

# La terapia integrata della sindrome genitourinaria della menopausa

Marco Gambacciani

SEGRETARIO SOCIETÀ ITALIANA DELLA MENOPAUSA,  
UNITÀ MENOPAUSA E OSTEOPOROSI, CENTRO CLINICO SAN ROSSORE, ITALIA

## ABSTRACT

{ITA} La sindrome genitourinaria della menopausa [Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM] è una condizione frequente, cronica e spesso inaggravante. La terapia si basa sulla somministrazione di preparazioni locali sia idratanti/ lubrificanti non ormonali, sia l'uso di preparazioni ormonali a basso dosaggio. Nell'ultimo decennio sono stati introdotti dispositivi basati sull'emissione di energia. Tra questi il laser Erbium-YAG, di seconda generazione, non ablativo, con tecnologia SMOOTH® [Vaginal Erbium Laser, VEL] presenta i migliori dati di efficacia e sicurezza. Il clinico può modulare l'approccio terapeutico in base alle caratteristiche, la sintomatologia e le preferenze della donna. L'associazione delle terapie mediche al laser VEL, con diversi protocolli terapeutici, si propone quale standard di trattamento integrato per la GSM.

{ENG} Genitourinary syndrome of Menopause [GSM] is a frequent, chronic, and often worsening condition. The therapy is based on the administration of local preparations both non-hormonal moisturizing / lubricants, and the use of low-dose hormonal preparations. In the last decade, devices based on energy emission have been introduced. Among these, the second generation, non-ablative Erbium-YAG laser with SMOOTH® technology [Vaginal Erbium Laser, VEL] presents the best efficacy and safety data. The clinician can modulate the therapeutic approach according to the characteristics, symptoms, and preferences of the woman. The association of medical therapies with the VEL, with different therapeutic protocols, is proposed as a standard, integrated treatment for GSM.

## INTRODUZIONE

A metà degli anni 2010, dispositivi basati sull'emissione di energia [Energy Based Devices, EBD], che possono utilizzare ultrasuoni, radiofrequenza, laser CO2 frazionati, laser a diodi, e laser Erbium -YAG, sono comparsi sul mercato come potenziale trattamento per la sindrome genitourinaria della menopausa [Genitourinary Syndrome of Menopause, GSM] [1,2]. La loro comparsa ha destato molta attenzione, curiosità ma ha anche sollevato critiche e apprensioni sulla loro reale efficacia e sicurezza.

La terapia basata sull'applicazione di energia fisica porta ad una elevazione della temperatura dei tessuti vaginali, determinando vasodilatazione, neovascolarizzazione, la formazione di elastina e la neo collagenesi tissutale. I meccanismi d'azione attraverso il quale le diverse energie raggiungono, o cercano di raggiungere questi obiettivi sono molto diversi, con margini di sicurezza, tollerabilità ed efficacia clinica non comparabili. E' quindi sbagliato esprimere giudizi, equiparando diversi EBD, che utilizzano energie diverse. In questo lavoro focalizziamo la nostra attenzione sull'uso clinico del laser, che rispetto agli altri EBD ha sicuramente la maggiore letteratura. In quest'ottica, cercheremo di chiarire alcuni aspetti tecnici e clinici degli EBD, e di come possono essere integrati oggi nel trattamento della GSM.

## IL TRATTAMENTO DELLA SINDROME GENITOURINARIA DELLA MENOPAUSA

La sindrome genitourinaria della menopausa [GSM] [2] comprende tutti i sintomi e i segni derivanti dalla carenza di estrogeni sul tratto genitourinario inferiore nelle donne in postmenopausa [2-4] [Tabella 1].

La GSM può compromettere seriamente la funzione sessuale e

La Sindrome Genitourinaria della Menopausa	
Condizione cronica, e spesso inaggravante, definita come una serie di sintomi e segni associati a una diminuzione degli estrogeni e di altri steroidi sessuali che comportano cambiamenti di:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>» Piccole labbra</li> <li>» Clitoride</li> <li>» Vestibolo/introito</li> <li>» Vagina</li> <li>» Uretra e vescica</li> </ul>	
La sindrome può includere:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>» <b>Sintomi genitali</b> secchezza, prurito, bruciore e irritazione</li> <li>» <b>Sintomi sessuali</b> dispareunia e compromissione della funzione sessuale</li> <li>» <b>Sintomi urinari</b> urgenza, frequenza, nicturia, disuria e infezioni ricorrenti del tratto urinario [UTI]</li> </ul>	

Tabella 1: LA SINDROME GENITOURINARIA DELLA MENOPAUSA

può influenzare negativamente la qualità della vita. La GSM è una condizione cronica, generalmente progressiva e altamente prevalente: ben il 64,7% delle donne dopo 1 anno e l'84,2% dopo 6 anni dalla menopausa sviluppano GSM [1-4]. Segni e sintomi di atrofia vaginale possono però comparire molto precocemente, e sono presenti in circa il 20% delle donne in pre/perimenopausa di 40-45 anni [4]. Questi dati indicano che alcune donne sono più sensibili di altre alla diminuzione della stimolazione ormonale e che il peso dei disturbi legati al GSM può iniziare anche molto presto nella vita di una donna. La GSM si può estrinsecare in varie manifestazioni cliniche, essendo la dispareunia e, in particolare, la dispareunia superficiale è uno dei sintomi più comuni e stressanti, che mette a repentaglio le relazioni sessuali e la qualità della vita. Nella pratica clinica, la GSM è poco diagnostica e poco trattata. La diagnosi di atrofia vaginale è spesso tardiva. Molti Ginecologi non pongono attenzione al problema, e molte donne non ritengono che possa essere un problema medico legato alla menopausa, ma solo un ineluttabile conseguenza dell'invecchiamento, senza possibilità terapeutiche. E' quindi compito del medico investigare in maniera attiva sui sintomi e porre attenzione ai segni di atrofia vaginale. Durante la visita, il Medico deve promuovere il mantenimento della salute vaginale della donna in postmenopausa. Per prima cosa deve consigliare l'uso di saponi per l'igiene intima privilegiando le preparazioni disegnate per mantenere l'idratazione [Tabella 2].

Il Medico deve anche istruire la paziente e dirle che la mucosa vaginale risponde agli stimoli sessuali con la conservazione del suo trofismo e lubrificazione. È quindi necessario istruire la donna che il rapporto sessuale, anche non penetrativo, migliora le condizioni vaginali, che possono, quando occorre, essere aiutate con l'uso di stimolatori endo-vaginali e dilatatori. Nei casi più resistenti, può essere anche consigliato l'uso di un gel lubrificanti e idratanti, per permettere la penetrazione [Tabella 3]. La terapia della GSM prevede un ampio ventaglio di scelte terapeutiche [Tabella III]. E' stato ripetutamente dimostrato che le terapie ormonali locali [estradiolo, estriolo, DHEAS] sono significativamente superiori al placebo per il sollievo della GSM e sono comunque diventate il gold standard per questa condizione [5-8]. Comunque, le linee guida delle Società scientifiche indicano che i prodotti non ormonali, idratanti e lubrificanti, devono essere considerati come il trattamento di prima linea della GSM. I lubrificanti vaginali sono utilizzati al bisogno prima della penetrazione, riducendo il dolore durante i rapporti sessuali. Migliori effetti clinici si ottengono con l'utilizzo continuo di idratanti a base di acido ialuronico o polycarbophil, che migliorano l'idratazione vaginale nel suo complesso e lo stato dell'epitelio vaginale. I prodotti ormonali [estrogeni, prasterone] vaginali ed il SERM orale [ospemifene] vengono considerati come trattamenti di seconda linea per le pazienti con GSM, che non rispondono al trattamento idratante/lubrificante non ormonale [5-8].

La somministrazione vaginale di estrogeni è una terapia molto efficace nella maggior parte delle donne in postmenopausa. Al contrario quasi la metà delle donne che esegue una terapia ormonale sistemica, spesso a basso dosaggio, continua a lamentare una persistente secchezza vaginale. I dosaggi attualmente utilizzati per via sistemica, infatti, spesso non sono sufficienti a curare la GSM, sebbene siano efficaci contro vampate di calore,

Misure preventive per la Salute vaginale
<ul style="list-style-type: none"> <li>» Abolizione dei saponi per igiene intima</li> <li>» Promozione dei rapporti sessuali</li> <li>» Uso di stimolatori/dilatatori vaginali</li> <li>» Lubrificanti</li> </ul>

Tabella 2: GSM: Misure preventive per la Salute vaginale

Trattamento della Sindrome Genitourinaria della Menopausa
<p>Condizione cronica, e spesso ingravescente, definita come una serie di sintomi e segni associati a una diminuzione degli estrogeni e di altri steroidi sessuali che comportano cambiamenti di:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>» <b>Lubrificanti e idratanti vaginali non ormonali</b></li> <li>» <b>Terapia ormonale sostitutiva sistemica [se prescritta per altre indicazioni]</b> Estrogeni, Estro-progestinici, Tibolone, TSEC</li> <li>» <b>Terapia estrogenica vaginale</b></li> <li>» <b>Prasterone</b></li> <li>» <b>Ospemifene</b></li> <li>» <b>Terapie con energie</b> Radiofrequenza Laser</li> </ul>

Tabella 3: Trattamento della Sindrome Genitourinaria della Menopausa

sudorazioni etc. Con le terapie locali, sebbene efficaci, tuttavia, può essere necessario un uso molto, prolungato con lunghi cicli di terapia quotidiana, della durata di mesi, per raggiungere il sollievo dei sintomi desiderato, prevenire le recidive ed evitare la progressione.

Al momento, anche per le terapie ormonali locali prevalgono ancora bassi tassi di inizio e continuazione, a causa delle diffuse preoccupazioni sulla sicurezza della terapia ormonale. Gli estrogeni vaginali sono stati ampiamente utilizzati da oltre 40 anni e sono considerati efficaci e sicuri. Il razionale per la somministrazione locale è quello di erogare estrogeni direttamente al tessuto bersaglio, riducendo al minimo l'assorbimento sistemico indesiderato. I potenziali effetti collaterali e negativi degli estrogeni vaginali sono minimi. L'assorbimento sistemico è trascurabile e transitorio, con un modesto aumento dei livelli sierici di estrogeni all'inizio della somministrazione [quando il rivestimento vaginale è atrofico], che poi scende ai livelli basali quando la mucosa vaginale si ispessisce, per tutta la durata del trattamento.

Recentemente, la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency [MHRA] del Regno Unito ha riclassificato l'estradiolo 10 mcg compresse vaginali, da medicinale soggetto a prescrizione medica a medicinale farmaceutico da libera vendita [9]. Così, oggi nel Regno Unito, la terapia estrogenica vaginale è disponibile come prodotto da banco. Speriamo che questo possa far riconsiderare le terapie ormonali nelle donne in postmenopausa [10]. Una revisione simile dovrebbe essere prevista per altri prodotti locali contenenti estriolo, promestriene o prasterone, o almeno una profonda revisione del loro foglietto illustrativo [10]. Seguendo il motto "locale è logico", la somministrazione vaginale di estrogeni può essere considerata un'opzione razionale.

Nella pratica clinica, una speciale attenzione deve essere rivolta al vestibolo vaginale. Spesso nelle donne in postmenopausa il dolore sessuale è prevalente, se non limitato, all'ingresso vaginale e riportato solo durante la penetrazione [dispareunia superficiale]. Quando il vestibolo è il sito di maggiore fastidio

e dolore, il trattamento mirato per il trattamento della dispareunia è un'alternativa ragionevole alle applicazioni intravaginali. Il clinico deve sempre valutare la gravità dei correlati fisici oggettivi della dispareunia. Le dimensioni dell'introito, l'elasticità, la lunghezza vaginale e la lubrificazione dovrebbero essere studiate in ogni donna. L'approccio clinico attento può anche indicare la migliore terapia, nello sforzo di massimizzare la personalizzazione, responsabilizzando la donna nelle sue scelte, per migliorare la compliance a lungo termine.

Le donne possono ricevere il trattamento di cui hanno bisogno in base alle loro esigenze specifiche, scegliendo tra le diverse formulazioni in commercio. Il prodotto [o una combinazione di prodotti] devono essere selezionati in base ai sintomi, alle caratteristiche, agli obiettivi e alle preferenze della donna, rassicurando le pazienti in merito agli ipotetici effetti collaterali ormonali e agli eventi avversi, mutuati dalle fuorvianti notizie dei media, riferite a preparati sistemici di terapia ormonale sostitutiva ad alte dosi." *Primum non nocere*" e le terapie ormonali locali sono efficaci e sicure, non necessitano di essere associate all'uso di progesterone/progestinico, non aumentano il rischio endometriale, mammario e di trombosi venosa [6-10].

#### TERAPIA PERSONALIZZATA ED INTEGRATA

Studi clinici di confronto, randomizzati, ampi e a lungo termine non sono disponibili per tutte le diverse opportunità terapeutiche che prescriviamo quotidianamente nella pratica clinica. Le diverse preparazioni devono essere offerte come soluzioni personalizzate, in base alle caratteristiche, sintomi e preferenze delle singole donne. Quindi, non è possibile definire quale sia il prodotto migliore, ma scegliere i prodotti e lo schema terapeutico d'accordo con la donna [Tabella IV].

I genitali, vagina e vulva, i tessuti del basso tratto urinario, uretra e vescica, non rispondono in maniera univoca e sincrona. Inoltre, vi sono diverse sensibilità ormonali nelle diverse porzioni degli organi responsabili dell'insorgenza della GSM. La parte dei genitali di derivazione ectodermica, come la vulva, è ricca di recettori androgenici, per cui nella scelta terapeutica dobbiamo prendere in considerazione anche l'uso di applicazioni locali di androgeni, utilizzando i dosaggi opportuni. La possibilità di utilizzare il prasterone, convertito a livello vaginale in estradiolo e testosterone, è una buona opportunità per mantenere il trofismo non solo della mucosa ma anche della lamina propria e dello strato muscolare della vagina, ricchi di

recettori androgenici.

La terapia deve basarsi per prima cosa nella abolizione dell'uso del sapone, privilegiando per l'igiene intima, l'utilizzo di detergenti oleosi, che aiutano a mantenere l'idratazione vulvare. L'igiene intima deve essere considerata il minimo comun denominatore di tutte le terapie.

Particolare cura dobbiamo riservare al vestibolo vulvare, abbinando al trattamento del canale vaginale [con creme, gel o ovuli] un olio lubrificante/ lubrificante, che protegga la parte, soprattutto quando la donna utilizzi capi sintetici, come quelli indossati durante le attività sportive, o i costumi da bagno.

Se i trattamenti idratanti non hanno portato a un completo successo, o nell'attesa della risoluzione dei sintomi, posso essere consigliati lubrificanti da applicare prima della penetrazione. Questa dovrebbe essere chiaramente una scelta temporanea oppure una ultima ratio, ma certamente non può essere considerata di per sé il trattamento della dispareunia superficiale, interferendo indubbiamente con la normale attività sessuale.

La terapia idratante e/o lubrificante può essere, meglio, dovrebbe essere sempre associata alla terapia ormonale sistemica, se somministrata per altre indicazioni, quali le vampate di calore. Infatti, ai dosaggi attualmente utilizzata, la terapia ormonale sistemica difficilmente porta ad un totale sollievo dalla GSM. Di solito, trattando di terapie ormonali della menopausa, viene affermato che "una taglia non va bene per tutti". Questo non potrebbe essere più vero per la GSM, soprattutto se consideriamo le diverse sfaccettature cliniche, a seconda dell'età, del tipo di menopausa, delle esperienze sessuali e personali. Nella pratica clinica in ogni singola donna devono essere valutati e identificati bisogni e comportamenti, per migliorare le strategie sanitarie. Quindi, abbiamo davvero bisogno di scelte terapeutiche diverse per affrontare le differenti esigenze delle donne che soffrono di GSM, in base alla gravità, al numero e alla prevalenza dei singoli sintomi e all'età delle donne. I trattamenti personalizzati e il follow-up clinico sono cruciali, per ottimizzare i benefici terapeutici e bilanciare questo con potenziali problemi di sicurezza per ogni donna. La maggior parte delle donne tende, comunque, a interrompere la terapia locale, indipendentemente dal tipo, per la sua scarsa maneggevolezza, la comparsa di perdite vaginali, e le possibili interferenze nei rapporti sessuali.

#### IL LASER NELLA GINECOLOGIA FUNZIONALE

L'uso del laser vaginale si inserisce nella logica delle scelte personalizzate, per un trattamento che non può essere cronico. La parola "LASER" è l'acronimo di "Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation". I laser generano energia luminosa sotto forma di un fascio di fotoni collimato, sincronizzato, temporalmente e spazialmente, e di un unico colore [luce monocromatica] rilasciati dal mezzo, che in genere dà il nome al laser e definisce la lunghezza d'onda specifica [1]. Il trattamento laser viene utilizzato in modo sicuro ed efficace in molti settori come la dermatologia, l'odontoiatria, l'oftalmologia, la medicina estetica, e negli ultimi anni, sono comparse numerose pubblicazioni sull'uso del laser in ginecologia [1]. Nessun laser è uguale ad un altro, avendo lunghezze d'onda diverse e quindi diversi meccanismi di interazione con i tessuti [1]. Anche due laser con la medesima lunghezza d'onda, ad esempio due laser CO2 o due diversi laser ERBIUM-

#### Suggerimenti clinici da includere nel Counseling

Condizione cronica, e spesso inaggravante, definita come una serie di sintomi e segni associati a una diminuzione degli estrogeni e di altri steroidi sessuali che comportano cambiamenti di:

- » **Eliminare i saponi dall'igiene intima**
- » **La riduzione dei sintomi può richiedere da 1 a 3 mesi**
- » **È necessaria una terapia continuata**
- » **Scegliere la terapia in base alla gravità dei sintomi**
- » **Associare trattamento locale alle terapie orali**
- » **I sintomi tendono a ripresentarsi con l'interruzione del trattamento**
- » **L'uso del laser può**  
Velocizzare la risposta terapeutica  
Ridurre la frequenza delle applicazioni locali

Tabella 4: Suggerimenti clinici da includere nel Counseling

YAG, non possono essere considerati equivalenti, se non usano la medesima tecnologia [1]. Infatti, la lunghezza dell'impulso laser, la sua durata, la sua potenza, la diversa quantità di impulsi nell'unità di tempo sono determinanti nel condizionare l'interazione con i tessuti, e, quindi, gli effetti clinici. Quindi, ogni singolo apparecchio per le sue caratteristiche tecniche rappresenta un unico, cui si devono riferire i risultati, assolutamente non traslabili ad altre apparecchiature. Questa considerazione è basilare per poter giudicare lo stato dell'arte in merito ai EBD e salute della donna [1]. Alcuni EBD sono commercializzati ancor prima che esistano studi che ne dimostrino l'efficacia e la sicurezza. Altri riportano nelle loro brochures lavori scientifici ottenuti con strumenti diversi, anche se con lo stesso laser, ma utilizzando tecnologie diverse. In genere diciamo che le disposizioni vigenti non sono molto stringenti sulla messa in vendita di questi dispositivi, e spesso i Medici sono fuorviati nelle loro scelte.

### **Laser CO2:**

#### **i laser di prima generazione per il trattamento GSM**

Il laser ad anidride carbonica [laser CO2] è stato uno dei primi laser a gas sviluppati ed è ancora uno dei più utilizzati per diverse applicazioni industriali e mediche [1]. Il laser CO2 frazionato ablativo viene utilizzato per trattare l'atrofia vaginale, con numerose pubblicazioni al riguardo la maggior parte delle quali derivanti dall'uso dello stesso sistema [11-20]. Nel 2011, Gaspar et al. [11] hanno dimostrato per la prima volta che il trattamento laser CO2 frazionato vaginale induceva un significativo miglioramento dei segni clinici e istologici dell'atrofia vaginale. Successivamente, Salvatore et al [24] hanno dimostrato che 3 sessioni [una al mese] di laser CO2 frazionato, microablativo migliora la secchezza vaginale [86,0%], il bruciore vaginale [90,0%], il prurito vaginale [80,0%], la disuria [74,0%], e la dispareunia in tutte le donne [100,0%] sessualmente attive. Questi dati hanno aperto una nuova era per il trattamento non ormonale della GSM. Successivamente, la tecnologia laser CO2 frazionata microablativa è stata ampiamente presentata agli operatori sanitari e direttamente ai consumatori. Alcuni studi randomizzati [sham versus trattamento] hanno portato a risultati contrastanti sull'efficacia del laser CO2 [16-20]. Tuttavia, alcuni di questi lavori sono sicuramente invalidati da alcune scelte cliniche e tecniche che possono aver inficiato i risultati degli studi.

#### **Il Laser ERBIUM-YAG [VAGINAL ERBIUM LASER, VEL®]: il laser di Seconda Generazione**

Il laser Erbium-Yag [lunghezza d'onda di 2940 nm] rappresenta il laser ginecologico di seconda generazione, utilizzando una sequenza di impulsi non ablativi, precisi e sequenziali [modalità SMOOTH®] [1,21], portando ad un aumento della temperatura tissutale, tra 60- 70°C [1,21]. L'effetto termico provoca vasodilatazione, neoangiogenesi e il rimodellamento del collagene, con conseguente generazione di nuovo collagene e un miglioramento complessivo della tenuta e dell'elasticità dei tessuti trattati [1,21]. Il trattamento VEL non supera la soglia per l'ablazione, e non provoca carbonizzazione o alcun danno tissutale irreversibile. L'uso della tecnologia Erbium SMOOTH® si è diffuso in tutto il mondo e dobbiamo sottolineare che i dati pubblicati sono stati ottenuti con un'unica ap-

parecchiatura, che utilizza la modalità SMOOTH®. Pertanto, per il laser Erbium-YAG, il termine Vaginal Erbium Laser [VEL] si riferisce esclusivamente alla tecnologia SMOOTH®. Il trattamento con VEL può fornire una nuova opzione terapeutica, fototermica non invasiva, non ablativa di seconda generazione [21-32]. Gli effetti del VEL su atrofia e dispareunia sono sovrapponibili a quanto dimostrato con la somministrazione degli estrogeni vaginali [22-25]. In uno studio con un follow-up a 24 mesi è stato dimostrato che gli effetti sono mantenuti per 12-18 mesi [25]. Gli effetti del VEL sono indipendenti da qualsiasi pretrattamento, suggerendo che il VEL può essere proposto nella PMW che non può essere trattata con ormoni, come nelle donne operate per tumore della mammella [28].

La possibilità di utilizzare un laser assolutamente non ablativo, senza lesioni tissutali, permette di depositare nei tessuti una energia complessivamente, molto elevata, eseguendo ripetuti passaggi durante la sessione, utilizzando fluenze diverse a seconda dei manipoli utilizzati. Questa particolarità tecnica permette la possibilità di diversi protocolli di trattamento [21-28]. La particolare non invasività del VEL, permette quindi di poter trattare anche l'incontinenza urinaria da sforzo lieve/moderata nelle donne che non siano sicure candidate alla chirurgia [21-25]. L'efficacia del VEL nell'incontinenza urinaria da sforzo è stata confermata in studi clinici randomizzati e controllati con trattamento "sham" [fittizio, placebo] [29,30]. Lo sviluppo della sonda intrauretrale per il trattamento dell'incontinenza urinaria offre sicuramente una opportunità in più per il trattamento dell'incontinenza, anche di tipo 3, unica per un laser con tecnologia SMOOTH che permette il trattamento direttamente all'interno dell'uretra [21]. Lo sviluppo di nuovi protocolli di trattamento [27,28], hanno dimostrato come si possa agevolmente adattare un laser non ablativo ma altamente efficace, per personalizzare il trattamento e ridurre la dispareunia superficiale.

### **LE POLEMICHE SULLA SICUREZZA DEL LASER VAGINALE**

Il 30 luglio 2018, la Food and Drug Administration [FDA] statunitense ha pubblicato una comunicazione di sicurezza della FDA [33] con l'obiettivo di avvisare i pazienti e gli operatori sanitari che l'uso di dispositivi basati sull'energia [EBD], come i laser CO2, approvati per il trattamento di alcune indicazioni ginecologiche ma anche commercializzato e utilizzato per altre indicazioni come le procedure cosmetiche, Il "ringiovanimento" vaginale, l'atrofia vaginale, l'incontinenza urinaria può essere associato a eventi avversi. La FDA ha dichiarato che "non ha autorizzato o approvato per la commercializzazione alcun dispositivo basato sull'energia per trattare i sintomi o le condizioni, o qualsiasi sintomo correlato alla menopausa, all'incontinenza urinaria o alla funzione sessuale"; che "la sicurezza e l'efficacia dei dispositivi basati sull'energia per il trattamento di queste condizioni non è stata stabilita" e "... può portare a gravi eventi avversi, tra cui ustioni vaginali, cicatrici, dolore durante i rapporti sessuali e dolore cronico". L'annuncio della FDA è principalmente un monito per i produttori di laser, affinché non promuovano i loro dispositivi per procedure non approvate. Questa comunicazione ha sollevato polemiche [34], ma contrasta pienamente con l'esperienza clinica, in cui,

anche utilizzando i sistemi ablativi dei laser a CO<sub>2</sub>, la percentuale di effetti collaterali è veramente minima, residuale ed episodica. La posizione della FDA è stata fortemente criticata, essendo non basata sulle evidenze e risulta inaccettabile per la salute ed il benessere della donna, come dimostrato in una recente review [35]. Studi prospettici di coorte dimostrano che la procedura è efficace e sicura, se applicata con i parametri appropriati, e non sono mai stati segnalati effetti avversi gravi. Inoltre, sicuramente la posizione della FDA non si addice all'uso del VEL, che grazie alla tecnologia SMOOTH emerge quale tecnologia efficace e sicura, come dimostrato nella revisione di un database di oltre 113.000 donne trattate per alleviare GSM e SUI lieve-moderata [27].

Per quanto riguarda il costo, il trattamento laser costa 2-4 volte i lubrificanti/idratanti locali per un anno di terapia. Attualmente i costi del Laser possono rappresentare un limite al suo utilizzo. Alcune compagnie di assicurazione private stanno comunque fornendo la copertura dei trattamenti VEL per SUI al fine di evitare, o posticipare i costi per gli interventi chirurgici più invasivi.

### APPLICAZIONE DEL LASER NELLA TERAPIA DELLA GSM

L'approccio terapeutico alla GSM deve essere personalizzato, integrando diverse scelte terapeutiche, per migliorarne le sinergie, anche in uno schema modulato e sequenziale. Questo approccio non solo tenderà a migliorare la globale efficacia terapeutica ma anche a migliorare compliance e durata del trattamento [Fig.1]. Il trattamento VEL SMOOTH è una procedura ambulatoriale sicura e efficace, associabile a qualsiasi terapia medica, locale o sistemica. Il trattamento laser vaginale può essere appropriato per le donne che non possono o non vogliono essere trattate con ormoni, così come nelle donne che non accettano la terapia vaginale a lungo termine, anche se solo idratante/lubrificante.

Il trattamento laser per il ripristino funzionale vaginale può essere visto come una nuova opzione terapeutica per migliorare la qualità della vita di milioni di donne. Il trattamento VEL può essere effettuato con o senza pretrattamento con estrogeni o l'uso di terapie estrogeniche o non ormonali concomitanti. L'approccio integrato del laser e delle terapie mediche, locali o sistemiche, può essere utile non solo in una prima fase, di attacco, ma anche nella fase di mantenimento [Fig.2]. Al momento non sono disponibili dati sulla possibile associazione del laser alla terapia medica, ma certamente questa sembra una logica opzione per ridurre i costi del laser prolungandone l'efficacia [oltre gli abituali 6-12 mesi] e aumentando la compliance alle terapie locali, prevedendone una somministrazione costante ma discontinua. Nella prima fase di trattamento [fase di attacco] sicuramente il laser può accelerare e migliorare le risposte terapeutiche alla terapia ormonale locale, all'ospemifene a all'acido ialuronico, somministrati quotidianamente. Il trattamento del vestibolo vaginale, con protocolli dedicati, sicuri ed efficaci da un sollievo, rapido e significativo, alla dispareunia



Figura 1: Approccio terapeutico alla GSM



Fig 2: Approccio integrato alla GSM, nelle due fasi di trattamento (fase di attacco iniziale, fase di mantenimento, per la terapia cronica), associando il laser alle terapie mediche, inclusa la terapia ormonale sostitutiva (TOS) locale e la somministrazione di acido ialuronico (HA)

superficiale che rimane uno dei sintomi più difficili da debellare [27,28]. Successivamente, in una fase di mantenimento, quando il trattamento ha raggiunto gli obiettivi terapeutici, il trattamento laser, ad esempio su base annuale, può contribuire a mantenere e consolidare i risultati terapeutici ottenuti con le terapie ormonali o idratanti, abitualmente somministrate 2-3 volte a settimana.

### CONCLUSIONI

La terapia di una condizione cronica ed ingravesciente come la GSM deve prevedere un trattamento personalizzato, integrato e modulato nel tempo a seconda delle esigenze cliniche e delle preferenze della donna. In quest'ottica le terapie lubrificanti/idratanti non ormonali, la terapia ormonale locale ed il trattamento laser devono essere proposte alle donne in funzione delle diverse rappresentazioni cliniche della GSM nelle singole donne.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 2017;49:137-159. doi: 10.1002/lsm.22637
2. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2014;21:1063-1068. doi: 10.1097/GME.0000000000000329
3. Palma F, et al., Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study, *Maturitas* [2015], <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001>
4. A. Cagnacci, A. Xholli, M. Scлаuzero, M. Venier, F. Palma, M. Gambacciani & writing group of the ANGEL study [2019]: Vaginal atrophy across the menopausal age: results from the ANGEL study, *Climacteric*, DOI: 10.1080/13697137.2018.1529748
5. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas* 2015; 82:308-313. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.020
6. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD001500.
7. Cagnacci A, Mario Gallo, Marco Gambacciani, Stefano Iello. Joint recommendations for the diagnosis and treatment of vulvo-vaginal atrophy in women in the peri- and post-menopausal phases from the Società italiana per la Menopausa [SiM] and the Società italiana della Terza età [SiGiTe]. *Minerva Ginecologica* 2019 october;71[5]:345-52
8. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27[9]:976-92; doi: 10.1097/GME.0000000000001609.
9. <https://www.gov.uk/government/news/easier-access-to-locally-applied-hrt-to-treat-postmenopausal-vaginal-symptoms-in-landmark-mhra-reclassification>
10. Gambacciani M, Cagnacci A. HRT in a new light: Thanks UK. *Maturitas*. 2022; 164:98-99. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.08.004
11. Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal fractional CO2 laser: a minimally invasive option for vaginal rejuvenation. *Am J Cosmetic Surg* 2011; 28:156-62
12. Zerbinati N, Serati M, Origon M, et al. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015;30: 429-436.
13. Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N, et al. A 12-week treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014; 17:363-9
14. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:219-25
15. Filippini M, Porcari I, Ruffolo AF, et al. CO2-laser therapy and genitourinary syndrome of menopause: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med* 2022;19:452-470. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.12.010
16. Khamis Y, Abdelhakim AM, Labib K, et al. Vaginal CO2 laser therapy versus sham for genitourinary syndrome of menopause management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2021;28:1316-1322. doi: 10.1097/GME.0000000000001845
17. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, et al. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: the VeLVET Trial. *Menopause* 2020;27:50-56
18. Cruff J, Khandwala S, A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Fractional Carbon Dioxide Laser Therapy on Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Sex Med* 2021;18:761-769.
19. Page AS, Verbakel JY, Verhaeghe J, Latul Y P, Housmans S, Deprest J. Laser versus sham for genitourinary syndrome of menopause: A randomised controlled trial. *BJOG* 2023 Feb;130[3]:312-319. doi: 10.1111/1471-0528.17335. Epub 2022 Nov 15
20. Li FG, Maheux-Lacroix S, Deans R, et al. Effect of fractional carbon dioxide laser vs sham treatment on symptom severity in women with postmenopausal vaginal symptoms. *JAMA* 2021;326:1381-1389. doi: 10.1001/jama.2021.14892
21. Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, Tettamanti M. Erbium laser in gynecology. *Climacteric* 2015;18:4-8. doi: 10.3109/13697137.2015.1078668
22. Gambacciani M, Levancini M, Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015;18:757-763. doi: 10.3109/13697137.2015.1045485
23. Gaspar A, Brandi H, Gomez V, Luque D. Efficacy of erbium:YAG laser treatment compared to topical estradiol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. *Lasers Surg Med* 2017;49:160-168. doi: 10.1002/lsm.22569
24. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas* 2017; 99:10-15. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.01.012
25. Gambacciani M, Levancini M, Russo E, et al. Long-term effects of vaginal erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2018;21:148-152. doi: 10.1080/13697137.2018.1436538
26. Gambacciani M, Albertin E, Torelli MG, et al. Sexual function after vaginal erbium laser: the results of a large, multicentric, prospective study. *Climacteric* 2020;23:S24-S27. doi: 10.1080/13697137.2020.1804544
27. Gambacciani M, Cervigni M, Gaspar A, et al. Safety of vaginal erbium laser: a review of 113,000 patients treated in the past 8 years. *Climacteric* 2020; 23:S28-S32. doi: 10.1080/13697137.2020.1813098
28. Gambacciani M, Levancini M. Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors. *Menopause* 2017;24:316-319. doi: 10.1097/GME.0000000000000761

29. Blaganje M, Šcepanovic D, Žgur L., Verdenik I , Pajk F, Lukanovic A. Non-ablative Er:YAG laser therapy effect on stress urinary incontinence related to quality of life and sexual function: a randomized controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;224:153-158. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.03.038
30. O'Reilly B, Phillips C, Tooze-Hobson P, et al. Vaginal erbium laser for SUI—a prospective multicentre randomized placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety of non-ablative Er:YAG laser for treatment of stress urinary incontinence [SUI]. *ICS 2021 Melb Online* 2021:218. Available at: <https://www.ics.org/2021/abstract/218>. Accessed November 18, 2022.
31. Gambacciani M, Fidecicchi T. Short-term effects of an erbium/neodymium laser combination in superficial dyspareunia: a pilot study. *Climacteric*. 2022 Apr;25 [2]: 208-211. doi: 10.1080/13697137.2021.2014809. Epub 2022 Jan 10.
32. Fidecicchi T, Gaspar A, Gambacciani M. Superficial dyspareunia treatment with hyperstacking of erbium:yttrium-aluminum-garnet SMOOTH laser: a short-term, pilot study in breast cancer survivors. *Menopause*. 2023 Feb 1;30[2]:174-178. doi: 10.1097/GME.0000000000002118. Epub 2022 Dec 6.
33. FDA. FDA Warns Against Use of Energy-Based Devices to Perform Vaginal 'Rejuvenation' or Vaginal Cosmetic Procedures: FDA Safety Communication. Available at: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/fda-warns-against-use-energy-based-devices-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic>.
34. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Fractional Laser Treatment of Vulvovaginal Atrophy and US Food and Drug Administration Clearance: Position Statement. May 2016.
35. Guo et al., Vaginal laser treatment of genitourinary syndrome of menopause: does the evidence support the FDA safety communication? *Menopause*, Vol. 27, No. 10, 2020