:30-15:45 | Prevenzione del dolore in Ostetricia: focus sulla gravidanza Nicoletta Di Simone (Milano) |
| 15:45-16:00 | Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto Claudio Crescini (Bergamo) |
| 16:00-16:15 | Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto Alessandra Graziottin (Milano) |
| 16:15-16:30 | Testimonianza - L'allattamento materno: le vulnerabilità da proteggere Cecilia C. |
| 16:30-16:45 | Depressione e dolore dopo il parto Roberta Anniverno (Milano) |
| 16:45-17:00 | Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore Fabiana Giordano (Napoli) |
| 17:00-17:15 | Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio Dania Gambini (Milano) |
| 17:15-17:30 | Discussione |
| 17:30-18:40 | Sessione - Il dolore in postmenopausa tardiva Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Paola Salzano (Napoli) |
| 17:30-17:55 | Il dolore osteomuscolare dopo la menopausa: diagnosi e strategie terapeutiche Andrea Giusti (Genova) |
| 17:55-18:10 | Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni Dania Gambini (Milano) |
| 18:10-18:25 | Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene Novella Russo (Roma) |
| 18:25-18:40 | Discussione |
| 18:40-19:00 | Conclusioni e compilazione questionario ECM |

| | |
|--|----------------|
| Prefazione | <i>Pag. 06</i> |
| Ringraziamenti | <i>Pag. 09</i> |
| Genomica e dolore: che cosa ci può rivelare lo studio del DNA? | <i>Pag. 10</i> |
| Ginecologia endocrino-metabolica: i <i>trigger</i> negletti di infiammazione e dolore nella donna | <i>Pag. 14</i> |
| Che cosa c'è dentro il dolore pelvico cronico: dalla fisiopatologia al razionale di cura | <i>Pag. 18</i> |
| Intestino, microbiota e cervello viscerale: la prima regia del dolore | <i>Pag. 23</i> |
| Endometriosi, dolore e sessualità: come superare le persistenti omissioni diagnostiche? | <i>Pag. 28</i> |
| Dismenorrea severa e cicli mestruali abbondanti: sono predittivi di endometriosi e disfunzioni sessuali? | <i>Pag. 38</i> |
| Endometriosi: dolore sessuale e disfunzioni sessuali femminili in comorbilità | <i>Pag. 49</i> |
| Terapia medica per endometriosi, prima e dopo chirurgia: la sfida di proteggere salute e sessualità | <i>Pag. 57</i> |
| Contraccezione ormonale e controllo del dolore pelvico nell'adolescente | <i>Pag. 68</i> |
| Progestinici orali e controllo del dolore: come personalizzare la scelta | <i>Pag. 69</i> |
| LARC ed endometriosi: ragioni della scelta | <i>Pag. 75</i> |
| Il dolore pelvico da endometriosi: quando, come e perché interviene il ginecologo chirurgo | <i>Pag. 80</i> |
| Il dolore genitale oncologico: quando, come e perché interviene il ginecologo oncologo | <i>Pag. 85</i> |
| Prevenzione del dolore in ostetricia: focus sulla gravidanza | <i>Pag. 89</i> |
| Prevenzione dei traumi perineali e del dolore correlato nel post parto | <i>Pag. 95</i> |

| | |
|---|-----------------|
| Diagnosi e cura del dolore sessuale dopo il parto | <i>Pag. 100</i> |
| Depressione e dolore dopo il parto | <i>Pag. 110</i> |
| Valorizzare l'allattamento in un puerperio senza dolore | <i>Pag. 115</i> |
| Il ruolo dell'ossigenoterapia antidolore in puerperio | <i>Pag. 117</i> |
| Il dolore osteomuscolare: diagnosi e strategie terapeutiche | <i>Pag. 120</i> |
| Sindrome genito-urinaria della menopausa: dalla fisiopatologia al ruolo degli androgeni | <i>Pag. 126</i> |
| Sindrome genito-urinaria della menopausa: quando usare l'ospemifene | <i>Pag. 131</i> |

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

| | |
|---|-----------------|
| Salute e igiene perineale, vulvare e vaginale: una visione dinamica e integrata | <i>Pag. 139</i> |
| Ospemifene: le evidenze sul fronte del dolore | <i>Pag. 148</i> |
| Estetrolo e drospirenone: sinergie e vantaggi nella contraccezione orale | <i>Pag. 155</i> |
| Fibromi uterini sintomatici: nuove opportunità terapeutiche | <i>Pag. 161</i> |