

Ospemifene: quando e perché usarlo dopo la menopausa

Dott.ssa Novella Russo

Centro Medico Demetra, Grottaferrata; Clinica Quisisana, Roma

Prof.ssa Alessandra Graziottin

Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano

L'ospemifene 60 mg è stato approvato nel dicembre 2015 per il trattamento dell'atrofia vulvare e vaginale (AVV) sintomatica da moderata a severa nelle donne in post-menopausa che non sono candidate alla terapia estrogenica vaginale.

L'ospemifene va usato dopo la menopausa in tutte le donne che lamentano secchezza vaginale e dolore ai rapporti sessuali (dispareunia). In particolare, è indicato per le donne che presentano sintomi riferibili alla sindrome genito urinaria (GSM) – fra i quali il bruciore vaginale e il dolore vescicale – che non possono fare cure ormonali con estrogeni orali, transdermici o vaginali perché operate per tumori ormono-dipendenti, e che abbiano terminato la terapia adiuvante post chirurgica.

E' indicato anche nelle donne che presentano una persistenza del dolore alla penetrazione sessuale e dei disturbi urinari nonostante una terapia locale con ormoni vaginali. Il suo effetto è quello di migliorare la funzione sessuale in tutti i suoi aspetti, già dopo 12 settimane di assunzione (Nappi et al, 2015).

E' stato dimostrato come l'ospemifene sia di ausilio nelle donne con cistiti recidivanti, a integrazione terapeutica nella prevenzione delle infezioni, ed è indicato nelle donne con AVV affette da vescica iperattiva e da incontinenza urinaria da urgenza. Anche in questi casi è stato provato come possa essere utile nel migliorare la funzione sessuale e la qualità della vita.

Può essere un'ottima alternativa terapeutica nelle donne affette da ormonofobia, ossia che abbiano un rifiuto per le terapie ormonali, o per coloro che presentino una storia familiare di patologie neoplastiche ormonodipendenti e che non siano disposte ad assumere estroprogestinici che potrebbero in qualche modo suscitare una risposta in tessuti o organi ormonosensibili.

Per le donne che non hanno un buon rapporto o dimestichezza con i propri genitali può essere interessante prendere in considerazione questa terapia che è per via orale; anche per le donne che considerano il trattamento topico scomodo, poco discreto, al punto da compromettere la spontaneità dei rapporti sessuali e per quelle i cui partner manifestino avversione o disgusto per i prodotti locali vaginali quali creme, gel o ovuli.

Che cos'è l'ospemifene?

E' un modulatore selettivo del recettore estrogenico: un SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator).

Come funziona?

Agisce sugli organi bersaglio (vagina, vescica, uretra, utero, mammella, cervello, ossa, cuore) in maniera diversa a seconda che sia in presenza di una molecola che funge da coattivatore o da corepressore. Pur non essendo un ormone, in presenza di un coattivatore ha un effetto simil-estrogenico, mentre in presenza di un corepressore ha un effetto anti-estrogenico.

Benefici maggiori

L'ospemifene aumenta la lubrificazione vaginale agendo sulla mucificazione, riduce il pH vaginale di almeno un punto, aumenta la presenza di cellule intermedie e superficiali dell'epitelio vaginale, aumenta lo spessore della mucosa vaginale, e di conseguenza riduce il dolore ai rapporti sessuali (Murina et al, 2018).

Se somministrato a lungo termine, l'ospemifene ridona elasticità e trofismo tissutale alla vulva (piccole labbra, clitoride, uretra, grandi labbra), con scomparsa delle petecchie (puntini rosso-violacei), e ritorno al colorito roseo e alla idratazione delle mucose (Goldstein et al, 2019).

Già dopo 12 settimane di trattamento determina un incremento positivo, statisticamente significativo, di tutti i parametri della funzione sessuale quali desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione, con riduzione del dolore (Constantine et al, 2015).

Benefici secondari

L'ospemifene:

- riduce l'incidenza di infezioni del basso tratto urinario, probabilmente per un'inibizione della crescita batterica da Escherichia Coli condizionata da un pH più acido (Schiavi et al, febbraio 2018);
- nelle donne con AVV affette da vescica iperattiva e/o da incontinenza urinaria da urgenza, riduce la pressione del muscolo detrusore vescicale e aumenta la capacità vescicale massima già dopo 12 settimane di terapia (Schiavi et al, agosto 2018);
- offre una protezione relativa sul rischio di tumore mammario, dimostrata da studi sull'animale e su cellule di tessuto mammario umano ex vivo; dopo un anno di terapia si osserva una riduzione del numero di mammografie anomale (Biglia et al, 2020). Questo effetto è simile, ma in modo meno evidente, a quello del tamoxifene e del raloxifene, molecole appartenenti alla stessa classe di farmaci, utilizzate per la prevenzione delle recidive di carcinoma mammario (Cai et al, 2020);
- riduce il riassorbimento osseo, cioè la perdita di calcio dall'osso, in modo comparabile, anche se meno evidente, a quella di altre molecole registrate per la terapia dell'osteoporosi, quali il raloxifene e il bazedoxifene (De Villiers et al, 2019).

Sicurezza

Vari studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'ospemifene a lungo termine (Simon et al, 2014).

Per quanto tempo si può usare?

A oggi, gli studi fino a 5 anni dimostrano che si può assumere senza correre rischi in maniera continuativa. D'altra parte, una volta ottenuto un miglioramento significativo, se ne può interrompere l'assunzione, alternarla ad altre terapie o riprenderla ciclicamente, secondo le necessità.

Che cosa occorre valutare per ottimizzare l'indicazione all'uso?

Assai importante nella scelta terapeutica è escludere che assieme all'atrofia vulvo-vaginale vi sia un ipertono dei muscoli del pavimento pelvico che possa essere una concausa o il motivo principale del dolore ai rapporti o dei fastidi vescicali o urinari. Solo la visita di uno specialista esperto può escludere una tale evenienza. In presenza di un ipertono muscolare, è prioritario sottoporsi a un trattamento fisioterapico e farmacologico adeguato, con un cambiamento dello stile di vita. Solo successivamente, con il miglioramento dell'ipertono, si potrà pensare di completare la terapia con l'ospemifene. Altrimenti, l'insuccesso terapeutico è altamente probabile.

Quali fattori possono ridurre l'efficacia?

L'ospemifene va assunto al pasto principale, e non a digiuno, possibilmente sempre alla stessa ora. Se assunto a digiuno, la sua efficacia può essere ridotta di un terzo. Anche l'assunzione concomitante con altri farmaci quali rifampicina, carbamazepina, fenitoina, Erba di San Giovanni e rifabutina ne riduce l'azione.

Fattori di sicurezza per l'uso a lungo termine

Lo studio Pass è un trial internazionale multicentrico che ha dimostrato la sicurezza del farmaco a 5 anni. È stato valutato il rischio relativo di trombosi venose e dimostrato che, rispetto ai controlli, esso non risulta aumentato.

Effetti collaterali più comuni

Gli effetti collaterali possono manifestarsi come infezioni micotiche vulvovaginali, secrezioni vaginali, vampate di calore, spasmi muscolari. Più raramente si osservano un rash eritematoso cutaneo o un rash generalizzato, prurito, orticaria.

Bibliografia

- Biglia N, Del Pup L, Masetti R, Villa P, Nappi RE. Vulvovaginal atrophy (VVA) in breast cancer survivors (BCS) is still an unmet medical need: results of an Italian Delphi Panel. Support Care Cancer.2020;28(6):2507-2512. doi: 10.1007/s00520-019-05272-4
- Cai B, Simon J, Villa P, Biglia N, Panay N, Djumaeva S, Particco M, Kanakamedala H, Altomare C. No increase in incidence or risk of recurrence of breast cancer in ospemifene-treated patients with

- vulvovaginal atrophy (VVA). *Maturitas* 2020 Dec;142:38-44. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.021
- Constantine G, Graham S., Portman D. J, Rosen R. C, Kingsberg S. A Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric*, 2015 Mar;18(2):226-32. doi: 10.3109/13697137.2014.954996
 - De Villiers TJ, Altomare C, Particco M, Gambacciani M. Effects of ospemifene on bone in postmenopausal women. *Climacteric*. 2019 Oct;22(5):442-447. doi: 10.1080/13697137.2019.1631789
 - Goldstein I, Simon JA, Kaunitz AM, Altomare C, Yoshida Y, Zhu J, et al. Effects of ospemifene on genitourinary health assessed by prospective vulvar-vestibular photography and vaginal/vulvar health indices. *Menopause* 2019, Sep;26 (9):994-1001
 - Murina F, Di Francesco S, Oneda S. Vulvar vestibular effects of ospemifene: a pilot study. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Jul;34(7):631-635. doi: 10.1080/09513590.2018.1427717
 - Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, De Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2015 Apr;18(2):233-40. doi: 10.3109/13697137.2014.975199
 - Schiavi MC, Di Pinto A, Sciuga V, Faiano P, Di Tucci C, D'oria O, et al. Prevention of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome: outcome after 6 months of treatment with ospemifene. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Feb;34(2):140-143
 - Schiavi MC, Sciuga V, Giannini A, Vene F, D'oria O, Prata G, et al. Overactive bladder syndrome treatment with ospemifene in menopausal patients with vulvovaginal atrophy: improvement of sexuality? *Gynecol Endocrinol*. 2018 Aug;34(8):666-669
 - Simon J, Portman D. Garn Mabey Jr R, Ospemifene Study Group. Long-term safety of ospemifene (52-week extension) in the treatment of vulvar and vaginal atrophy in hysterectomized postmenopausal women. *Maturitas* 77 (2014) 274-28
-
-