

Leczenie menopauzalnego zespołu moczowo-płciowego: potencjalny wpływ dopochwowego podawania estriolu w ultraniskich dawkach i dopochwowego podawania dehydroepiandrosteronu na jakość życia i funkcję seksualną

Valentina Lucia La Rosa¹, Michał Ciebiera², Li-Te Lin³, Shangrong Fan⁴, Salvatore Buttici⁵, Thozhukat Sathyapalan⁶, Robert Jędra², Patricia Lordelo⁷, Alessandro Favilli⁸

¹Unit of Psychodiagnostics and Clinical Psychology, University of Catania, Catania, Włochy

²II Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

³Department of Obstetrics and Gynaecology, Kaohsiung Veterans General Hospital, Kaohsiung, Tajwan

⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen, Chiny

⁵Department of Urology, San Giovanni di Dio Hospital, Agrigento, Włochy

⁶Department of Academic Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Hull York Medical School, University of Hull, Hull, Wielka Brytania

⁷Bahiana School of Medicine and Public Health, Salvador, Brazylia

⁸Section of Obstetrics and Gynaecology, Department of Surgical and Biomedical Sciences, Santa Maria Della Misericordia Hospital, University of Perugia, Perugia, Włochy

Streszczenie

Klimakterium stanowi naturalną fazę w życiu każdej kobiety i jest określone jako okres od wystąpienia objawów wygasania aktywności jajników aż do całkowitego zaniku ich czynności. Menopauzalny zespół moczowo-płciowy (ang. genitourinary syndrome of menopause, GSM) jest powszechnym schorzeniem u kobiet w okresie menopauzy. Charakteryzuje się występowaniem zestawu objawów wynikających ze zmian w obrębie narządów płciowych wewnętrznych i zewnętrznych oraz dolnych dróg moczowych. W kilku badaniach wykazano ścisły związek pomiędzy objawami występującymi w przebiegu GSM a dysfunkcją seksualną. Na przestrzeni lat badano skuteczność wielu leków w różnych dawkach w leczeniu objawów GSM. Na podstawie dostępnych doniesień dopochwowe podawanie estriolu w ultraniskich dawkach oraz dopochwowe podawanie dehydroepiandrosteronu (DHEA) zmniejsza objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz podnosi jakość życia kobiet z GSM, przy czym leki te są bezpieczne ze względu na ich swoiste działanie miejscowe. Dawkowanie i podawanie DHEA drogą dopochwową są szczegółowo opisane, natomiast piśmiennictwo dotyczące dopochwowego stosowania estriolu nie jest równie spójne. W dostępnych pracach proponowane są różne dawki i czas podawania, a także różne możliwe skojarzenia z metodami nefarmakologicznymi, choć konieczne może być tutaj bardziej ustandaryzowane podejście do leczenia. Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie dostępnych danych na temat wpływu estriolu w ultraniskich dawkach oraz dopochwowo stosowanego dehydroepiandrosteronu (DHEA) na objawy związane z menopauzą, jakość życia i funkcję seksualną kobiet z GSM.

Słowa kluczowe: menopauzalny zespół moczowo-płciowy, leczenie miejscowe, estriol, dehydroepiandrosteron, jakość życia, seksualność.

Menopauza: fizjologia czy patofizjologia?

Klimakterium stanowi naturalną fazę w życiu każdej kobiety i jest określone jako okres od wystąpienia objawów wygasania aktywności jajników aż do całkowitego zaniku ich czynności hormonalnej. Naturalną menopauzę określa się jako trwałe zatrzymanie cyklu miesięczkowego, w którym w ciągu kolejnych 12 miesięcy nie występuje menstruacja i nie stwierdza się żad-

nych innych patologicznych ani fizjologicznych przyczyn tego stanu. Okres ten charakteryzuje się zmniejszeniem czynności jajników, a w konsekwencji obniżeniem poziomu estrogenów. Menopauza kompleksowo wpływa na organizm kobiety i może powodować różne nieprawidłowości, m.in. objawy naczyniowo-ruchowe, atrofię pochwy i sromu, depresję, upośledzenie funkcji poznawczych, osteoporozę oraz zwiększone ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia i nowotworów złośliwych [1–4].

Adres do korespondencji:

Valentina Lucia La Rosa, Unit of Psychodiagnostics and Clinical Psychology, University of Catania, Via Santa Sofia 78, 95123 Catania, Włochy, e-mail: psicolarosa@gmail.com

Złożono: 27.04.2019

Zaakceptowano: 17.06.2019

Ponadto zwraca się uwagę, że u kobiet w okresie pomenopausalnym większe obciążenie objawami klimakterycznymi wiąże się z wypadnięciem narządów miednicy i nietrzymaniem moczu [5–10].

Atrofia pochwy i sromu (*vulvovaginal atrophy*, VVA) jest postępującym, przewlekłym schorzeniem, które objawia się zanikiem błony śluzowej i tkanek sromu i pochwy w wyniku towarzyszącego menopauzie obniżenia poziomu estrogenów [11–13]. W ostatnim czasie termin VVA został zastąpiony precyzyjniejszym z naukowego punktu widzenia określeniem “menopausalny zespół moczowo-płciowy” (GSM) [14, 15].

Menopausalny zespół moczowo-płciowy

Menopausalny zespół moczowo-płciowy jest powszechnym schorzeniem u kobiet w okresie menopauzy. Charakteryzuje się występowaniem zestawu objawów wynikających ze zmian w obrębie narządów płciowych wewnętrznych i zewnętrznych oraz dolnych dróg moczowych [14]. Zmiany w zakresie objawów przedmiotowych i podmiotowych stwierdza się u 25–50% wszystkich kobiet po okresie menopauzy [16]. W różnych badaniach kohortowych wykazano, że częstość występowania GSM u kobiet w wieku pomenopausalnym wynosi od 27% do 55% i oszacowano, że takie objawy utrzymują się u 10–25% kobiet nawet po zastosowaniu terapii hormonalnej [17, 18]. Nowsze badania wskazują, że częstość występowania GSM waha się w przedziale 50–84% [19–21], a być może jest jeszcze wyższa, ponieważ objawy GSM mogą także występować przed menopauzą, u kobiet w stanie hipoestrogennym – np. w przypadku przedwczesnej niewydolności jajników, czynnościowego braku miesiączki pochodzenia podwzgórzowego, menopauzie chirurgicznej, a także u kobiet leczonych chemioterapią ogólnoustrojową lub napromienianiem okolicy miednicy [22, 23]. Wśród czynników ryzyka GSM wymienić należy palenie tytoniu i nadużywanie alkoholu skorelowane z obniżeniem poziomu estrogenów i brakiem porodu drogą pochwową w wywiadzie [24]. Przed wejściem w okres klimakterium pochwa kobiety zbudowana jest z grubych warstw prawidłowych komórek, których wzrost i rozwój jest pobudzany przez estrogen. Dzięki temu nabłonek pochwy pozostaje wielowarstwowy, a ściany pochwy są elastyczne i sprężyste [16, 25]. Nabłonek pochwy jest bogaty w glikogen, który jest metabolizowany z bakterii kwasu mlekowego. Dzięki temu środowisko pochwy ma kwaśne pH, zapewniając naturalną ochronę przed zakażeniami. Odpowiedni poziom estrogenów sprzyja też czynności wydzielniczej pochwy i jej odpowiedniemu nawilżeniu poprzez wytwarzanie kwaśnych mukopolisacharydów i kwasu hialuronowego, a także optymalizuje ukrwienie pochwy [22, 24]. Postępujący spadek stężenia krążącego estrogeny, który jest skutkiem wygaśnięcia czynności jajników, wywołuje różnorodne zmiany metaboliczne i tkankowe, które są najbardziej nasilone w obrębie narządów płciowych ze

względu na ich szczególną podatność na zmiany poziomu hormonów płciowych [16, 26]. Skutki tego stanu obejmują zmniejszone nawilżenie, ukrwienie i elastyczność pochwy, a także zwiększoną kruchość jej sklepienia. Zmniejszenie ilości bakterii kwasu mlekowego powoduje zmianę środowiska pochwy, które nabiera odczynu zasadowego ($\text{pH} > 5$) [22, 24]. Wszystkie te zmiany odpowiadają za obraz kliniczny GSM, na który mogą składać się objawy ze strony narządów płciowych obejmujące suchość, pieczenie i podrażnienie; objawy seksualne takie jak brak nawilżenia pochwy, dyskomfort lub ból oraz upośledzenie czynności seksualnej; jak również objawy ze strony układu moczowego, m.in. parcie na pęcherz, bolesne oddawanie moczu i nawracające zakażenia dróg moczowych [14, 15, 27, 28]. Rozpoznanie ma charakter kliniczny i opiera się na wywiadzie i badaniu fizykalnym. Najpowszechniej występującym i najbardziej uciążliwym objawem jest suchość pochwy [29, 30], a do częstych objawów fizycznych należą bladeść lub rumień, resorpcja warg sromowych mniejszych, kruchość tkanek, utrata marszczek pochwowych, wycieranie lub wypadnięcie cewki moczowej oraz retrakcja wejścia do pochwy [31]. Wymaz z pochwy z wykorzystaniem barwienia metodą Rakoffa pozwala na ocenę wskaźnika dojrzewania komórek pochwy (*Vaginal Maturity Index*, VMI), który uwzględnia liczbę komórek warstwy przypodstawnej, pośredniej i powierzchniowej nabłonka oraz określa stopień dojrzewania nabłonka pochwy [22]. Przydatne diagnostycznie może być także stwierdzenie pH pochwy > 5 .

Wpływ menopausalnego zespołu moczowo-płciowego na jakość życia, funkcję seksualną i stan psychiczny

Dysfunkcja seksualna u kobiet (*female sexual dysfunction*, FSD) obejmuje zaburzenia zainteresowania/wzbudzenia seksualnego, zaburzenia orgazmu, a także ból genitalno-miedniczny/bolesność podczas stosunku seksualnego z penetracją [32]. Etiologia tych zaburzeń jest wieloczynnikowa i obejmuje zaawansowany wiek, choroby przewlekłe, czynniki psychologiczne, przyjmowane leki, menopauzę, przebyte poród operacyjny drogą pochwową, operację ginekologiczną, nietrzymanie moczu, nowotwór ginekologiczny i niepłodność [2, 33–44].

Ryzyko dysfunkcji seksualnej u kobiet w okresie menopauzy rośnie wraz z wiekiem i obniżającym się poziomem estrogeny [45–48]. Szacuje się, że FSD występuje u aż 9,7 miliona amerykańskich kobiet w wieku od 50 do 74 lat, a zgłaszane przez nie objawy obejmują zmniejszony stopień nawilżenia pochwy, ból i dyskomfort podczas stosunku, zmniejszone pobudzenie seksualne i trudności w osiągnięciu orgazmu [45]. Menopauza wpływa na różne aspekty funkcji seksualnej, m.in. nawilżenie pochwy, osiąganie orgazmu i ból podczas stosunku [46]. Dane wskazują, że w reakcji na obniżony poziom estrogeny wzrasta unerwienie pochwy [31]. GSM ma również

istotny wpływ psychologiczny: Z powodu VVA kobiety czują się starszej, mniej komfortowo i mniej kobieco. Odczuwają frustrację, niepokój i przygnębienie [49]. Dwa duże badania – VVIVA (*Vaginal Health: Insights, Views, & Attitudes*) [50] i REVIVE (*REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs*) [51] – przeprowadzone metodą wywiadów bezpośrednich z kobietami po menopauzie dostarczyły niezwykle ważnych danych dla zrozumienia wielowymiarowości tego zaburzenia, jego potencjalnego wpływu na relacje oraz bardziej ogólnie na jakość życia kobiet. W innych badaniach wykazano zależność między dysfunkcją seksualną a objawami związanymi z GSM na podstawie analizy jakości życia kobiet objętych badaniem przeprowadzonej przy zastosowaniu kwestionariusza MEN-QoL (do badania jakości życia w okresie menopauzy) [52]. Zaobserwowano, że w niektórych przypadkach GSM oddziałuje także na codzienne życie, np. sen oraz radość z życia [53], a pewna liczba kobiet z GSM obawia się o długofalowy wpływ tego zaburzenia na relacje z partnerami. Około 40% z nich unika kontaktów intymnych z powodu bólu podczas stosunku seksualnego lub utraty popędu płciowego oraz niechętnie rozmawia z partnerem na temat odczuwanego dyskomfortu [54].

Innym ważnym aspektem FSD jest fakt, że zaburzenie to często pozostaje nierozpoznane i nieleczone. Tylko około 60% kobiet zgłasza się ze swoimi objawami do lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, natomiast wśród kobiet, które nie konsultują objawów GSM ze swoim lekarzem najczęściej podawaną przyczyną jest przekonanie, że stan ten jest naturalnym elementem procesu starzenia się lub objawy nie są na tyle uciążliwe, aby uzasadniać konsultację lekarską [49]. Złożoność zjawiska potwierdzają badania oceniające efekty leczenia FSD. Wskazują one, że sama farmakoterapia nie rozwiązuje problemu i często niezbędna jest psychoterapia jako uzupełniająca forma leczenia [55]. Ponadto, przeprowadzona w ostatnim czasie metaanaliza wykazała, że za 67,7% efektu terapeutycznego leków ukierunkowanych na FSD odpowiada placebo [56]. Wyniki te z jednej strony odzwierciedlają ograniczoną skuteczność niektórych leków, a z drugiej strony potrzebę bardziej gruntownego poznania mechanizmów leżących u podłoża FSD. W piśmiennictwie nie ma zgodności co do związku GSM z FSD – w kilku badaniach stwierdzono, że GSM powoduje upośledzenie funkcji seksualnej, ale wciąż dostępnych jest niewiele danych potwierdzających istotną korelację między tymi dwoma zaburzeniami [45, 46]. Z tego względu niezbędne są dalsze badania analizujące tę zależność.

Estriol w ultraniskich dawkach podawany dopochwowo: plusy i minusy

Według North American Menopause Society (NAMS) kobiety z GSM mogą stosować niehormonalne lubrykanty dopochwowe podczas aktywności seksual-

nej oraz preparaty nawilżające pochwę o przedłużonym działaniu kilka razy w tygodniu, a także prowadzić regularną aktywność seksualną; metody te stanowią leczenie pierwszego rzutu. Kobiety, u których nie stwierdza się korzyści ze stosowania tych metod, są kandydatkami do leczenia niskimi dawkami estrogenów podawanych drogą dopochwową. Przy braku skuteczności tej opcji ostatnią metodą są hormony podawane przezskórnie i doustnie, m.in. doustnie stosowany ospemifen [16]. Zalecenia z 2017 r. wskazują, że preferowaną opcją terapeutyczną u kobiet z GSM są preparaty dopochwowe zawierające małe dawki estrogenów, natomiast nieestrogenowe metody leczenia, które redukują objawy, obejmują ospemifen i dopochwowo podawany DHEA. W zaleceniach tych leczenie niehormonalne jest zalecane w grupie kobiet z nowotworem piersi lub nowotworami endometrium bądź w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia takich nowotworów [57]. Według zaktualizowanych zaleceń NAMS terapia hormonalna jest najbardziej skuteczną metodą leczenia GSM i zespołu naczynioruchowego. Terapia hormonalna powinna być dobierana indywidualnie, w zależności od osobistych preferencji pacjentek, istniejących zagrożeń dla zdrowia, a także okresu, jaki upłynął od menopauzy. U pacjentek po menopauzie, u których występują izolowane objawy moczowo-płciowe, jako złoty standard zaleca się leczenie niskimi dawkami estrogenów w postaci dopochwowej [57]. Zalecenia te opierają się na publikacjach potwierdzających korzystny wpływ miejscowej terapii estrogenowej na przywrócenie prawidłowej anatomii i środowiska pochwy, choć przytoczone dane należy mimo wszystko uznać za dowody niskiej jakości [58].

Leczenie estrogenowe jest zazwyczaj zalecane jako standard terapeutyczny u kobiet z objawami w obrębie pochwy i sromu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, jeśli nieskuteczne są lubrykanty i środki poprawiające nawilżenie [46]. Estradiol jest głównym estrogenem wytwarzanym przez jajniki u kobiet w okresie przed menopauzą. Estradiol ulega utlenianiu do estronu, a zarówno estradiol jak i estron może być przekształcany przez wątrobę w estriol. Chociaż estriol ma wyższą biodostępność od estradiolu ze względu na mniejsze powinowactwo do białka wiążącego hormony płciowe [59], ma jednocześnie niższą od estradiolu moc estrogeną (w zakresie od 1 : 10 do 1 : 100) [60] oraz większe względne powinowactwo do receptora estrogenowego- β niż do receptora estrogenowego- α , co minimalizuje działanie pozapochwowe [61]. Z tego względu można zrezygnować z sekwencyjnego podawania progesteronu w celu ochrony endometrium [59].

Istnieją dwie główne drogi podawania estrogenu: doustna i przezskórna (preparaty w postaci plastrów, żelu, aerozolu) [62]. Potwierdzono, że dawka 0,5–1 mg estriolu podawana drogą dopochwową jest dobrze wchłaniana przez zanikowy nabłonek i jest równoważna dawce doustnej wynoszącej 8–12 mg [63]. Ponadto stosowanie

estriolu drogą doustną wiąże się z recyrkulacją jelitowo-wątrobową przy przedłużonej ekspozycji. Dla porównania, zaledwie 20% estriolu stosowanego dopochwowo dociera do układu krążenia [59]. Estriol podawany drogą dopochwową łagodzi objawy GSM i ma korzystny wpływ na zdrowie seksualne oraz ogólną jakość życia kobiet [64]. Poprawę tę potwierdzają obiektywnie uzyskane wyniki: ograniczenie VVA i zmian w środowisku pochwy, obniżenie pH, poprawa wyników badania cytologicznego i kolposkopii oraz wzrost wskaźnika dojrzewania komórek pochwy (VMI). Stosowany dopochwowo estriol wykazuje również skuteczność w obrębie układu moczowego. Wykazano, że redukuje objawy i poprawia parametry urodynamiczne nawet u pacjentek z nadreaktywnością pęcherza moczowego [9].

Aktualnie kobietom z objawami pochwowymi można zapisywać najniższe dawki stosowanego miejscowo estrogeny przez jak najkrótszy okres [65]. Opracowano także nowy preparat dopochwowy w postaci żelu zawierającego estriol w ultraniskiej dawce (żel dopochwowy z 0,005% estriolu), który zapewnia znacznie zwiększone uwalnianie estriolu do tkanek pochwy w porównaniu z wcześniejszymi preparatami. Umożliwia w ten sposób stosowanie znacznie niższych dawek estriolu w leczeniu atrofii pochwy [9]. Zadowalające wyniki leczenia ultraniskimi dawkami estriolu podawanego drogą dopochwową potwierdzono w kilku badaniach – już dawka 0,03 mg była wystarczająca do uzyskania poprawy klinicznej w zakresie objawów GSM [64, 66–69]. Estriol może być stosowany dopochwowo w postaci krążków dopochwowych [66, 67], żelu lub tabletek. Najczęściej stosuje się schemat dawkowania obejmujący codzienne podawanie leku przez 2–4 tygodnie, a następnie leczenie podtrzymujące w postaci dwóch lub trzech aplikacji tygodniowo przez okres 2–6 miesięcy [64, 68, 69]. Korzystne efekty uzyskiwano również, stosując estriol podawany dopochwowo w dawce 0,03 mg w skojarzeniu z bakteriami kwasu mlekowego i/lub rehabilitacją dna miednicy. Wskazuje to na zwiększenie korzyści terapeutycznych estriolu w skojarzeniu z niefarmakologicznymi metodami leczenia [64, 65, 68, 70]. Główna obawa związana ze stosowaniem estrogenów dotyczy skutków ubocznych, choć w przypadku dopochwowo podawanego estriolu są one nieliczne, a jeśli występują, mają charakter miejscowy (podrażnienie, uczucie pieczenia, świąd i biała wydzielina z pochwy) [71]. Ponadto w niektórych badaniach na podstawie analizy stężeń we krwi wykazano, że estriol ma dobry profil bezpieczeństwa ze względu na bardzo niską biodostępność ogólnoustrojową [66, 69]. Nie stwierdzono także zależności między dopochwowym podawaniem estriolu a wzrostem grubości endometrium [59, 72].

Główne obawy związane ze stosowaniem miejscowej terapii estrogenowej w GSM dotyczą pacjentek z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych. Klinicyści przypuszczają, że hormony wchłaniane przez

ścianę pochwy mogą sprzyjać nawrotowi choroby nowotworowej [73, 74]. Dostępne dane są jednak niejednoznaczne, a wyniki badań analizujących to zagadnienie są ze sobą sprzeczne [75, 76]. Zdaniem Donders i wsp. terapię estriolem w niskich dawkach podczas leczenia inhibitorem aromatazy u pacjentek z dolegliwościami towarzyszącymi GSM można uznać za bezpieczną i skuteczną opcję terapeutyczną, ponieważ nie powoduje podwyższenia poziomu estradiolu i estrogeny [68]. Podsumowując, rak piersi z obecnością receptorów hormonalnych nie stanowi przeciwwskazania dla miejscowej terapii estrogenowej, jednak przy stosowaniu tych środków zalecana jest ostrożność oraz monitorowanie stężeń w surowicy przy użyciu najlepszych dostępnych metod [74]. Aby wyciągnąć bardziej wiążące wnioski i opracować standardy leczenia w tej grupie pacjentek, konieczne są dalsze badania kliniczne.

Dehydroepiandrosteron podawany dopochwowo: plusy i minusy

Na przestrzeni lat badano także skuteczność leczenia objawów GSM przy zastosowaniu wielu innych leków w różnych dawkach. Nową strategią leczenia GSM u kobiet w okresie pomenopauzalnym jest dopochwowo stosowany dehydroepiandrosteron (DHEA). U kobiet DHEA i jego siarczany (DHEAS) są najliczniej występującymi steroidami płciowymi krążącymi w organizmie [77]. DHEA jest wytwarzany głównie w korze nadnerczy [78], a także w jądrach [79] i jajnikach [80]. Może być również syntetyzowany w mózgu [81]. Z kolei DHEAS jest unikatowym produktem wydzielniczym warstwy siatkowatej nadnerczy [77]. Wykazano, że dehydroepiandrosteron jest metabolizowany w tkankach obwodowych – początkowo do androstendionu, a następnie do estradiolu (E2) lub testosteronu, wywołując efekt estrogeny lub androgeny zgodnie z mechanizmami działania intrakrynnego [82–84]. Wydzielanie DHEA zmniejsza się wraz z wiekiem, średnio o 60% w okresie menopauzy [85]. Zmniejszonemu wydzielaniu DHEA towarzyszy spadek wytwarzania estrogenów i androgenów w obwodowych tkankach docelowych, determinując najczęściej występujące objawy przedmiotowe i podmiotowe menopauzy, m.in. GSM [85, 86]. W licznych badaniach wykazano, że DHEA podawany drogą dopochwową przez okres 12 tygodni obniża pH pochwy i podnosi wskaźnik VMI, poprawiając stan fizyczny pochwy, z 86% do 121% w porównaniu z placebo [87, 88]. Najnowsze dane wskazują ponadto na korzystne miejscowe oddziaływanie dopochwowo stosowanego DHEA na jakość życia i wszystkie aspekty dysfunkcji seksualnej, zwłaszcza w przypadku najbardziej uciążliwych objawów (dyspareunii i suchości pochwy) – odnotowano poprawę o 41,3% w stosunku do placebo [89, 90]. Jedno z badań wykazało również, że leczenie ma korzystny wpływ na opinie partnerów pacjentek [91].

Najczęstszym schematem dawkowania DHEA (zwanym również prasteronem) w leczeniu dopochwowym jest 6,5 mg dziennie przez 12 tygodni. W niektórych badaniach obserwowano, że niższa dawka nie przynosi takich samych efektów leczenia [83], a podawanie leku tylko dwa razy w tygodniu w ramach leczenia podtrzymującego również wiąże się ze zmniejszoną skutecznością [92]. Miejskowy efekt DHEA można wyjaśnić mechanizmem intrakrynologii. Z kolei w kilku badaniach stwierdzono brak podwyższonego poziomu estrogenu i testosteronu we krwi po stosowaniu DHEA przez okres do 12 miesięcy [93–95]. Oznacza to, że lek praktycznie nie wywołuje skutków ubocznych. W badaniu Labrie i wsp. opisano wydzielinę z pochwy spowodowaną rozpuszczeniem nośnika leku w temperaturze ciała u 6% kobiet podczas dopochwowego stosowania DHEA [88]. Nawet androgenne efekty uboczne, m.in. trądzik i hirsutyzm, które mogłyby budzić obawy pacjentek, rzadko występują w przebiegu leczenia DHEA i obserwuje się je tylko wówczas, gdy lek jest podawany doustnie [83]. Portman i wsp. analizowali wpływ DHEA na endometrium na podstawie wyników biopsji pod koniec 12-tygodniowego leczenia drogą dopochwową. Wykazano atrofię lub zanikowe lub nieaktywne endometrium, co potwierdza miejscowe oddziaływanie DHEA i bezpieczeństwo leku [96]. Choć istnieją dowody wskazujące na zasadność dopochwowego stosowania DHEA w grupie kobiet z objawami atrofii pochwy w okresie pomenopauzalnym, niezbędne są dalsze badania, aby potwierdzić przydatność DHEA w tym wskazaniu.

Ospemifen

Opisane powyżej środki stanowią fundament leczenia w grupie pacjentek z GSM. Nie można jednak pominąć informacji na temat innych skutecznych opcji terapeutycznych. Ospemifen jest nowym selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (SERM) oddziałującym podobnie jak estrogen na nabłonek pochwy. Lek został opracowany przede wszystkim jako środek stosowany w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej [97]. Ospemifen jest wymieniony w zaleceniach NAMS w niektórych wskazaniach u kobiet z GSM [16]. Według najnowszej publikacji Bruyniks i wsp. skuteczność kliniczna ospemifenu u pacjentek z GSM jest zbliżona, a nawet wyższa niż przy miejscowym dopochwowym stosowaniu estrogenów [98]. Co istotne, także profil bezpieczeństwa tego selektywnego modulatora receptora estrogenowego wydaje się zbliżony do miejscowo stosowanych estrogenów. Autorzy tej pracy przeglądowej podkreślają, że jedną z zasadniczych różnic między ospemifenem a miejscowo stosowanym estrogenem jest długość leczenia. Miejscowe estrogeny są zalecane przez możliwie jak najkrótszy okres, natomiast ospemifen może być stosowany przez dłuższy czas [98]. Biglia i wsp. stwierdzili, że ospemifen może być rozważany

jako bezpieczna opcja terapeutyczna u kobiet z rakiem piersi, choć aspekt ten wymaga jeszcze dodatkowych badań [99]. Kompleksowe omówienie zastosowań ospemifenu u pacjentek z menopauzą i GSM wykracza jednak poza ramy niniejszej pracy.

Wnioski

Leczenie GSM jest nadal obarczone sporą niepewnością. W pracy przeanalizowano dwie metody wykorzystywane w terapii GSM. Na podstawie dostępnych doniesień zarówno dopochwowe podawanie estriolu w ultraniskich dawkach, jak i dopochwowe podawanie DHEA zmniejsza objawy przedmiotowe i podmiotowe, podnosi jakość życia kobiet z GSM oraz jest bezpieczne dzięki swoistemu działaniu miejscowemu. Dawkowanie i podawanie DHEA drogą dopochwową są szczegółowo opisane, natomiast piśmiennictwo dotyczące dopochwowego stosowania estriolu nie jest równie spójne. W dostępnych pracach proponowane są różne dawki i czas podawania, a także różne możliwe skojarzenia z metodami nefarmakologicznymi, choć konieczne może być tutaj bardziej ustandaryzowane podejście do leczenia. Przydatne mogłoby być także porównanie estriolu z DHEA oraz określenie grupy kobiet, które mogą odnieść największe korzyści przy zastosowaniu każdego z tych środków.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Bibliografia

1. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am* 2015; 99: 521-534.
2. Vitale SG, Caruso S, Rapisarda AMC, et al. Isoflavones, calcium, Vitamin D and inulin improve quality of life, sexual function, body composition and metabolic parameters in menopausal women: Result from a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Prz Menopauzalny* 2018; 17: 32-38.
3. Cianci A, Colacurci N, Paoletti AM, et al. Soy Isoflavones, Inulin, Calcium, and Vitamin D3 in post-menopausal hot flashes: An observational study. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015; 42: 743-745.
4. Szymański JK, Siekierski B, Kajdy A, et al. Post-menopausal vulvovaginal atrophy – an overview of the current treatment options. *Ginekol Pol* 2018; 89: 40-47.
5. Cagnacci A, Palma F, Napolitano A, et al. Association between pelvic organ prolapse and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Maturitas* 2017; 99: 73-78.
6. Erekson EA, Li F-Y, Martin DK, et al. Vulvovaginal symptoms prevalence in postmenopausal women and relationship to other menopausal symptoms and pelvic floor disorders. *Menopause* 2016; 23: 368-375.
7. Vitale SG, Caruso S, Rapisarda AMC, et al. Biocompatible porcine dermis graft to treat severe cystocele: impact on quality of life and sexuality. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293: 125-131.
8. Laganà AS, La Rosa VL, Rapisarda AMC, et al. Pelvic organ prolapse: The impact on quality of life and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2018; 39: 164-166.
9. Caruso S, Cianci S, Vitale SG, et al. Effects of ultralow topical estriol dose on vaginal health and quality of life in postmenopausal women who underwent surgical treatment for pelvic organ prolapse. *Menopause* 2017; 24: 900-907.

10. Wasenda EJ, Kamisan Atan I, Subramaniam N, Dietz HP. Pelvic organ prolapse: does hormone therapy use matter? *Menopause* 2017; 24: 1185-1189.
11. Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Villero J, et al. Management of postmenopausal vaginal atrophy and atrophic vaginitis. *Maturitas* 2005; 52 (Suppl 1): S46-52.
12. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010; 17: 194-203.
13. Laganà AS, Vitale SG, Stojanovska L, et al. Preliminary results of a single-arm pilot study to assess the safety and efficacy of visnadine, prenylflavonoids and bovine colostrum in postmenopausal sexually active women affected by vulvovaginal atrophy. *Maturitas* 2018; 109: 78-80.
14. Portman DJ, Gass MLS, Kingsberg S, et al. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the international society for the study of women's sexual health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014; 21: 1063-1068.
15. Farrell Am E. Genitourinary syndrome of menopause. *Aust Fam Physician* 2017; 46: 481-484.
16. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902.
17. van Geelen JM, van de Weijer PH, Arnolds HT. Urogenital symptoms and resulting discomfort in non-institutionalized Dutch women aged 50-75 years. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2000; 11: 9-14.
18. Stenberg A, Heimer G, Ulmsten U, et al. Prevalence of genitourinary and other climacteric symptoms in 61-year-old women. *Maturitas* 1996; 24: 31-36.
19. Hodges AL, Holland AC, Dehn B, et al. Diagnosis and Treatment of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Nurs Womens Health* 2018; 22: 423-430.
20. Moral E, Delgado JL, Carmona F, et al. Genitourinary syndrome of menopause. Prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric* 2018; 21: 167-173.
21. Shifren JL. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2018; 61: 508-516.
22. Phillips NA, Bachmann GA. Genitourinary syndrome of menopause: Common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med* 2018; 85: 390-398.
23. Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, et al. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest* 2014; 37: 1049-1056.
24. 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: 704-711.
25. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001500.
26. Kingsberg S, Kellogg S, Krychman M. Treating dyspareunia caused by vaginal atrophy: a review of treatment options using vaginal estrogen therapy. *Int J Womens Health* 2010; 1: 105-111.
27. Patnaik SS, Laganà AS, Vitale SG, et al. Etiology, pathophysiology and biomarkers of interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 1341-1359.
28. Gardella B, Iacobone AD, Porru D, et al. Effect of local estrogen therapy (LET) on urinary and sexual symptoms in premenopausal women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome (IC/BPS). *Gynecol Endocrinol* 2015; 31: 828-832.
29. Palma F, Xholli A, Cagnacci A, et al. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: Evidence from the observational AGATA study. *Maturitas* 2018; 108: 18-23.
30. Cagnacci A, Xholli A, Sclauzero M, et al. Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study. *Climacteric* 2019; 22: 85-89.
31. Mitchell CM, Waetjen LE. Genitourinary Changes with Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 737-750.
32. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5). American Psychiatric Association, 2013.
33. Graziottin A. Sexual function in women with gynaecologic cancer. A review. *Ital J Gynaecol Obstet* 2001; 13: 61-68.
34. Athanasiou S, Grigoriadis T, Chalabalaki A, et al. Pelvic organ prolapse contributes to sexual dysfunction: a cross-sectional study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012; 91: 704-709.
35. Pérez-Tomás C, Gómez-Pérez L, Romero-Maroto J, et al. Sexual Quality of Life After Treatment of Stress Urinary Incontinence With Adjustable Tension-free Mesh System in Women Who Were Sexually Active Before Surgery. *Urology* 2018; 115: 76-81.
36. Sen I, Onaran M, Tan MO, et al. Evaluation of sexual function in women with overactive bladder syndrome. *Urol Int* 2007; 78: 112-115.
37. Carter J, Stabile C, Gunn A, et al. The Physical Consequences of Gynecologic Cancer Surgery and Their Impact on Sexual, Emotional, and Quality of Life Issues. *J Sex Med* 2013; 10: 21-34.
38. Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AMC, et al. Psychology of infertility and assisted reproductive treatment: the Italian situation. *J Psychosom Obstet Gynecol* 2017; 38: 1-3.
39. Sarikaya S, Yildiz FG, Senocak C, et al. Urinary incontinence as a cause of depression and sexual dysfunction: Questionnaire-based study. *Rev Int Androl* 2018; S1698-031X(18)30082-7.
40. Caruso S, Cianci S, Vitale SG, et al. Sexual function and quality of life of women adopting the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS 13.5 mg) after abortion for unintended pregnancy. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2018; 23: 24-31.
41. Vitale SG, Laganà AS, Noventa M, et al. Transvaginal Bilateral Sacrospinous Fixation after Second Recurrence of Vaginal Vault Prolapse: Efficacy and Impact on Quality of Life and Sexuality. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 5727165.
42. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M, et al. Uterine myomas, dyspareunia, and sexual function. *Fertil Steril* 2006; 86: 1504-1510.
43. Ryann Louie A, Armstrong JA, Findeiss LK, et al. Comparison of Sexual Dysfunction Using the Female Sexual Function Index following Surgical Treatments for Uterine Fibroids. *Case Rep Obstet Gynecol* 2012; 2012: 368136.
44. Vitale SG, La Rosa VL, Rapisarda AMC, et al. Sexual life in women with stress urinary incontinence. *Oman Med J* 2017; 32: 174-175.
45. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 661-666.
46. Murina F, Graziottin A, Felice R, et al. Coital pain in the elderly: could a low dose estriol gel thrill the vulvar vestibule? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 207: 121-124.
47. Mollaioli D, Lin LT, Shah M, et al. Multidisciplinary management of sexual quality of life among menopausal women with urogynecological complaints. *Ital J Gynaecol Obstet* 2018; 30: 15-20.
48. La Rosa VL, Sapia F, Salvaggio C, et al. Quality of life and sexual function in women with genitourinary syndrome of menopause (GSM): effectiveness of local therapy with ultralow-concentration estriol vaginal gel. *Ital J Gynaecol Obstet* 2018; 30: 7-13.
49. Nappi RE, Particco M, Biglia N, et al. Attitudes and perceptions towards vulvar and vaginal atrophy in Italian post-menopausal women: Evidence from the European REVIVE survey. *Maturitas* 2016; 91: 74-80.
50. Simon JA, Kokot-Kierepa M, Goldstein J, et al. Vaginal health in the United States: results from the Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes survey. *Menopause* 2013; 20: 1043-1048.
51. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, et al. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med* 2013; 10: 1790-1799.
52. Pinkerton JAV, Bushmakin AG, Komm BS, et al. Relationship between changes in vulvar-vaginal atrophy and changes in sexual functioning. *Maturitas* 2017; 100: 57-63.
53. Chua Y, Limpaphayom KK, Cheng B, et al. Genitourinary syndrome of menopause in five Asian countries: results from the Pan-Asian REVIVE survey. *Climacteric* 2017; 20: 367-373.
54. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, et al. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013; 10: 2232-2241.
55. Weinberger JM, Houman J, Caron AT, Anger J. Female Sexual Dysfunction: A Systematic Review of Outcomes Across Various Treatment Modalities. *Sex Med Rev* 2019; 7: 223-250.
56. Weinberger JM, Houman J, Caron AT, et al. Female Sexual Dysfunction and the Placebo Effect: A Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2018; 132: 453-458.

57. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24: 728-753.
58. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD001500.
59. Ali ES, Mangold C, Peiris AN. Estriol: emerging clinical benefits. *Menopause* 2017; 24: 1081-1085.
60. Bachmann GA, Nevadunsky NS. Diagnosis and treatment of atrophic vaginitis. *Am Fam Physician* 2000; 61: 3090-3096.
61. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14: 355-369; quiz 370-371.
62. Krause M, Wheeler TL, Snyder TE, et al. Local Effects of Vaginally Administered Estrogen Therapy: A Review. *J Pelvic Med Surg* 2009; 15: 105-114.
63. Mattsson LÅ, Cullberg G. Vaginal absorption of two estriol preparations: A comparative study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 393-396.
64. Buchholz S, Mögele M, Lintermans A, et al. Vaginal estriol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric* 2015; 18: 252-259.
65. Jaisamrarn U, Triratanachai S, Chaikittisilpa S, et al. Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2013; 16: 347-355.
66. Buhling KJ, Eydeler U, Borregaard S, et al. Systemic bioavailability of estriol following single and repeated vaginal administration of 0.03 mg estriol containing pessaries. *Arzneimittelforschung* 2012; 62: 378-383.
67. Griesser H, Skonietzki S, Fischer T, et al. Low dose estriol pessaries for the treatment of vaginal atrophy: a double-blind placebo-controlled trial investigating the efficacy of pessaries containing 0.2 mg and 0.03 mg estriol. *Maturitas* 2012; 71: 360-368.
68. Donders G, Neven P, Moegele M, et al. Ultra-low-dose estriol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 145: 371-379.
69. Delgado JL, Estevez J, Radicioni M, et al. Pharmacokinetics and preliminary efficacy of two vaginal gel formulations of ultra-low-dose estriol in postmenopausal women. *Climacteric* 2016; 19: 172-180.
70. Capobianco G, Wenger JM, Meloni GB, et al. Triple therapy with Lactobacilli acidophili, estriol plus pelvic floor rehabilitation for symptoms of urogenital aging in postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289: 601-608.
71. Rueda C, Osorio AM, Avellaneda AC, et al. The efficacy and safety of estriol to treat vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a systematic literature review. *Climacteric* 2017; 20: 321-330.
72. Mueck AO, Ruan X, Prasauskas V, et al. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 2018; 21: 140-147.
73. Bakken K, Fournier A, Lund E, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011; 128: 144-156.
74. Sulaica E, Han T, Wang W, et al. Vaginal estrogen products in hormone receptor-positive breast cancer patients on aromatase inhibitor therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2016; 157: 203-210.
75. von Schoultz E, Rutqvist LE, Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 533-535.
76. Holmberg L, Iversen O-E, Rudenstam CM, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 475-482.
77. Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas* 2011; 70: 22-25.
78. Symington T, Duguid WP, Davidson JN. Effect of exogenous corticotropin on the histochemical pattern of the human adrenal cortex and a comparison with the changes during stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1956; 16: 580-598.
79. Hall PF, Sozer CC, Eik-Nes KB. Formation of Dehydroepiandrosterone During In Vivo and In Vitro Biosynthesis of Testosterone by Testicular Tissue. *Endocrinology* 1964; 74: 35-43.
80. Aakvaag A, Hagen AA, Eik-Nes KB. Biosynthesis in vivo of testosterone and 4-androstenedione from dehydroepiandrosterone-sodium sulfate by the canine testis and ovary. *Biochim Biophys Acta* 1964; 86: 622-627.
81. Plassart-Schiess E, Baulieu EE. Neurosteroids: recent findings. *Brain Res Brain Res Rev* 2001; 37: 133-140.
82. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. *Front Neuroendocrinol* 2001; 22: 185-212.
83. Archer DF. Dehydroepiandrosterone intra vaginal administration for the management of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; 145: 139-143.
84. Chern CU, Tsui KH, Vitale SG, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation improves in vitro fertilization outcomes of poor ovarian responders, especially in women with low serum concentration of DHEA-S: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2018; 16: 90.
85. Labrie F, Bélanger A, Cusan L, et al. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2396-2402.
86. Labrie F, Bélanger A, Bélanger P, et al. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 99: 182-188.
87. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009; 16: 907-922.
88. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. 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* 2018; 25: 1339-1353.
89. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16: 923-931.
90. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Lack of influence of dyspareunia on the beneficial effect of intravaginal prasterone (dehydroepiandrosterone, DHEA) on sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2014; 11: 1766-1785.
91. Labrie F, Montesino M, Archer DF, et al. Influence of treatment of vulvovaginal atrophy with intravaginal prasterone on the male partner. *Climacteric* 2015; 18: 817-825.
92. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, et al. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015; 18: 590-607.
93. Labrie F, Martel C, Bérubé R, et al. Intravaginal prasterone (DHEA) provides local action without clinically significant changes in serum concentrations of estrogens or androgens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 138: 359-367.
94. Ke Y, Gonthier R, Simard J-N, et al. Serum steroids remain within the same normal postmenopausal values during 12-month intravaginal 0.50% DHEA. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015; 24: 117-129.
95. Martel C, Labrie F, Archer DF, et al. 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: 142-153.
96. Portman DJ, Labrie F, Archer DF, et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22: 1289-1295.
97. Rutanen E-M, Heikkinen J, Halonen K, et al. Effects of ospemifene, a novel SERM, on hormones, genital tract, climacteric symptoms, and quality of life in postmenopausal women: a double-blind, randomized trial. *Menopause* 2003; 10: 433-439.
98. Bruyniks N, Biglia N, Palacios S, et al. Systematic indirect comparison of ospemifene versus local estrogens for vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2017; 20: 195-204.
99. Biglia N, Bounou VE, Sgro LG, et al. Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: Are We Facing New and Safe Hopes? *Clin Breast Cancer* 2015; 15: 413-420.