

Benefici extracontraccettivi di EE/DRSP nel regime 24+4 (YAZ)

V. BRUNI BRESCIANI

EXTRA-CONTRACEPTIVE BENEFITS OF EE/DRSP (YAZ) IN 24+4 DAY REGIMEN

Extracontraccettivi benefici sono comuni a tutti i contraccettivi orali; tuttavia, alcuni benefici sono più pronunciati con particolari associazioni. Per migliorare acne, hirsutismo e sintomi premenstruali, per esempio, i contraccettivi contenenti drospirenone sono più efficaci. Questo interessante progestin ha una marcata attività antiandrogena e antimineralcorticoidica. EE/DRSP 24+4 (24 compresse contenenti ormoni più 4 compresse placebo) presenta un innovativo dosaggio. Accorciamento del periodo privo di ormoni aumenta l'inibizione dell'ovulazione e riduce le fluttuazioni ormonali, con benefici sui sintomi di sospensione, inclusa la cefalea, la sensibilità al seno, le variazioni d'umore e il dolore pelvico. L'uso di EE/DRSP 24+4 per 3 giorni in più rispetto ai contraccettivi tradizionali ha benefici extracontraccettivi, come dimostrato in studi clinici che hanno valutato il miglioramento dei sintomi premenstruali, acne e hirsutismo.

Parole chiave: Contraccettivo - Contraccettivi, orale, ormonale - Premenstruale sindrome.

Nell'ambito dei vari metodi contraccettivi, la contraccezione ormonale per via orale è ancora oggi la più diffusa. L'aderenza

*SOD di Ginecologia dell'Infanzia e dell'Adolescenza
Dipartimento di Scienze per la Salute
della Donna e del Bambino
Università di Firenze, Firenze, Italia*

all'uso della pillola è legata a diversi fattori: le caratteristiche farmacologiche del contraccettivo, la personalità della donna, la sua relazione con il partner, le convinzioni del medico sulla contraccezione, il rapporto medico-paziente. Le caratteristiche di un contraccettivo orale che favoriscono l'aderenza includono la sicurezza contraccettiva, la buona tollerabilità, il controllo del ciclo, la presenza di effetti benefici extracontraccettivi¹. Anche il modo in cui viene presentata la confezione, al fine di facilitarne l'uso, o uno schema di assunzione continuativa, come quello di alcune pillole della nuova generazione, possono favorire l'aderenza continuativa; sembra infatti che lo schema a 28 giorni faciliti una più regolare assunzione rispetto a quello con la tradizionale settimana di pausa¹. Nell'ambito del *counselling contraccettivo* è opportuno illustrare alla donna quali possono essere i potenziali benefici extracontraccettivi delle diverse pillole, in quanto tale informazione può contribuire notevolmente alla motivazione della scelta e al mantenimento della stessa (Tabella I)².

Pervenuto il 7 giugno 2010.
Accettato il 7 giugno 2010.

Autore di contatto: V. Bruni Bresciani, Dipartimento di Scienze per la Salute della Donna e del Bambino, Ospedale Careggi, Viale Morgagni 85, 50134 Firenze, Italia.

TABELLA I. — *Alcuni potenziali benefici extracontraccettivi dei contraccettivi ormonali (mod da Practice Bull ACOG).*

— Maggiore regolarità del ciclo
— Miglioramento della dismenorrea
— Miglioramento dei sintomi premenstruali
— Prevenzione della cefalea catameniale
— Miglioramento dell'acne e dell'irsutismo

I benefici menzionati in Tabella I sono comuni a tutti i contraccettivi orali, ma alcuni di questi sono più evidenti con particolari associazioni: ad esempio per il miglioramento dell'acne, dell'irsutismo e dei sintomi premenstruali sono più efficaci le pillole contenenti drospirenone, un interessante progestinico con spiccata attività antiandrogenica, antiminerale corticoide e non solo.

Da una recente indagine condotta in 12 paesi europei mediante invio di un questionario³, è emerso che le caratteristiche dei contraccettivi orali che condizionano maggiormente la soddisfazione delle donne sono:

- peso corporeo/ritenzione idrica
- il basso dosaggio ormonale
- la regolarità dei cicli
- l'effetto positivo sui sintomi premenstruali
- l'effetto positivo sull'acne
- cicli più brevi e con minore perdita ematica
- effetto positivo sull'umore in fase premenstruale

In particolare il timore dell'aumento di peso è risultato essere la ragione di principale perplessità nell'iniziare un trattamento contraccettivo, e l'aumento di peso la principale motivazione al cambio di contraccettivo.

DRSP 3 mg/ EE 20 mcg nel regime 24/4 (YAZ) : le motivazioni di una migliore aderenza

YAZ è un contraccettivo orale di recente introduzione (2009), che prevede uno schema innovativo a 28 giorni continuativi. In questo modo l'assunzione della nuova confezione inizia immediatamente dopo la conclusione della precedente, senza intervallo

TABELLA II. — *Principali effetti indesiderati (possibili, probabili e definiti), riportati da una percentuale di donne >5% nel gruppo con il regime 21/7 e 24/4 in uno studio randomizzato in doppio cieco (Modificato da Klipping et al.⁵).*

Evento indesiderato	24/4	21/7
Cefalea	15.4%	26.9%
Dolore pelvico	9.6%	19.2%
Labilità emotiva	13.5%	15.4%
Tensione mammaria	9.6%	19.2%
Spotting	9.6 %	16.3%
Nausea	11.5%	13.4%
Metrorragia	11.5%	7.7%
Dismenorrea	5.8%	9.6%
Acne	5.8%	9.6%
Leucorrea	3.8%	3 %

di sospensione. Si riduce quindi al minimo il rischio di dimenticanze o errori di assunzione, particolarmente frequenti nelle adolescenti e nelle *de novo users*. A differenza delle pillole a schema classico (21 giorni di assunzione + 7 di pausa), YAZ possiede un regime di dosaggio innovativo, con 24 compresse contenenti ormoni e 4 compresse di placebo. L'assunzione degli ormoni per tre giorni in più rispetto alle pillole "tradizionali" potenzia l'inibizione dell'ovulazione e riduce le fluttuazioni ormonali. Si garantisce così un beneficio evidente per chi soffre di sintomi quali cefalea, tensione mammaria, labilità emotiva, dolore pelvico, più frequenti durante i giorni di sospensione (Tabella II)⁴⁻⁷.

In uno studio randomizzato in doppio cieco, eseguito su 128 donne di età compresa tra 18 e 35 anni, è stata confrontata la capacità di inibizione dell'ovulazione dello schema 24+4 rispetto al classico schema a 21 giorni⁵. I risultati hanno dimostrato che la riduzione dell'intervallo senza ormoni (da 7 a 4 giorni), comporta una soppressione ovarica più efficace e un margine di sicurezza contraccettiva più ampio in caso di errori di assunzione.

Inoltre, la presenza del drospirenone (DRSP) apporta benefici aggiuntivi che invogliano la donna ad aderire in modo continuativo alla scelta contraccettiva^{8,9}. Tali benefici sono relativi principalmente ai sintomi premenstruali (comportamentali, fisici, emozionali), all'acne, al peso corporeo.

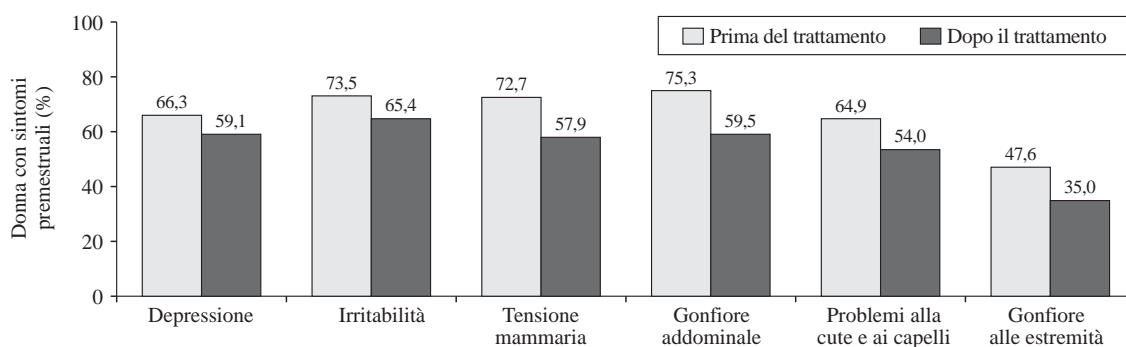


Figura 1. — DRSP/EE20 nei sintomi premenstruali (Da Short, 2009) ³.

YAZ nei sintomi premenstruali

I sintomi premenstruali sono un'evenienza molto comune, stimata intorno al 75% nelle donne in età fertile, con diversi gradi di severità ¹⁰. Più raramente si configura una vera e propria sindrome premenstruale (PMS), o il disturbo disforico premenstruale (PMDD), secondo la classificazione del DSM IV. In ogni caso, l'impatto sulla qualità di vita può essere rilevante, sia in termini socio-relazionali, sia in termini di produttività e giorni di lavoro persi ¹¹.

DRSP è efficace nella riduzione dei sintomi premenstruali, e si associa ad un maggiore benessere fisico ed emozionale, con elevata soddisfazione del trattamento ^{7, 10, 12, 13}. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di DRSP sia nei comuni sintomi premenstruali (gonfiore addominale, tensione mammaria, cefalea, irritabilità, craving verso cibi dolci o salati) (Figura 1), sia nel vero e proprio disturbo disforico premenstruale (PMDD) ^{3, 12, 14-17}. Sul piano della psiconeuroendocrinologia tali effetti sono stati posti in correlazione con lo specifico profilo neuroattivo del drospirenone e con la sua capacità di promuovere, a livello del sistema nervoso centrale, un aumento dell'allopregnanolone e delle produzioni di beta-endorfine, con attività sedativa ¹⁸. Successivamente, alcuni autori hanno suggerito che la diminuzione del dosaggio di EE (20 mcg), unitamente alla diminuzione dell'intervallo libero da ormoni, come quello ottenuto con lo schema 24+4, può ulteriormente migliorare la sintomatologia premenstruale ^{6, 14}.

In uno studio multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, è stata valutata l'efficacia di YAZ in 450 donne con PMDD. YAZ ha dimostrato di migliorare sia i sintomi somatici sia quelli emozionali, compresa la depressione premenstruale, con livello di evidenza ¹⁶. Secondo gli autori, l'efficacia di YAZ su questi sintomi poteva in parte essere dovuta allo schema di trattamento oltre che all'azione specifica del DRSP. L'efficacia di YAZ sui sintomi premenstruali è stata confermata anche in un altro studio controllato verso placebo, dove si è osservato una riduzione statisticamente significativa della sintomatologia fisica ed emozionale, in particolare tono dell'umore, irritabilità, ansia, difficoltà di concentrazione, fatica, aumento dell'appetito, tensione mammaria. Inoltre, si è verificato un miglioramento degli aspetti funzionali della vita lavorativa e socio-relazionale ¹⁷.

YAZ nell'acne e nell'irsutismo

Nella spinta motivazionale ad una maggiore aderenza contribuisce sicuramente in modo rilevante l'azione benefica del DRSP sulle forme lievi e moderate di acne, sia in termini di riduzione della secrezione sebacea che di numero di lesioni ^{13, 19, 20}. L'acne è la più comune patologia dermatologica a decorso cronico che interessa soprattutto le donne nell'età dell'adolescenza. La comparsa delle lesioni acneiche, proprio durante il periodo in cui avvengono le modificazioni corporee correlate alla maturazione puberale, può influenzare negativamente l'autostima legata alla percezione e all'accettazione della propria

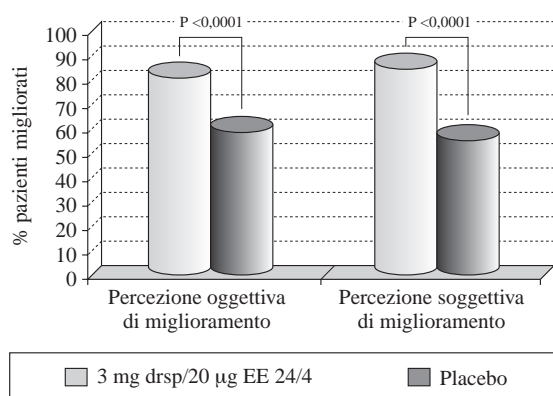


Figura 2. — DRSP/EE20 nel trattamento dell'acne (Da Maloney *et al.*¹⁹).

immagine corporea. Il disagio psico-emozionale nei soggetti affetti da acne può essere notevole e le relazioni con i coetanei ne possono risentire fino allo sviluppo di vere e proprie forme di ansia sociale^{21, 22}. Nell'eziopatogenesi dell'acne si ritiene ha un ruolo importante la produzione di androgeni ovarici oltre che la risposta cutanea, geneticamente determinata, agli ormoni androgeni stessi. Di conseguenza risultano terapeutiche le terapie ormonali ad azione antiandrogena: tutte le pillole contraccettive possiedono un effetto benefico generico su questo tipo di patologia, in quanto gli estrogeni in essi contenuti inducono la sintesi delle SHBG, riducendo di conseguenza i livelli degli androgeni circolanti; tale effetto è di fatto modulato dalla componente progestinica, che può da un lato rallentare il metabolismo periferico degli androgeni agendo sulla 5 alfa reduttasi cutanea, ma dall'altro anche esercitare una residua attività androgenica. DRSP è invece un progestinico simile al progesterone naturale, ma dotato di specifica proprietà antiandrogena e questo rende YAZ una pillola particolarmente indicata nelle donne con problemi legati all'iperandrogenismo⁹. Inoltre anche la riduzione della pausa tra i blister inibendo maggiormente la ripresa dell'attività follicolare partecipa ad una miglior soppressione della produzione androgenica.

L'efficacia di YAZ sull'acne è stata dimostrata in diversi studi clinici, che hanno valu-

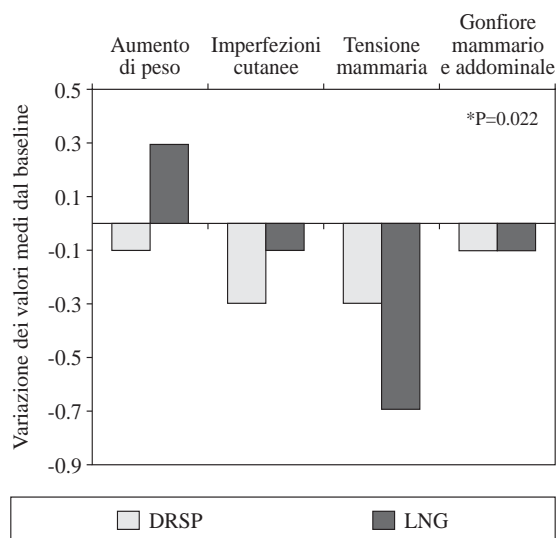


Figura 3. — Variazione dei valori medi dal baseline della ritenzione idrica in fase premenstruale (Da Sanghawan *et al.*¹⁵).

tato non solo la riduzione oggettiva delle lesioni, ma anche la percezione soggettiva di miglioramento¹⁹ (Figura 2).

In virtù della proprietà antiandrogena, DRSP possiede anche un effetto benefico sull'irsutismo, come dimostrato da due studi clinici, pur di piccola casistica¹¹. La proprietà antiandrogena di DRSP è simile a quella del ciproterone acetato (CPA), ma rispetto alla combinazione EE/CPA, EE/DRSP ha minore impatto sulla pressione arteriosa, grazie alle proprietà antimineralecorticoidi del DRSP²³.

YAZ e peso corporeo

Nella fase premenstruale di un ciclo normale, l'aumento di peso è verosimilmente riconducibile all'aumentato rapporto K⁺/Na⁺ durante la fase luteale. Il progesterone naturale, che possiede un effetto natriuretico mediato dall'inibizione competitiva dell'aldosterone a livello dei tubuli renali distali, contrasta parzialmente questa evenienza. Il DRSP, in quanto analogo dello spironolattone, possiede proprietà antagoniste dell'aldosterone simili al progesterone naturale. I suoi effetti sul benessere generale sono mediati anche da questo effetto antimineralecorticoidi, grazie alla quale riduce la ritenzione idrica e le sue conseguenze come la sensazione

TABELLA III. — *Sintesi delle attività farmacologiche specifiche del drospirenone.*

— Proprietà antiminerale corticoide
— Azione recettoriale antiandrogenica
— Non attività residua estrogenica, androgenica o glicocorticoide
— Proprietà neuroattive in senso sedativo
— Probabile effetto inibitorio sull'adipogenesi
— Ridotta stimolazione del tessuto mammario (Otto <i>et al.</i> 2008)

di gonfiore addominale, l'aumento di peso, la tensione mammaria (Figura 3) ^{3, 15, 24}. Sottolineiamo come la percezione di gonfiore ha un grosso peso rispetto al gradimento della propria immagine corporea, quindi questi effetti favoriscono l'aderenza al metodo. Del resto spesso le giovani donne rinunciano ad una contraccezione ormonale orale proprio nel timore dell'aumento di peso. In uno studio di confronto tra COC contenenti DRSP e COC contenenti LNG, in combinazione con 30 mcg di etinilestradiolo della durata di 6 mesi, sono stati valutati gli effetti antiminerale corticoidi, sul sistema renina-angiotensina, sulla tolleranza al glucosio e sul metabolismo lipidico ⁸. L'associazione con il DRSP ha dimostrato di diminuire lievemente il peso corporeo (in media 1.7 kg), oltre a non influire negativamente sulla PA, sul metabolismo lipidico e glucidico. Da sottolineare inoltre, sul piano fisiopatologico, il fatto che il drospirenone come derivato dello spironalotone potrebbe avere un minimo effetto diretto sul tessuto adiposo inibente l'adipogenesi, come è stato dimostrato in studi *in vitro* ²⁵.

Conclusioni

Negli ultimi 30 anni la relazione medico-paziente si è orientata verso un modello "patient-centered", che prevede la partecipazione attiva del paziente alle scelte che riguardano la propria salute fisica, psicologica e riproduttiva. In quest'ottica moderna, anche la *compliance* ha subito un'evoluzione verso la più complessa aderenza, termine che implica il concetto di condivisione delle scelte terapeutiche, di persistenza nell'uso, e non

ultimo di soddisfazione soggettiva. In questi ultimi anni, gli avanzamenti della ricerca in contraccezione hanno notevolmente contribuito a migliorare l'aderenza e a mantenere la scelta contraccettiva. In particolare, alcuni contraccettivi orali con schema di assunzione innovativo a 28 giorni (24+4), favoriscono l'assunzione regolare e offrono benefici aggiuntivi relativi alla riduzione della finestra di sospensione e alla minore fluttuazione dei livelli ormonali. Le pillole contenenti DRSP, come YAZ, presentano inoltre importanti benefici extracontraccettivi, che sono strettamente legati alle specifiche caratteristiche del progestinico (Tabella III), come quelli legati all'immagine corporea e al benessere fisico ed emozionale, che unitamente alla buona tollerabilità e a un soddisfacente controllo del ciclo, incidono positivamente sugli aspetti sesso-relazionali e sulla soddisfazione generale del trattamento ^{11, 26-30}.

Riassunto

I benefici extracontraccettivi sono comuni a tutti i contraccettivi orali, ma alcuni di questi sono più evidenti con particolari associazioni; per il miglioramento dell'acne, dell'irsutismo e dei sintomi premenstruali sono più efficaci le pillole contenenti drospirenone, un interessante progestinico con spiccata attività antiandrogenica, antiminerale corticoide. EE/DRSP 24+4 (24 compresse contenenti ormoni e 4 compresse di placebo) rappresenta un regime di dosaggio innovativo. La riduzione dell'intervallo libero da ormoni potenzia l'inibizione dell'ovulazione e riduce le fluttuazioni ormonali, con effetti positivi sui sintomi da sospensione quali cefalea, tensione mammaria, labilità emotiva e dolore pelvico. L'assunzione di EE/DRSP 24+4 per tre giorni in più rispetto alle pillole "tradizionali" comporta benefici anche per gli effetti extracontraccettivi, come confermato negli studi clinici che hanno valutato il miglioramento dei sintomi premenstruali, dell'acne e dell'irsutismo.

Parole chiave: Contraccezione - Contraccettivi ormonali orali - Sindrome premenstruale.

Bibliografia

1. Arisi E. Consumo e compliance dei contraccettivi ormonali. Riv It Ost Gin 2004;2:63-8.
2. American College of obstetricians and Gynecologists. Noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Practice Bulletin 2010;115:1.
3. Short M. User satisfaction with the combined oral con-

- traceptive drospirenone 3 mg/ethinylestradiol 20 mcg (Yasminelle) in clinical practice: a multi-country, questionnaire-based study. *Clin Drug Investig* 2009;29:153-9.
4. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 2000;95:261-6.
 5. Klipping C, Duijkers I, Trummer D, Marr J. Suppression of ovarian activity with a drospirenone-containing oral contraceptive in a 24/4 regimen. *Contraception* 2008;78:16-25.
 6. Sulak PJ. Ovulation suppression of premenstrual symptoms using oral contraceptives. *The Am J Managed Care* 2005;Suppl 11,16:492-7.
 7. Bachmann G, Kopacz S. Drospirenone/ethinyl estradiol 3 mg/20 µg (24/4 regimen): hormonal contraceptive choices-use of a fourth-generation progestin. *Patient Prefer Adherence* 2009;3:259-64.
 8. Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerocorticoid properties: a short review. *Mol Cell Endocrinol* 2004;217:255-61.
 9. Elger W, Beier S. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids* 2003;68:891-905.
 10. Lopez LM, Kaptein AA. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane database syst review* 2009;15:2.
 11. Breech L, Braverman K. Safety, efficacy, actions, and patients acceptability of drospirenone/ethinyl estradiol contraceptive pills in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Int J of Women's Health* 2009;1:85-95.
 12. Rapkin AJ, Winer SA. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: quality of life and burden of illness. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:157-70.
 13. Hernádi L, Marr J, Trummer D, De Leo V, Petraglia F. Efficacy and safety of a low dose combined oral contraceptive containing drospirenone 3 mg and ethinylestradiol 20 mcg in a 24/4-day regimen. *Contraception* 2009;80:18-24.
 15. Rapkin AJ. YAZ in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Reprod Med* 2008;53(9 Suppl):729-41.
 15. Sangthawan M, Taneepanichskul S. Comparative study of monophasic oral contraceptives containing either drospirenone 3 mg or levonorgestrel 150 µg on premenstrual symptoms. *Contraception* 2005;71:1-7.
 16. Yonkers KA, Brown C, Pearlstein TB, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstetrics Gynecol* 2005;106:3:492-501.
 17. Pearlstein TB, Bachmann GA, Zacur HA, Yonkers KA. Treatment of premenstrual dysphoric disorder with a new drospirenone-containing oral contraceptive formulation. *Contraception* 2005;72:414-21.
 18. Genazzani AR, Pluchino N, Begliuomini S, Pieri M, Centofanti M, Freschi L *et al.* Drospirenone increases central and peripheral beta.endorphin in ovariectomized female rats. *Menopause* 2007;24:63-73.
 19. Maloney MJ, Dietze P Jr, Watson D, Niknian M, Lee-Rugh S, Sampson-Landers *et al.* A randomized controlled trial of a low-dose combined oral contraceptive containing 3 mg drospirenone plus 20 µg EE in the treatment of acne vulgaris: lesion counts, investigator rating and subject self-assessment. *J Drugs Dermatol* 2009;8,9:838-44.
 20. Koltun W, Lucky AW, Thiboutot D, Niknian M, Sampson-Landers C, Korner P *et al.* Efficacy and safety of 3 mg drospirenone/20 mcg ethinylestradiol oral contraceptive administered in 24/4 regimen in the treatment of acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Contraception* 2008;77:249-56.
 21. Magin P, Adams J, Heading G, Pond D, Smith W. Psychological sequelae of acne vulgaris. Results of a qualitative study. *Can Fam Physician* 2006;52:979-85.
 22. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg* 2004;Suppl 4:3-5.
 23. Batukan C, Muderris II, Ozcelik B, Ozturk. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutism. *Gynecological Endocr* 2007;23:38-44.
 24. Bitzer J, Paoletti AM. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. *Clin Drug Investig* 2009;29:73-8.
 25. Caprio M, Fève B, Claes A, Viengchareun S, Lombès M, Zennaro MC. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis. *FASEB J* 2007;21:2185-94.
 26. Emanuel EJ, Emanuel LL. The physician-patient relationship. *JAMA* 1992;22-29:267:2221-6.
 27. Fu H, Darroch JE, Haas T, Ranjit N. Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plan Perspect* 1999;31:56-63.
 28. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. Compliance in health care. Baltimore: J Hopkins University Press; 1979.
 29. Majani G. Compliance, adesione, aderenza. I punti critici della relazione terapeutica. Milano: Mc Graw-Hill; 2001.
 30. Otto C, Fuchs I, Altmann H, Klewer M, Walter A, Prell K *et al.* Comparative analysis of the uterine and mammary gland effects of drospirenone and medroxyprogesterone acetate. *Endocrinology* 2008;149:3952-9.