

PREMIO LONGEV-ITALIA 2026

Titolo: Dare vita ai giorni, non giorni alla vita!

La longevità rappresenta una delle grandi sfide del futuro. Grazie ai progressi della medicina, della tecnologia e delle scienze, l'aspettativa di vita è aumentata notevolmente. Ma vivere più a lungo non significa necessariamente vivere meglio: la vera sfida sarà aumentare gli anni di vita in buona salute, mantenendo autonomia, benessere e qualità della vita.

La longevità nel futuro prevede anche la "longevità sessuale" e la possibilità di mantenere nel corso degli anni una vita sessuale soddisfacente, compatibilmente con l'età, la salute e il benessere psicologico.

Dare vita ai giorni, non semplicemente giorni alla vita!

L'invecchiamento comporta cambiamenti nella sessualità delle donne; la menopausa provoca cambiamenti ormonali con conseguenti secchezza vaginale e modificazioni del desiderio.

Questi cambiamenti, però, non significano necessariamente la fine della vita sessuale. Una sessualità soddisfacente può continuare anche in età avanzata, assumendo forme diverse rispetto all'età fertile.

Le nuove tecnologie offrono strumenti sempre più personalizzati per monitorare la salute e individuare precocemente problemi che possono influenzare la sessualità.

Si allegano n. 3 Progetti di Ricerca eseguiti e conclusi nel corso degli anni 2025/2026 presso l'UOC di Ostetricia e Ginecologia dell'Ospedale dell'Annunziata di Sulmona, ed un progetto attualmente in corso di ricerca. Autori: Dr. Gianluca Di Luigi, MD, PhD; Ost. Berta Giovanna Gambina; Dr.ssa Anna Maria Stammitti, MD; Dr. Cosma Cosenza, MD e Direttore dell'UOC di Ostetricia e Ginecologia.

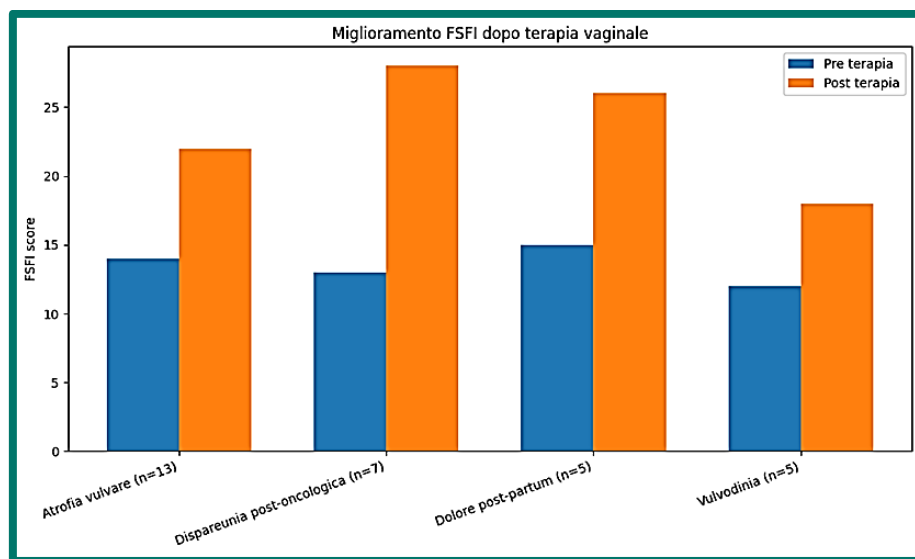
"USO DEL CBD 4% ASSOCIATO A TERAPIA VIBRATORIA LOCALE. STUDIO PILOTA".

Materiali e Metodi:

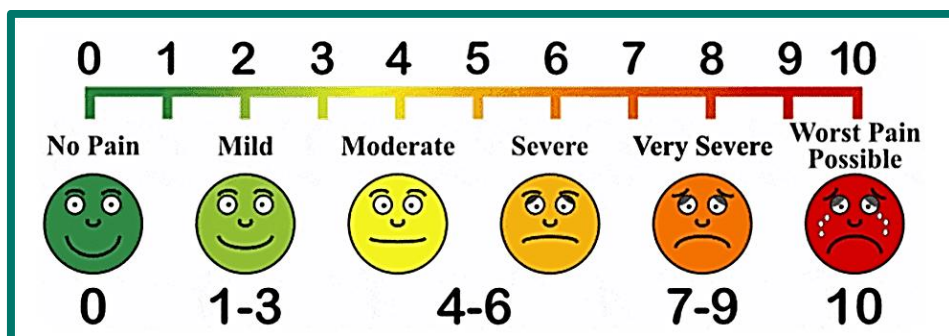
Sono state valutate 30 pazienti suddivise in quattro gruppi clinici: atrofia vulvare (n=13), dispareunia post-oncologica (n=7), dolore pelvico post-partum (n=5) e vulvodinia (n=5). Ad ogni gruppo è stato consegnato un device per vibrazione locale di 17.5 cm di lunghezza e diametro 2.5 cm su cui applicare un lipogel con CBD 4%. Le pazienti dovevano eseguire una seduta quotidiana di 10 minuti di trattamento combinato per 30 giorni. La funzione sessuale è stata valutata mediante FSFI prima e dopo la terapia vaginale. Il dolore è stato misurato mediante VAS prima e dopo il trattamento.

Risultati:

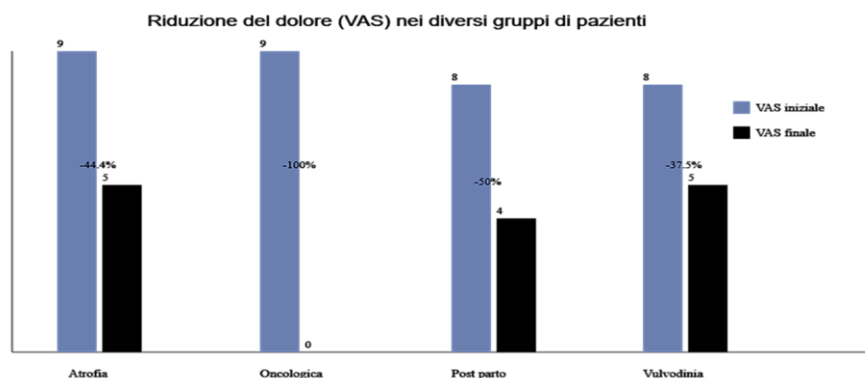
Si è osservato un miglioramento del punteggio FSFI in tutti i gruppi. L'incremento è risultato più marcato nelle pazienti con dispareunia post-oncologica, seguito da dolore post-partum, atrofia vulvare e vulvodinia



In tutti i gruppi si è osservata una riduzione clinicamente significativa del punteggio VAS.



Nel gruppo con atrofia vulvare il valore medio è passato da 9 a 5 (-44,4%). Nelle pazienti con dispareunia post-oncologica si è osservata una riduzione completa del dolore (9 → 0; -100%). Nel dolore pelvico post-partum il VAS è diminuito da 8 a 4 (-50%), mentre nelle pazienti con vulvodinia da 8 a 5 (-37,5%).



Conclusioni:

La terapia vaginale evidenzia un miglioramento globale della funzione sessuale nei diversi quadri clinici valutati, con maggiore efficacia nel gruppo oncologico.

Il trattamento analizzato evidenzia un miglioramento significativo del dolore pelvico e vulvare, con particolare efficacia nelle pazienti con dispareunia post-oncologica.

“L’USO DEL CBD PER IL TRATTAMENTO LOCALE DEL DOLORE VULVO-VAGINALE. STUDIO PILOTA”.

Obiettivo:

Valutare l’efficacia e la tollerabilità dell’applicazione locale di **Cannabis (CBD)** in un campione di donne affette da dolore pelvico cronico.

Metodi:

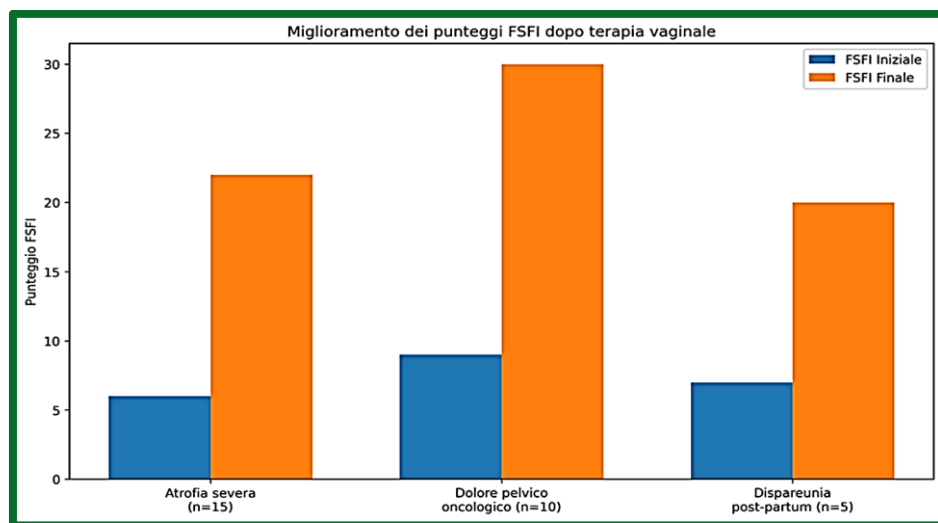
È stato condotto uno studio pilota su **30 pazienti** trattate con Cannabis ad applicazione locale per un periodo di **30 giorni**. L’intensità del dolore è stata valutata mediante **scala VAS** prima e dopo il trattamento. Sono stati inoltre registrati eventuali effetti collaterali.

	N°DOMANDA	INTERVALLO	FATTORE	MIN.	MAX.
Desiderio	1, 2	1 - 5	0.6	1.2	6.0
Eccitazione	3, 4, 5, 6	0 - 5	0.3	0	6.0
Lubrificazione	7, 8, 9, 10	0 - 5	0.3	0	6.0
Orgasmo	11, 12, 13	0 - 5	0.4	0	6.0
Soddisfazione	14, 15, 16	0 (or 1) - 5	0.4	0.8	6.0
Dolore	17, 18, 19	0 - 5	0.4	0	6.0

Trenta pazienti sono state suddivise in sottogruppi clinici: 15 donne affette da atrofia severa, 10 oncologiche con dolore pelvico cronico e 5 con dispareunia post-partum. Ad ogni paziente è stato chiesto di applicare ogni sera in vagina, per 30 giorni, un ovulo contenente: **Cannabidiolo 100 mg + Ialuronato di Sodio 6.6 mg**.

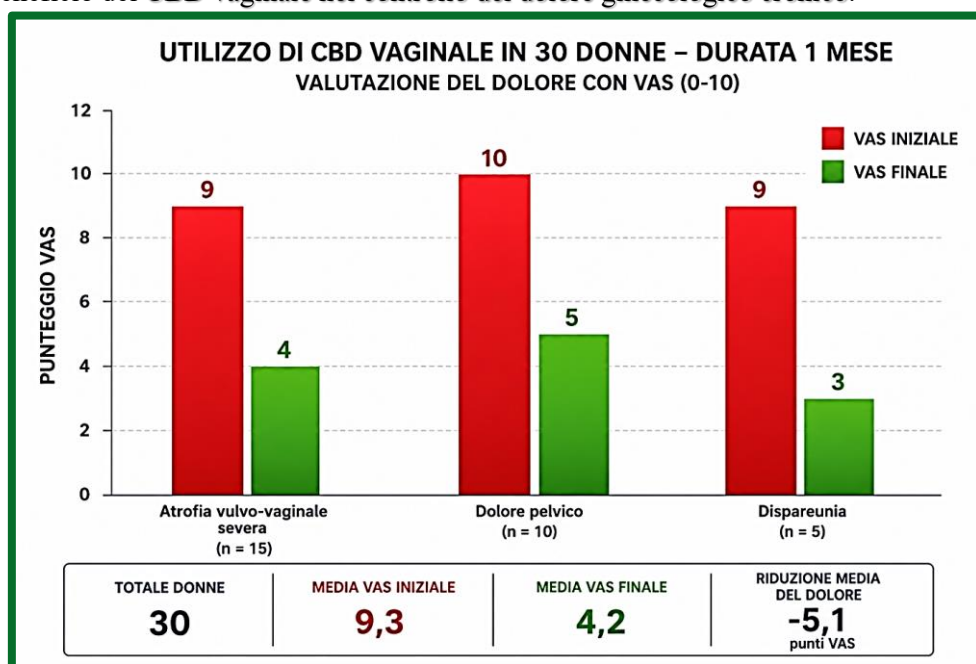
È stato somministrato il **test FSFI** ed è stato valutato il dolore mediante la **Scala Analogica Visiva del Dolore (VAS)** prima e dopo il trattamento.

Al termine della terapia è stato osservato un **miglioramento significativo dei punteggi FSFI** in tutti i gruppi analizzati: da 6 a 22 nelle pazienti con atrofia severa, da 9 a 30 nelle pazienti oncologiche e da 7 a 20 nelle donne con dispareunia post-partum.



Risultati:

Nelle 15 pazienti con atrofia severa il punteggio **VAS** si è ridotto da 9 a 4; nelle 10 donne oncologiche con dolore pelvico cronico da 10 a 5; nelle 5 pazienti con dispareunia post-partum da 9 a 3. Complessivamente la **media VAS** è diminuita da 9,3 a 4,2, evidenziando un miglioramento clinico significativo e suggerendo un potenziale beneficio del CBD vaginale nel controllo del dolore ginecologico cronico.

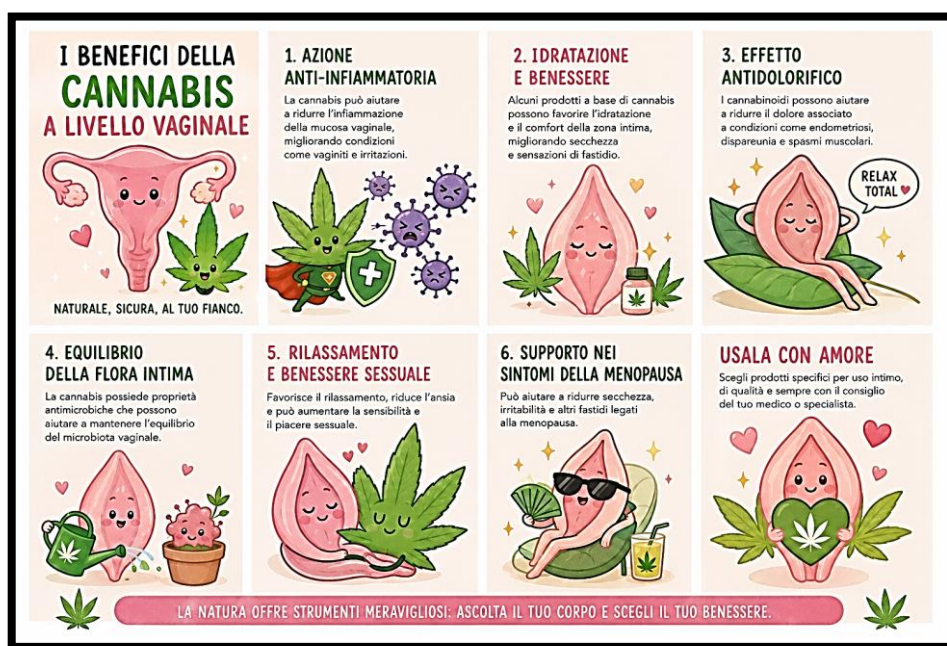


- ❑ Il confronto tra i punteggi **VAS** e **FSFI** nelle 30 donne trattate con **CBD vaginale** evidenzia un miglioramento parallelo della sintomatologia dolorosa e della funzione sessuale dopo un mese di terapia.
- ❑ Le pazienti con atrofia vulvo-vaginale severa, dolore pelvico cronico (oncologiche) e dispareunia post-partum hanno mostrato una marcata riduzione del dolore valutato mediante scala VAS, associata a un significativo incremento dei punteggi FSFI. In particolare, il miglioramento della funzione sessuale è

risultato più evidente nel gruppo con **dolore pelvico cronico (oncologiche)**, dove il punteggio FSFI è aumentato da 9 a 30.

- ❑ *L'analisi complessiva suggerisce che la riduzione del dolore ottenuta con il trattamento si associa a un recupero della qualità della vita sessuale, indicando un potenziale ruolo del CBD vaginale nella gestione multidimensionale del dolore ginecologico cronico e della disfunzione sessuale correlata.*
- ❑ Il confronto tra i punteggi VAS e FSFI nelle 30 donne trattate con **CBD vaginale** evidenzia un miglioramento parallelo della sintomatologia dolorosa e della funzione sessuale dopo un mese di terapia.
- ❑ Le pazienti con atrofia vulvo-vaginale severa, dolore pelvico cronico (oncologiche) e dispareunia post-partum hanno mostrato una marcata riduzione del dolore valutato mediante scala VAS, associata a un significativo incremento dei punteggi FSFI. In particolare, il miglioramento della funzione sessuale è risultato più evidente nel gruppo con **dolore pelvico cronico (oncologiche)**, dove il punteggio FSFI è aumentato da 9 a 30.
- ❑ *L'analisi complessiva suggerisce che la riduzione del dolore ottenuta con il trattamento si associa a un recupero della qualità della vita sessuale, indicando un potenziale ruolo del CBD vaginale nella gestione multidimensionale del dolore ginecologico cronico e della disfunzione sessuale correlata.*

La Cannabis ad applicazione locale potrebbe rappresentare una possibile opzione terapeutica nel dolore pelvico cronico. Tuttavia, la natura non controllata dello studio e il campione limitato richiedono cautela nell'interpretazione dei dati e giustificano la necessità di studi randomizzati e controllati su larga scala.



“VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI DEL TRATTAMENTO DI BIOSTIMOLAZIONE CON DISPOSITIVI MEDICI LILITH (CREMA/OVULI) VERSUS ED IN COMBINAZIONE CON TRATTAMENTI DI RADIOFREQUENZA (VAGY COMBI) IN GRUPPI DI PAZIENTI AFFETTE DA ATROFIA VULVOVAGINALE POSTMENOPAUSALE/SINDROME GENITOURINARIA, CON STIMA DEGLI EFFETTI SUL DOLORE, SULLA LUBRIFICAZIONE, ELASTICITÀ, PH, MIGLIORAMENTO DEL TROFISMO DEL TESSUTO, IDRATAZIONE E SULLA FUNZIONE SESSUALE. STUDIO OSSERVAZIONALE”.

ABSTRACT

Obiettivo: L'obiettivo di questo studio osservazionale è stato quello di valutare e comparare la sicurezza e l'efficacia dei trattamenti locali a base di Polinucleotidi (PN) e Radiofrequenze (RF), ad uso esclusivo o in combinazione, nelle donne in postmenopausa affette da Atrofia Vulvovaginale (VAA).

Materiali e metodi: 31 donne in postmenopausa, affette da VVA, sono state randomizzate in tre gruppi di intervento per ricevere uno dei tre trattamenti studiati: una singola applicazione vulvovaginale quotidiana di polinucleotidi (PN) Lilith crema (Uniderm Farmaceutici Italia Srl) per 15 giorni consecutivi con successiva applicazione quotidiana alternata di Lilith crema e Lilith ovuli (Uniderm Farmaceutici Italia Srl) per ulteriori 15 giorni (gruppo PN); 4 sessioni di terapia non invasiva (Vagy Combi – Top Quality Health) con radiofrequenze (RF) a distanza di 7 giorni l'una dall'altra (gruppo RF); una singola applicazione vulvovaginale quotidiana di PN Lilith crema per 15 giorni consecutivi con successiva applicazione alternata quotidiana di Lilith crema e Lilith ovuli per ulteriori 15 giorni associate a 4 sessioni di terapia con RF non invasiva a distanza di 7 giorni l'una dall'altra (gruppo PN+RF). Le pazienti sono state valutate al tempo T0 (basale) ed al tempo T1 (dopo 30 giorni). I tre trattamenti sono stati valutati utilizzando tre questionari: il Vaginal Health Index (VHI), il Female Sexual Function Index (FSFI) ed il Vulvar Health Index (VuHI), ed impiegando la Scala Visuo-Analogica del dolore (VAS), strumento di misurazione delle caratteristiche soggettive del dolore provato dalle pazienti. La significatività statistica è stata impostata per valori di $p < 0.05$.

Risultati: Nello studio sono state incluse 31 pazienti in postmenopausa, suddivise in tre gruppi. Gruppo PN: 10 pazienti di età media 56.9 ± 4.5 anni, anni in menopausa 6.2 ± 2.2 anni; gruppo RF: 11 pazienti di età media 60.4 ± 7.2 anni, anni in menopausa 9.3 ± 4.2 anni; gruppo PN+RF: 10 pazienti di età media 59.4 ± 5.8 anni, anni in menopausa 8.6 ± 4 anni. La VVA è stata confermata in tutte le 31 pazienti arruolate nello studio ($VHI < 15$ - $VuHI > 8$) a tempo T0 (basale). È stato evidenziato un miglioramento statisticamente significativo del Vaginal Health Index (VHI), del Vulvar Health Index (VuHI), del Female Sexual Function Index (FSFI), del pH e della Scala Visuo-Analogica del dolore (VAS) al tempo T1 rispetto al basale T0 in tutti e tre i gruppi studiati senza differenze significative tra le tre modalità di trattamenti effettuati ($p < 0.001$). Non sono stati riscontrati complicazioni o effetti collaterali.

Conclusioni: A differenza dei trattamenti topici non ormonali a base di idratanti e lubrificanti, l'utilizzo locale di PN (crema + ovuli), delle RF e la loro combinazione sinergica (PN+RF) ha prodotto, in soli 30 giorni di trattamenti, benefici notevoli nelle pazienti con VVA. È stato riscontrato un miglioramento significativo in tutti i parametri indagati dai questionari sulla salute vulvovaginale e sulla funzione sessuale, con il ripristino della normale fisiologia vulvovaginale. I tre approcci sono risultati tra loro sovrapponibili per quanto riguarda la qualità di vita, i benefici locali riscontrati e le tempistiche di raggiungimento degli obiettivi prefissati (miglioramento del discomfort vulvovaginale, riduzione del dolore e ripristino di una corretta e salutare attività sessuale), affermandosi come potenziali, valide alternative alle terapie ormonali locali, in particolare nelle donne affette da tumori ormono-sensibili.

INTRODUZIONE

La sindrome genitourinaria della menopausa (GSM) è un nuovo termine coniato nel 2014, che descrive le modificazioni vulvari, vaginali ed urogenitali causate dalla mancanza di estrogeni durante la menopausa [1,2]. I suoi sintomi colpiscono circa il 50% delle donne in postmenopausa con grande impatto sulla loro qualità di

vita. L'ipoestrogenismo correlato alla menopausa influisce negativamente sulla salute vaginale ed urinaria, portando spesso alla GSM. Una componente di questa condizione complessa è l'atrofia vulvovaginale (VVA), che colpisce dal 36% al 90% delle donne in perimenopausa e postmenopausa [3,4]; essa comprende sintomi come l'irritazione vulvare e vaginale, la secchezza, il dolore, il prurito, il bruciore, la ridotta lubrificazione e la dispareunia. I principali segni di VVA includono: perdita delle rughe vaginali, diminuzione dell'idratazione e dell'elasticità, pallore vulvare e vaginale, fragilità dei tessuti, presenza di fissurazioni e/o petecchie mucocutanee ed ipotrofia delle piccole labbra [5]. La mancanza di estrogeni provoca distrofia della pelle vulvare, che appare ipotonica e disidratata; l'epitelio vaginale risulta atrofico e pallido con secchezza, bruciore, irritazione ed una funzione sessuale scandente con disagio e dolore durante i rapporti. Sebbene in un sondaggio mondiale condotto tra uroginecologi l'83% dei 553 intervistati abbia identificato la lassità vaginale (VL) come sottostimata dalle loro pazienti, descrivendola come una condizione di disagio auto-riferita che compromette la funzione e le relazioni sessuali a causa di una ridotta sensibilità vaginale [6-9], un recente studio spagnolo ha identificato la secchezza vaginale come il più grave, prevalente e fastidioso sintomo, che colpisce fino al 93% delle pazienti in menopausa; mentre l'irritazione ed il bruciore/prurito vulvovaginale sono stati segnalati dal 63,3% della coorte di donne esaminate [10]. La VVA è una condizione cronica e progressiva con un grave impatto emotivo e fisico sulla qualità della vita e sulla vita sessuale delle donne in postmenopausa. A differenza delle vampate di calore, che tendono a diventare più lievi nel tempo, i sintomi della VVA non trattata peggiorano progressivamente [11,12]. La diagnosi di VVA è esclusivamente clinica e richiede solo una valutazione obiettiva della pelvi [13]; non sono necessari test di laboratorio per confermare la diagnosi. Tuttavia, colture e biopsie sono necessarie se l'aspetto clinico risulta essere atipico o non vi è alcun miglioramento dopo il trattamento. Condizioni dermatologiche della vulva come il lichen sclerosus o planus, le dermatiti, le vulvovaginiti, le vulvodinie e le neoplasie devono essere esclusi [14]. I test per valutare il pH vaginale e l'indice di maturazione vaginale vengono utilizzati principalmente in studi di ricerca e non sono considerati essenziali per la diagnosi di VVA [15]. Il principale obiettivo terapeutico nella gestione della VVA è alleviare i sintomi genitali e ripristinare lo stato di benessere vaginale [16,17]. Le opzioni disponibili includono la terapia ormonale locale, quella sistemica ed i trattamenti non ormonali. Il trattamento standard è l'applicazione locale di trattamenti non ormonali (idratanti/lubrificanti) o la terapia ormonale (estrogeni, androgeni, deidroepiandrosterone [DHEA]), come raccomandato dalla International Menopause Society [16], dalla North American Menopause Society [17] e dalla Italian Menopause Society (SIM) [18] in quanto trattamenti farmacologici di prima linea per le pazienti con GSM/VVA. Per quanto riguarda i tempi, il trattamento locale con estrogeni viene preso in considerazione come il trattamento più efficace per la VVA. Tuttavia, le pazienti sono spesso diffidenti nei confronti degli estrogeni, soprattutto come trattamento a lungo termine. Inoltre, sono stati riportati risultati controversi, soprattutto nelle pazienti oncologiche, sebbene la maggior parte degli studi abbia, di fatto, mostrato un miglioramento significativo nelle pazienti sottoposte a trattamento locale con estrogeni [17,19-29]. La Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) sistemica non sempre funziona per alleviare i sintomi della secchezza vaginale e richiede spesso l'aggiunta concomitante di estrogeni topici [30-32]. Pertanto, ad oggi, il trattamento della VVA si riduce all'utilizzo di sostanze idratanti vaginali a lunga durata d'azione, quando i sintomi risultano lievi, ed agli estrogeni topici nella VVA da moderata a grave [33]. Il trattamento di prima linea per la VVA rimane l'uso di preparazioni vaginali non ormonali (lubrificanti e idratanti) [34,35], che non sono in grado di ripristinare la normale fisiologia della vagina o facilitare la maturazione dell'epitelio vaginale e, in entrambi i casi, richiedono una somministrazione giornaliera a lungo termine per ottenere i migliori risultati [35].

Tuttavia, questi trattamenti a lungo termine sono associati ad una ridotta aderenza da parte delle pazienti: il tasso di aderenza alle terapie farmacologiche a lungo termine è stato stimato tra il 40 e il 50% [36]. Tra le opzioni non farmacologiche, ad oggi disponibili, la radiofrequenza (RF) ha dato prova di essere una potenziale alternativa per la gestione della VVA. Un recente studio osservazionale ha dimostrato che nella popolazione che non può o preferisce non utilizzare trattamenti ormonali per la cura della GSM, l'effetto della radiofrequenza sul trattamento dei sintomi vulvovaginali è stato sovrapponibile all'utilizzo degli estrogeni vaginali, e nettamente superiore alle creme idratanti vaginali, con miglioramento dei parametri istomorfometrici [37]. La RF è un'onda elettromagnetica che si propaga nello spazio o in un cavo. Nel corpo

umano, essa è in grado di far sviluppare calore in profondità, accelerando il metabolismo tissutale e inducendo neocollagenogenesi tramite stimolazione dei fibroblasti (i quali a loro volta producono acido ialuronico). Detta energia “biocompatibile”, ceduta ai substrati biologici, esplica la sua azione terapeutica con due effetti sinergici: l’innalzamento del potenziale energetico delle membrane cellulari e l’aumento della temperatura profonda non per cessione di energia, ma per incremento fisiologico indotto. La tecnologia utilizzata consente di variare e modulare, secondo le effettive esigenze della paziente, le modalità di funzionamento: Capacitiva/Resistiva-Monopolare/Bipolare [38]. Tra i trattamenti disponibili non ormonali per la cura della GSM annoveriamo anche prodotti a base di polinucleotidi (PN). I polinucleotidi sono polimeri del DNA naturalmente presenti nell’ambiente extracellulare, dove costituiscono utili substrati cellulari [39] che promuovono la riparazione dei tessuti [40]. I PN disponibili in commercio sono ottenuti dalle gonadi di pesce mediante un complesso processo di estrazione e purificazione. Migliorano il trofismo cellulare e il fisiologico processo di guarigione di diversi tessuti, sono sicuri e ben tollerati. Sono stati ampiamente utilizzati nella medicina estetica [41] per migliorare il tono e l’elasticità della pelle; diversi studi clinici hanno recentemente dimostrato la loro attività nel miglioramento delle cicatrici tissutali e nella fibrosi, inclusa la correzione delle cicatrici depresse [42] e delle striae distensae [43]. Dato che nessuno dei trattamenti attualmente disponibili per l’VVA ne guarisce completamente la condizione e risulta totalmente privo di effetti collaterali, l’utilizzo locale di PN, RF e la loro combinazione (PN+RF) potrebbero risultare una valida alternativa ai trattamenti ormonali. Pertanto, l’obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la sicurezza e l’efficacia dei trattamenti non ormonali, locali, vulvovaginali con i PN (formulazione in crema ed ovuli), con la radiofrequenza o in combinazione sinergica tra loro in donne in postmenopausa affette da VVA. Il nostro scopo è stato quello di proporre, per le donne in postmenopausa con VVA, un trattamento alternativo non ormonale, che non si limitasse ad idratare e lubrificare i genitali, ma fosse in grado di ripristinare la normale fisiologia vulvovaginale. Un trattamento locale tempestivo, efficace ed a basso costo, privo di effetti collaterali, facilmente utilizzabile da tutte le pazienti, comprese quelle per le quali la terapia ormonale risulti esclusa a priori, che consenta alle donne in postmenopausa di migliorare significativamente la loro qualità di vita e la loro attività sessuale.

MATERIALI E METODI

Lo studio osservazionale è stato condotto presso l’Ambulatorio di Uro-Ginecologia dell’Ospedale Civile dell’Annunziata di Sulmona da dicembre 2023 a gennaio 2024. Le partecipanti sono state selezionate secondo i seguenti criteri di inclusione: donne sessualmente attive; indice di massa corporea < 30; e donne in postmenopausa con VVA clinicamente diagnosticata, che lamentavano dolore vulvovaginale, bruciore, prurito e secchezza con conseguenti dispareunia e sintomi urinari. La diagnosi clinica di VVA è stata basata sull’esame genitale per identificare segni oggettivi. Tutte le pazienti presentavano cambiamenti vulvovaginali oggettivi, riguardanti in particolare il vestibolo, che risultava anelastico, sclero-atrofico e pallido, e mostravano obiettivamente alterazioni vascolari. Inoltre, sono state occasionalmente rilevate petecchie (macchie rosse sottocutanee). Alcune pazienti presentavano fissurazioni muco-cutanee dolorose. I criteri di esclusione comprendevano donne in premenopausa, trattamenti locali con lubrificanti o creme idratanti eseguiti da meno di 1 mese prima dell’inizio dello studio, trattamenti orali o vaginali con estrogeni, trattamenti con qualsiasi tipo di dispositivo laser nei 12 mesi precedenti l’inizio dello studio, precedenti trattamenti con filler genitali, infezioni vulvovaginali, patologie neoplastiche in atto e malattie immunologiche. Un totale di 31 donne in postmenopausa, che soddisfacevano i criteri di inclusione, è stato randomizzato in tre gruppi di intervento per ricevere uno dei seguenti trattamenti: una singola applicazione vulvovaginale quotidiana di polinucleotidi (PN) Lilith crema (polinucleotidi, isoflavoni di iris, fitosteroli PEG10, isostearil lattato, alcool cetil stearilico, decil oleato, glicerina, glicole butilenico, carbopol, imidurea, fenossietanolo-parabeni, sodio idrossido, acqua depurata - Uniderm Farmaceutici Italia Srl) per 15 giorni consecutivi con successiva applicazione quotidiana alternata di Lilith crema e Lilith ovuli (polinucleotidi, gelatina, glicerina, metil p-idrossibenzoato, propil p-idrossi-benzoato, acqua depurata, acido lattico, sodio idrossido - Uniderm Farmaceutici Italia Srl) per ulteriori 15 giorni (gruppo PN); 4 sessioni di terapia con radiofrequenze (RF) non invasiva (Vagy Combi - Top Quality Health) a distanza di 7 giorni l’una dall’altra (gruppo RF); una singola applicazione vulvovaginale quotidiana

di PN Lilith crema per 15 giorni consecutivi con successiva applicazione alternata quotidiana di Lilith crema e Lilith ovuli per ulteriori 15 giorni associate a 4 sessioni di terapia con RF non invasiva a distanza di 7 giorni l'una dall'altra (gruppo PN+RF). Tutti i trattamenti in RF sono stati eseguiti dallo stesso operatore sanitario (ostetrica). Le pazienti sono state valutate al tempo T0 (basale) ed al tempo T1 (dopo 30 giorni). I trattamenti sono stati valutati utilizzando tre questionari: il Vaginal Health Index (VHI) [44], il Female Sexual Function Index (FSFI) [45] ed il Vulvar Health Index (VuHI), ed impiegando la Scala Visuo-Analogica del dolore (VAS), strumento di misurazione delle caratteristiche soggettive del dolore provato dalle pazienti [46]. Lo studio è stato condotto seguendo i principi etici della Declaration of Helsinki and standards of Good Clinical Practice [47]. Tutte le pazienti hanno sottoscritto un modulo di consenso informato per la raccolta dei dati clinici al momento dell'arruolamento.

ANALISI STATISTICA

L'analisi statistica descrittiva è stata effettuata mediante media, deviazione standard. In considerazione della non normalità delle distribuzioni delle variabili, valutata mediante test di Shapiro-Wilk, i confronti statistici tra gruppi prima e dopo i trattamenti sono stati effettuati sulle variabili trasformate logaritmicamente, mediante Analisi della varianza (ANOVA) a due vie con misure ripetute ad una via. Tramite questa analisi è possibile valutare contemporaneamente gli effetti principali legati al trattamento e al tempo. Il riscontro di un'interazione tempo*trattamento indica una variazione diversa tra trattamenti nel tempo.

RISULTATI

Nello studio sono state incluse 31 pazienti in postmenopausa, suddivise in tre gruppi. Gruppo PN: 10 pazienti, età media 56.9 ± 4.5 anni, anni in menopausa 6.2 ± 2.2 anni; gruppo RF: 11 pazienti, età media 60.4 ± 7.2 anni, anni in menopausa 9.3 ± 4.2 anni; gruppo PN+RF: 10 pazienti, età media 59.4 ± 5.8 anni, anni in menopausa 8.6 ± 4 anni (Figura 1 e Figura 2). Le caratteristiche delle pazienti sono rappresentate nella Tabella 1. La vaginite atrofica è stata confermata in tutte le 31 pazienti arruolate nello studio ($VHI < 15$) a tempo T0 (basale). È stato evidenziato un miglioramento significativo del Vaginal Health Index (VHI) al tempo T1 rispetto al basale T0 in tutti e tre i gruppi studiati senza differenze significative tra le tre modalità di trattamenti effettuati: $VHI(PN)$ T0: 12.8 (0.4), $VHI(PN)$ T1: 14.3 (1.2), $VHI(RF)$ T0: 12.8 (0.4), $VHI(RF)$ T1: 14.6 (1.1), $VHI(PN+RF)$ T0: 12.9 (0.3), $VHI(PN+RF)$ T1: 14.3 (1.2); $p < 0.001$ in tutti i confronti eseguiti (Figura 3). La VVA è stata confermata in tutte le 31 pazienti arruolate nello studio ($VuHI > 8$). La media del punteggio Vulvar Health Index (VuHI) è diminuita significativamente al tempo T1 rispetto al basale T0 in tutti e tre i gruppi studiati senza differenze significative tra le tre modalità di trattamenti effettuati: $VuHI(PN)$ T0: 18.2 (0.4), $VuHI(PN)$ T1: 14.9 (0.7), $VuHI(RF)$ T0: 18 (0.0), $VuHI(RF)$ T1: 15 (0.8), $VuHI(PN+RF)$ T0: 18.2 (0.4), $VuHI(PN+RF)$ T1: 14.9 (0.9); $p < 0.001$ in tutti i confronti eseguiti (Figura 4). Il pH è diminuito notevolmente al tempo T1 rispetto al T0 basale in tutti e tre i gruppi studiati senza differenze significative tra le tre modalità di trattamenti effettuati: $pH(PN)$ T0: 5.5 (0.5), $pH(PN)$ T1: 4.2 (0.3), $pH(RF)$ T0: 5.6 (0.5), $pH(RF)$ T1: 4.2 (0.4), $pH(PN+RF)$ T0: 5.8 (0.4), $pH(PN+RF)$ T1: 4.1 (0.3); $p < 0.001$ in tutti i confronti eseguiti (Figura 5). Il punteggio VAS è diminuito notevolmente al tempo T1 rispetto al T0 basale in tutti e tre i gruppi studiati senza differenze significative tra le tre modalità di trattamenti effettuati: $VAS(PN)$ T0: 7.9 (1.4), $VAS(PN)$ T1: 1.8 (0.4), $VAS(RF)$ T0: 7.6 (1.9), $VAS(RF)$ T1: 1.8 (0.4), $VAS(PN+RF)$ T0: 7.7 (1.8), $VAS(PN+RF)$ T1: 1.6 (0.5); $p < 0.001$ in tutti i confronti eseguiti (Figura 6). È stato, inoltre, riscontrato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio FSFI al tempo T1 rispetto al basale T0 in tutti e tre i gruppi studiati senza differenze significative tra le tre modalità di trattamenti effettuati: $FSFI(PN)$ T0: 17.6 (1.3), $FSFI(PN)$ T1: 38.4 (7.8), $FSFI(RF)$ T0: 18.5 (3.1), $FSFI(RF)$ T1: 36.5 (6.2), $FSFI(PN+RF)$ T0: 18.8 (3.9), $FSFI(PN+RF)$ T1: 34.8 (4.7); $p < 0.001$ in tutti i confronti eseguiti; $p < 0.001$) (Figura 7). Il confronto tra prima e dopo i tre trattamenti è mostrato nelle Foto 1-2-3. Nessuna paziente ha mostrato reazioni allergiche o effetti collaterali e nessuna paziente ha interrotto i trattamenti.

DISCUSSIONE

Ad oggi non esistono trattamenti che risolvano definitivamente la VVA o siano privi di effetti collaterali. Il presente studio si è posto l'obiettivo di valutare trattamenti non ormonali alternativi, efficaci ed a basso costo per la VVA. La coorte comprendeva 31 donne con sintomi vulvovaginali da moderati a gravi, che non assumevano alcun trattamento sistemico o locale. Il suo scopo è stato quello di migliorare i sintomi della VVA utilizzando prodotti e tecnologie non tossiche, senza effetti collaterali a breve e lungo termine, utilizzabili anche da pazienti con una precedente storia di tumori ormono-sensibili. La medicina estetica e rigenerativa già da tempo ha posto la sua attenzione sull'utilizzo dei polinucleotidi (PN) per favorire e stimolare la riparazione tissutale, nonostante ancora oggi manchino dei protocolli universalmente condivisi da parte di tutte le società scientifiche afferenti. I polinucleotidi sono polimeri del DNA naturalmente presenti nell'ambiente extracellulare, dove costituiscono utili substrati cellulari [39] che promuovono la riparazione dei tessuti [40]. I PN disponibili in commercio sono ottenuti dalle gonadi di pesce mediante un complesso processo di estrazione e purificazione in grado di agire come "primer bioattivi" promuovendo il trofismo cellulare ed il fisiologico processo di guarigione di diversi tessuti, risultando sicuri e ben tollerati dalle pazienti. Sono ampiamente utilizzati nella medicina estetica [41, 48] per migliorare il tono e l'elasticità della pelle; diversi studi clinici hanno recentemente dimostrato la loro attività nel miglioramento delle cicatrici tissutali e nella fibrosi, inclusa la correzione delle cicatrici depresse [42] e delle striae distensae [43]. Recenti studi sul trattamento della GSM attraverso iniezioni intradermiche di formulazioni a base di PN ed acido ialuronico, hanno dimostrato la loro efficacia nella cura della VVA [49], favorendo il ripristino della corretta fisiologia vulvovaginale grazie alle loro capacità rigenerative tissutali, rendendoli decisamente più efficaci delle formulazioni idratanti e lubrificanti a base di solo acido ialuronico. Tali procedure necessitano, però, dell'intervento di un professionista sanitario, che ne garantisca la corretta somministrazione. Inoltre, alcune pazienti sottoposte al trattamento iniettivo lamentano, nelle dodici ore successive alla procedura, comparsa di eritema, bruciore e piccoli ematomi sul sito di inoculazione [48]. Pertanto disporre di formulazioni in crema ed ovuli, con la possibilità di autosomministrazione da parte delle pazienti, garantisce alle stesse medesime benefici con ridotti effetti collaterali e maggiore aderenza ai trattamenti. Lilith crema vaginale (Uniderm Farmaceutici Italia Srl) è un prodotto particolarmente adatto a favorire il recupero delle distrofie e delle lesioni cervico-vaginali, vulvari e perineali regolando nel contempo i valori di pH. I suoi componenti funzionali naturali (polinucleotidi e isoflavoni di iris) sono stati selezionati per le loro attività filmogena, idratante, lubrificante, lenitiva che, proteggendo l'epitelio sottostante, favoriscono i fisiologici processi trofici e riparativi. Inoltre i polinucleotidi, progressivamente digeriti dagli enzimi presenti nei tessuti, liberano nucleotidi e nucleosidi, utili all'eutrofismo tissutale stesso. La formulazione ha un pH analogo a quello fisiologico della cute, adatto quindi alle applicazioni esterne, vulvari e perineali. Il prodotto, se applicato in vagina, data l'elevata presenza di esterasi, libera progressivamente una maggiore quantità di Acido Lattico che contribuisce a mantenere il pH locale intorno ai valori più acidi (pH 4.0 - 4.5), corrispondenti al pH fisiologico vaginale. Il dispositivo ha funzione idratante e lubrificante della mucosa cervico-vaginale, della vulva e del perineo anche in presenza di soluzioni di continuo. Favorisce il recupero del pH fisiologico e dell'eutrofismo in caso di secchezza vaginale, nelle distrofie, soprattutto quelle legate alla involuzione tissutale postmenopausale. Migliora le condizioni per il recupero fisiologico, in seguito a lesioni patologiche o chirurgiche, è un utile coadiuvante in caso di irritazione vulvovaginale. Il dispositivo Lilith ovuli (Uniderm Farmaceutici Italia Srl) idrata e lubrifica la mucosa cervico-vaginale e coadiuva la regolazione del pH vaginale. Favorisce i fisiologici meccanismi rigenerativi e riparativi. Il prodotto risulta utile nella secchezza vaginale, nelle alterazioni distrofiche, nelle lesioni e nelle soluzioni di continuo della mucosa vaginale, siano esse di origine patologica e/o chirurgica. Tale dispositivo è utilizzato per l'idratazione e la lubrificazione della mucosa cervico-vaginale, favorendo i fisiologici meccanismi rigenerativi e riparativi. Un recente studio osservazionale ha dimostrato che nella popolazione che non può o preferisce non utilizzare trattamenti ormonali per la cura della GSM, l'effetto della radiofrequenza (RF) sul trattamento dei sintomi vulvovaginali è stato sovrapponibile all'utilizzo degli estrogeni vaginali, e nettamente superiore alle creme idratanti vaginali, con miglioramento dei parametri istomorfometrici [37]. La RF è un'onda elettromagnetica che si propaga nello spazio o in un cavo. Nel corpo umano è in grado di far sviluppare calore in profondità, accelerando il metabolismo tissutale

e inducendo neocollagenogenesi tramite stimolazione dei fibroblasti (i quali a loro volta producono acido ialuronico). Il Vagy Combi (Top Quality Health) è il dispositivo progettato e prodotto in Italia per la riabilitazione del pavimento pelvico e per l'estetica funzionale. Nella tecnologia è inclusa la possibilità di variare e modulare, secondo le effettive esigenze della paziente, le modalità di funzionamento: Capacitiva/Resistiva e Monopolare/Bipolare. Attraverso la tecnologia dell'Elettroporazione è possibile indurre un aumento transitorio della permeabilità dei tessuti. In questo modo si possono veicolare per via transdermica ed in maniera non invasiva vari principi attivi: allopatici, omeopatici, omotossicologici e Plasma Ricco di Piastrine (PRP). Si favorisce così l'assorbimento transcutaneo di principi attivi con minore assorbimento sistemico e conseguente diminuzione di "tossicità", come una "siringa virtuale" in grado di "inoculare" il principio attivo specificatamente dove è necessario. Tale trattamento risulta totalmente indolore, esclude categoricamente esiti non desiderati e senza alcuna controindicazione può essere protratto nel tempo anche per la terapia di patologie croniche. L'utilizzo del Vagy Combi consente di massimizzare l'efficacia dei farmaci: permette la somministrazione di una quantità ridotta di prodotto e al contempo una più alta concentrazione dello stesso solo sui distretti interessati dalle patologie, così da aumentarne il potere terapeutico. La polivalenza dei trasduttori, che possono essere usati sia per Radiofrequenza che Elettroporazione attraverso un'unica introduzione vaginale, garantisce un agevole utilizzo e aumenta la compliance della paziente. Pertanto la possibilità di veicolare i PN nei tessuti vulvovaginali delle pazienti attraverso l'utilizzo delle RF, risulterebbe una potenziale alternativa alle terapie iniettive, aprendo la strada a futuri studi comparativi su di una popolazione più ampia, promettendo i medesimi benefici a quelle donne, che per ragioni personali, rifiutano il trattamento iniettivo locale o le terapie ormonali. Nel nostro studio, i sintomi della VVA sono stati alleviati in tutte le pazienti, migliorando la loro qualità di vita. In accordo con gli studi già citati si è verificato un miglioramento significativo in tutti i parametri di punteggio studiati (VHI, VuHI, FSFI, pH, VAS). L'azione dei PN, della RF e la loro combinazione (PN+RF) sono risultate altamente efficaci nel biostimolare la pelle e le mucose, migliorandone l'elasticità, la carnosità, il trofismo e l'idratazione. Dopo l'applicazione di PN, RF, PN+RF, le nostre pazienti hanno mostrato un notevole miglioramento dell'elasticità e del trofismo vulvare, consentendo rapporti sessuali già dopo la seconda settimana di trattamento. Le fissurazioni vestibolari erano scomparse in tutte quelle pazienti, che ne risultavano affette. Tutte le pazienti hanno riferito una sensazione di benessere e maggiore lubrificazione; dopo la prima settimana di trattamento con PN, RF, PN+RF presentavano già un notevole miglioramento dei sintomi della VVA. L'utilizzo di queste tecniche potrebbe quindi offrire una soluzione pratica, alternativa, a basso costo e priva di effetti collaterali per queste pazienti, migliorandone la qualità della vita dopo interventi chirurgici e/o una menopausa chimica, anche in donne più giovani. Il VHI è aumentato significativamente a 30 giorni di distanza in tutti e tre i gruppi di pazienti trattate, con un miglioramento significativo di tutti i parametri valutati. Inoltre, tutte le 31 pazienti, che presentavano vaginite atrofica al tempo T0 sono risultate in netto miglioramento al tempo T1. Il punteggio VuHI è sceso significativamente dopo 30 giorni di trattamento (T1) e stesso risultato è stato ottenuto in tutti e tre i trattamenti per quanto concerne la scala VAS del dolore. Anche il punteggio FSFI ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo dal tempo T0 al tempo T1. Inoltre, nessuna paziente ha riportato allergie, reazioni o effetti collaterali avversi e nessuna paziente ha interrotto i trattamenti a causa del dolore. È noto che il cambiamento del profilo ormonale, causato dall'assenza di estrogeni, provoca un aumento del pH genitale, rendendo l'area più vulnerabile alle infezioni fungine e batteriche [5]. È stato riscontrato un calo statisticamente significativo del pH in tutti e tre i gruppi di pazienti trattate: da un pH(PN) T0 di 5.5 ad un pH(PN) T1 di 4.2, da un pH(RF) T0 di 5.6 ad un pH(RF) T1 di 4.2, da un pH(PN+RF) T0 di 5.8 ad un pH(PN+RF) T1 di 4.1. Tutte le nostre pazienti hanno riferito una ridotta recidiva di infezioni batteriche e/o fungine, perdite vaginali, bruciore e prurito. Sono necessari studi di follow-up sulle stesse pazienti e sarebbe anche utile reclutare un numero maggiore di casi e confrontare diversi tipi di trattamento nelle varie categorie di pazienti con lichen sclerosus o tumori ormono-dipendenti. I principali limiti del nostro studio sono la piccola dimensione del campione. Sono necessari ulteriori ricerche su campioni di pazienti più grandi da dividere in sottogruppi più ampi ed omogenei per patologia. Sarebbe utile procedere con la raccolta di tessuti istopatologici, come è necessario eseguire un confronto tra PN, RF, PN+RF e terapia locale con estrogeni, soprattutto nell'interesse di quelle pazienti che non possono utilizzare il trattamento ormonale.

CONCLUSIONI

A differenza dei trattamenti topici non ormonali a base di idratanti e lubrificanti, l'utilizzo locale di PN (crema + ovuli), delle RF e la loro combinazione sinergica (PN+RF) ha prodotto, in soli 30 giorni di trattamenti, benefici notevoli nelle pazienti con VVA. I tre approcci sono risultati tra loro sovrapponibili per quanto riguarda la qualità di vita, i benefici locali riscontrati e le tempistiche di raggiungimento degli obiettivi prefissati (miglioramento del discomfort vulvovaginale, riduzione del dolore e ripristino di una corretta e salutare attività sessuale). È stato riscontrato un miglioramento significativo in tutti i parametri indagati dai questionari sulla salute vulvovaginale e sulla funzione sessuale, con il ripristino della normale fisiologia vulvovaginale; un risultato significativo che merita ulteriori indagini istopatologiche e rivalutazioni a lungo termine. Inoltre, l'approccio terapeutico privo di estrogeni, con la conseguente mancanza di effetti collaterali, rende questi trattamenti promettenti per tutte le pazienti con una storia di cancro ormono-dipendente. Questo studio pilota, mirando a valutare le tecniche di fattibilità ed efficacia, ha dimostrato che è possibile ripristinare la corretta fisiologia dei tessuti vulvovaginali senza dover ricorrere necessariamente a trattamenti ormonali, garantendo un rapido miglioramento della qualità di vita delle pazienti stesse. La possibilità di ottenere i medesimi risultati attraverso un approccio non ormonale chimico (PN), fisico (RF) o in combinazione (PN+RF) permetterà alle donne in postmenopausa di scegliere liberamente il trattamento migliore secondo le loro disponibilità e preferenze personali, senza inficiare i risultati finali. Nelle pazienti, che rifiutano la terapia locale iniettiva con PN, sarà possibile valutare l'esecuzione di trattamenti di elettroporazione (RF) con PN ad utilizzo locale (crema vaginale) con i medesimi potenziali di guarigione. Ulteriori studi saranno necessari per affermare queste tecniche come valide alternative per diverse categorie di pazienti con VVA in postmenopausa, sia come trattamento autonomo che adiuvante alle terapie esistenti, con particolare attenzione al mantenimento dei benefici a lungo termine.

POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Nessuno

FINANZIAMENTI

Nessuno

BIBLIOGRAFIA

- [1] Portman, D.J.; Gass, M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. 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. *Climacteric* 2014, 17, 557–563.
- [2] Kim, H.K.; Kang, S.Y.; Chung, Y.J., et al. The recent review of the genitourinary syndrome of menopause. *J Menopausal Med.* 2015; 21(2):65–71.
- [3] Palma, F.; Volpe, A.; Villa, P.; Cagnacci, A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* 2016, 83, 40–44.
- [4] Kingsber, S.A.; Krychman, M.; Graham, S.; Bernick, B.; Mirkin, S. The Women's EMPOWER Survey: Identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J. Sex. Med.* 2017, 14, 413–424.
- [5] Mac Bride, M.B.; Rhodes, DJ, Shuster L.T. Vulvovaginal atrophy. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(1):87–94.
- [6] Moore, R.; Miklos, J.; Chinthakanan, O. Evaluation of sexual function outcomes in women undergoing vaginal rejuvenation/vaginoplasty procedures for symptoms of vaginal laxity/decreased vaginal sensation utilizing validated sexual function questionnaire (PISQ-12). *Surg. Technol. Int.* 2014, 24, 253–260.
- [7] Singh, A.; Swift, S.; Khullar, V.; Digesu, A. Laser vaginal rejuvenation: Not ready for prime time. *Int. Urogynecol. J.* 2015, 26, 163–164.
- [8] Hamori, C. Aesthetic surgery of the female genitalia: Labiaplasty and beyond. *Plast Reconstr. Surg.* 2014, 134, 661–673.
- [9] Campbell, P.; Krychman, M.; Gray, T.; Vickers, H.; Money-Taylor, J.; Li, W.; Radley, S. Self-Reported Vaginal Laxity-Prevalence, Impact, and Associated Symptoms in Women Attending a Urogynecology Clinic. *J. Sex. Med.* 2018, 15, 1515–1517.

- [10] Moral E.; Delgado J.L.; Carmona F.; et al. Genitourinary syndrome of menopause: prevalence and quality of life in Spanish postmenopausal women. The GENISSE study. *Climacteric*. 2018;21(2): 167–173.
- [11] Nappi R.E.; Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric*. 2014; 17(1):3–9.
- [12] Levine K.B.; Williams R.E.; Hartmann K.E. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause*. 2008;15(4Pt 1): 661–666
- [13] Phillips N.A.; Bachmann G.A. Genitourinary syndrome of menopause: common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med*. 2018;85(5):390–398
- [14] Anglana F.; Lippa P.; Ronca S. Trattato di patologia vulvare. Con competenze ginecologiche, dermatologiche e psicologiche vol.III. Dermatosi e Dermatiti non infettive – Patologia vulvare nella malattia da HIV; Ediz. SEE Firenze. <https://www.medicalinformation.it/catalog/product/view/id/18306/s/trattato-di-patologia-vulvare-vol-3-dermatosi-e-dermatiti-non-infettive-patologia-vulvarenella-malattia-da-hiv-aids-anglanalipparonca/category/2204/>
- [15] The 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.
- [16] Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric*. 2010;13(6):509–522.
- [17] The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of the North American menopause society. *Menopause*. 2013;20: 888–902. quiz 3–4
- [18] Cagnacci A, Gallo M, Gambacciani M, et al. Joint recommendations for the diagnosis and treatment of vulvo-vaginal atrophy in women in the peri- and postmenopausal phases from the Società Italiana per la Menopausa (SIM) and the Società Italiana della Terza Età (SIGiTE). *Minerva Ginecol*. 2019;71(5):345–352.
- [19] Mariani L, Gadducci A, Vizza E, et al. Vaginal atrophy in breast cancer survivors: role of vaginal estrogen therapy. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(1):25–29.
- [20] Biglia N, Bounous VE, D’Alonzo M, et al. Vaginal atrophy in breast cancer survivors: attitude and approaches among oncologists. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(8):611–617.
- [21] Bell RJ, Rizvi F, Islam RM, et al. A systematic review of intravaginal testosterone for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2018;25(6):704–709.
- [22] Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Moyneur E; members of the VVA 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*. 2018; 25(11):1339–1353.
- [23] Cagnacci A, Xholli A, Venier M. Ospemifene in the management of vulvar and vaginal atrophy: focus on the assessment of patient acceptability and ease of use. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14: 55–62.
- [24] Palacios S. Ospemifene for vulvar and vaginal atrophy: an overview. *Drugs Context*. 2020;9:1–5.
- [25] Dodero D, Frascani F, Angelucci M, et al. Solid state vaginal laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: a preliminary report. *Climacteric*. 2018;08(02):113–121.
- [26] Dodero D, Frascani F, Angelucci M, et al. Histological modifications of postmenopausal vaginal mucosa after regenerative solid state laser treatment: a multicenter study. *Int J Womens Health Wellness*. 2019;5(3):099.
- [27] Lalji S, Lozanova P. Evaluation of the safety and efficacy of a monopolar nonablative radiofrequency device for the improvement of vulvo-vaginal laxity and urinary incontinence. *J Cosmet Dermatol*. 2017;16(2):230–234.
- [28] FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal ‘rejuvenation’ or vaginal cosmetic procedures: FDA Safety Communication. 2018; [cited 2018 Aug 1]. Available from: <https://www.fda.gov/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm615013.html>FDA.
- [29] Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document. *Neurourol Urodyn*. 2019;38(3):1009–1023.
- [30] North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause* 2012, 19, 257–271.

- [31] Palacios, S. Managing urogenital atrophy. *Maturitas* 2009, 63, 315–318.
- [32] Archer, D.F. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010, 17, 194–203.
- [33] Nappi, R.E.; Seracchioli, R.; Salvatore, S.; Cagnacci, A.; Di Paolantonio, T.; Busacca, M. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: Prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study. *Gynecol. Endocrinol.* 2019, 35, 453–459.
- [34] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123:202–216.
- [35] Potter N, Panay N. Vaginal lubricants and moisturizers: a review into use, efficacy, and safety. *Climacteric.* 2021;24(1):19–24.
- [36] Jin J, Sklar GE, Min Sen Oh V, et al. Factors affecting therapeutic compliance: a review from the patient’s perspective. *Ther Clin Risk Manag.* 2008;4(1):269–286.
- [37] Gueldini de Moraes A.M.; Costa-Paiva L.; da Costa Machado H.; Figueiredo Maciel T.; Mariano F.V.; Orcesi Pedro A. Comparison of the effect of noninvasive radiofrequency with vaginal estrogen and vaginal moisturizer in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Menopause.* 2024 Feb 27. doi: 10.1097/GME.0000000000002326. Online ahead of print.
- [38] Machado, A.C.; da Paz Portela Judice, L.M.; Zanettini Ricetto C.L.; Morato Toledo L.G. Applicability of vaginal energy-based devices in urogynecology: evidence and controversy. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2023 Aug 4;69(suppl 1):e2023S129.
- [39] Colangelo M.T.; Govoni P.; Belletti S.; et al. Polynucleotide biogel enhances tissue repair, matrix deposition and organization. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2021;35(1):355–362.
- [40] Thellung S.; Florio T.; Maragliano A.; et al. Polydeoxyribonucleotides enhance the proliferation of human skin fibroblasts: involvement of A2 purinergic receptor subtypes. *Life Sci.* 1999;64(18):1661–1674.
- [41] Cavallini M.B.; Maioli E.; Massirone L.; et al. Consensus report on the use of PN-HPTM (polynucleotides highly purified technology) in aesthetic medicine. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(3):922–928.
- [42] Araco A, Araco F. Preliminary prospective and randomized study of highly purified polynucleotide vs placebo in treatment of moderate to severe acne scars. *Aesthet Surg J.* 2021;41(7): NP866–NP874.
- [43] Matera G, Dodici N, Raichi M. Improving on laser: biorevitalization of stretch marks, the polynucleotides infiltrations combined with CO2 laser option. *Aesthet Med J.* 2020;10(4):380–395.
- [44] Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas.* 1995;22:S1–S5.
- [45] Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26: 191–208.
- [46] Berben, S.A.; Kemps H.H.; van Grunsven P.M.; Mintjes-de Groot J.A.; van Dongen R.T.; Schoonhoven L. Guideline “Pain management for trauma patients in the chain of emergency care”, in *Ned Tijdschr Geneesk*, vol. 155, n. 18, 2011, pp. A3100.
- [47] World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–2194.
- [48] Cavallini M.; Bartoletti E.; Maioli L.; Massirone A.; Palmieri I.P.; Papagni M.; Priori M.; Trocchi G. Consensus report on the use of PN-HPTM (polynucleotides highly purified technology) in aesthetic medicine. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20:922–928. DOI: 10.1111/jocd.13679
- [49] Angelucci M.; Frascani F.; Franceschelli A.; Lusi A.; Garo M.L. Efficacy of intradermal hyaluronic acid plus polynucleotides in vulvovaginal atrophy: a pilot study, *Climacteric*, DOI: 10.1080/13697137.2022.2052840

Figura 1. Distribuzione per Età

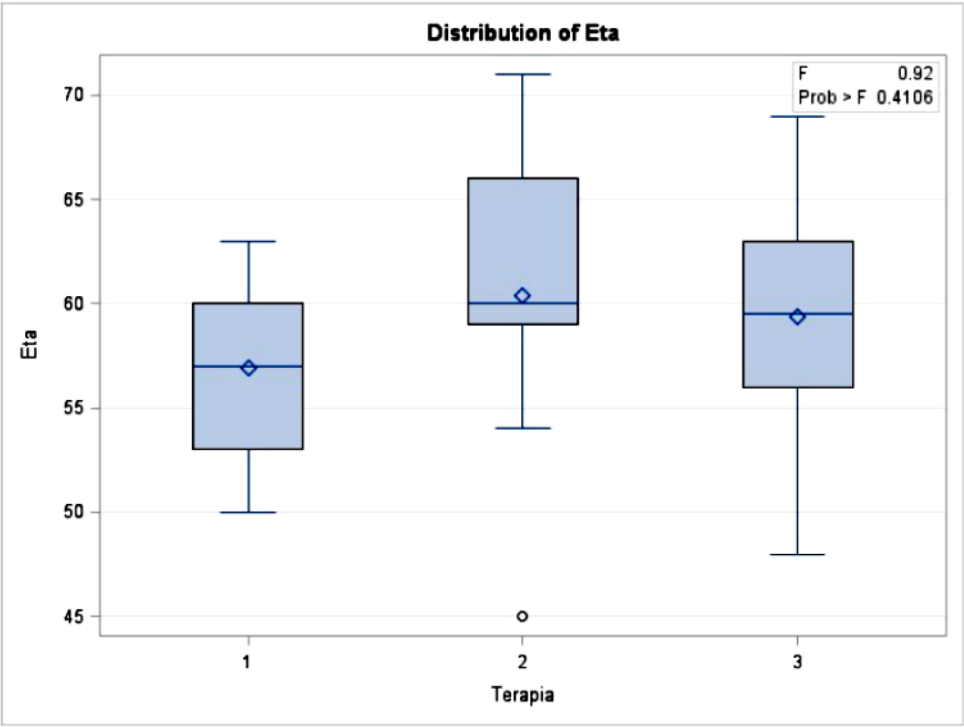


Figura 2. Distribuzione del Wilcoxon Score per la Menopausa



Tabella 1. Caratteristiche delle Pazienti

Caratteristiche	PN	RF	PN+RF
<i>Numero di pazienti</i>	10	11	10
<i>Età (anni), media (deviazione standard)</i>	56.9 (4.5)	60.4 (7.2)	59.4 (5.8)
<i>Anni in menopausa, media (deviazione standard)</i>	6.2 (2.2)	9.3 (4.2)	8.6 (4)

Figura 3. Vaginal Health Index (VHI) score a T0 e T1 nei gruppi PN, RF, PN+RF. p-Value tramite Analisi della varianza (ANOVA)

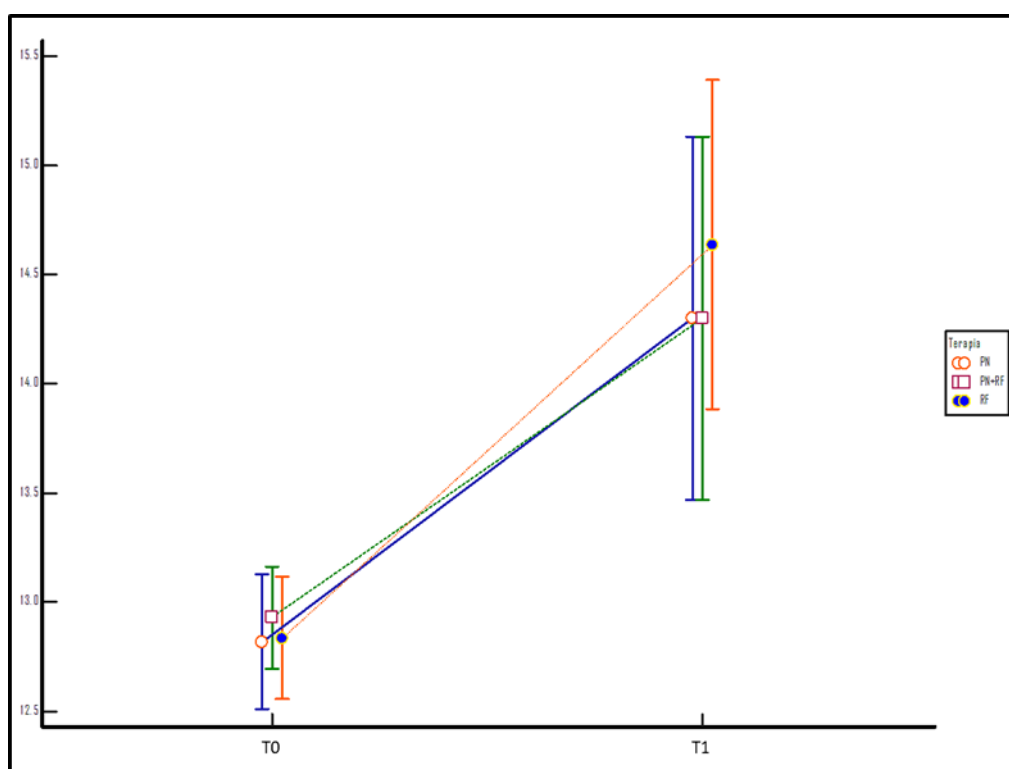


Figura 4. Vulvar Health Index (VuHI) score a T0 e T1 nei gruppi PN, RF, PN+RF. p-Value tramite Analisi della varianza (ANOVA)

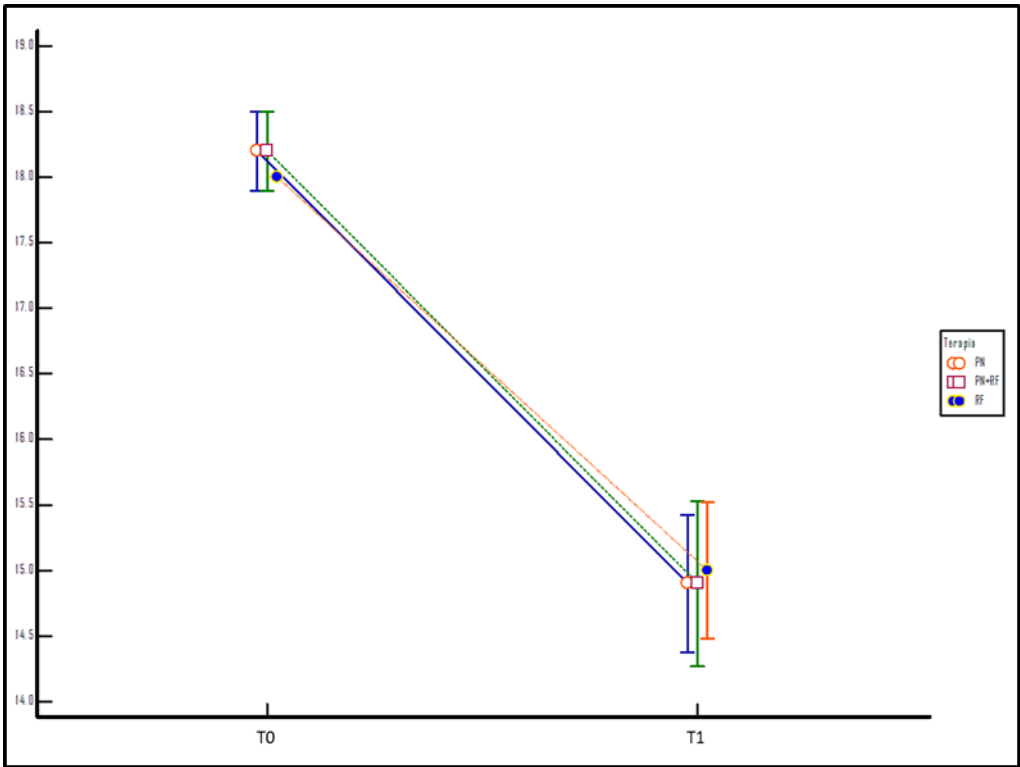


Figura 5. pH a tempo T0 e tempo T1 nei gruppi PN, RF, PN+RF. p-Value tramite Analisi della varianza (ANOVA)

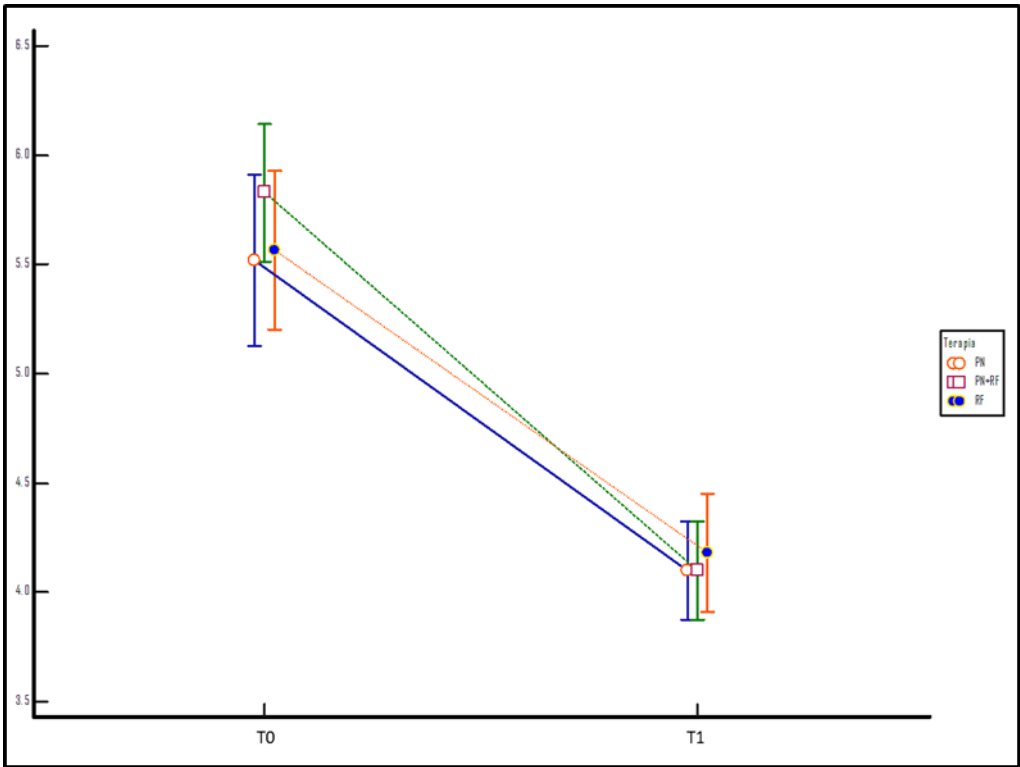


Figura 6. Punteggio VAS a tempo T0 e tempo T1 nei gruppi PN, RF, PN+RF. p-Value tramite Analisi della varianza (ANOVA)

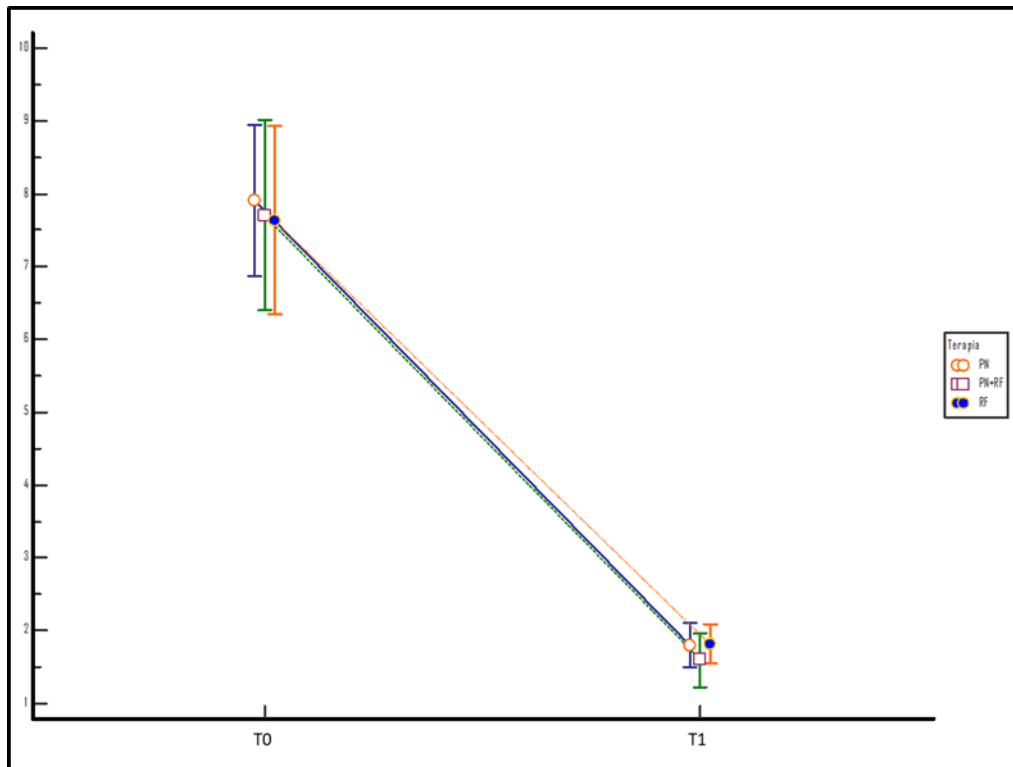


Figura 7. Female Sexual Function Index (FSFI) score a T0 e T1 nei gruppi PN, RF, PN+RF. p-Value tramite Analisi della varianza (ANOVA)

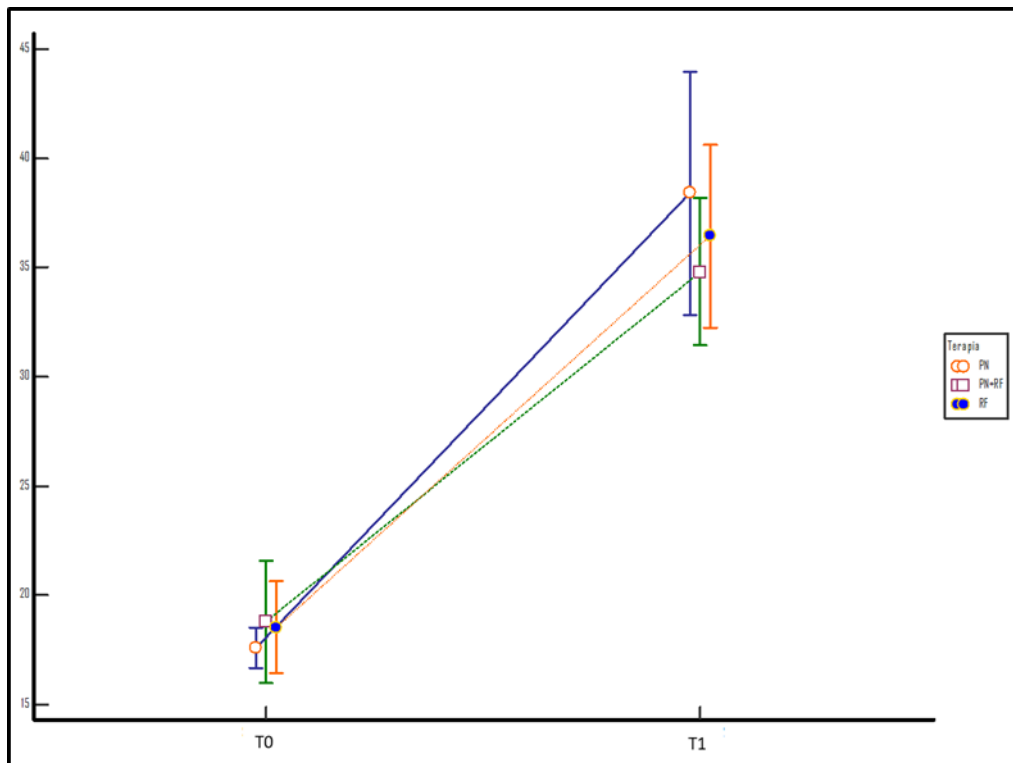


Foto 1. Atrofia Vulvovaginale prima del trattamento (immagine a sinistra) e dopo trattamento PN (immagine a destra).



Foto 2. Atrofia Vulvovaginale prima del trattamento (immagine a sinistra) e dopo trattamento RF (immagine a destra).

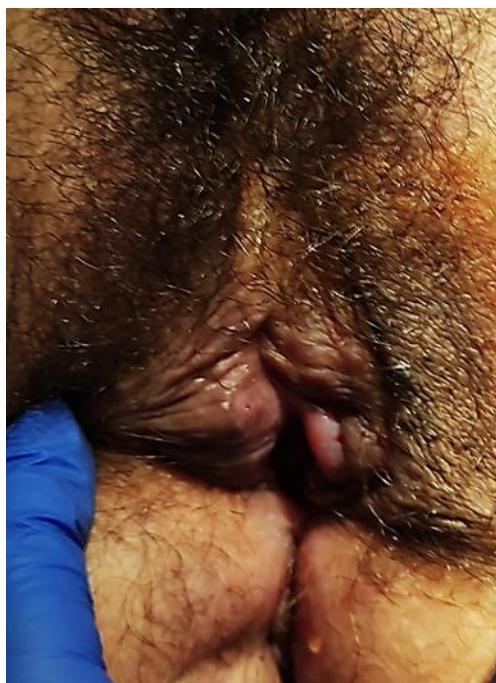


Foto 3. Atrofia Vulvovaginale prima del trattamento (immagine a sinistra) e dopo trattamento combinato PN+RF (immagine a destra).



PROGETTO DI STUDIO (in corso)

Il futuro: medicina rigenerativa e biotecnologie

Una delle prospettive più interessanti riguarda la medicina rigenerativa.

La ricerca è finalizzata alla valutazione di trattamenti inerenti:

- la terapia cellulare
- la medicina rigenerativa

Alcune di queste tecnologie sono ancora sperimentali e non devono essere confuse con trattamenti già dimostrati e disponibili nella pratica clinica.

Il futuro della medicina sessuale potrebbe quindi passare dalla semplice gestione dei sintomi alla **prevenzione e alla rigenerazione dei tessuti danneggiati dall'invecchiamento**.

In menopausa esistono trattamenti chiamati “**rigenerativi**” o di medicina rigenerativa vulvo-vaginale, ma è importante distinguere quelli con evidenze più solide da quelli ancora sperimentali.

La difficoltà sessuale in menopausa può dipendere da **secchezza, assottigliamento dei tessuti, dolore durante la penetrazione, riduzione dell'elasticità, calo del desiderio o difficoltà di eccitazione/orgasmo**. Il quadro viene spesso definito **sindrome genitourinaria della menopausa (GSM)**.

Le principali possibilità

- **Radiofrequenza vaginale:** è una delle tecniche più recenti. Uno studio eseguito nel 2026 presso l'UOC di Ostetricia e Ginecologia del PO di Sulmona, ha riportato miglioramenti della salute vaginale, della funzione sessuale e della dispareunia, ma sono necessari ulteriori studi, in particolare controllati con placebo/sham, per definire meglio efficacia e durata dei risultati.
- **PRP (plasma ricco di piastrine):** viene proposto per stimolare i processi riparativi dei tessuti vulvo-vaginali.

Radiofrequenza associata a PRP nella sessualità in menopausa

Efficacia della radiofrequenza vaginale non ablativa e del PRP nel miglioramento della salute vulvo-vaginale e della funzione sessuale nella donna in postmenopausa: studio clinico

Razionale scientifico

La menopausa è associata a una progressiva riduzione della funzione ovarica e della produzione estrogenica, con conseguenti modificazioni anatomiche, vascolari, neurologiche e tissutali dell'apparato genito-urinario.

Tali modificazioni possono determinare la cosiddetta **sindrome genitourinaria della menopausa (GSM)**, caratterizzata da secchezza vaginale, riduzione dell'elasticità tissutale, bruciore, irritazione, dolore durante i rapporti sessuali, riduzione della lubrificazione e alterazioni della funzione sessuale.

La disfunzione sessuale in postmenopausa è tuttavia multifattoriale e può coinvolgere desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e dolore.

La radiofrequenza non ablativa rappresenta un'interessante strategia non ormonale. Il PRP consente la rigenerazione del collagene elastico, definito "giovane" (tipo III). Studi randomizzati recenti hanno documentato miglioramenti della funzione sessuale misurata mediante il *Female Sexual Function Index (FSFI)* e della salute vaginale.

Il PRP (platelet-rich plasma) si ottiene prelevando il sangue della paziente, si concentra la componente piastrinica e la si utilizza localmente.

L'ipotesi biologica è che i fattori di crescita contenuti nelle piastrine possano favorire neoangiogenesi, rimodellamento della matrice extracellulare e riparazione tissutale.

Ipotesi dello studio

L'ipotesi principale è che il trattamento mediante radiofrequenza vaginale non ablativa e somministrazione di PRP vulvo-vaginale possa determinare un miglioramento clinicamente significativo della funzione sessuale nelle donne in postmenopausa affette da sindrome genitourinaria della menopausa.

L'ipotesi secondaria è che il miglioramento della funzione sessuale sia associato a un miglioramento della salute vaginale, della sintomatologia genitourinaria e della qualità di vita.

Obiettivo primario

Valutare l'efficacia della radiofrequenza vaginale non ablativa e del PRP vulvo-vaginale nel miglioramento della **funzione sessuale**, misurata mediante il **Female Sexual Function Index (FSFI)**.

Endpoint primario

Variazione del punteggio totale FSFI dal basale al termine del trattamento e durante il follow

Obiettivi secondari

Valutare l'effetto del trattamento su:

1. secchezza vaginale;
2. dispareunia;
3. bruciore e irritazione vulvo-vaginale;
4. lubrificazione;
5. desiderio sessuale;
6. eccitazione;
7. capacità orgasmica;
8. soddisfazione sessuale;
9. salute vaginale;
10. sintomi urinari;
11. qualità di vita;
12. soddisfazione della paziente;
13. sicurezza e tollerabilità della procedura;
14. durata dell'effetto terapeutico.

Strumenti di valutazione

Funzione sessuale: Female Sexual Function Index (FSFI)

Il questionario permetterà di valutare:

- desiderio;
- eccitazione;
- lubrificazione;
- orgasmo;
- soddisfazione;
- dolore.

Salute vaginale: Vaginal Health Index (VHI)

Schema di trattamento

6 sedute di Radiofrequenza a cadenza settimanale, abbinate a 4 somministrazioni di PRP vulvo-vaginali (una ogni 21 giorni), seguite da follow-up a:

- T0: baseline;
- T1: metà trattamento;
- T2: fine trattamento;
- T3: 3 mesi;
- T4: 6 mesi;
- T5: 12 mesi

Durata dello studio

Durata prevista: 15 mesi

Rilevanza scientifica

Il principale elemento innovativo del progetto consiste nel valutare la radiofrequenza ed il PRP non semplicemente come trattamenti dei sintomi dell'atrofia vaginale, ma come interventi finalizzati al miglioramento globale della **salute sessuale della donna in postmenopausa**.

Conclusione

Il valore scientifico del progetto non è dimostrare a priori che una tecnica sia più o meno in grado di rigenerare gli organi genitali femminili, ma verificare con metodologia controllata **quale intervento produca un beneficio clinicamente significativo sulla donna**, valutando gli effetti anatomici, sintomatici e sessuali.

Corresponding author:

Dr. Gianluca Di Luigi

Mail: giandilugi@hotmail.com