

PRZEGLĄD MENOPAUZALNY

M E N O P A U S E R E V I E W



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa
Menopauzy i Andropauzy oraz Polskiego Towarzystwa
Ginekologii Estetycznej i Rekonstrukcyjnej
na temat produktu leczniczego Intrarosa®

Małgorzata Bińkowska, Tomasz Paszkowski, Violetta Skrzypulec-Plinta,
Maciej Wilczak, Wojciech Zgliczyński

**Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy
i Andropauzy oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologii Estetycznej
i Rekonstrukcyjnej na temat produktu leczniczego Intrarosa®**

Małgorzata Bińkowska, Tomasz Paszkowski, Violetta Skrzypulec-Plinta,
Maciej Wilczak, Wojciech Zgliczyński

Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologii Estetycznej i Rekonstrukcyjnej na temat produktu leczniczego Intrarosa®

Małgorzata Bińkowska¹, Tomasz Paszkowski², Violetta Skrzypulec-Plinta³, Maciej Wilczak⁴, Wojciech Zgliczyński⁵

¹ Klinika Położnictwa i Ginekologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

² III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³ Katedra Zdrowia Kobiety, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁴ Katedra i Klinika Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁵ Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Tłumaczenie artykułu: Bińkowska M, Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V, Wilczak M, Zgliczyński W. Position Statement by Experts of the Polish Menopause and Andropause Society, and the Polish Society of Aesthetic and Reconstructive Gynaecology on the medicinal product Intrarosa®. *Menopause Rev* 2019; 18(3): 127–132. DOI: <https://doi.org/10.5114/pm.2019.90113>

Wstęp

Zespół objawów towarzyszących menopauzie w zakresie zewnętrznych narządów płciowych i dolnego odcinka układu moczowego występuje we współczesnej literaturze przedmiotu pod nazwą atrofii urogenitalnej (*urogenital atrophy* – UGA) lub atrofii pochwy/sromu (*vulvovaginal atrophy* – VVA) [1]. W 2014 r. zespół ekspertów dwóch stowarzyszeń naukowych – *The North American Menopause Society* (NAMS) oraz *International Society for the Study of Women's Sexual Health* (ISSWSH) – zaproponował nową terminologię pomenopauzalnych zmian atroficznych, wprowadzając w miejsce VVA i UGA pojęcie: zespół urogenitalny okresu menopauzy (*genitourinary syndrome of menopause* – GSM) [2]. Głównym motywem tej zmiany było przekonanie, że ów zespół wymaga bardziej holistycznego podejścia terapeutycznego wykraczającego poza zakres zainteresowania wyłącznie ginekologów i urologów. W tabeli 1 zestawiono zarówno podmiotowe, jak i przedmiotowe objawy GSM.

Rozpoznanie GSM opiera się głównie na wywiadzie lekarskim i badaniu fizykalnym, w ramach którego najważniejsze jest ginekologiczne badanie we wziernikach. Za wyniki badań dodatkowych potwierdzających rozpoznanie GSM uznaje się:

- pH treści pochwowej > 5,
- wzrost liczby komórek przyrodstawnych,

Tabela 1. Zespół urogenitalny okresu menopauzy (GSM) – objawy przedmiotowe i podmiotowe

Objawy podmiotowe
suchość pochwy/sromu
niewystarczająca lubrykacja podczas aktywności seksualnej
dyskomfort lub ból podczas aktywności seksualnej
krwawienie po stosunku
zmniejszenie podniecenia, pożądania seksualnego i orgazmu
podrażnienie/pieczenie/świąd pochwy lub sromu
objawy dyzuryczne
częstomocz/parcia naglące
Objawy przedmiotowe
zmniejszenie nawilżenia pochwy
zmniejszenie elastyczności pochwy
zanik warg sromowych mniejszych
rumień/bladość
zanik fałdów pochwy
podatność na urazy/pęknięcia/szczeliny
wynicowanie lub wypadanie cewki moczowej
zanik resztek błony dziewiczej
wyniosłość ujścia zewnętrznego cewki moczowej
stenoza/retrakcja wejścia do pochwy
nawracające infekcje dróg moczowych

Adres do korespondencji:

Prof. **Tomasz Paszkowski**, III Katedra i Klinika Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, Polska, e-mail: tomasz.paszkowski@am.lublin.pl

- zmniejszenie liczby komórek powierzchniowych w MI (*maturation index*).

Wspólną cechą objawów składających się na GSM jest ich związek przyczynowo-skutkowy z zależnym od wieku zmniejszeniem zarówno obwodowego, jak i miejscowego stężenia steroidów płciowych, szczególnie estrogenów i androgenów [3–5].

Androgeny i estrogeny wywierają osobny, jak również synergistyczny wpływ na morfologię i funkcję pochwy. Najważniejsze kierunki oddziaływania estrogenów w obrębie pochwy dotyczą ich wpływu na jej elastyczność oraz pH. Wpływ androgenów dotyczy głównie takich elementów fizjologii pochwy, jak jej unerwienie oraz kurczliwość jej ścian. Wspólny androgenowy i estrogenowy obszar działania dotyczy budowy i funkcji blaszki włóściwej i mięśniówki ścian pochwy, a także jej perfuzji naczyniowej [3, 4, 6].

Szerokie spektrum objawów towarzyszących GSM wynika ze szczególnie dużej gęstości receptorów estrogenowych i androgenowych w obrębie zewnętrznych narządów płciowych i dolnego odcinka dróg moczowych. Zmianom spowodowanym niedoborami hormonalnymi towarzyszą: obniżenie zawartości kolagenu i elastyny w tkankach, ścieńczenie nabłonka w rezultacie zaniku warstwy powierzchniowej, dysfunkcja komórek mięśni gładkich, a także wzrost gęstości tkanki łącznej. Konsekwencją powyższych zmian jest zwiększona podatność na urazy i dyskomfort podczas współżycia płciowego oraz zmiany flory bakteryjnej pochwy, z których najważniejszą jest niedobór bakterii pałeczek kwasu mlekowego. Opisany łańcuch etiopatogenetyczny skutkuje zespołem objawów, których doświadcza ok. 50% kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym – z czego wynika, że problemem tym dotkniętych jest od 2 do 3 milionów kobiet w Polsce [2, 5].

Częstość występowania objawów suchości pochwy zwiększa się w relacji do statusu menopauzalnego – we wczesnej perimenopauzie wynosi średnio 4%, rok po menopauzie zwiększa się do 25% i osiąga 47% trzy lata po menopauzie. U ok. 64% kobiet po menopauzie występuje dyspareunia, której towarzyszy spadek libido prowadzący w konsekwencji do unikania współżycia płciowego. Rezultatem pomenopauzalnych zmian atroficznych są również objawy dotyczące układu moczowego: nietrzymanie moczu (15–35%), nawracające infekcje dróg moczowych (17%) oraz nieznamienne bakterie (20%) [5, 7].

W porównaniu z kobietami bez GSM u pacjentek z objawami urogenitalnego zespołu okresu menopauzy jakość życia (*quality of life* – QoL) ulega znacznemu obniżeniu w takich aspektach, jak: mobilność, dobrostan emocjonalny, funkcjonowanie seksualne oraz samoocena. Stopień pogorszenia QoL przez objawy GSM jest porównywalny z wpływem na QoL takich chorób przewlekłych, jak zapalenie stawów, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma czy zespół jelita drażliwego [5, 7].

Pomimo ogromnego rozpowszechnienia objawów urogenitalnej atrofii pomenopauzalnej oraz ich dewastującego wpływu na jakość życia zaskakująco rzadko problem ten jest przedmiotem interwencji lekarskiej. Na ten fenomen składa się wiele czynników: tylko 4% pacjentek wie, że te objawy są usuwalne, zaledwie co czwarta kobieta cierpiąca z ich powodu zgłasza ten problem swojemu lekarzowi, a tylko 13% lekarzy podejmuje w rozmowie z pacjentką po menopauzie temat atrofii urogenitalnej [5, 7].

Leczenie GSM oparte wyłącznie na miejscowym podawaniu estrogenów lub substancji nawilżających/lubrykujących w wielu przypadkach nie przynosi zadowalającego rezultatu. Ponad 65% kobiet jest niezadowolonych z zastosowanej terapii miejscowej GSM [8]. Od wielu lat poszukuje się zatem nowych metod leczenia GSM uwzględniających zarówno skuteczność, jak i profil bezpieczeństwa terapii. W tym kontekście znaczącym przełomem było wprowadzenie na rynek pierwszego preparatu dopochwowego zawierającego dehydroepiandrosteron (DHEA, prasteron) – produktu leczniczego Intrarosa®. Głównym wyróżnikiem zastosowania prasteronu w terapii miejscowej GSM jest intrakrynnie działanie DHEA.

W przeciwieństwie do estrogenów, które są wydzielane do krwi jako aktywne hormony, endogenne DHEA jest produkowany przez nadnercza (a także gonady i mózg) i wydzielany jako nieaktywny prekursor. Nieaktywny DHEA jest przekształcany wewnątrzkomórkowo do aktywnych hormonów, które wywierają komórkowo specyficzne działanie. Ilość aktywnych hormonów wytwarzanych w komórce odpowiada specyficznym potrzebom danej komórki. Endokrynnym mechanizmem działania estrogenów i androgenów polega na ich systemowym oddziaływaniu oraz na tym, że interakcja hormon–receptor nie jest limitowana. W przypadku intrakrynnego mechanizmu działania każda komórka kontroluje swoją ekspozycję na estrogeny i androgeny za pomocą ponad 30 enzymów, które katalizują syntezę i inaktywację estrogenów oraz androgenów w stopniu zależnym od potrzeb danej komórki. W terapeutycznym zastosowaniu DHEA komórki obwodowe kontrolują ekspozycję na aktywne estrogeny i androgeny. W rezultacie intrakrynnego działania DHEA bardzo mała ilość (bez znaczenia klinicznego) aktywnych hormonów płciowych dyfunduje do krwi, w związku z czym nie wywierają one systemowych efektów na inne tkanki [9].

Informacje na temat preparatu Intrarosa® zawarte w charakterystyce produktu leczniczego [10]

Intrarosa® to produkt leczniczy w postaci globulek dopochwowych. Substancją czynną leku jest prasteron – każda globulka zawiera 6,5 mg prasteronu. Produkt leczniczy Intrarosa® jest wskazany do stosowania w le-

czeniu atrofii sromu i pochwy u kobiet po menopauzie z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego. Zalecana dawka to 6,5 mg prasteronu (jedna globulka) podawana raz na dobę przed snem.

Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Intrarosa® zawiera prasteron, czyli dehydroepiandrosteron (DHEA), który pod względem biochemicznym i biologicznym jest identyczny z endogennym ludzkim DHEA, nieaktywnym prekursorem hormonów steroidowych przekształcanym w estrogeny i androgeny. Prasteron podawany dopochwowo jest nieaktywnym prekursorem, który wnika do komórek pochwy, gdzie jest przekształcany w swoiste dla komórek niewielkie ilości estrogenów i androgenów w zależności od aktywności enzymów w komórkach każdego rodzaju. Jego korzystny wpływ na przedmiotowe i podmiotowe objawy atrofii sromu i pochwy jest skutkiem aktywacji receptorów estrogenowych i androgenowych w pochwie.

W badaniu z udziałem kobiet po menopauzie w wyniku leczenia globulkami Intrarosa® podawanymi raz na dobę przez 7 dni uzyskano średnią wartość C_{max} prasteronu 4,4 ng/ml oraz średnią wartość pola pod krzywą prasteronu w okresie od 0 do 24 godzin (AUC₀₋₂₄) 56,2 ng h/ml w 7. dniu i były to wartości istotnie większe niż w grupie otrzymującej placebo. Wartości C_{max} i AUC₀₋₂₄ metabolitów testosteronu i estradiolu także były nieznacznie większe u kobiet leczonych globulkami Intrarosa® w porównaniu z kobietami otrzymującymi placebo, ale utrzymywały się w zakresie wartości prawidłowych dla kobiet po menopauzie (< 10 pg estradiolu/ml; < 0,26 ng testosteronu/ml), co ustalono na podstawie wyników oznaczeń wykonywanych przy użyciu walidowanych testów opartych na spektrometrii masowej zarówno dla próbek badanych, jak i wartości referencyjnych.

Przeciwwskazania

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego Intrarosa® są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- niezdiagnozowane krwawienie z narządów płciowych,
- rozpoznanie lub podejrzenie raka piersi albo rak piersi w wywiadzie,
- rozpoznanie lub podejrzenie estrogenozależnych nowotworów złośliwych (np. raka endometrium),
- nieleczony rozrost endometrium,
- ostra choroba wątroby lub choroba wątroby w wywiadzie, dopóki wyniki badań czynnościowych wątroby nie powrócą do normy,

- stwierdzona obecnie lub w przeszłości żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (zakrzepica żył głębokich, zator płucny),
- potwierdzona skłonność do zakrzepów żylnych (np. niedobór białka C, białka S lub antytrombiny),
- aktywna lub przebyta niedawno tętnicza choroba zakrzepowo-zatorowa (np. dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego),
- porfiria.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Intrarosa® należy zebrać pełny wywiad lekarski i rodzinny. Konieczne jest przeprowadzenie badania przedmiotowego (włącznie z badaniem piersi i badaniem ginekologicznym) ukierunkowanego na podstawie danych z wywiadu i przeciwwskazań oraz uwzględniającego specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania produktu.

Działania niepożądane zanotowane podczas badań klinicznych leku Intrarosa® miały charakter łagodny i występowały rzadko. Dotyczyły one zwiększonej wydzieliny z pochwy (5,7–14,2% pacjentek) oraz zmian w cytologii eksfoliatywnej głównie o typie ASCUS (2,1% pacjentek).

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Intrarosa® na podstawie przeglądu literatury

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Intrarosa® oceniano w sześciu badaniach klinicznych, którymi objęto łącznie 1571 kobiet leczonych dopochwowo prasteronem (tab. 2). Badania te przeprowadzono zgodnie z wytycznymi Agencji Żywności i Leków (*Food and Drug Administration – FDA*) dotyczącymi badań leków wskazanych w terapii atrofii menopauzalnej pochwy/sromu [11]. Ich wyniki zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach.

Skuteczność zarejestrowanej dawki podawanego dopochwowo prasteronu (6,5 mg raz dziennie) u kobiet po menopauzie z objawami GSM określono początkowo w badaniu ERC-210, w którym porównywano różne dawki prasteronu (3,25 mg, 6,5 mg oraz 13 mg) z placebo [12], a następnie potwierdzono w dwóch większych, 12-tygodniowych randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych III fazy: ERC-231 [13] i ERC-238 [14] oraz 52-tygodniowym otwartym badaniu ERC-230 [15], które pierwotnie zostało zaplanowane do oceny bezpieczeństwa stosowania prasteronu. W badaniach wzięły udział kobiety po menopauzie w wieku 40–80 lat, z prawidłowym wynikiem badania mammograficznego i cytologicznego, u których nie wykonywano wcześniej histerektomii (ERC-230) lub niezależnie od tego, czy taki zabieg przeprowadzono (ERC-231, ERC-238). Do grupy badanej nie włączono kobiet z wcześniejszym rozpoznaniem chorób nowotworowych, chorobą zakrzepowo-zatorową oraz innymi schorzeniami ginekologicznymi.

Tabela 2. Charakterystyka badań klinicznych dotyczących dopochwowego stosowania prasteronu

Kod badania	Rodzaj badania	Faza	Czas badania	Placebo – liczba badanych	Dawki prasteronu – liczba badanych
ERC-213	farmakokinetyka; RCT, podwójnie ślepa próba, jednoośrodkowe	1–2	1 tydzień	10	6,5 mg: 10 13 mg: 10 23,4 mg: 10
ERC-210	skuteczność; RCT, podwójnie ślepa próba, wieloośrodkowe	3	12 tygodni	53	3,25 mg: 53 6,5 mg: 56 13 mg: 54
ERC-231	skuteczność; RCT, podwójnie ślepa próba, wieloośrodkowe	3	12 tygodni	81	3,25 mg: 87 6,5 mg: 87
ERC-234	skuteczność; RCT, podwójnie ślepa próba, wieloośrodkowe	3	12 tygodni	152	3,25 mg: 148 6,5 mg: 150
ERC-230	bezpieczeństwo; otwarte, wieloośrodkowe	3	52 tygodnie	0	6,5 mg: 530
ERC-238	skuteczność; RCT, podwójnie ślepa próba, wieloośrodkowe	3	12 tygodni	182	6,5 mg: 376
Razem				1571	1571

RCT – badanie kliniczne z randomizacją (*randomized controlled trial*)

Wyniki badań klinicznych z 12-tygodniowym horyzontem czasowym

Do badań ERC-231 i ERC-238 zakwalifikowano kobiety spełniające kryteria: wyjściowe pH pochwy > 5, ≤ 5% komórek powierzchniowych stwierdzonych w rozmazie z pochwy, dyspareunia o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego jako najbardziej dokuczliwy objaw GSM. Oprócz umiarkowanej lub ciężkiej dyspareunii u, odpowiednio, 81% i 84% w badaniu ERC-231 i ERC-238 występowała suchość pochwy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, a u 20% i 39% – świąd lub podrażnienie pochwy [13, 14].

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniach ERC-231 i ERC-238 były zaobserwowane po 12 tygodniach zmiany w porównaniu z wartościami wyjściowymi pH pochwy, odsetka komórek przypodstawnych i powierzchniowych w wymazie z pochwy oraz nasilenia dyspareunii. Jeśli zmiana w punktacji dotyczącej nasilenia dyspareunii vs placebo była statystycznie istotna, oceniano inne objawy kliniczne GSM, jak suchość pochwy czy świąd/podrażnienie pochwy (drugorzędowe punkty końcowe). Do pozostałych drugorzędowych punktów końcowych należały: wydzielina z pochwy oraz integralność, grubość i zabarwienie nabłonka pochwy oceniane w skali od 0 (brak atrofii) do 4 (ciężka atrofia) na podstawie badania fizykalnego.

W porównaniu z placebo 12-tygodniowa terapia prasteronem podawanym dopochwowo spowodowała istotną poprawę w zakresie wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych, tj. zmniejszenie odsetka komórek przypodstawnych (ERC-231: –45,8%, ERC-238: –29,5%), zwiększenie odsetka komórek powierzchniowych (ERC-231: +4,7%, ERC-238: +8,5%), obniżenie pH pochwy (ERC-231: –0,8, ERC-238: –0,7 jednostek pH), zmniejszenie punktacji nasilenia dyspareunii (ERC-231: –0,4, ERC-238: –0,4) [13, 14].

Podobne wyniki uzyskano po skumulowaniu danych z ramienia z prasteronem w dawce 6,5 mg i placebo w badaniach ERC-231, ERC-238 i ERC-210 (tylko w subpopulacji, w której najbardziej dokuczliwym objawem GSM była dyspareunia) [16].

U leczonych prasteronem stwierdzono również znaczną poprawę w zakresie drugorzędowych punktów końcowych (suchość pochwy, wydzielina pochwową, integralność, grubość i zabarwienie nabłonka pochwy) w porównaniu z grupą placebo.

Długoterminowa skuteczność dopochwowej terapii prasteronem

Kliniczne korzyści wynikające ze stosowania prasteronu, które wykazano w trwających 12 tygodni randomizowanych, kontrolowanych za pomocą placebo badaniach III fazy, potwierdzono w badaniu ERC-230 z 52-tygodniowym horyzontem czasowym. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były w nim parametry dotyczące bezpieczeństwa, a drugorzędowymi punktami końcowymi – parametry skuteczności [15]. Wszystkie kobiety, które otrzymały prasteron, zostały włączone do analizy bezpieczeństwa ($n = 454$), natomiast podgrupa pacjentek, u których najbardziej dokuczliwym objawem była dyspareunia, suchość pochwy lub podrażnienie/świąd pochwy, była analizowana jako grupa z atrofią menopauzalną ($n = 292$). W obu tych grupach po 52 tygodniach stosowania zaobserwowano istotną poprawę w po-

równaniu z wartościami wyjściowymi takich parametrów skuteczności, jak: zmniejszenie odsetka komórek przypadkowych, zwiększenie odsetka komórek powierzchniowych i obniżenie pH pochwy, a także obfitość wydzieliny pochwowej, integralność nabłonka pochwy, jego grubość i barwa. U kobiet, u których najbardziej dokuczliwym objawem GSM była dyspareunia o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i które spełniały kryteria atrofii menopauzalnej pochwy ($\leq 5\%$ komórek powierzchniowych w wymazie z pochwy, pH pochwy > 5) ($n = 183$), punktacja ciężkości bólu zmniejszyła się o 46,7% w ciągu 12 tygodni i o dalsze 19,4% pomiędzy 12. a 52. tygodniem, osiągając w 52. tygodniu 33,9% wartości wyjściowej ($2,57 \pm 0,04$ wyjściowo vs $0,87 \pm 0,07$ w 52. tygodniu; $p < 0,0001$). U kobiet, u których występowała dyspareunia o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, ale które uznały suchość pochwy lub podrażnienie/świąd pochwy za najbardziej dokuczliwy objaw atrofii ($n = 57$), punktacja ciężkości bólu zmniejszyła się z $2,42 \pm 0,07$ wyjściowo do $0,77 \pm 0,12$ w 52. tygodniu ($p < 0,0001$). U kobiet, u których występowała umiarkowana do ciężkiej suchość pochwy ($n = 251$) lub podrażnienie/świąd pochwy ($n = 86$), nasilenie każdego z tych objawów po 52 tygodniach stosowania prasteronu również istotnie się zmniejszyło (od $-1,5$ do $-1,7$; $p < 0,001$). Dane te wskazują, że prasteron wywiera korzystny wpływ na trzy wymienione objawy GSM niezależnie od tego, czy są one uważane za najbardziej uciążliwy symptom czy nie [15].

Inne wyniki badań

Wpływ dopochwowego stosowania prasteronu na jakość życia seksualnego u kobiet po menopauzie oceniano przy użyciu kwestionariusza oceny funkcji seksualnych kobiet (FSFI) w dwóch badaniach klinicznych: ERC-238 [17] i ERC-239 [18]. W badaniu ERC-238 wykazano, że u kobiet po menopauzie z objawami dyspareunii o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego w porównaniu z placebo po 12 tygodniach stosowania prasteronu nastąpiła statystycznie istotna poprawa w każdej z domen kwestionariusza FSFI (od $+33\%$ do $+56,8\%$) oraz w całkowitej punktacji FSFI ($+41,3\%$ vs placebo). Leczenie prasteronem miało także pozytywny wpływ na partnerów seksualnych kobiet: 36% mężczyzn, których partnerki były leczone prasteronem, pod koniec terapii nie odczuwało suchości pochwy podczas stosunku w porównaniu z 7,8% w grupie placebo [19]. Pozytywne działanie prasteronu na jakość życia seksualnego wykazano również w badaniu ERC-230, w którym kwestionariusz FSFI wypełniły 154 kobiety: po 52 tygodniach istotna statystycznie poprawa w porównaniu ze stanem wyjściowym nastąpiła w każdej z domen kwestionariusza oraz w punktacji całkowitej FSFI [18].

Profil tolerancji i bezpieczeństwo stosowania dopochwowego prasteronu

Na podstawie skumulowanych wyników sześciu badań-III fazy (w tym ERC-210, ERC-230, ERC-231 i ERC-238) stwierdzono, że profil bezpieczeństwa prasteronu był podobny do placebo w horyzoncie czasowym do 16 tygodni [16]. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych u kobiet otrzymujących 6,5 mg prasteronu/dobę ($n = 1196$) wynosiła 52,4% vs 47,7% w grupie placebo ($n = 474$). Najczęstszym działaniem niepożądanym występującym u $> 5\%$ kobiet, z częstością większą w grupie otrzymującej prasteron w porównaniu z placebo, była zwiększona ilość wydzieliny pochwowej (8,3% vs 3,4%). Mniej niż 1% kobiet przyjmujących prasteron w dawce 3,25–13 mg odstawiło prasteron z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Do innych działań niepożądanych występujących częściej u przyjmujących prasteron niż w grupie placebo należały: zakażenia dróg moczowych (4,8% vs 4,4%), wahania masy ciała (zwiększenie masy ciała u 2,5% vs 1,3%, zmniejszenie masy ciała u 2,6% vs 1,3%), dysplazja szyjki macicy (1,8% vs 1,3%), zapalenie zatok (1,6% vs 1,5%) [16].

W czasie długotrwałego stosowania (do 52 tygodni) w badaniu ERC-230 prasteron był dobrze tolerowany [15]. Z 530 kobiet włączonych do badania 82% ukończyło 52-tygodniowe leczenie, a najczęstszym działaniem niepożądanym była zwiększona ilość wydzieliny pochwowej (14%) – 4 kobiety przerwały terapię z tego powodu. Nieprawidłowe wyniki cytologii odpowiadające zmianom typu ASCUS HPV (–) wystąpiły u 1,6% kobiet leczonych produktem Intrarosa® przez 52 tygodnie [3]. Zgłoszono jeden przypadek raka jajnika w grupie 1196 kobiet przyjmujących prasteron w dawce 6,5 mg, co odpowiada wskaźnikowi zachorowalności przekraczającemu wartość obserwowaną w populacji kobiet w tym samym wieku, przypadek ten stwierdzono jednak przed rozpoczęciem leczenia, a u pacjentki występowała mutacja *BRCA1* [3].

Zarówno w badaniach z 12-tygodniowym horyzontem czasowym, jak i w badaniu 52-tygodniowym stężenie w osoczu estrogenowych i androgenowych metabolitów DHEA u przyjmujących prasteron było podwyższone w porównaniu z wartościami wyjściowymi, ale mieściło się w zakresie normy dla kobiet po menopauzie [20, 21]. Zintegrowana analiza wyników oznaczeń stężenia steroidowych hormonów płciowych wykonywanych przy użyciu walidowanych testów opartych na spektrometrii masowej u leczonych prasteronem ($n = 723$) i w grupie placebo ($n = 266$) (dane z badań ERC-210, ERC-230, ERC-231 i ERC-238) wykazała, że w 12. tygodniu stężenie testosteronu w surowicy kobiet przyjmujących prasteron było istotnie wyższe w porównaniu z wartościami wyjściowymi oraz w porównaniu ze stężeniami w grupie placebo [21]. U leczonych prasteronem zwiększyło się także stężenie estradiolu, ale

wzrost ten był istotny w porównaniu z wartościami wyjściowymi i wynikami grupy placebo po wykluczeniu z analizowanej populacji kobiet uprzednio przyjmujących estrogeny [21]. Po ≤ 52 tygodniach stosowania prasteronu w badaniu ERC-230 [20] stężenia estradiolu (tylko u kobiet nieotrzymujących wcześniej estrogenów) i testosteronu pozostały znamienne statystycznie wyższe niż wartości wyjściowe, jednak mieściły się w zakresie wartości prawidłowych dla stężeń steroidów w surowicy kobiet po menopauzie – estradiol: < 10 pg/ml; testosteron: < 260 pg/ml [20, 21].

Ocena bezpieczeństwa prasteronu dla endometrium, którą objęto populację 668 kobiet (wśród nich 389 otrzymywało prasteron przez 52 tygodnie), nie wykazała żadnych nieprawidłowych zmian histologicznych [22]. Brak wpływu dopochwowej terapii prasteronem na śluzówkę jamy macicy wynika z intrakrynnego mechanizmu działania DHEA oraz niewystępowania w endometrium enzymów przekształcających DHEA w estrogeny, przede wszystkim aromatazy. W rezultacie podczas terapii dopochwowej prasteronem nie zwiększa się systemowa ekspozycja endometrium na hormonalne czynniki o działaniu proliferującym.

Badaniem akceptacji metody dopochwowej podawania globulek za pomocą aplikatora objęto grupę kobiet stosujących prasteron ($n = 254$) lub placebo ($n = 110$). Podawanie globulek za pomocą aplikatora pozytywnie oceniło 94,1% kobiet w grupie placebo i 91,7% kobiet przyjmujących prasteron. Instrukcja stosowania aplikatora była zrozumiała dla 100% kobiet w grupie placebo i 98,8% kobiet w grupie leczonej prasteronem, prawie wszystkie badane nie zgłaszały trudności z zastosowaniem aplikatora (odpowiednio 95% i 94,1% w grupie placebo i prasteronu) [23].

Wnioski


- Intrarosa® to pierwszy dopochwowy lek zawierający prasteron, wskazany w leczeniu atrofii sromu i pochwy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego u kobiet po menopauzie. Dopochwowa terapia prasteronem polega na dostarczaniu do komórek pochwy zarówno estrogenów, jak i androgenów.
- Badania kliniczne o wysokim poziomie wiarygodności wyników wykazały, że Intrarosa® w porównaniu z placebo w istotnym stopniu łagodzi objawy atrofii pomenopauzalnej pochwy u kobiet po menopauzie.
- Intrarosa® jest lekiem dobrze tolerowanym i bezpiecznym. Nawet jego długotrwałe stosowanie nie zwiększa stężeń steroidowych hormonów płciowych w surowicy krwi powyżej zakresu normy dla kobiet po menopauzie.

Oświadczenie

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013; 20: 888-902.
2. Portman DJ, Gass MLS. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Menopause* 2014; 21: 1-6.
3. Heo YA. Prasterone: A Review in Vulvovaginal Atrophy. *Drugs Aging* 2019; 36: 781-788.
4. Labrie F, Martel C, Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause* 2017; 24: 452-461.
5. Paszkowski T, Skrzypulec-Plinta V, Dębski R. Pomenopauzalna atrofia urogenitalna – nowe spojrzenie na stary problem. *Menop Rev* 2015; 14: 1-4.
6. Traish AM, Vignozzi L, Simon JA, et al. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex Med Rev* 2018; 6: 558-571.
7. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, et al. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric* 2018; 21: 286-291.
8. Shifren JL, Gass ML. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014; 21: 1038-1062.
9. Labrie F, Bélanger A, Pelletier G, et al. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause* 2017; 24: 702-712.
10. Intrarosa – charakterystyka produktu leczniczego.
11. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms – recommendation for clinical evaluation, 2003.
12. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011; 14: 282-288.
13. Archer DF, Labrie F, MD, Bouchard C, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015; 22: 950-963.
14. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause* 2016; 23: 243-256.
15. Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas* 2015; 81: 46-56.
16. Labrie F, Archer DF, Martel C, et al. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause* 2017; 24: 1246-1256.
17. Labrie F, Derogatis L, Archer DF, et al. Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *J Sex Med* 2015; 12: 2401-2412.
18. Bouchard C, Labrie F, Derogatis L, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 25: 181-190.
19. Labrie F, Montesino M, Archer DF, et al. Influence of treatment of vulvovaginal atrophy with intravaginal prasterone on the male partner. *Climacteric* 2015; 18: 817-825.
20. Ke Y, Gonthier R, Jean-Nicolas Simard J-N, et al. Serum steroids remain within the same normal postmenopausal values during 12-month intravaginal 0.50% DHEA. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2015; 24: 117-129.
21. Martel C, Labrie F, Archer DF, et al. Serum steroid concentrations remain within normal postmenopausal values in women receiving daily 6.5 mg intravaginal prasterone for 12 weeks. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; 159: 142-153.
22. Portman DJ, MD, Labrie F, MD, Archer DF, et al. Lack of effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA, prasterone) on the endometrium in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22: 1289-1295.
23. Montesino M, Labrie F, Archer DF, et al. Evaluation of the acceptability of intravaginal prasterone ovule administration using an applicator. *Gynecol Endocrinol*, 2016; 32: 240-245.



Pomaga przywrócić
jej naturalną
chemię

Jedyny DHEA* działający
miejscowo w terapii VVA^{1**}

**Intrarosa (prasteron) jest wskazany do stosowania
w leczeniu atrofii sromu i pochwy u kobiet po menopauzie,
z objawami o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego²**

* DHEA – dehydroepiandrosteron, ** VVA – vulvar and vaginal atrophy – atrofia sromu i pochwy

1. <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl>. 2. ChPL Intrarosa.