

PRASTERONE O ESTROGENI VAGINALI: COME SCEGLIERE E PERCHÉ

Anna Maria Paoletti, Manuela Neri, Valerio Vallerino, Elena Giancane, Monica Pilloni, Pierina Zedda, Valeria Taccori, Anna Melis, Bruno Piras, Gian Benedetto Melis

Clinica Ostetrica e Ginecologica della Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari

Introduzione

La sindrome genito-urinaria (SGU) affligge la maggior parte delle donne in postmenopausa. In alcuni casi ha il suo esordio nel periodo perimenopausale e si aggrava negli anni successivi alla menopausa (Palma et al, 2017). **La causa è la mancata stimolazione estrogenica a livello vulvo-vaginale e dell'apparato urinario.** La riduzione drastica dell'epitelio vaginale al solo strato delle cellule basali e parabasali, la ridotta vascolarizzazione, e la mancata stimolazione estrogenica delle ghiandole cervicali è la causa di secchezza vaginale, fragilità dell'epitelio e predisposizione alle infezioni vulvo-vaginali ed uretro-vescicali (Bachmann & Nevadunsky, 2000). Dal punto di vista clinico, il sintomo più rilevante è il dolore ai rapporti sessuali (dispareunia), che diventano impossibili, con grande disagio per la vita di relazione e di coppia (Nappi & Kokot-Kierepa, 2012). **La predisposizione alle infezioni vulvo-vaginali e uretro-vaginali è indotta dalla mancata protezione da parte dei lattobacilli vaginali,** assenti perché impossibilitati a nutrirsi di glicogeno a livello delle scarse cellule epiteliali (Bachmann & Nevadunsky, 2000). Il trattamento causale è la sostituzione degli estrogeni non più prodotti a livello ovarico. Nella pratica clinica, il trattamento con estrogeni a livello vaginale è più efficace rispetto alla terapia ormonale sistemica, riesce a migliorare significativamente il quadro anatomico e la sintomatologia. Le preparazioni a base di estradiolo (E2) o di estriolo (E3) o di estrogeni coniugati equini (ECE) permettono un importante assorbimento locale e un debole passaggio a livello sistemico. L'assorbimento è maggiore nelle prime fasi del trattamento, quando la mucosa è ancora atrofica. Il minore assorbimento nella fase di maturazione dell'epitelio richiede un minor dosaggio. Non sono necessarie alte dosi per ottenere l'effetto locale, per cui non è richiesta l'aggiunta di progesterone/progestinico per la protezione dell'endometrio (Sturdee & Panay, 2010).

Androgeni ed epitelio vaginale

Oltre agli estrogeni, dati preclinici hanno dimostrato che gli androgeni (A) hanno un effetto positivo su tre strati della parete vaginale: 1. superficiale, 2. sulle fibre del collagene della lamina propria e 3. sulla muscolare (Huggins & Jensen EV, 1954; Berger et al, 2005). Il testosterone (T) ha mostrato un effetto stimolatorio anche sulle fibre nervose dei due strati più profondi della vagina di ratto (Mac Bride et al, 2010), sui quali gli estrogeni non esercitano alcuna azione (Pelletier et al, 2012; Pessina et al, 2006). Esiste un potenziale ruolo degli A nella fisiologia della vagina e il loro ruolo nel trattamento della funzione sessuale e della SGU della menopausa (Labrie et al, 2009). **L'aggiunta degli A agli estrogeni può permettere un migliore ripristino della funzione vulvovaginale e urinaria, favorendo anche la funzione sessuale.**

Deidroepiandrosterone (DHEA) o prasterone

Partendo da tali osservazioni, è nato l'interesse per un ormone che il surrene secerne dalla zona reticolare in quantità del 80% del totale e che l'ovaio secerne solo in minima quantità (20%). Tale ormone, DHEA, è stato identificato nelle urine nel 1940 (Butenandt & Dannenberg, 1940) ed è stato chiamato prasterone. Subisce una drastica riduzione con l'età e, ancora di più, nella donna dopo la menopausa, periodo in cui la carenza estrogenica peggiora la ridotta secrezione dalla zona reticolare del surrene (Parker et al, 2000). Il prasterone subisce un processo di metabolizzazione intratissutale, con conversione in E2, T, Diidrotestosterone (DHT), permettendo a tali ormoni di svolgere un'attività diretta sul tessuto in cui è stato somministrato. **Tale processo, denominato intracrinologia, significa che E2 e A si legano ai rispettivi recettori solo a livello del tessuto in cui vengono somministrati.** L'ipotesi che gli ormoni derivati dal prasterone possano essere trasferiti alla circolazione sistemica, e che ciò possa compromettere un'azione esclusivamente locale degli ormoni, è esclusa dalla dimostrazione che a livello sistemico si trasferiscono solo i metaboliti inattivi del T e dell'E2 (Labrie F & Labrie C, 2013).

Sulla base di tali evidenze scientifiche, il prasterone è stato proposto nel trattamento della SGU e sono stati pubblicati diversi studi in merito al suo trattamento locale con formulazioni in candele vaginiali contenenti ognuna 6.5 mg. È stata proposta una somministrazione serale giornaliera.

Studi clinici su prasterone e sindrome genito-urinaria

Uno studio multicentrico di fase III non randomizzato, svolto su 521 donne in postmenopausa con SGU, è stato effettuato per 52 settimane con lo scopo di valutare se il trattamento con prasterone sia in grado di trattare i sintomi da moderati a gravi. **È stato dimostrato un miglioramento della dispareunia con ulteriore miglioramento nelle donne che hanno proseguito il trattamento per 12 settimane oltre le 52 iniziali.** Simili risultati sono stati ottenuti nei confronti degli altri sintomi quali secchezza vaginale, bruciore, prurito con miglioramento obiettivo alla valutazione clinica dei segni classici della SGU. Dal punto di vista citologico, è stato dimostrato un aumento delle cellule superficiali a scapito di quelle parabasi, con diminuzione del pH vaginale (Labrie F et al, 2015).

In uno studio prospettico randomizzato di fase III, in doppio cieco, controllato con placebo, in donne in postmenopausa con SGU, sono stati valutati l'effetto del prasterone sul numero delle cellule parabasi, superficiali, sul pH vaginale, e sulla dispareunia. In tale studio della durata di 12 settimane, 157 donne sono state trattate con placebo e 325 con prasterone. Nel gruppo trattato con prasterone la percentuale (%) di riduzione delle cellule parabasi è risultata maggiore del 27% rispetto al placebo ($p < 0.0001$), mentre la % di aumento delle cellule superficiali è risultata più del 8.44% rispetto al placebo ($p < 0.0001$). Risultati simili sono stati riportati per il pH vaginale, e la dispareunia è diminuita significativamente sia rispetto al basale che rispetto al placebo nelle donne trattate con prasterone, così come la secchezza vaginale. Anche i segni della SGU nel gruppo trattato con prasterone sono significativamente migliorati rispetto al basale e rispetto al placebo. **Il dato che conferma l'effetto intracrinico del trattamento con il prasterone è l'evidenza che i livelli degli steroidi sessuali,**

sia E2 che T, sono rimasti immutati in corso di trattamento con prasterone e con placebo (Labrie F et al, 2016). La sicurezza del trattamento con prasterone per 12 settimane è stata effettuata con il monitoraggio dell'endometrio, che non ha subito modificazioni ad ulteriore conferma di un effetto esclusivamente locale del prasterone (Labrie F et al, 2016; Martel et al, 2016), sebbene tale trattamento non possa essere indicato in donne con sanguinamento vaginale anomalo e non siano stati effettuati studi in donne con cancro mammario o con problemi di insufficienza renale e o epatica.

L'efficacia del trattamento del prasterone sui sintomi e segni della SGU ha indotto a effettuare studi di confronto con gli estrogeni utilizzati per via vaginale locale.

L'efficacia del prasterone locale è stata paragonata a quella di un trattamento locale con ECE, e con E2. in uno studio della durata di 12 settimane, di fase III, randomizzato e controllato in doppio cieco con placebo (Archer et al, 2017). Il prasterone è stato somministrato per 21 giorni seguiti da 7 giorni liberi di trattamento; ECE alla dose di 0.3 mg due volte/settimana; E2, 10 mg giornalieri. I sintomi della SGU sono stati valutati con questionari che hanno dimostrato la significativa efficacia di tutti e tre i trattamenti attivi rispetto al basale e rispetto al placebo.

Conclusioni

Sulla base dei dati riportati in letteratura **non vi sono differenze sostanziali di efficacia fra il trattamento con prasterone locale o estrogeni locali per la SGU.** Tuttavia, gli studi finora condotti suggeriscono che il prasterone possa avere un **beneficio ulteriore** nei soggetti che lamentano anche una riduzione del desiderio sessuale (Labrie F et al, 2009).

Bibliografia

- Archer DF, Labrie F, Montesino M, Martel C. Comparison of intravaginal 6.5mg (0.50%) prasterone, 0.3mg conjugated estrogens and 10µg estradiol on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2017;174:1-8.
- Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician.* 2000;61:3090-6.
- Berger L, El-Alfy M, Martel C, Labrie F. Effects of dehydroepiandrosterone, Premarin and Acolbifene on histomorphology and sex steroid receptors in the rat vagina. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;96:201-15
- Butenandt, A., Dannenberg, H. Über das wahre Δ^1 -Androsten-ol-(17)-on-(3), ein isomeres des testosterons. *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series),*1940; 73:206-8.
- Huggins C, Jensen EV. Significance of the hydroxyl groups of steroids in promoting growth. *J Exp Med.* 1954;100:241-6.
- Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez J-L, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M, Dubè R, Côté I, Labrie C, Lavoie L, Berger L, Gilbert L, Martel C, Balsler J. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause.* 2009;16:923-31.
- Labrie F, Archer DF, Bouchard C, Girard G, Ayotte N, Gallagher JC, Cusan L, Baron M, Blouin F, Waldbaum AS, Koltun W, Portman DJ, Côté I, Lavoie L, Beauregard A, Labrie C, Martel C, Balsler J, Moynour E, Members of the WVA Prasterone Group. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas.* 2015;81:46-56.
- Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J, Lavoie L, Beauregard A, Martel C, Vaillancourt M, Balsler J, Moynour E; WVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016;23:243-56.
- Labrie F, Labrie C. DHEA and intracrinology at menopause, a positive choice for evolution of the human species, *Climacteric.* 2013;16:205-13.
- Mac Bride MB, Rhodes DJ, Shuster LT. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:87-94.
- Martel C, Labrie F, Archer DF, et al.; other participating members of the Prasterone Clinical Research Group. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5 mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;159:142-53

- Nappi RE, Kokot-Kiepera M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey *Climacteric*. 2012;15:36-44.
- Palma F, Xholli A, Cagnacci A; as the writing group of the AGATA study. Management of vaginal atrophy: a real mess. Results from the AGATA study. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33:702-7.
- Parker CR Jr, Slayden SM, Azziz R, Crabbe SL, Hines GA, Boots LR, Bae S. Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:48-54.
- Pelletier G, Ouellet J, Martel C, Labrie F. Effects of ovariectomy and dehydroepiandrosterone (DHEA) on vaginal wall thickness and innervation. *J Sex Med*. 2012;9:2525-33.
- Pessina MA, Hoyt RF jr, Goldstein I, Traish AM. Differential effects of estradiol, progesterone, and testosterone on vaginal structural integrity. *Endocrinology*. 2006;147:61-9.
- Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. International Menopause Society Writing Group. *Climacteric*. 2010;13:509-22.