

# OSPEMIFENE: QUANDO E PER QUALE DONNA È LA PRIMA SCELTA

**Novella Russo**

Centro Medico Demetra, Grottaferrata  
Clinica Quisisana, Roma

## Introduzione

L'atrofia vulvovaginale (VVA), che rientra nella più ampia sindrome genito-urinaria (GSM) da carenza estrogenica indotta dalla menopausa, può comportare gravi ripercussioni sul benessere fisico e psico-sessuale della donna. Tale condizione, secondo alcuni studi, può interessare fino all'80% della popolazione femminile in postmenopausa e talvolta rendersi manifesta già negli anni che la precedono. La secchezza vaginale, il bruciore, la dispareunia (considerata il disturbo più fastidioso dal 77% delle donne, nonostante abbia una prevalenza del 29%), il prurito vulvare, l'assenza di lubrificazione, l'assottigliamento della mucosa con la comparsa di petecchie, il prurito, la sensazione di peso nell'addome inferiore, il fastidio uretrale, la frequenza e l'urgenza minzionale, l'ematuria, le infezioni del tratto urinario inferiore e la disuria sono tutti sintomi che caratterizzano la GSM. Obiettivo della presentazione è analizzare caratteristiche della GSM e le attuali indicazioni dell'ospemifene.

## Aspetti fisiopatologici ed endocrini

Vulva e vagina hanno una comune derivazione embriogenetica con uretra e vescica, e ciò fa sì che questi organi presentino con il passare degli anni le stesse alterazioni distrofiche.

È stata infatti riscontrata **la presenza di recettori estrogenici (ER)** non solo nei muscoli del pavimento pelvico, ma anche nei ligamenti urogenitali e nelle cellule del muscolo detrusore vescicale, lungo i tessuti connettivi e in tutte le fasce muscolari che mantengono rapporti stabili tra i vari organi pelvici. Recentemente, nelle stesse sedi, è stata dimostrata anche la presenza di recettori per il testosterone (AR). Il vestibolo vaginale, di origine endodermica, possiede recettori per gli androgeni, ed è stato ampiamente dimostrato come la condizione di vestibolodinia tragga beneficio dalla terapia con testosterone topico (Archer et al, 2019a). Una tra le più efficaci terapie per la cura della GSM è sicuramente l'ospemifene, un modulatore selettivo del recettore estrogenico (*Selective Estrogen Receptor Modulator*, SERM); la via di assunzione è orale e questa sua peculiarità lo rende unico nel trattamento specifico della secchezza vaginale (Cagnacci et al, 2020).

Si tratta di una molecola che può mostrare **un effetto agonista estrogenico o un effetto antagonista**, a seconda dell'organo dove esplica la sua azione. Si comporta come una chiave che si inserisce nel recettore estrogenico e che in presenza di un coattivatore lo attiva e va a stimolare le cellule di quel tessuto, come avviene, ad esempio, a livello vaginale. In presenza di un corepressore, invece, inibisce il recettore e determina un effetto antiproliferativo, come avviene a livello mammario. Sulla mammella, infatti, ha un effetto antagonista/antiestrogenico (Berga, 2013).

**Va tenuto conto che i SERMs agiscono anche sul recettore per gli androgeni (AR), e poiché questo recettore è regolato dall'E2 nel caso specifico inibisce la proliferazione di cellule mammarie umane in coltura.** Uno studio su cellule prelevate da pazienti in menopausa senza alcuna patologia, ha evidenziato la presenza di un effetto antiproliferativo meno potente, ma simile a quello di altri farmaci SERM quali il raloxifene ed il tamoxifene (Eigeliene et al, 2016).

L'azione agonista dell'ospemifene sull'epitelio vaginale fa sì che ne aumenti la lubrificazione e lo spessore della mucosa, ne riduca il pH, ne incrementi il numero di cellule superficiali ed intermedie a scapito delle basali e parabasali, e migliori il trofismo e l'elasticità della vagina con conseguente riduzione della dispareunia (Archer et al, 2019a).

Tali effetti si manifestano già dopo 4 settimane di trattamento, e dopo 52 settimane vi è una risoluzione della atrofia vaginale e dei segni e sintomi della GSM dimostrabile anche dal punto visivo (Archer et al, 2019b).

**Sul cervello, in studi preclinici, l'ospemifene ha un effetto agonista/estrogenico, antinfiammatorio, neuroprotettivo;** sull'osso i dati disponibili suggeriscono un comportamento simile al raloxifene per quanto riguarda l'espressione dei *marker* di riassorbimento osseo, che risultano essere diminuiti per un effetto agonista/estrogenico positivo (De Villiers et al, 2019).

In definitiva, l'ospemifene ha un elevato profilo di sicurezza endometriale, mammaria e cardiovascolare con un impatto complessivamente neutrale sui parametri cardiometabolici ed ematologici (Di Donato et al, 2019).

### **Quando e per quale donna l'ospemifene è la prima scelta?**

L'ospemifene è indicato per il trattamento della **AVV moderata e severa** in tutte le donne in menopausa che non vogliono o non possono fare una terapia ormonale sostitutiva orale, transdermica o per via topica vaginale.

### **Ospemifene: effetti sulla vagina**

È il farmaco di prima scelta per le donne operate per tumori ormonodipendenti che abbiano ormai terminato la terapia adiuvante post chirurgica e che presentino disturbi riconducibili alla GSM (Nappi et al, 2017). In questo gruppo di donne, spesso sottoposte a terapie antiestrogeniche per molti anni, il problema della secchezza vaginale, della dispareunia, dei disturbi urinari è assai importante e può determinare esiti devastanti sulla sfera psicosessuale, sull'immagine corporea, sull'identità femminile. Viene ad essere compromessa la qualità di vita della persona, e il rapporto di coppia spesso ne risente in maniera negativa.

Tutte le donne che presentano una persistenza della dispareunia introitale e della disuria nonostante una terapia topica con ormoni vaginali potrebbero beneficiare degli effetti vestibolari dell'ospemifene sul dolore, come dimostrato da Murina et Al, 2018.

Inoltre, vi sono molti medici che preferiscono evitare la somministrazione di estrogeni alle pazienti in menopausa recente con una storia di endometriosi, oppure nelle donne che precedentemente hanno sofferto di episodi di infezioni vaginali da Candida recidivante.

Vi sono poi molte donne che hanno una familiarità per patologie neoplastiche ormonodipendenti che non sono disposte ad assumere estroprogestinici che potrebbero in qualche modo influenzare la risposta di tessuti sensibili. Vi sono donne affette da ormonofobia con un rifiuto per le terapie ormonali che talora è immotivato, ma non per questo meno categorico. Anche per loro, quando necessario, vi è l'indicazione al trattamento con questo SERM.

L'ospemifene, essendo una terapia orale, sarà il farmaco di elezione per le donne che non hanno un buon rapporto con i loro genitali. Talvolta, a causa di un'educazione troppo rigida e sessuofobica toccare i propri genitali o inserire creme oppure ovuli in vagina può creare disagio.

Ci sono altre donne che non vogliono usare un trattamento topico perché lo considerano poco discreto, sgradevole, scomodo da applicare, in grado di compromettere la spontaneità dei rapporti sessuali o per timore di contaminare il partner, o quelle il cui partner manifesta una repulsione ai prodotti inseriti in vagina.

Le donne che non hanno la manualità necessaria all'introduzione di ovuli o creme vaginali, ad esempio a causa di problemi neurologici conseguenti a un ictus o alla malattia di Parkinson, potrebbero preferire una terapia orale piuttosto che vaginale.

Ci sono infine donne che semplicemente preferiscono utilizzare una terapia orale più facile, comoda da usare e rapida piuttosto che una topica vaginale. In questi ultimi anni si è inoltre compreso come anche nelle donne libere da altre patologie e pregiudizi nei confronti dell'uso di ormoni, la miglior cura per i disturbi legati alla GSM sia spesso data da una terapia integrata.

I risultati più efficaci si ottengono alternando o associando i vari presidi terapeutici a nostra disposizione. Per cui per la cura della VVA la somministrazione dell'ospemifene potrà essere propedeutica o complementare a un trattamento laser vaginale o alternata ciclicamente all'uso del prasterone, dell'estriolo vaginale, del promestriene o, in presenza di cistiti menopausali e di tutti i disturbi ad esse correlati, complementare all'assunzione di integratori e protettori vescicali.

È importante sottolineare come ancora non esistano protocolli terapeutici consolidati e validati che possano dare una precisa indicazione sugli schemi di trattamento, e come sia auspicabile che presto si giunga a un accordo in base a studi scientifici con dati comprovati.

### **Ospemifene: effetti sul vestibolo vulvare e sulla vulva**

In uno studio si è evidenziato come in un gruppo di donne trattate con ospemifene, rispetto ai controlli trattate con placebo, in biopsie vaginali prossimali e distali effettuate prima di un intervento di chirurgia ginecologica si otteneva una diversa risposta. L'espressione dei recettori estrogenici (ER) era aumentata in modo significativo a livello sia epiteliale che stromale nelle porzioni distali e prossimali della vagina delle donne trattate con ospemifene, e anche l'espressione dell'Indice di proliferazione Ki67 ER era aumentato in modo significativo sia nelle porzioni distali che prossimali della vagina, a dimostrazione dell'effetto agonista dell'ospemifene sul tessuto vaginale (Alvisi et al, 2017). Un altro dato molto interessante è quello riscontrato a seguito di biopsie vagi-

nali effettuate durante l'intervento chirurgico sulla parete vaginale e su quella vestibolare di donne trattate con ospemifene, che dimostra come questo SERM sia capace di indurre la biosintesi del collagene (Alvisi et al, 2018). In particolare, è in grado di incrementare la biosintesi del collagene di tipo I (fibrille più spesse e più robuste) con inversione del rapporto tipo I/tipo III (fibrille più sottili ed elastiche) nella composizione vaginale; tuttavia tale inversione del rapporto non avviene in sede vulvare e vestibolare, ove resta invariata.

Gli autori concludono che l'ospemifene è in grado di aumentare lo spessore della mucosa vaginale e che la sua efficacia si estende anche al vestibolo vulvare.

In un altro studio randomizzato (Goldstein et al, 2019), controllato, in doppio cieco condotto con la rilevazione di **immagini fotografiche analizzate in modo digitale**, i significativi miglioramenti registrati in termini di **Vulvar Imaging Assessment Scale (VIAS)** suggeriscono la possibilità di un incremento del turgore delle piccole labbra, una ridotta prominenza del meato uretrale, un miglioramento della stenosi introitale, delle rughe vaginali e della prominenza della parete vaginale anteriore, una riduzione del pallore vestibolare e dell'eritema, un aumento dell'idratazione, **e dunque di un effetto trofico dell'ospemifene non solo in sede vaginale ma anche vulvare**. Ricordiamo che questi sono tessuti che non rispondono esclusivamente a uno stimolo estrogenico. Ciò implica che l'ospemifene potrebbe avere l'abilità di sintetizzare proteine strutturali e funzionali che dipendono dagli androgeni attraverso **un cross talk tra i recettori AR e ER** e non esclusivamente estrogenici per combattere il sintomo più fastidioso della GSM che è la dispareunia (Archer al, 2019b): ma ulteriori studi sono necessari. Tali proteine funzionali e strutturali potrebbero rivitalizzare e rimodellare i tessuti genitourinari. A questo proposito vorrei ricordare come la vestibolodinia, una forma di vulvodinia localizzata, provocata, che affligge dal 10 al 16% delle donne in postmenopausa, sia caratterizzata da un dolore acuto, urente, localizzato al vestibolo vulvare in risposta a una lieve pressione (allodinia meccanica), accompagnato da una percezione esagerata del dolore vulvare (iperalgisia meccanica). I meccanismi sottesi sono correlati a un'inflammatione neurogenica del vestibolo vaginale, a una innervazione peptidergica vestibolare alterata e ad una suscettibilità genetica che facilitano un'anomala cascata infiammatoria. Le donne in postmenopausa con vestibolodinia mostrano maggiori livelli di *marker* della neuroinflammatione cronica (infiltrati linfocitari e mastociti) rispetto alle donne in premenopausa. Si potrebbe speculare che l'ipoestrogenismo possa promuovere un'inflammatione vestibolare sito-specifica collegata al dolore (Murina et al, 2018).

In uno studio sperimentale è stato dimostrato come i SERMs, così come l'estradiolo, riducano la concentrazione di molecole pro-infiammatorie quali l'Interleuchina-6 (IL-6), e l'Interferon-g-inducibile Protein-10 (IP-10) in modo dose-dipendente; in particolare, fra i quattro SERMs testati, il più potente è risultato l'ospemifene (Cerciat et al, 2010). Questi risultati potrebbero spiegare l'efficacia dell'ospemifene sul bruciore e sulla dispareunia introitale.

La dimostrazione sperimentale di tali benefici è stata riportata da Murina et al, 2018, in uno studio condotto sugli effetti vestibolari dell'ospemifene usando il *Vestibular Trophic Score*, il *Cotton Swab Test Score* e il *Current Perception*

*Threshold* (CPT) misurato con un rilevatore di impulsi elettrici. Murina ha dimostrato come l'ospemifene sia in grado di normalizzare l'ipersensibilità del vestibolo vaginale dovuta alla superficializzazione delle fibre nocicettive, in particolare per le fibre C (vi è stato un -38% di sensibilità dolorifica). Ciò fa ipotizzare che le donne che presentano una persistenza della dispareunia introitale e della disuria nonostante una terapia topica con ormoni vaginali potrebbero beneficiare degli effetti vestibolari dell'ospemifene. Dunque, il trattamento con ospemifene non solo migliora la secchezza, la dispareunia e il bruciore, ma anche il trofismo vulvare e il punteggio al *Cotton Swab Test*, e normalizza la sensibilità dell'innervazione vestibolare.

### Ospemifene: effetti sulla vescica

In menopausa, più che in altri periodi della vita, le cistiti possono diventare ricorrenti poiché gli estrogeni giocano un ruolo fondamentale nel regolare la normale flora batterica vaginale composta dai lattobacilli. La minore acidità vaginale consente la proliferazione di una flora saprofita patogena di provenienza intestinale che causa un maggior rischio di infezioni vaginali e urinarie. Spesso l'infezione si verifica dopo i rapporti sessuali (cistite postcoitale) e, a causa del dolore e del timore di sviluppare nuovamente infezioni, blocca il desiderio sessuale. Il blocco sessuale legato al trauma del rapporto stesso, che risulta più doloroso sia per l'assottigliamento dei tessuti e la ridotta lubrificazione sia per la contrattura antalgica dei muscoli del pavimento pelvico, impedisce che avvenga la penetrazione e ha conseguenze talora devastanti sulla sfera sessuale.

In uno studio (Schiavi et al, 2018a) in cui è stato somministrato per sei mesi l'ospemifene a donne in postmenopausa affette da cistiti ricorrenti, la valutazione con gli strumenti quali lo *Urinary Tract Infection Symptom Assessment*, il *Pelvic Pain & Urinary Frequency* e il *Female Sexual Dysfunction Score* ha dimostrato una percentuale di successo a 6 mesi del 92,3%.

Gli autori ipotizzano come l'ospemifene, **con il suo effetto benefico sul trofismo degli epitelii dell'apparato urogenitale e con la riduzione che determina sul pH vaginale**, potrebbe essere considerato come un'alternativa a integrazione terapeutica nella prevenzione delle infezioni urinarie in donne in postmenopausa con VVA.

In un altro recente studio (Schiavi et al, 2018b), condotto su 105 donne in postmenopausa affette da atrofia vulvo vaginale (VVA), incontinenza urinaria da urgenza (UUI) e vescica iperattiva (OAB) trattate per 12 settimane con ospemifene 60mg 1 cp/die, si è studiato l'effetto dell'ospemifene sulla funzione sessuale (FSF, FSDS). L'ospemifene riduce la pressione del muscolo detrusore vescicale e aumenta la capacità vescicale massima dopo 12 settimane di terapia. Gli autori concludono che si è avuta una risposta positiva nel 90,5% dei casi e che dunque l'ospemifene è efficace nel migliorare la funzione sessuale e la qualità di vita nelle donne in menopausa con VVA affette da OAB e/o da UUI.

D'altro canto, già nel 2015 era stato pubblicato su *Climacteric* uno studio randomizzato, placebo controllato, condotto su larga scala, che riportava tutti i benefici dell'ospemifene sulla funzione sessuale della donna (Constantine et

al, 2015). In questo studio, gli autori hanno dimostrato come già a 12 settimane dall'inizio della terapia l'ospemifene ha migliorato significativamente tutti i domini del FSFI rispetto al placebo: desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione e riduzione del dolore. In particolare, il miglioramento più marcato si è avuto nei domini della lubrificazione e della riduzione del dolore.

## Conclusioni

L'impiego dell'ospemifene è rivolto ad un ampio gruppo di donne, tutte quelle affette dalla GSM che non riescono a risolvere i loro disturbi con altre cure o che non possono usufruire delle terapie ormonali, ricordando che questo SERM potrebbe frequentemente essere una terapia di prima scelta in una vasta gamma di situazioni.

## Bibliografia

- Alvisi, S. et al. (2017). Effects of ospemifene on vaginal epithelium of post-menopausal women. *Gynecol Endocrinol.*, Dec;33(12):946-950.
- Alvisi, S. et al. (2018). Structure of epithelial and stromal compartments of vulvar and vaginal tissue from women with vulvo-vaginal atrophy taking ospemifene. *J Sex Med.* Dec;15(12):1776-1784.
- Archer, D.F. et al. (2019a). Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause. *Expert Rev Endocrinol Metab.* Sep;14(5):301-314
- Archer, D.F. et al. (2019b). Efficacy and safety of ospemifene in postmenopausal women with moderate-to-severe vaginal dryness: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Menopause.* Jan 28;26(6):611-621.
- Berga, S.L. (2013). Profile of ospemifene in the Breast. *Reprod Sci.*, Oct;20(10):1130-6.
- Cagnacci, A. Xholli, A. Venier, M. (2020). ospemifene in the management of vulvar and vaginal atrophy: focus on the assessment of patient acceptability and ease of use. *Patient Prefer Adherence.* Jan 10;14:55-62.
- Cerciat, M. Unkila, T. Garcia-Segura, M. Arevalo, M. (2010) Selective estrogen receptor modulators decrease the production of Interleukin-6 and Interferon-c-Inducible Protein-10 by astrocytes exposed to inflammatory challenge in vitro. *Glia*; 58:93-102.
- Constantine, G. et al. (2015). Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric.* Apr;18(2):226-32
- De Villiers, T.J. Altomare, C. Particco, M. Gambacciani, M. (2019). Effects of ospemifene on bone in postmenopausal women. *Climacteric.* Oct;22(5):442-447
- Di Donato, V. et al. (2019). ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety. *Maturitas.* Mar;121:93-100
- Eigeliene, N. et al. (2016). Effects of ospemifene, a novel selective estrogen-receptor modulator, on human breast tissue ex vivo. *Menopause.* Jul;23(7):719-30.
- Goldstein, I. et al. (2019). Effects of ospemifene on genitourinary health assessed by prospective vulvar-vestibular photography and vaginal/vulvar health indices. *Menopause.* Sep;26(9):994-1001.
- Murina, F. Di Francesco, S. Oneda, S. (2018). Vulvar vestibular effects of ospemifene: a pilot study. *Gynecol Endocrinol.*, Jul;34(7):631-635.
- Nappi, R.E. Murina, F. Perrone, G. Villa, P. Biglia, N. (2017) Clinical profile of women with vulvar and vaginal atrophy who are not candidates for local vaginal estrogen therapy. *Minerva Ginecologica.* Aug; 69(4):370-80
- Schiavi, M.C. et al (2018a). Prevention of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women with genitourinary syndrome: outcome after 6 months of treatment with ospemifene. *Gynecol Endocrinol.* Feb;34(2):140-143.
- Schiavi, M.C. et al (2018b). Overactive bladder syndrome treatment with ospemifene in menopausal patients with vulvo-vaginal atrophy: improvement of sexuality? *Gynecol Endocrinol.* Aug;34(8):666-669.