

Estriolo: profilo farmacologico e clinico con focus sulla vescica

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

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

www.alessandragraziottin.it

www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

Negli ultimi anni sono state acquisite sempre più numerose e significative evidenze scientifiche circa il ruolo fondamentale svolto dagli **estrogeni** sul **trofismo del tratto genito-urinario inferiore**, con specifica azione su **uretra e vescica**.

E' sempre più elevata la richiesta di documentazione rigorosa perché il medico possa scegliere la terapia in grado di bilanciare l'efficacia sul trofismo uro-genitale e sulla continenza con il minimo impatto sistemico ed endometriale.

Obiettivo di questa review è analizzare il profilo farmacologico e farmacocinetico dell'estriolo e le sue indicazioni cliniche con focus sulla gestione delle problematiche genitourinarie. Per le sue caratteristiche, l'estriolo rappresenta infatti il candidato potenzialmente ideale per una gestione "serena" e a lungo termine delle problematiche genitourinarie in post-menopausa.

Principali caratteristiche degli estrogeni nella donna

Gli estrogeni femminili sono quattro, con diversa potenza estroge-
nica; nell'ordine: **estradiolo (E2)**, **estrone (E1)** ed **estriolo (E3)**, con **l'estet-
rolo (E4)** prodotto solo ed esclusivamente in gravidanza dal fegato fetale
(Figura 1).

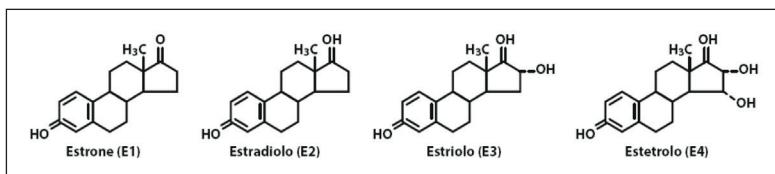


Figura 1. Principali estrogeni naturali (modificato da Katzung et al 2009)

Vengono secreti, come tali, da ovaie e testicoli, e a livello di fegato e tessuti periferici, come quello adiposo, per effetto dell'aromatizzazione degli androgeni.

L'attività estrogenica all'interno di un tessuto è influenzata sia dal **tipo di estrogeno** sia dalla **isoforma di recettore per l'estrogeno (ER, Estrogen Receptor)** ai quali tali ormoni si legano (Sites 2008). Esistono infatti due sottotipi, α e β , che presentano **diverso profilo di espressione e distri-**

buzione tessutale, con distinte funzioni biologiche giustificate da differenze nella struttura secondaria delle due proteine (Box 1).

Box 1. Recettori estrogenici alfa e beta

Recettori estrogenici alfa (ER- α)	Recettori estrogenici beta (ER- β)
<ul style="list-style-type: none"> - sono localizzati soprattutto nell'ipotalamo, nella mammella e nell'utero - mediano le azioni proliferative 	<ul style="list-style-type: none"> - sono ubiquitari, in tutti gli organi e tessuti - sono molto più numerosi degli alfa - mediano le azioni antiproliferative, e riparative

I diversi estrogeni esibiscono differenti affinità di legame (RBA, Relative Binding Affinity) per le due isoforme recettoriali α e β , che si riflettono in differenti azioni in organi e tessuti (Kuiper et al 1997; Sites 2008).

Tabella 1. Estrogeni, recettori estrogenici e caratteristiche principali

Estrogeno	RBA ER- α	RBA ER- β	Caratteristiche derivanti
Estradiolo	100	100	<ul style="list-style-type: none"> - Uguale recettività per i due tipi di ER-α e ER-β - Considerato l'estrogeno standard - Elevata potenza d'azione
Estrone	60	37	<ul style="list-style-type: none"> - Preferenza di azione per ER-α, che media azioni proliferative - Estrogeno più temuto, viste le elevate concentrazioni
Estriolo	14	21	<ul style="list-style-type: none"> - Unico estrogeno con preferenza di legame per ER-β - Azione antiproliferativa e riparativa su organi quale l'endometrio - Minima azione trofica sull'epitelio vaginale mediata da ER-α
Estetrol	n.d. Ki=4,9±0,567 nmoli/l	n.d. Ki=19±1 nmoli/l	<ul style="list-style-type: none"> - Moderata affinità di legame per ERs - Preferenza di legame superiore per ER-α (4-5 volte su Ki) - Azione antagonista su ER-α mammella e effetto protettivo sugli altri organi contro elevatissimi livelli di E2 gravidici

Elaborato da Kuiper 1997; Sites 2008; RBA, Relative Binding Affinity calcolato come il rapporto tra le concentrazioni di E2 e quelle del composto, richieste per ridurre lo specifico legame del 50% (= rapporto tra i valori di IC₅₀).

Box 2. Estriolo: profilo farmacologico e farmacocinetico

- E' il metabolita **terminale** del percorso biosintetico degli estrogeni, derivato dalla trasformazione **irreversibile** di estradiolo ed estrone (Head 1998)
- Viene definito come un estrogeno "short-acting", presentando un'affinità di legame per le due isoforme recettoriali inferiore rispetto a quelle misurate per E1 ed E2 (ER- α =14; ER- β =21) (Sites 2008)
- Questo comporta una **potenza d'azione bio-ridotta** rispetto all'estrogeno di riferimento (variabile tra 1/10 e 1/100, con 1/80 come il rapporto più riportato in Letteratura) (Sites 2008).

- E' l'unico estrogeno con più spiccata affinità di legame per il recettore beta, sottintendendo un'attività antiproliferativa e riparativa che si affianca all'azione trofica su alcuni tessuti come quello vaginale, mediata dal legame con i recettori alfa (Kuiper 1997; Shanle e Xu 2010)
- I livelli plasmatici determinati in seguito a somministrazione vaginale di estriolo sono estremamente rassicuranti, data la selettiva azione antiproliferativa dell'estrogeno su organi e tessuti, e significativamente ridotti dopo un trattamento prolungato, soprattutto a bassi dosaggi (estriolo 0,02 mg e 0,05 mg in 1 gr di gel vaginale) (Nieto et al 2011)

Profilo di efficacia clinica

» Effetti dell'estriolo sul trofismo dell'epitelio vaginale

L'atrofia vaginale o atrofia vulvo-vaginale (VVA, Vulvo-Vaginal Atrophy) è stata recentemente ridefinita come sindrome genitourinaria della menopausa (Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM) (Portman et al 2014). Definisce l'insieme di segni e sintomi associati con la riduzione degli estrogeni circolanti, che determinano cambiamenti a livello vaginale, vulvare, dell'uretra e della vescica.

Il profilo farmacocinetico e farmacologico dell'estriolo ne supporta l'utilizzo nel trattamento della VVA/GSM da carenza estrogenica post-menopausale.

Le più recenti linee guida delle società scientifiche nord-americane – IMS 2010 (Sturdee e Panay 2010), NAMS 2013 (Portman e Gass 2014) – indicano come trattamento ideale della VVA/GSM la terapia estrogenica locale a bassi dosaggi e suggeriscono, tra gli estrogeni disponibili, la somministrazione vaginale di estriolo grazie all'equilibrato profilo di efficacia/sicurezza.

Il fattore tempo gioca un ruolo fondamentale nella gestione terapeutica della sintomatologia della VVA/GSM, sia nell'intraprendere tempestivamente un trattamento, per evitare l'irreversibilità delle modificazioni, sia nel proseguire la cura per mantenere i benefici (Sturdee e Panay 2010).

In quest'ottica l'estriolo si presenta come il candidato ideale per i trattamenti a lungo termine, combinando l'efficacia di azione locale con effetti sistemici limitati, grazie ai livelli plasmatici ridotti e alla selettività di legame per i recettori beta ad attività antiproliferativa e riparativa.

Sono disponibili in Letteratura numerose evidenze cliniche sull'efficacia dell'estriolo nel ripristinare le modificazioni anatomiche atrofiche e nel migliorare segni e sintomi della VVA/GSM (Haspels et al 1981; Foidart et al 1991; Heimer e Englud 1992; Barentsen et al 1997; Dugal et al 2000; Chuery et al 2011; Cano et al 2012).

» Effetti dell'estriolo sulla continenza uretro-vescicale

L'assottigliamento dell'epitelio vaginale da carenza di estrogeni aumenta la debolezza meccanica delle strutture uro-genitali, che può progressivamente degenerare ed evolvere in incontinenza urinaria e prolasso vaginale e vescicale.

Alla base di questi fenomeni vi è un'estrogeno-sensibilità condivisa fra tratti genitali femminili e tratti urinari inferiori con comune derivazione embrionale (seno uro-genitale).

La carenza estrogenica che si verifica in post-menopausa è nota infatti per causare cambiamenti atrofici a livello vaginale, che spesso sono associati a **sintomi del tratto urinario inferiore quali frequenza, urgenza, nicturia, incontinenza da urgenza** (Ewies e Alfhaily 2010; Robinson et al 2013).

Inoltre, la presenza di **recettori per gli estrogeni (ER)**, principalmente di **tipo beta**, è stata riscontrata lungo tutto il tratto urinario inferiore: in particolar modo, tali recettori sono espressi, oltre che in vagina, anche **nell'epitelio squamoso dell'uretra prossimale e distale, nel trigono e nella vescica** ad eccezione della porzione superiore, di differente origine embrionale (**Figura 2**).

Il pubococcigeo e la muscolatura del pavimento pelvico sono altresì estrogeno-sensibili, sebbene i recettori per gli estrogeni risultino assenti nel muscolo elevatore dell'ano, ricco invece di recettori per il testosterone anche nella donna (Robinson et al 2013).

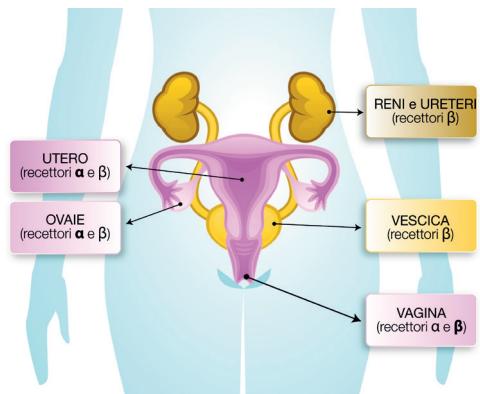


Figura 2. Localizzazione anatomica delle isoforme dei recettori per gli estrogeni (ER- α e ER- β) nell'apparato genito-urinario femminile (Kuiper et al 1997; Sites 2008; Shanle e Xu 2010).

Nell'ambito di ricerche volte a caratterizzare le isoforme di ER e la relativa nel tratto urinario inferiore femminile, uno studio pubblicato da Tincello et al (2009) ha suggerito che la **vescica umana femminile** potrebbe essere reattiva agli estrogeni **solo attraverso i recettori β** , spiegando così l'efficacia clinica osservata per gli estrogeni vaginali su alcuni **sintomi urinari (principalmente sensori)**: i geni codificanti le due isoforme di recettori (ER- α e ER- β) vengono trascritti nel tessuto vescicale, ma solo il recettore

β è tradotto in proteina, suggerendo che l'**urotelio** possa rispondere agli estrogeni mediante questo sottotipo recettoriale.

Solide ricerche recenti sembrano confermare il ruolo importante svolto dagli estrogeni nei **meccanismi della continenza**, agendo su molteplici funzioni e localizzazioni anatomiche (Ewies e Alfhaily 2010; Robinson et al 2013) (**Box 3**).

Box 3. Azioni degli estrogeni sui meccanismi della continenza (Ewies e Alfhaily 2010; Robinson et al 2013)

- **Ripristino del rivestimento epiteliale di vagina, uretra e vescica**, incrementando l'attività cellulare (aumento del numero di cellule intermedie e superficiali)
- **Incremento della vascolarizzazione peri-uretrale** (dove il network vascolare rappresenta oltre un terzo della pressione uretrale) e della pressione di chiusura massima uretrale che si traduce complessivamente in un aumento della resistenza dell'uretra
- **Innalzamento della soglia sensoria della vescica o della sensibilità α -adrenergica della muscolatura liscia uretrale**

L'**ipoestrogenismo** sembrerebbe infatti costituire un fattore eziologico della **disfunzione del detrusore o dello sfintere uretrale**, che causa solitamente **perdita di controllo della vescica, incontinenza e sindrome della vescica iperattiva** (Overactive Bladder, OAB) (Zullo et al 2005).

Conseguentemente, la gestione terapeutica dell'incontinenza prevede tra gli approcci conservativi l'impiego della terapia estrogenica. L'ultima Cochrane pubblicata sull'argomento ha concluso come la **terapia estrogenica vaginale locale possa migliorare l'incontinenza**, in particolare **i sintomi di frequenza e urgenza**, rappresentando un approccio più sicuro rispetto al trattamento ormonale sistematico (Cody et al 2012).

Tra gli estrogeni presenti nelle preparazioni vaginali, l'**estriolo** rappresenta sicuramente il migliore candidato sia per la preferenza di legame ai **recettori β** , predominanti in vescica e numerosi in buona parte del tratto urinario inferiore femminile, sia per il suo profilo di sicurezza a livello **endometriale e sistematico**, che consente il trattamento a lungo termine dell'atrofia vaginale e delle problematiche urinarie spesso correlate.

Sono disponibili in Letteratura diverse evidenze cliniche pubblicate negli ultimi venti anni sull'efficacia di preparazioni vaginali a base di estriolo in donne in post-menopausa con atrofia vaginale, sintomi di incontinenza urinaria e OAB (Iosif 1992; Schar et al 1995; Dessole et al 2004; Zullo et al 2005; Serati et al 2009) (**Box 4**).

Box 4. Outcomes di efficacia sull'incontinenza urinaria e OAB negli studi clinici condotti con l'utilizzo di estriolo vaginale in diverse dosi/formulazioni

Incontinenza urinaria (Iosif 1992; Schar et al 1995; Dessoile et al 2004)

- » ↓ minzione e della frequenza
- » ↑ valore medio di pressione massima uretrale (MUP)
- » ↑ pressione di chiusura uretrale (MUCP)
- » ↑ percentuale di trasmissione della pressione addominale all'uretra prossimale (PTR)
- » miglioramento della valutazione soggettiva dell'incontinenza urinaria da stress (Gaudenz Questionnaire e Incontinence Impact Questionnaire)

OAB (Zullo et al 2005; Serati et al 2009)

- » ↓ Incidenza dell'urgenza urinaria come sintomo di OAB dopo procedura TVT per SUI
- » Assenza di un effetto sinergico dell'estriolo vaginale con antimuscarinico nel trattamento dell'OAB (efficacia clinica su prove urodinamiche e valutazione soggettiva dell'incontinenza con scala a 3 punti paragonabile rispetto alla terapia con solo antimuscarinico)

SUI = *Stress Urinary Incontinence*

MUP = *Maximum Urethral Pressure*

MUCP = *Maximum Urethral Closure*

PTR = *Pressure Trasmission Ratio*

TVT = *Tension Free Vaginal Tape*

DO = *Detrusor Overactivity*

I risultati non del tutto soddisfacenti e apparentemente contradditori ottenuti nel trattamento dell'OAB potrebbero essere in parte spiegati con differenti dosaggi di impiego e con un possibile timing "tardivo" di inizio della terapia, quando cioè la cito-struttura di uno specifico tessuto/organo è ormai inesorabilmente alterata. Analogamente a quanto accade a livello vaginale, il trattamento delle problematiche uretrali e vescicali risentirebbe quindi parimenti dell'effetto di "time-window" che giustifica un intervento terapeutico tempestivo, cioè sin dai primi anni dalla menopausa, per garantire la reversibilità dei sintomi e delle modificazioni anatomiche sottese.

Sinergia tra estriolo vaginale e riabilitazione urogenitale

La riabilitazione del pavimento pelvico è ritenuta **l'opzione di prima linea nel trattamento della SUI**, in particolare nei casi di risultati di **scarsa qualità nei test perineali o di inversione del comando perineale**.

Alla luce dell'efficacia dei trattamenti vaginali locali sulla ripresa del trofismo uro-genitale, sono stati condotti negli ultimi anni diversi studi

volti ad indagare l'esistenza di una possibile sinergia tra preparazioni vaginali di estriolo ed esercizi riabilitativi del pavimento pelvico (Pelvic Floor Muscle Exercise, PFME) nella gestione terapeutica dell'incontinenza urinaria e delle infezioni urinarie ricorrenti in donne in post-menopausa (**Tabella 2**).

Tabella 2. Outcomes di efficacia sull'incontinenza urinaria da stress (SUI) dell'estriolo vaginale in associazione a riabilitazione del pavimento pelvico in donne in postmenopausa

Studio	Popolazione (n)	Disegno dello studio	Caratteristiche derivanti
Ishiko et al 2001	66 donne con VVA/GSM e SUI	Randomizzato, prospettico, controllato Trattamento (3 mesi): estriolo 1 mg ovuli vaginali in associazione o meno a PFME: 1 ovulo/die per 2 settimane + 1 ovulo/2 volte alla settimana da 1 a 10 anni	Miglioramenti significativi tra i due gruppi: - valutazione soggettiva della SUI equiparabile in entrambi i gruppi (stress score) ($P<0,0001$) - effetto terapeutico su SUI più accentuato nel gruppo con estrogeno + PFME in funzione del grado di continenza ($P<0,005$) - morbilità cumulativa nelle SUI lievi più bassa nel gruppo estriolo + PFME ($P<0,005$)
Capobianco et al 2012	206 donne con VVA/GSM, SUI e infezioni urinarie ricorrenti	Randomizzato, prospettico controllato Trattamento (6 mesi): estriolo 1 mg ovuli vaginali + PFME o solo regime con estriolo vaginale: 1 ovulo/die per 2 settimane + 2 ovuli/1 volta alla settimana per le settimane successive	Miglioramenti significativi vs solo estriolo vaginale su: - valutazione soggettiva dell'incontinenza (73,4% gruppo trattato con estriolo e PFME vs 9,7% controlli) ($P<0,01$) - segni e sintomi clinici della VVA/GSM - batteriuria nelle urine ($P<0,001$) - MUP ($P<0,05$) - MUCP ($P<0,05$) - PTR ($P<0,05$)

SUI = *Stress Urinary Incontinence*

MUP = *Maximum Urethral Pressure*

MUCP = *Maximum Urethral Closure*

PTR = *Pressure Trasmission Ratio*

PFME = *Pelvic Floor Muscle Exercise*

Effetti dell'estriolo sulle infezioni del basso tratto urinario

La deplezione estrogenica che subentra in post-menopausa determina una progressiva diminuzione delle cellule superficiali dell'epitelio vaginale e la relativa produzione di glicogeno con conseguente riduzione della normale flora di lattobacilli (Archer 2010).

Il conseguente **innalzamento dei valori di pH** favorisce **la presenza di uropatogeni** ed espone le donne in post-menopausa a una maggiore suscettibilità alle infezioni del tratto urinario (Raz e Stamm 1993). Nelle donne in post-menopausa, la prevalenza di **almeno un episodio all'anno di infezioni del tratto urinario** (Urinary Tract Infection, UTI) è stata stimata attorno all'**8-18%**.

Il beneficio clinico degli estrogeni, specialmente in preparazioni va-

ginali, nella gestione terapeutica delle UTI è stato riportato in alcune revisioni sistematiche della Letteratura (Cody et al 2009; Robinson et al 2013) ed è stato ulteriormente supportato dalla recente identificazione di nuovi meccanismi attuati dagli estrogeni stessi nella prevenzione di tali infezioni e relative ricorrenze (Luthjie et al 2013; Hannan 2013) (Box 5).

Box 5. Gli estrogeni vaginali e le UTI

Meccanismi di difesa degli estrogeni vaginali contro l'insorgenza di UTI

- Abbassamento del pH vaginale per effetto della ripresa della proliferazione epiteliale vaginale (Archer 2010)
- Cambiamento della composizione del microbiota vaginale, favorendo la predominanza di lattobacilli contro la colonizzazione degli enterobatteri, in particolare *Escherichia Coli* (Wagenlehner 2013)
- Potenziamento della resistenza epiteliale vaginale attuato in due fasi (Luthjie et al 2013; Hannan 2013):
 - **induzione dell'espressione di peptidi antimicrobici**
==> aumento della capacità antimicrobica dell'urotelio e limitazione della proliferazione batterica
 - **stimolazione dell'espressione delle proteine giunzionali cellulari**
==> rafforzamento dell'integrità epiteliale e prevenzione di eccessiva perdita di cellule superficiali

Gli estrogeni nella gestione terapeutica delle UTI

- L'impiego di estrogeni, specialmente in formulazioni vaginali, porta un beneficio clinico superiore al placebo nella gestione terapeutica delle UTI ricorrenti

Cody et al 2012; Robinson et al 2013

Diversi studi clinici hanno evidenziato l'**efficacia di trattamenti con estriolo vaginale e sistematico nel ridurre l'incidenza di ricorrenze da UTI in donne in post-menopausa**, aumentando la resistenza delle cellule epiteliali vaginali alle infezioni e infiammazioni, inducendo la normalizzazione dell'epitelio vaginale, cervicale e uretrale, e contribuendo quindi al ripristino della normale microflora e del pH fisiologico in vagina (Raz e Stamm 1993; Vojis e Geurts 1995) (Box 6).

L'estriolo vaginale è quindi stato raccomandato dalle linee guida EAU nel management delle UTI ricorrenti nelle donne in post-menopausa con grado C, data l'esistenza anche di dati controversi pubblicati in Letteratura (Wagenlehner 2013).

Box 6. Evidenze cliniche di efficacia dell'estriolo vaginale nella gestione delle UTI

Disegno dello studio e popolazione	Outcomes di efficacia sulle UTI
<ul style="list-style-type: none">- Randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo- 93 donne in postmenopausa e con storia di UTI ricorrenti- Trattamento (8 mesi): estriolo 0,5 mg crema vaginale o placebo crema vaginale: 1 applicazione/die per 2 settimane + 1 applicazione/2 volte alla settimana per le settimane successive	<ul style="list-style-type: none">• Riduzione significativa degli episodi di batteruria (0.5 vs 5.9 episodi/anno, $p<0.001$) rispetto al placebo• Riduzione significativa del pH vaginale (da 5.5 a 3.8, $p<0.01$) rispetto al placebo• Cambiamento flora vaginale:<ul style="list-style-type: none">- comparsa lattobacilli nel 61% dei casi; assenti nei controlli ($p<0.001$)- diminuzione enterobatteri (dal 67% al 31% dei casi); invariati nei controlli ($p<0.005$)

(tratto da: Raz e Stamm 1993)

Profilo di sicurezza: effetti dell'estriolo sull'endometrio

Il trattamento delle problematiche urogenitali in post-menopausa, proprio per l'eziopatologia comune all'atrofia vaginale, cioè la carenza estrogenica, **dovrebbe seguire a garanzia di efficacia lo stesso timing**, cioè essere intrapreso all'insorgenza dei primi sintomi, e dovrebbe essere prolungato nel tempo, per evitare l'irreversibilità delle modificazioni e mantenere i benefici.

Un requisito fondamentale all'attuazione di questo schema terapeutico è rappresentato dall'**esclusione di eventuali comorbilità ginecologiche** tramite una diagnosi accurata, e dalla sicurezza di impiego del trattamento, soprattutto a livello endometriale (Sturdee e Panay 2010; NAMS 2013).

La somministrazione dell'estriolo per via vaginale è di per sé sicura a livello endometriale per una serie di **caratteristiche biochimiche e farmacologiche della molecola**, precedentemente citate. Tuttavia vi sono alcuni fattori, quali **il dosaggio e la formulazione farmaceutica**, più impattanti sul profilo di sicurezza endometriale dell'estriolo vaginale (**Box 7**).

Box 7. Fattori biologici che influenzano il profilo di sicurezza endometriale delle preparazioni vaginali di estriolo

Fattori "favorenti"

- **Tipo di molecola**
 - derivata dalla trasformazione irreversibile di estradiolo ed estrone (Head 1998)
- **Legame recettoriale**
 - legame ad entrambe le isoforme, ma **preferenza per ER- β** (Sites 2008)
 - **ER- α forma predominante a livello endometriale** (Sites 2008)
 - **ER- β come "guardiano dell'endometrio"**, con conseguente attività antiproliferativa e protettiva verso una possibile stimolazione del tessuto indotta da ER- α (Hapagama et al 2015)

- **Potenza di azione**
 - bioridotta: circa 1/80 di quella dell'estradiolo (Sites 2008)
- **Profilo farmacocinetico**
 - **livelli plasmatici rassicuranti** alla luce della selettività di legame per ER- β
 - **assorbimento ridotto** dopo somministrazioni prolungate nel tempo (Heimer e Englud 1984; Nieto et al 2011)

Fattori "impattanti"

- **Il dosaggio**
 - evidenze di stimolazione endometriale riscontrate a livello biochimico (\uparrow livelli di mRNA per ER) e istologico con preparazioni vaginali di estriolo (Brys et al 2009)
 - possibile legame ad ER- α a saturazione di ER- β , raggiunta con l'impiego di alti dosaggi
- **La formulazione farmaceutica**
 - esistenza di un certo grado di assorbimento sistemico nelle fasi iniziali del trattamento riscontrato per tutte le preparazioni estrogeniche vaginali, a meno che le formulazioni farmaceutiche non ne impediscano l'assorbimento (Sturdee e Panay 2010; Cicinelli 2008)

Sebbene quindi le preparazioni vaginali a base di estriolo non siano associate al rischio di proliferazione endometriale, il che ne giustifica **l'impiego senza progestinico**, la possibilità di un effetto uterotrofico non può essere esclusa.

Se l'estriolo rappresenta il driver di scelta terapeutica "sicura", maggiori garanzie di protezione endometriale possono tuttavia essere ottenute con:

- l'impiego di **bassi dosaggi**;
- l'utilizzo di formulazioni farmaceutiche che minimizzino il rischio di assorbimento sistemico, come i **sistemi bioadesivi** che trattengono localmente il principio attivo limitandone la distribuzione (das Neves e Bahia 2006).

Conclusioni

L'estriolo rappresenta l'estrogeno di massima maneggevolezza a livello vaginale, con solidissime **evidenze di efficacia** a livello **di trofismo vaginale e di funzione vescicale**.

La bassa potenza rispetto all'estradiolo (1/80) e il minimo assorbimento, specialmente a bassi dosaggi e con formulazioni bioadesive in gel, consentono di offrire anche un ottimo profilo di **sicurezza e innocuità**.

Per queste caratteristiche, l'estriolo costituisce un aiuto farmacologico di prima scelta per ottimizzare a **lungo termine** il **benessere della donna in ambito uroginecologico**.

Bibliografia

- Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010; 17:194-203.
- Barentsen R, van de Weijer PH, Schram JH. Continuous low dose estradiol released from a vaginal ring versus estriol vaginal cream for urogenital atrophy. *Eur J Obstet Gynecol* 1997; 71: 73-80
- Brys M, Szylo K, Romanowicz-Makowska H, Dobrowolski Z, Maslowska I, Krajewska W, Expression of estrogen and progesterone receptor genes in endometrium, myometrium, and vagina of postmenopausal women treated with estriol. *Sao Paulo Medical Journal* 2009;127:128-33
- Cano A, Estevez J, Usandizaga R, Gallo JL, Guinot M, Delgado JL, Castellanos E, Moral E, Nieto C, Moscoso del Prado J, Ferrer J. The therapeutic effect of a new ultra low concentration estriol gel formulation (0.005% estriol vaginal gel) on symptoms and signs of postmenopausal vaginal atrophy: results from a pivotal phase III study. *Menopause* 2012; 19: 1130-39.
- Capobianco G, Donolo E, Borghero G, Dessole F, Cherchi PL, Dessole S. Effects of intravaginal estriol and pelvic floor rehabilitation on urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285: 397-403.
- Chuery AC, Speck NM, de Moura KF, Belfort PN, Sakano C, Ribalta JC. Efficacy of vaginal use of topical estriol in postmenopausal women with urogenital atrophy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011; 38: 143-5.
- Cincinelli E. Intravaginal oestrogen and progestin administration: advantages and disadvantages. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 391-405.
- Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehler, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD001405.
- das Neves J, Bahia MF. Gels as vaginal drug delivery systems. *Int J Pharm* 2006; 318: 1-14.
- Dessole S, Rubattu G, Ambrosini G, Gallo O, Capobianco G, Cherchi PL, Marci R. Efficacy of low-dose intravaginal estriol on urogenital aging in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11: 49-56.
- Dugal R, Hesla K, Sordal T, Aase KH, Lilleeidet O, Wickstrom E. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 293-7
- Ewies AA, Alfhaily F. Topical vaginal estrogen therapy in managing postmenopausal urinary symptoms: a reality of gimmick?. *Climacteric* 2010; 13:405-18.
- Foidart JM, Vervliet J, Buytaert P. Efficacy of sustained-release vaginal oestriol in alleviating urogenital and systemic climacteric complaints. *Maturitas* 1991; 13:99-107.
- Hannan TJ, Hooton TM, Hultgren SJ. Estrogen and Recurrent UTI: what are the facts? *Sci Transl Med* 2013; 5: 190fs23.
- Hapagama DK, Kamal AM, Bulmer JM. Estrogen receptor : the guardian of endometrium. *Hum Reprod Update* 2015; 21: 174-93
- Hasples AA, Luisi M, Kicovic P. Endocrinological and clinical investigations in post-menopausal women following administration of vaginal cream containing oestriol. *Maturitas* 1981; 3: 321-7
- Head KA. Estriol: safety and efficacy. *Alt Med Rev* 1998; 3: 101-13.
- Heimer G, Englund D. Estriol: Absorption after long-term vaginal treatment and gastrointestinal absorption as influenced by a meal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 563-567.
- Heimer G, Englund D. Effects of vaginally-administered oestriol on post-menopausal disorders: a cytohormonal study. *Maturitas* 1992; 14:171-179.
- Iosif CF. Effects of protracted administration of estriol on the lower genito urinary tract in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 1992;251:115-120.
- Ishiko O, Hirai K, Sumi T, Tatsuta I, Ogita S. Hormone replacement therapy plus pelvic floor exercise for postmenopausal stress incontinence. A randomized controlled trial. *J Reprod med* 2001; 46: 213-20.
- Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11th edition 2009 The McGraw-Hill Companies, Inc
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Hagglad J Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors and . *Endocrinology* 1997; 138: 863-70
- Luthje P, Brauner H, Ramos NL, Ovregaard A, Glaser R, Hirschberg AL, Aspenstrom P, Brauner A. Estrogen supports urothelial defense mechanisms. *Sci Transl Med* 2013;5 (190): 190ra80.
- The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement. *Menopause* 2013; 20: 357-69.
- Nieto C, Delgado JL, Estevez J, Usandizaga R, De la Calle M, Castellanos E. Comparative pharmacokinetics and preliminary efficacy of two topical vaginal formulations of estriol (0.005% estriol vaginal gel, and 0.002% estriol vaginal gel) vs.the marketed reference product (Ove-

stinson, estriol vaginal cream 0.1%) in post-menopausal healthy volunteers. *Climacteric* 2011; 14:66.

- Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvo-vaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557-563
- Raz R, Stamm WE. A controller trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329:753-6
- Robinson R, Tooze-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013; 19: 155-162.
- Schar G, Kochli OR, Fritz M, Heller U. Effect of vaginal estrogen therapy on urinary incontinence in postmenopause. *Zentralbl Gynakol* 1995; 117:77-80
- Serati M, Salvatore S, Uccella S, Cardozo L. Is there a synergistic effect of topical oestrogens when administered with antimuscarinics in the treatment of symptomatic detrusor overactivity? *Eur Urol* 2009;55: 713-20.
- Shanle E, Xu W. Selectively targeting estrogen receptors for cancer treatment. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 1265-76.
- Sites CK. Bioidentical hormones for menopausal therapy. *Women's Health (Lond Engl)* 2008; 4: 163-71
- Sturdee DW, Panay N; on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2011; 13:509-22.
- Tincello DG, Taylor AH, Spurling SM, Bell SC. Receptor isoforms that mediate estrogen and progestagen action in the female lower urinary tract. *J Urol* 2009;181:1474-81.
- Vooijs GP, Guerts TB. Review of the endometrial safety during intravaginal treatment with estriol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 101-6.
- Wagenlehner FM, Vahlensieck W, Bauer HW, Weider W, Piechota HJ, Naber KG. Prevention of recurrent urinary tract infections. *Minerva Urol Nefrol* 2013; 65: 9-20.
- Zullo MA, Plotti F, Calcagno M, Palaia I, Muzii L, Manci N, Angioli R, Benedetti Panici PB. Vaginal estrogen therapy and overactive bladder symptoms in postmenopausal patients after a tension-free vaginal tape procedure: a randomized clinical trial. *Menopause* 2005; 12 (4): 421-427.