

Efficacia, tollerabilità ed effetti antiandrogenici del trattamento con contraccettivo orale contenente etinilestradiolo 0.03 mg e clormadinone acetato 2 mg: la nostra esperienza

I. TOMASELLI, L. GIUFFRIDA, E.V.I. RISOLETI, G. GAROFALO, O. VALENTI, C. NAPOLI

RIASSUNTO: Efficacia, tollerabilità ed effetti antiandrogenici del trattamento con contraccettivo orale contenente etinilestradiolo 0.03 mg e clormadinone acetato 2 mg: la nostra esperienza.

I. TOMASELLI, L. GIUFFRIDA, E.V.I. RISOLETI, G. GAROFALO, O. VALENTI, C. NAPOLI

La combinazione monofasica di clormadinone acetato ed un estroprogestinico come l'etinilestradiolo alle dosi rispettivamente di 2 mg e 0.03 mg rappresenta un contraccettivo orale efficace e ben tollerato.

Il clormadinone acetato è un derivato del progesterone naturale. In contrasto con il progesterone naturale ha un debole effetto glucorticoidico, un pronunciato effetto antiandrogenico e nessun effetto antimineralecorticoidico. Il clormadinone acetato ha mostrato spiccate proprietà antiandrogeniche: riduce infatti le manifestazioni cliniche dei disordini relativi agli androgeni e questo attraverso il suo legame competitivo con i recettori endogeni per questi ultimi, presenti nelle ghiandole sebacee, ed inoltre attraverso l'inibizione competitiva della 5 α -reduttasi di tipo I.

La più recente applicazione del clormadinone acetato è quella di contraccettivo orale in combinazione con l'etinilestradiolo, che ha riscontrato un grande successo, con studi che hanno dimostrato la sua efficacia come contraccettivo, la sua alta tollerabilità e i suoi effetti positivi rilevati sulle donne che presentavano dismenorrea, ma anche quelli riportati sulle condizioni della pelle e dei capelli.

Nello studio che abbiamo condotto, abbiamo arruolato 143 donne che hanno assunto il contraccettivo da gennaio 2009 a luglio 2010. Le nostre pazienti hanno effettuato 18 cicli di terapia. Le 143 donne sono state invitate a comunicarci le informazioni relative al trattamento con il contraccettivo orale attraverso l'uso di questionari specifici; le donne rispondevano a specifiche domande definendo la terapia buona o molto buona. Obiettivo del nostro studio era definire l'efficacia e la tollerabilità, grazie alla terapia instaurata a lungo termine, del contraccettivo orale e di mettere in evidenza alcuni possibili effetti antiandrogenici sulla pelle e sui capelli delle nostre pazienti.

Alla fine del periodo di studio, il Pearl Index calcolato è stato di 0.08%. Approssimativamente il 68% delle donne ha presentato rego-

SUMMARY: Efficacy, tolerability and anti-androgenic properties of the treatment with oral contraceptive containing 0.03 ethinylestradiol and 2 mg chlormadinone acetate: our experience.

I. TOMASELLI, L. GIUFFRIDA, E.V.I. RISOLETI, G. GAROFALO, O. VALENTI, C. NAPOLI

The monophasic combined low-dose oral contraceptive containing 0.03 mg ethinylestradiol (EE) and 2 mg chlormadinone acetate (CMA) represent an effective oral contraceptive.

Chlormadinone acetate (CMA) is a derivative of progesterone. In contrast to progesterone, it has a slight glucocorticoid effect, a pronounced anti-androgenic effect and no antimineralecorticoid effect. The CMA shows marked antiandrogenic properties. It reduces clinical manifestations of androgen-related disorders by competing with endogenous androgens at their receptors in the sebaceous gland cells and by inhibiting alfa 5 α -reductase type I.

The more recent application of CMA as an oral contraceptive in combination with EE has proven highly successful, with studies reporting excellent contraceptive efficacy, high tolerability and adherence due to a good side effect profile and positive effects on preexisting dysmenorrhea, skin and hair conditions.

In this study we examined 143 women who were taking the oral contraceptive in the period between January 2009 and July 2010. Our patients were assessed for up to 18 cycles. The women were invited to give us informations about this kind of oral contraceptive, thanks to a specific questionnaire. The aim of our study was to investigate long-term efficacy and tollerability of oral contraceptive (chlormadinone acetate 2.0 mg and etinylestradiol 0.03 mg, EE/CMA) and to investigate some possible androgenetic effects on skin and hair of our patients.

At the end of our study the Pearl Index was 0.08 %. Approximately 67.7 % of women had regular withdrawal bleeding in each cycle, while incidence of intracyclic bleedings was low. We observed a remarkable improvement (85.6%) of general skin condition, stained, fatty skin and seborrhea throughout our study. Moreover, a great part of our patients responded the question on tolerability of oral contraceptive as "very good" or "good".

larità nei cicli mestruali, mentre i fenomeni di spotting sono stati rari. Abbiamo osservato una marcata risoluzione delle imperfezioni a carico della cute (85%).

In conclusione, i nostri risultati hanno mostrato e confermato che la terapia con la combinazione di clormadinone acetato alla dose di 2 mg ed etinilestradiolo alla dose di 0.03 mg è molto efficace come contraccettivo e ben tollerata; il trattamento porta benefici sia sulla irregolarità dei cicli mestruali che sulle condizioni dei capelli e della cute delle nostre pazienti.

In short, our results confirm that chlormadinone acetate 2.0 mg and etinylestradiol 0.03 mg is an effective and well-tolerated oral contraceptive, with beneficial effects on cycle stability and, skin and hair conditions.

KEY WORDS: Contraccettivo orale - Clormadinone acetato - Etinilestradiolo - Efficacia EE/CMA - Androgenizzazione.
Oral contraceptive - Chlormadinone acetate - Etinylestradiol - Efficacy EE/CMA - Antiandrogenic effect.

Introduzione

La pillola contraccettiva agisce grazie alla combinazione di piccole quantità di un estrogeno (generalmente etinilestradiolo in varie dosi) e di un progestinico di sintesi derivato dal nortestosterone o dallo spirinolattone come: noretisterone acetato, dienogest, desogestrel, gestodene, norgestimate, levonorgestrel (derivati del nortestosterone) e drospirenone (derivato dello spirinolattone) (1).

L'assunzione quotidiana di questi due ormoni inibisce gli eventi ormonali che inducono l'ovulazione.

L'estrogeno ed il progestinico contenuti nella pillola, simulando gli ormoni naturali, sfruttano il *feedback* negativo, portando così ad una ridotta secrezione di FSH e soprattutto di LH da parte dell'ipofisi.

La riduzione dei livelli plasmatici di FSH inibisce lo sviluppo del follicolo, impedendo così il normale aumento dei livelli di estradiolo.

Il *feedback* negativo del progestinico impedisce il picco di LH a metà ciclo: questo fatto, insieme all'arresto dello sviluppo follicolare, previene l'ovulazione.

Oltre a sopprimere l'ovulazione, la pillola è causa di meccanismi contraccettivi accessori che ne aumentano la sicurezza: provoca infatti l'ispessimento della mucosa cervicale, rendendo così difficoltoso il passaggio degli spermatozoi attraverso la cervice. Esistono diversi tipi di pillola, classificabili in base al contenuto ormonale (progestinico e/o estrogeno) e, nel caso di una associazione estro-progestinica (estrogeno + progestinico, la più frequente), in base al dosaggio delle due sostanze. Tale dosaggio può essere fisso per l'intero ciclo oppure variare di settimana in settimana: nel primo caso si parla di associazione monofasica; diversamente si possono avere associazioni bifasiche (un dosaggio per i giorni da 1 a 10 e un altro per i giorni da 11 a 21) o trifasiche (tre dosaggi diversi nel corso dei 21 giorni di

terapia). In ogni caso, dopo 21 giorni di assunzione, la pillola estroprogestinica viene sospesa (o a volte sostituita con placebo) per 7 giorni. Durante questo intervallo dovrebbe manifestarsi il cosiddetto "sanguinamento da sospensione", simile ad una mestruazione. Terminati i 7 giorni, l'assunzione della pillola riprende per un nuovo ciclo. La pillola anticoncezionale non è utilizzata solo a fini contraccettivi; può infatti essere prescritta per il trattamento di alcune patologie, come la sindrome dell'ovaio policistico, l'endometriosi, l'adenomiosi, l'anemia causata dalle mestruazioni e le mestruazioni dolorose (dismenorrea) (2). Inoltre, i contraccettivi orali spesso sono prescritti per curare forme di acne lievi o moderate. La pillola può anche indurre le mestruazioni a intervalli regolari nelle donne disturbate da cicli mestruali irregolari e da alcune patologie caratterizzate da sanguinamento uterino disfunzionale. Le recenti formulazioni con progestinici con proprietà anti-androgenizzanti possono essere utilizzate per ridurre acne e irsutismo (3).

EE/CMA

EE/CMA è una pillola contraccettiva costituita dalla associazione di etinilestradiolo e clormadinone acetato (2 mg) (30 mg) (4).

In contrasto con la maggior parte dei progestinici derivati del 19-nortestosterone, il clormadinone acetato (CMA) è un derivato del progesterone naturale (5).

Il clormadinone acetato ha un forte effetto progestinico, circa un terzo maggiore di quello del progesterone naturale, senza essere gravato da attività di tipo androgenica (6).

Come il progesterone naturale è antiestrogenico; contrariamente al progesterone naturale, ha un lieve effetto glucorticoidico e nessun effetto mineralcorticoidico (7).

Gli effetti antiandrogeni del clormadinone acetato sono presumibilmente il risultato del legame ai recettori per gli androgeni; esso, infatti, inibisce competitivamente l'effetto del testosterone endogeno e del diidrotestosterone e inibisce competitivamente anche la 5α -reduzione (8).

La più recente applicazione del clormadinone acetato è quella di contraccettivo orale in associazione con etinilestradiolo, che attualmente riveste un grande successo grazie alla sua eccellente efficacia e la sua elevata tollerabilità.

Gli studi condotti hanno rilevato che tale terapia riduce il manifestarsi di perdite irregolari, stabilizza il ciclo e riduce l'insorgere dei disturbi più comuni, quali dismenorrea o amenorrea (9).

Nei soggetti analizzati che hanno fatto uso della combinazione EE/CMA non sono stati registrati casi di aumento di peso, il timore più comune legato all'assunzione di contraccettivi orali, grazie al contenuto ridotto di etinilestradiolo rispetto ai vecchi contraccettivi orali (10).

L'azione antiandrogenica del clormadinone acetato consente inoltre di proteggere la cute e i capelli dei soggetti durante il trattamento, determinando la riduzione di acne con papule, pustole e comedoni sul viso e sul torace, così come di altri disturbi dovuti a sostanze androgene, quali irsutismo, seborrea e alopecia (11).

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare gli effetti a lungo termine dell'efficacia e della tollerabilità del contraccettivo orale EE/CMA e di valutare gli effetti androgenici sulla pelle e sui capelli delle donne che abbiamo preso in esame.

Pazienti e metodi

Nel nostro studio abbiamo arruolato 143 donne che abbiamo seguito presso il nostro Dipartimento di Scienze Ginecologiche dell'Ospedale "S. Bambino" di Catania dal mese di gennaio 2009 al mese di luglio 2010.

Le pazienti avevano un'età compresa tra i 18 ed i 38 anni e sono state sottoposte a 18 cicli di terapia con CMA 2 mg / EE 0.03 mg.

Tali donne hanno assunto il seguente schema terapeutico:

- una pillola di EE/CMA dal 1° al 21° giorno del ciclo mestruale, seguiti da un intervallo libero di terapia di 7 giorni prima dell'inizio del successivo ciclo di terapia.

Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri: età della paziente, peso corporeo, dati anamnestici quali familiarità per tromboembolismo venoso, controindicazioni alla terapia con contraccettivi orali,

precedente utilizzo di contraccettivi orali e valutazione delle regolarità dei cicli mestruali con presenza o meno di sintomi associati.

Alla fine del periodo di valutazione sono stati valutati:

- "sanguinamenti da sospensione";
- sanguinamenti intermestruali (*spotting*);
- amenorrea;
- dismenorrea distinta in assente, media o severa;
- stato della pelle, distinta in grassa, molto grassa, leggermente grassa, normale, secca;
- tipo di capelli, distinti in grassi, molto grassi, leggermente grassi, secchi.

Inoltre, abbiamo stimato le variazioni di peso corporeo delle donne attraverso l'uso di tabelle come quella riportata di seguito.

| | Presente | Assente |
|---------------------|----------|---------|
| Aumento di peso | | |
| Diminuzione di peso | | |
| Nessuna variazione | | |

La tollerabilità del trattamento è stata valutata con l'uso di un questionario attraverso il quale le donne esprimevano le loro considerazioni sulla terapia, definendola buona o molto buona.

L'efficacia del contraccettivo è stata valutata con il calcolo del *Pearl Index*, che risulta valido grazie al periodo di tempo in cui è stato svolto il nostro lavoro.

Risultati

Il nostro studio è stato effettuato su 143 donne che si sono sottoposte a 18 cicli di terapia.

Il *Pearl Index*, calcolato nel periodo di tempo preso in considerazione, è stato pari allo 0.08%.

Durante il trattamento il 67,8% (pari a 97 donne) delle pazienti non ha riportato alcun episodio di *spotting* né di irregolarità del ciclo, mentre il 32,2% (pari a 46 donne) delle donne ha presentato irregolarità mestruali (Fig. 1).

Delle pazienti con irregolarità mestruali, si sono avuti nel 26.2% dei casi fenomeni di *spotting* e nel 6% si è presentata amenorrea.

Delle 143 donne esaminate all'inizio del nostro studio, prima di instaurare terapia, il 66.6% riferiva dismenorrea media; di queste, il 13% ha riportato una diminuzione della sintomatologia durante il trattamento.

Nella valutazione delle condizioni della pelle (presenza di imperfezioni quali brufoli, foruncoli, ecc.)

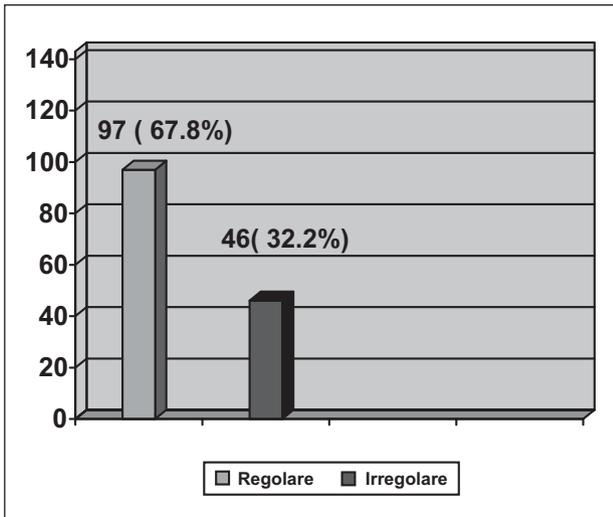


Fig. 1 - Irregolarità sanguinamento mestruale.

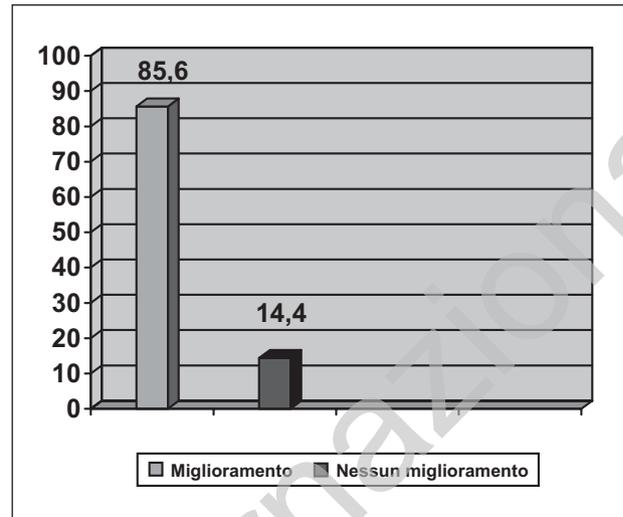


Fig. 2 - Miglioramento delle condizioni della pelle.

abbiamo constatato in 124 donne (86.7%) un netto miglioramento nello stato generale della pelle nell'intervallo di tempo preso in considerazione nel nostro studio. Nel 14.4% dei casi non abbiamo evidenziato alcun miglioramento (Fig. 2).

Il 27.3% delle donne riportava una pelle grassa o molto grassa all'inizio del trattamento; tale percentuale si riduce fino al 2.6% dei casi durante la terapia.

Pelle leggermente grassa è stata rilevata solo nel 19.9% delle donne al termine del trattamento, rispetto a valori di partenza pari al 35.8%.

Inoltre, accanto ai miglioramenti ottenuti sulla pelle, sono state valutate anche le caratteristiche seborroiche dei vari tipi di capelli, che si sono mostrate considerevolmente diminuite dopo 18 cicli di terapia.

La percentuale di donne con capelli grassi o molto grassi è pari al 5.7% dopo trattamento con EE/CMA (percentuali iniziali dell'11.7%).

Per quanto riguarda la tollerabilità, questa è stata valutata con un questionario, e l'85% delle pazienti ha risposto classificando la terapia rispettivamente come buona o molto buona, il 50.3% molto buona e il 34.5% buona. Una piccola percentuale di donne classificava la terapia come moderatamente tollerabile.

Il 76.4% delle donne esprimeva inoltre il desiderio di voler continuare il trattamento anche dopo i 18 cicli di terapia.

Non si sono avute inoltre variazioni nel peso corporeo delle nostre pazienti.

Conclusioni

I nostri risultati al termine dei 18 cicli di terapia hanno confermato l'efficacia e la tollerabilità dell'uso a

lungo termine di clormadinone acetato 2mg /etinilestradiolo 0.03 mg.

Infatti, il calcolo del *Pearl Index*, che rappresenta il metodo più utilizzato e valido per valutare l'efficacia del contraccettivo (12), ha dato una percentuale dello 0.08% dimostrando la reale efficacia del trattamento maggiore rispetto agli altri contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo alla dose di 0.03-0.035 mg.

Sono stati evidenziati, inoltre, gli effetti positivi che il clormadinone acetato ha su manifestazioni cliniche quali acne, seborrea, alopecia ed irsutismo.

Più dell'80% delle donne con tali problemi, infatti, ha tratto benefici durante il trattamento.

Anche gli effetti positivi sulle caratteristiche dei capelli sono stati più che soddisfacenti, con percentuale di donne con capelli grassi o molto grassi diminuita in oltre il 75% dei casi.

Tra i vantaggi della terapia è bene non sottovalutare la mancata incidenza sul peso corporeo, aspetto particolarmente apprezzato dalle nostre pazienti.

Inoltre, gli eventi avversi associati all'uso di contraccettivi orali, quali tensione mammaria, cefalea, stanchezza, alterazioni del peso e disturbi gastrointestinali, hanno evidenziato un decremento durante il trattamento.

In conclusione, tali osservazioni evidenziate dal nostro studio confermano l'eccellente tollerabilità e stabilità del trattamento con EE/CMA e l'azione antiandrogenica del componente clormadinone acetato, che permette di salvaguardare la cute e i capelli delle donne a cui è somministrato, aiutandole a conservare la propria bellezza e salvaguardandone il benessere.

Bibliografia

1. Tan JK, Degreef H. Oral contraceptives in the treatment of acne. *Skin Therapy Lett* 2001;6:1-3.
2. Huber J, Walch K (2006). Treating acne with oral contraceptives: use of lower doses. *Contraception* 73 (1): 23-9. DOI:10.1016/j.contraception.2005.07.010.
3. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003;63(5):463-92.
4. Curran MP, Wagstaff AJ. Ethinylestradiol/Chlormadinone Acetate. *Drugs* 2004;64(7):751-760.
5. Kuhl H, Jung-Hoffmann C. Pharmakologie der Gestagene. In: *Kontrazeption*. Thieme 1999;28-31.
6. Druckmann R. Long-term use of progestogens- getting the balance right; Molecular biology and endometrium. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (Supp 1):53-61.
7. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003;63:463-92.
8. Kuhl H. Chemie und Pharmakologie von Chlormadinonacetat. In: Loch EG, Schramm G, eds. *Chlormadinone eds. Chlormadinone acetate bei Androgen isierungserscheinungen*. Schattauer 1995; 1-12.
9. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara® and EE/LNG (Microgynon®)). *Dermatology* 2001;203:38-44.
10. Gallegos AJ, Gonzales-Diddi M, Merino M, Martinez-Manautou J. Tissue localisation of radioactive chlormadinone acetate and progesterone; 1: in the human. *Contraception* 1970;151-161.
11. Worret I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: results a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara and EE/LNG (Microgynon®)). *Dermatology* 2001;203:38-44.
12. Terlinden R, Uragg H, Gohler K, Kneip C. Pharmacokinetics of chlormadinone acetate following single and multiple oral dosing of chlormadinone acetate (2mg) and ethinylestradiol (0.03 mg) and elimination and clearance of a single dose of radiolabeled chlormadinone acetate. *Contraception* 2006;74:239-44.