



CONVEGNO MACROREGIONALE
AME DAY



20/21
MAGGIO 2016



PCOS: TERAPIA FARMACOLOGICA E NON FARMACOLOGICA

Pantaleo DANIELE

Endocrinologia Territoriale



ASL LECCE
SERVIZIO SANITARIO DELLA PUGLIA

STATEMENT ESE 2014

Position Statement

G Conway and others

PCOS: an ESE perspective

171:4

P1-P29

The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology

*European Journal of
Endocrinology
(2014) 171, P1-P29*

Nel 2014 l'*European Society of Endocrinology* ha prodotto uno *statement* sullo stato delle conoscenze riguardanti definizione, diagnosi e possibili terapie della Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS), malattia endocrina più frequente nelle donne in età riproduttiva

STATEMENT ESE 2014

TRATTAMENTO BASATO SU:

- BISOGNI DELLA PAZIENTE: COSTI, BENEFICI ED EFFETTI COLLATERALI**
- FENOTIPO (Metabolico, Iperandrogenico, Riproduttivo)**
- ETA' DELLA PAZIENTE**

STATEMENT ESE 2014

TRATTAMENTO BASATO SU:

- BISOGNI DELLA PAZIENTE: COSTI, BENEFICI ED EFFETTI COLLATERALI**
- FENOTIPO (Metabolico, Iperandrogenico, Riproduttivo)
- ETA' DELLA PAZIENTE

Modificazioni stile di vita



Consigli dietetici



Esercizio fisico



Modificazioni dello stile di vita

DIETA ed **ESERCIZIO FISICO** sono la **pietra miliare nel *management* delle donne con PCOS**, particolarmente quelle **obese con adiposità viscerale**.

La riduzione dell'adiposità viscerale (l'aumentato rapporto vita/fianchi è un marker surrogato di **INSULINO-RESISTENZA, S. METABOLICA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE**) e del peso può bloccare il circolo vizioso iperandrogenismo ↔ eccesso di tessuto adiposo, migliorando non solo le alterazioni metaboliche ma anche l'eccesso di androgeni e le alterazioni riproduttive. (ruolo dell'I.R. nella soppressione dell'asse IPOT-IPOF-OVAIO)

Modificazioni dello stile di vita

La dieta ha l'impatto maggiore, soprattutto in pazienti obese. In alcuni casi la perdita di peso può anche far regredire completamente sintomi e segni della PCOS.

Una riduzione del 5% del peso iniziale può restaurare la regolarità mestruale e migliorare la risposta ai farmaci inducenti la crescita follicolare multipla

**Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome:
a position statement of the Androgen Excess and
Polycystic Ovary Syndrome Society**

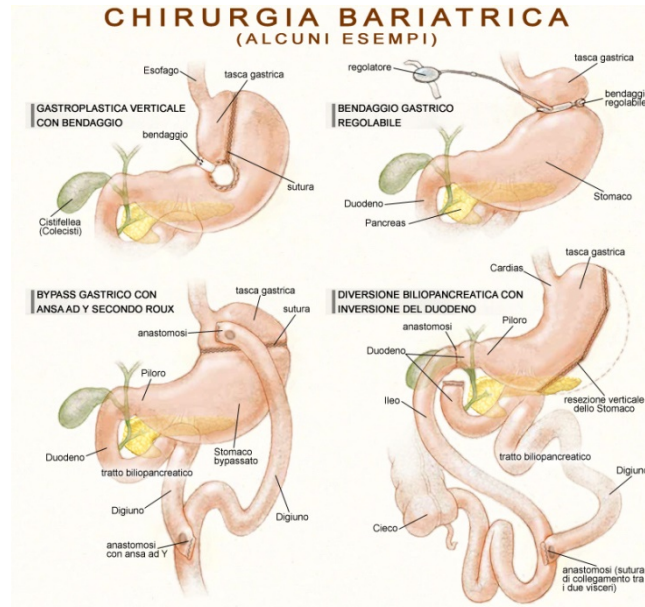
Fertility and Sterility® Vol. 92, No. 6, December 2009

Terapia sovrappeso/iperinsulinemia

Farmaci insulino-sensibilizzanti



Chirurgia bariatrica



Terapia sovrappeso/iperinsulinemia

Farmaci insulino-sensibilizzanti



The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology

Gerard Conway, Didier Dewailly¹, Evanthia Diamanti-Kandarakis², Héctor F Escobar-Morreale³, Stephen Franks⁴, Alessandra Gambineri⁵, Fahrettin Kelestimur⁶, Djuro Macut⁷, Dragan Micic⁷, Renato Pasquali⁵, Marija Pfeifer⁸, Duarte Pignatelli⁹, Michel Pugeat¹⁰, Bulent O Yildiz¹¹
on behalf of the ESE PCOS Special Interest Group

*European Journal of
Endocrinology*
(2014) 171, P1–P29

- L'uso di farmaci insulino-sensibilizzanti, in particolare la **Metformina**, può migliorare le alterazioni metaboliche e gli aspetti riproduttivi
- Circa il 50 % di queste donne riprende infatti ad avere cicli regolari e ovulatori durante una terapia con Metformina.

METFORMINA

Evidenze:

METFORMINA ha dimostrato di diminuire in maniera significativa i livelli di insulina e di androgeni a digiuno, così come il ripristino del ciclo mestruale

Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1998;338:1876–1880.

Indirettamente induce l'ovulazione riducendo le concentrazioni di insulina circolanti e portando alla normalizzazione della pulsatilità del GnRH e delle Gonadotropine

Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulinsensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1:CD003053.

METFORMINA

- **Raccomandazioni: donne con PCOS + DMT2 o IGT non responders allo stile di vita**
- **Terapia di seconda linea in donne con PCOS che non possono assumere o non tollerano i contraccettivi ormonali**
- **Non è un'opzione di prima scelta quando l'obiettivo immediato della terapia è la gravidanza**
- **Solo modestamente efficace sul controllo dell'iperandrogenismo**

OFF-LABEL IN ASSENZA DI DMT2 !!!

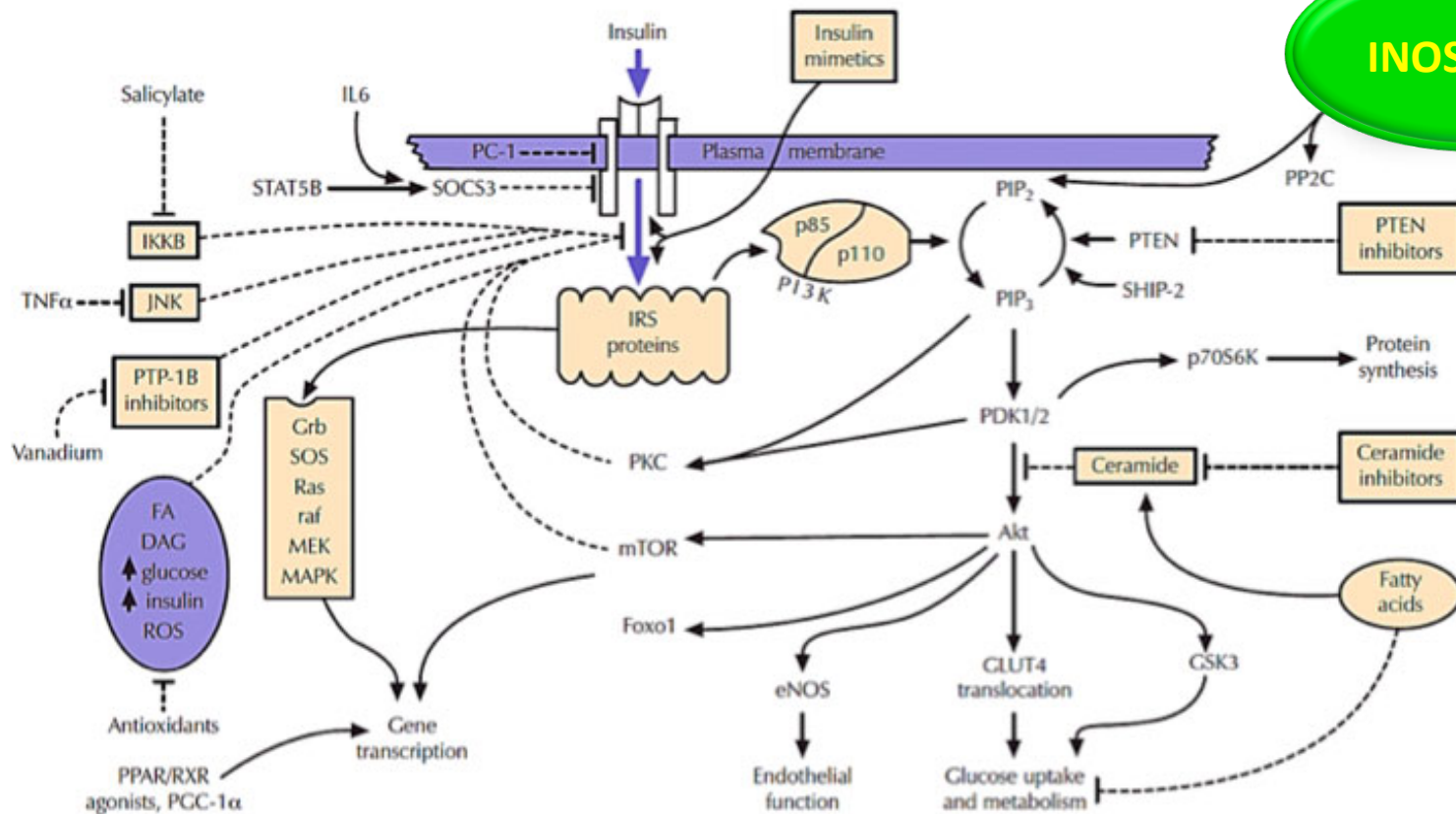
INOSITOLO

9 STEREOISOMERI, due dei quali, il **myo-inositolo** e il **D-chiro-inositolo**, svolgono la funzione di secondi messaggeri dell'insulina, regolando però processi insulino-dipendenti diversi.

MYO-INOSITOLO (MI) è responsabile dell'uptake del glucosio

D-CHIRO-INOSITOLO (DCI) è responsabile della sintesi del glicogeno e, a livello ovarico, della sintesi degli androgeni.

Vie intracellulari di segnalazione dell'insulina, che mostrano alcuni siti potenziali di intervento terapeutico



Key: Akt = protein kinase B (PKB); AMPK = adenosine monophosphate-activated protein kinase; DAG = diacylglycerol; eNOS = endothelial nitric oxide synthase; FAs = fatty acids; FOXO1 = forkhead box protein O1A; GLUT = glucose transporter isoform; Grb = growth factor receptor binding protein; GSK3 = glycogen synthase kinase 3; IKKB = inhibitor kappa-B kinase-beta; IL6 = interleukin 6; IRS = insulin receptor substrate; JNK = c-Jun N-terminal kinase; MAPK = mitogen-activated protein kinase; MEK = mitogen-activated protein kinase kinase; mTOR = mammalian target of rapamycin; PC-1/NNP1 = glycoprotein-1; PDK = phosphoinositide-dependent protein kinase; PGC-1α = PPAR coactivator 1α; PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase; PIP₂ = phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate; PIP₃ = phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate; PKC = protein kinase C; PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor; PP2C = pyruvate dehydrogenase phosphatase (protein phosphatase 2C); PTEN = protein phosphatase PTEN; PTP-1B = protein tyrosine phosphatase-1B; Raf = a serine-threonine protein kinase; Ras = a guanosine triphosphatase; ROS = reactive oxygen species; RXR = retinoid X receptor; SHIP-2 = src homology-2-inositol phosphatase; SOCS-3 = suppressor of cytokine signalling-3; SOS = sons of sevenless; STAT = signal transducer and activator of transcription; TNF-α = tumour necrosis factor alpha; ↑ = increase; — = inhibition

D – CHIRO - INOSITOLE

D-chiro-Inositol and its significance in polycystic ovary syndrome: a systematic review

Gynaecol Endocrinol 2011;27 : 256-62

Conclusions. Heterogeneity observed in the methodologies of each study, the scarcity of relevant studies and the small sample sizes used prohibit reliable conclusions to be drawn.

Therefore, more studies must be conducted in the future to evaluate accurately the effects of DCI in PCOS

Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview

Samer El Hayek^{1†}, Lynn Bitar^{1†}, Layal H. Hamdar^{1†}, Fadi G. Mirza^{2,3} and Georges Daoud^{1*}*

April 2016 | Volume 7 | Article 124

Inositol

More recent studies assessed the effect of MYO in combination with other new drugs. For instance, when combined with monacolin K (natural statin) and lipoic acid, inositol showed a dose-dependent improvement in dyslipidemia and hyperandrogenism-associated symptoms (Morgante et al., 2015). When combined with folic acid, MYO decreased hyperstimulation syndrome to a higher extent than folic acid alone in PCOS females undergoing oocyte retrieval (Papaleo et al., 2009). MYO also improve the productive outcomes in those undergoing IVF when it was combined with a-lipoic acid (Rago et al., 2015).

More importantly, the combination of MYO with DCI in a physiological plasma ratio of 40–1 led to a decrease in the risk of developing metabolic syndrome in obese women with PCOS (Nordio and Proietti, 2012).

This has been further reinforced by another study that showed significant improvement in PCOS symptoms, in terms of more menstrual cycle regularity, decreased insulin resistance, better lipid profile, and less acne, upon the use of a MYO-DCI combination in 137 patients (Formuso et al., 2015).

Therefore, a **combination of MYO and DCI** can be a prospective therapeutic approach for the treatment of women with PCOS. **New large trials are needed to assess and compare the effect of MYO and its various combinations to the classic PCOS medications and to check for any undetected long-term side effects.**

Results from the **International Consensus Conference on Myo-inositol and D-chiro-inositol** in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.](#) 2015 Dec;195:72-6.

L'esperienza clinica con MI è superiore a quella con D-CI. Tuttavia l'esistenza di un rapporto tessuto-specifico stimola i ricercatori a sviluppare un composto con entrambe le molecole in una proporzione di 40 (MI) a 1 (DCI).

ALTRI FARMACI

GLITAZONI

- Attualmente non evidenze circa la superiorità vs. Metformina per gli aspetti metabolici e riproduttivi delle PCOS
- Uso riservato solo alle pazienti che non tollerano o che sono refrattarie alla Metformina
- Aumento di peso per ritenzione idrica
- Effetto teratogeno

ANALOGHI GLP-1

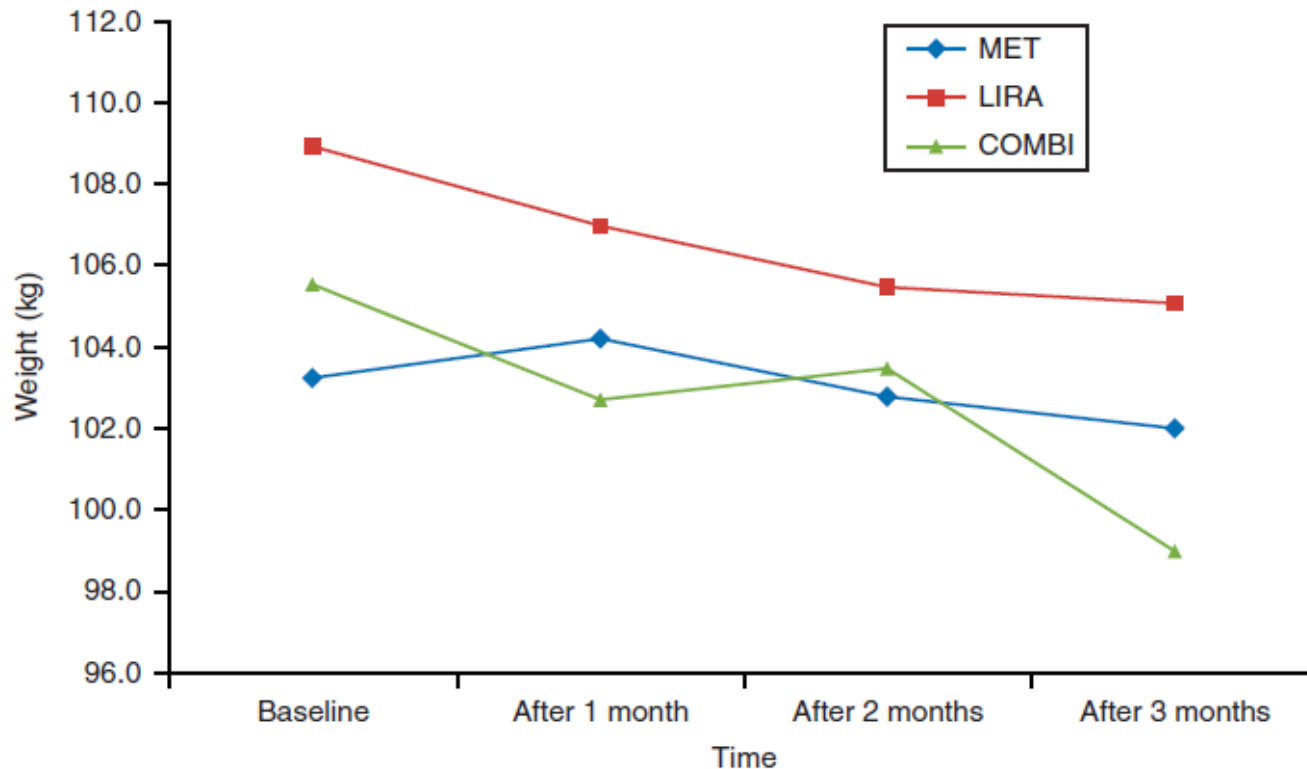
- L'effetto terapeutico degli analoghi del GLP-1 nelle PCOS obese deve essere ulteriormente indagato
- Ruolo fondamentale sulla perdita di peso

In uno studio pilota su 60 pazienti obese l'utilizzo dell'exenatide ha migliorato la ciclicità mestruale, la frequenza ovulatoria, i valori ormonali e i parametri metabolici, soprattutto quando associata a metformina

Elkind-Hirsch et al. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93: 2670-8.

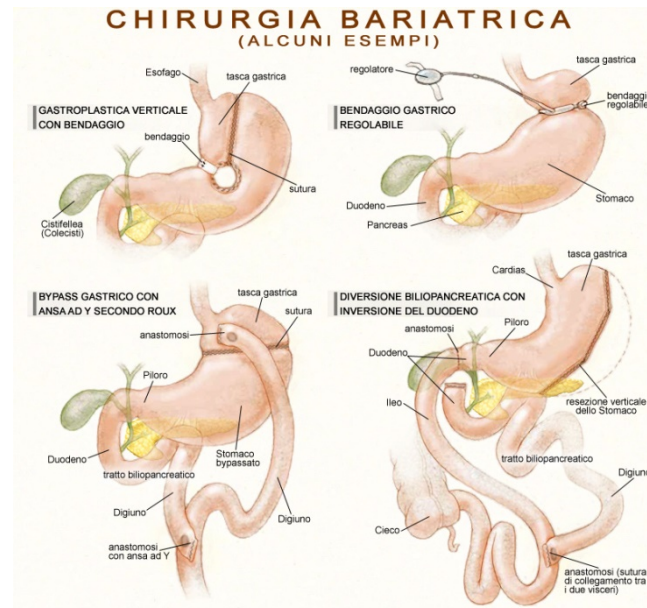
Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin

European Journal of Endocrinology
(2014) 170, 451–459



Terapia sovrappeso/iperinsulinemia

Chirurgia bariatrica



Chirurgia bariatrica

PCOS con BMI > 35 kg/m² mezzo efficace per la perdita di peso.

Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. Med J Aust 2011, 195: S65-112.

Inoltre nella PCOS può:

- ▶ Prevenire o invertire la Sindrome Metabolica
- ▶ Avere effetti benefici riproduttivi
- ▶ Ripristinare l'asse ipotalamo-ipofisario
- ▶ Ridurre i fattori di rischio CV
- ▶ Migliorare gli outcomes gestazionali

Terapia irregolarità mestruali

Contraccettivi ormonali

L'uso dei contraccettivi ormonali è raccomandato come terapia di prima scelta per le irregolarità mestruali nelle donne con PCOS, a meno che non vi sia l'obiettivo immediato di una gravidanza o la presenza di controindicazioni a tale tipologia di farmaci.

Formulazioni disponibili:

- **ESTRO-PROGESTINICI** (orali, cerotto transdermico, anello vaginale)
- **PROGESTINICI** (orali, IUD, intramuscolare, intradermico)

QUALI ?

Nessuna formulazione di contraccettivo ormonale viene suggerita rispetto ad un'altra

Evitare composti ad alte dosi di Estrogeni

Data la frequente presenza di iperandrogenismo e alterazioni metaboliche, appare comunque in genere opportuno scegliere preparati con progestinici neutri o ad azione anti-androgena, come:

- Ciproterone acetato (Diane, Visofid)
- Clormadinone acetato (Belara, Lybella)
- Drospirenone (Yasmin, Yasminelle, Aliane, Eloine)

Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

J Clin Endocrinol Metab, December 2013, 98(12):4565–4592

Richard S. Legro, Silva A. Arslanian, David A. Ehrmann, Kathleen M. Hoeger, M. Hassan Murad, Renato Pasquali, and Corrine K. Welt

Table 6. Considerations for Use of Combined HCs, Including Pill, Patch, and Vaginal Ring, in Women with PCOS Based on Relevant Conditions

Criteria	Further Classification	Conditions			
		1	2	3	4
		A condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method	A condition for which the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks	A condition for which the theoretical or proven risks usually outweigh the advantages of using the method	A condition that represents an unacceptable health risk if the contraceptive method is used
Age	Menarche to <40 y	X			
	>40 y		X		
Smoking	Age ≥35 y		X		
	Age ≥35 y and smokes <15 cigarettes/d			X	
	Age ≥35 y and smokes ≥15 cigarettes/d				X
Obesity	BMI <30 kg/m ²		X		
	BMI ≥30 kg/m ²		X		
Hypertension	History of gestational hypertension	X			
	Adequately controlled hypertension			X	
	Elevated blood pressure levels (properly taken measurements): systolic, 140–159 mm Hg; or diastolic, 90–99 mm Hg			X	
	Elevated blood pressure levels (properly taken measurements): systolic, ≥160 mm Hg; or diastolic, ≥100 mm Hg				X
Dyslipidemia	Known hyperlipidemias		X	X	
Depression	Depressive disorders	X			
Unexplained vaginal bleeding (suspicious for serious condition)	Before evaluation ^a		X		
Diabetes	History of gestational diabetes		X		
	Nonvascular diabetes, insulin or non-insulin dependent		X		
	Vascular disease including neuropathy, retinopathy, nephropathy ^b			X	X
	Diabetes duration >20 y ^b			X	X

Considerazioni per l'uso degli estroprogestinici (orali, transdermici o vaginali) nelle donne con PCOS

CRITERI

RISCHIO

ETA'	Dal menarca ai 40 anni	1
	≥ 40 anni	2
Fumo	Età < 35 anni	2
	Età ≥ 35 anni e < 15 sigarette / die	3
	Età > 35 anni e > 15 sigarette / die	4
Obesità	BMI ≥ 30 kg/m ²	2
Ipertensione	Anamnesi di ipertensione gestazionale	2
	Ipertensione adeguatamente controllata	3
	Ipertensione sistolica 140-159 o diastolica 90-99 mmHg	3
	Ipertensione sistolica > 160 o diastolica > 100 mmHg	4
Dislipidemia		2 - 3
Depressione		1
Sanguinamenti vaginali anomali sospetti prima della diagnosi		2
Diabete	Anamnesi di diabete gestazionale	1
	Tipo 1 o Tipo 2, senza vasculopatia	2
	Con vasculopatia, neuropatia, nefropatia, retinopatia	3 - 4
	Durata > 20 anni	3 - 4

Rischio 1: nessuna restrizione all'uso del contraccettivo

Rischio 2: i vantaggi del contraccettivo sono generalmente superiori al rischio

Rischio 3: i rischi teorici o dimostrati del contraccettivo sono solitamente maggiori dei vantaggi

Rischio 4: l'uso del contraccettivo comporterebbe un rischio inaccettabile per la salute.

Quando gli E-P sono controindicati

... PROGESTINICI !

DESOGESTREL (" minipillola ") es. cerazette 75 µg
Anticoncezionale , 1 cpr. / die

DIDROGESTERONE (dufaston 10 mg)
NOMEGESTROLO ACETATO (lutenyl 5 mg)
PROGESTERONE MICRONIZZATO (progeffik 100-200 mg)



Irregolarità mestruali



10-14 giorni nella seconda metà del ciclo

E IL RISCHIO TROMBOEMBOLICO ???

The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study

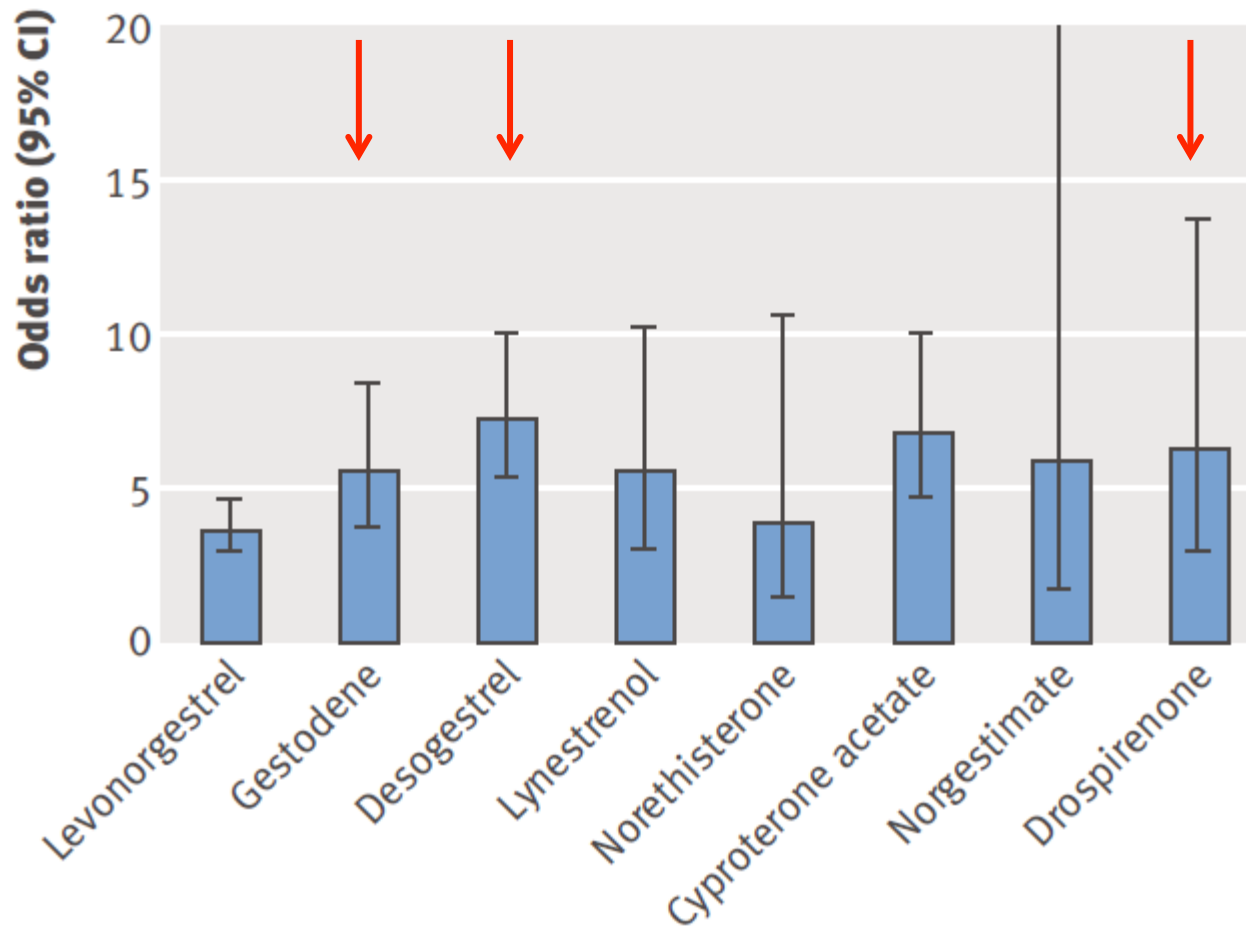
BMJ 2009;339:b2921

Table 3 | Risk of venous thrombosis associated with different types of progestogens in combined oral preparations. Data are numbers (percentages) unless stated otherwise

Type of progestogen	Thrombosis patients (n=1524)	Controls (n=1760)	Odds ratio (95% CI)*
Levonorgestrel†	485 (31.9)	373 (21.2)	3.6 (2.9 to 4.6)
Gestodene†	119 (7.8)	67 (3.8)	5.6 (3.7 to 8.4)
Desogestrel†	289 (19.0)	108 (6.2)	7.3 (5.3 to 10.0)
Lynestrenol†	44 (2.9)	19 (1.1)	5.6 (3.0 to 10.2)
Norethisterone	11 (0.7)	7 (0.4)	3.9 (1.4 to 10.6)
Cyproterone acetate	125 (8.2)	62 (3.5)	6.8 (4.7 to 10.0)
Norgestimate	9 (0.6)	4 (0.2)	5.9 (1.7 to 21.0)
Drospirenone	19 (1.2)	14 (0.8)	6.3 (2.9 to 13.7)
No oral contraceptive (reference)	421 (27.7)	1102 (62.8)	1

*Odds ratio adjusted for age and period of inclusion (categorical; divided per 6 calendar months).

†Analysis restricted to preparation with most commonly used dose of oestrogen: for levonorgestrel, gestodene, and desogestrel, 30 µg (645 patients and 385 controls); for lynestrenol 37.5 µg (42 patients and 19 controls).



Risk of venous thrombosis associated with different types of progestogens in combined oral preparations

Farmaco	Etinilestradiolo (mcg)	Gestodene (mg)	Note
GINODEN	30	0,075	MONOFASICO Basso dosaggio 21 compresse
MINULET	30	0,075	MONOFASICO Basso dosaggio 21 compresse
MILVANE	30	0,05	TRIFASICO 21 compresse
	40	0,07	
	30	0,1	
TRIMINULET	30	0,05	TRIFASICO 21 compresse
	40	0,07	
	30	0,1	

Table 6 | Risk of venous thrombosis associated with duration of use of oral contraceptive. Data are number

Duration of use (months)*	No of thrombosis patients				No of controls	Odds ratio (95% CI)†
	Total	Using levonorgestrel	Using gestodene	Using desogestrel		
≤3	66	32	8	10	15	12.6 (7.1 to 22.4)
>3 and ≤6	49	19	7	9	17	8.3 (4.7 to 14.5)
>6 and ≤12	63	31	4	9	26	7.5 (4.7 to 12.2)
>12 and ≤24	75	35	5	17	46	5.0 (3.4 to 7.4)
>24 and ≤60	141	77	15	31	87	5.0 (3.7 to 6.8)
>60	611	251	68	179	342	5.2 (4.3 to 6.2)
No oral contraceptive (reference)	421	—	—	—	1102	1

*Duration of oral contraceptive use defined as time since start date of last oral contraceptive used before index date for women who used oral contraceptives at the time of the index date. For 221 users (98 patients and 125 controls) duration of use was unknown.

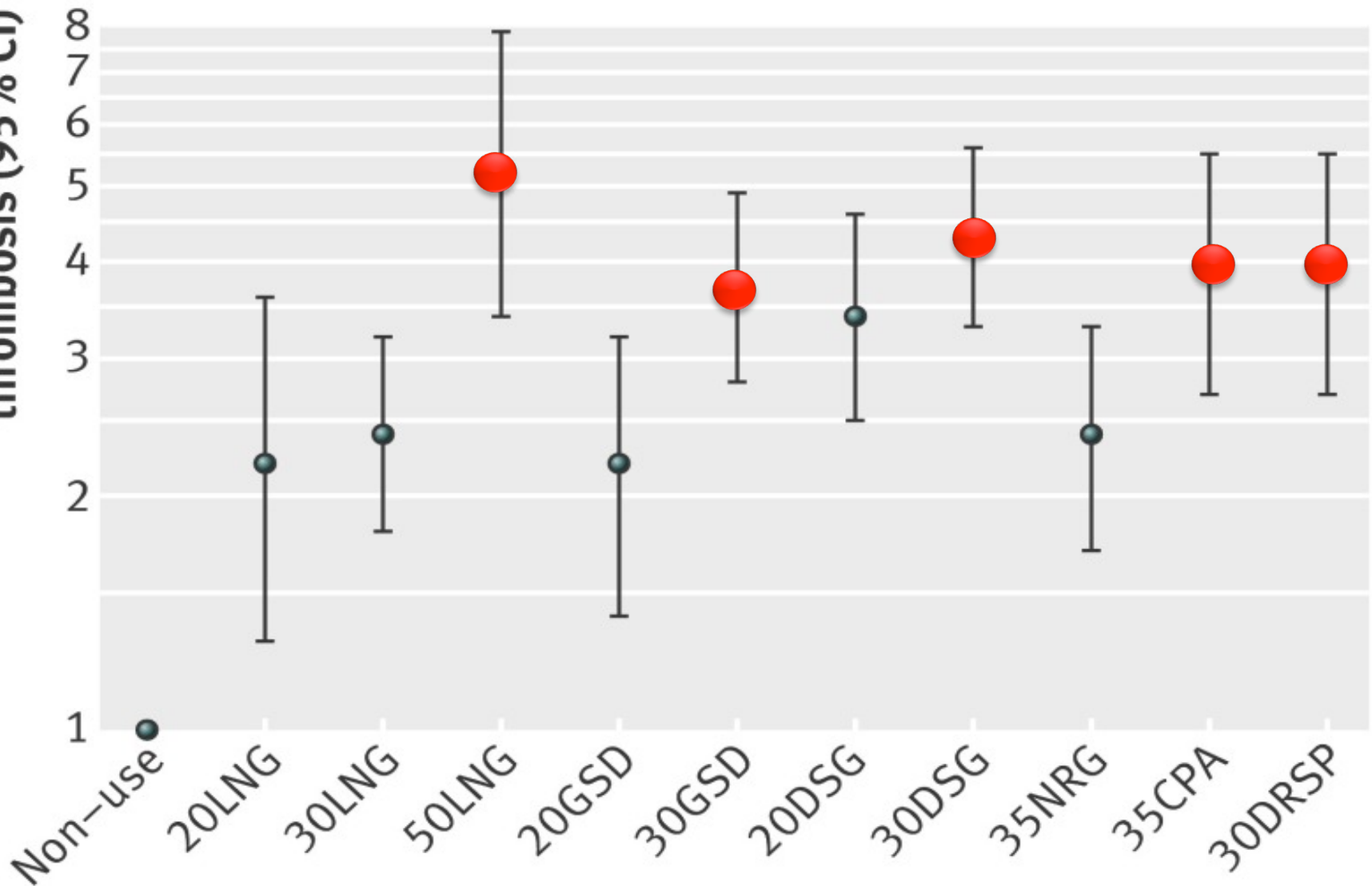
†Odds ratio adjusted for age.

BMJ 2013;347:f5298 doi: 10.1136/bmj.f5298 (Published 12 September 2013)

RESEARCH

Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis

Relative risk of venous thrombosis (95% CI)



Combined oral contraceptive

Farmaco	Etinilestradiolo (mcg)	Levonorgestrel (mg)	Note
EVANOR D	50	0,250	MONOFASICO Utilizzato raramente e solo in casi particolari. Utilizzato anche come "pillola del giorno dopo" a dosaggi adeguati. 21 compresse
NOVOGYN 21	50	0,250	MONOFASICO Utilizzato raramente e solo in casi particolari. Utilizzato anche come "pillola del giorno dopo" a dosaggi adeguati. 21 compresse
MICROGYNON	50	0,125	MONOFASICO Utilizzato raramente e solo in casi particolari. 21 compresse

Farmaco	Etinilestradiolo (mcg)	Desogestrel (mg)	Note
PLANUM	30	0,15	MONOFASICO Basso dosaggio 21 compresse
PRACTIL 21	30	0,15	MONOFASICO Basso dosaggio 21 compresse
DUEVA	40 30	0,025 0,125	BIFASICO 22 compresse
GRACIAL	40 30	0,025 0,125	BIFASICO 22 compresse
LUCILLE	35 30 30	0,05 0,10 0,15	TRIFASICO 21 compresse

Farmaco	Etinilestradiolo (mcg)	Ciproterone acetato (mg)	Note
DIANE	35	2	MONOFASICO 21 compresse

Farmaco	Etinilestradiolo (mcg)	Drospirenone (mg)	Note
YASMIN	30	3	MONOFASICO Basso dosaggio 21 compresse

**E IL RISCHIO TROMBOEMBOLICO
NELLE DONNE CON PCOS ???**

Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis

CMAJ, February 5, 2013, 185(2)

Table 3: Risk of venous thromboembolism associated with PCOS in women taking the combined oral contraceptive pill

Variable	Cox proportional hazards models	Relative risk regression
PCOS claim	2.14 (1.41–3.24)	2.12 (1.40–3.21)
Composite PCOS definition*	2.24 (1.62–3.10)	2.23 (1.61–3.08)
PCOS symptoms and treatment		
Anovulation	1.72 (0.75–3.98)	1.70 (0.75–3.89)
Hirsutism	2.49 (1.35–4.59)	2.43 (1.30–4.56)
Spironolactone	1.89 (1.15–3.10)	1.86 (1.14–3.03)

Note: PCOS = polycystic ovary syndrome.

*Claims for PCOS, anovulation, hirsutism, spironolactone treatment, or PCOS-related procedures.

Interpretation: We found a 2-fold increase risk of venous thromboembolism among women with PCOS who were taking combined oral contraceptives and a 1.5-fold increased risk among women with PCOS not taking oral contraceptives. Physicians should consider the increased risk of venous thromboembolism when prescribing contraceptive therapy to women with PCOS.

Ministero del
Lavoro, della Salute
e delle Politiche
Sociali

Cc
CONSENSUS CONFERENCE
2008

Sistema nazionale
per le linee guida



Prevenzione delle complicanze
trombotiche associate
all'uso di estroprogestinici
in età riproduttiva

3.1 Prima di iniziare una contraccezione con EP si raccomanda:

- la raccolta di un'anamnesi personale e familiare con particolare attenzione agli eventi trombotici;
- l'offerta attiva di informazione e la discussione con la donna sul rischio individuale di trombosi e sulla possibilità di ridurlo.

3.2 Non si raccomanda, né prima di prescrivere un contraccettivo EP né durante l'uso, l'esecuzione routinaria di:

- esami ematochimici generici;
- test generici di coagulazione;
- test specifici per trombofilia (compresi i test genetici).

3.3 Anche in presenza di anamnesi familiare positiva per eventi trombotici, al fine di prescrivere una contraccezione EP, non si raccomanda l'esecuzione dei test specifici per trombofilia.

3.4 Al momento della prescrizione, si raccomanda un contraccettivo a minor rischio trombotico (progestinico di seconda generazione con 20-30 microgrammi di estrogeno).

TRATTAMENTO DELLE ADOLESCENTI

Lo stato fisiologico delle adolescenti può mimare la sintomatologia della PCOS (amenorrea, cicli anovulatori + aumento LH, acne, irsutismo, ovaia multifollicolari normali in pubertà, criteri ecografici di Rotterdam non applicabili alle adolescenti)

1. C.O. come trattamento di prima linea se l'obiettivo è l'acne, irsutismo, sintomi anovulatori o per contraccezione)
2. Dieta + esercizio fisico in presenza di Sovrappeso/Obesità
3. METFORMINA in presenza di IGT o DMT2 o S. Metabolica
4. Per le femmine in premenarca con evidenza clinica e biochimica di iperandrogenismo in presenza di sviluppo pubertale (es. Stadio IV di Tanner, sviluppo mammario), si suggerisce iniziare una terapia E- P.

TERAPIA DELL'IPERANDROGENISMO

I farmaci con proprietà anti-androgenetiche andrebbero utilizzati solo in presenza di una concomitante contraccezione; essi vanno assunti per almeno 9-12 mesi prima di poterne valutare l'efficacia nel miglioramento dell'irsutismo (*Fert. Ster. 2012; 98: 1053-59*).

Nello scegliere il tipo di anti-androgeno bisognerebbe considerare la gravità dell'irsutismo, il costo, l'efficacia e gli effetti collaterali del farmaco, e tutte le altre manifestazioni cliniche della paziente.

TERAPIA DELL'IPERANDROGENISMO

PRINCIPALI FARMACI

- ◆ SPIRONOLATTONE
- ◆ CIPROTERONE ACETATO
- ◆ FLUTAMIDE
- ◆ FINASTERIDE
- ◆ DROSPIRENONE

SPIRONOLATTONE

- Antagonista del recettore degli androgeni.
- Dosaggio compreso fra 50 e 200 mg/die (la dose più comunemente utilizzata è 100 mg/die).
- Anti-androgeno sicuro, può avere molti effetti collaterali, soprattutto ad alte dosi, come tensione mammaria, alterazioni del ciclo mestruale, cefalea e poliuria.

CIPROTERONE ACETATO

- Anti-androgeno steroideo. basse e alte dosi hanno effetti simili nel ridurre l'irsutismo,
- Dosaggio comune è 2 mg combinato con 35 µg di EE (Diane).
- Effetti collaterali: tossicità epatica, cefalea, aumento di peso, tensione mammaria, riduzione della *libido*, edema e cambiamenti dell'umore.

FLUTAMIDE

- Anti-androgeno non steroideo. Le basse dosi (≤ 250 mg/die) sono Efficaci come le alte (> 500 mg/die) nel trattamento dell'irsutismo.
- Effetti collaterali: epatotossicità severa ad alte dosi (750-1500 mg/die)
- Non evidenza di epato-tossicità in donne iperandrogeniche che ricevono dosaggi minori (62.5-250 mg/die).
- Monitoraggio test di funzionalità epatica.

FINASTERIDE

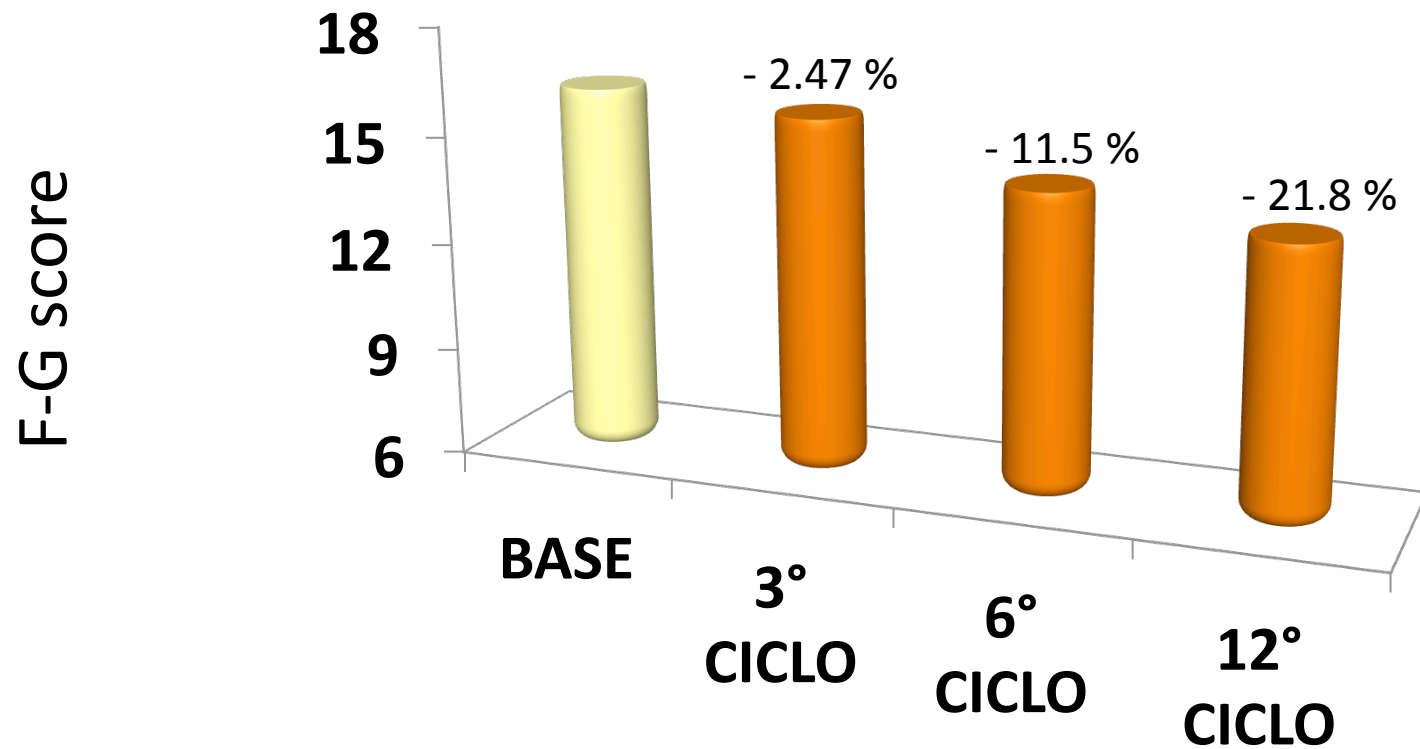
- Non è propriamente un anti-androgeno, ma un inibitore della 5-alfa-reduttasi tipo II, che blocca la conversione locale del testosterone in DHT, prima che questo si leghi al recettore nucleare per gli androgeni.
- Dosaggio: 2,5 - 5mg/die sono una dose sicura ed efficace nel trattamento dell'irsutismo.

DROSPIRENONE

- Progestinico di nuova generazione, ha effetti anti-androgeni e anti-mineralcorticoidi.
- Più debole rispetto agli altri anti-androgeni nel trattamento dell'irsutismo, è molto utilizzato in combinazione con l'EE.
- Sembra inoltre avere anche effetti positivi sul peso corporeo.

Drospirenone for the Treatment of Hirsute Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Clinical, Endocrinological, Metabolic Pilot Study

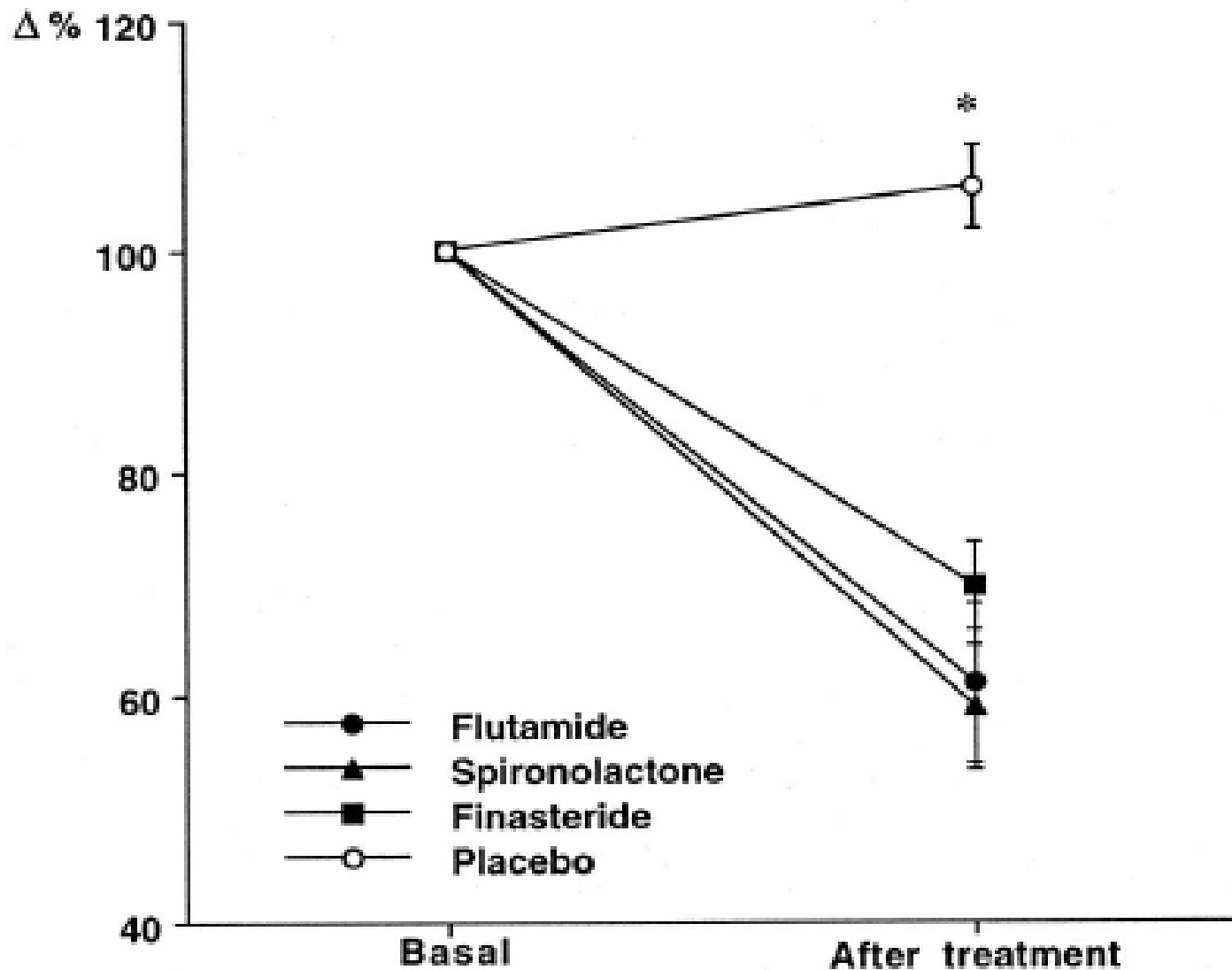
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89(6):2817–2823



Ciproterone acetato, flutamide, finasteride
o spironolattone possono essere aggiunti a
qualsiasi CO per amplificarne l'azione anti-
androgenica

QUAL È IL PIÙ EFFICACE ?

Ferriman-Gallwey score



A
1*

z M • 2000
1 85 • No 1

IN ITALIA...

... gli Anti-Androgeni sono OFF-LABEL per la PCOS !!!

Farmaci approvati per la terapia dell'irsutismo:

E-P

E-P contenenti ciproterone acetato

CONSENSO INFORMATO !!!

Terapia dell'acne

I CO sono importanti anche nel trattamento di irsutismo, acne e alopecia androgenetica

MECCANISMO DI AZIONE : soppressione della produzione ovarica di androgeni LH-mediata e all'aumento marcato delle concentrazioni di SHBG con sequestro del testosterone e riduzione dei valori di testosterone libero.

Nei casi più severi : **ciproterone acetato**.

possiede anche un'attività progestinica e può quindi essere combinato con EE per avere anche un controllo del ciclo mestruale. Il ciproterone acetato è efficace pure nel trattamento dell'acne

Terapia dell'acne

Preparati topici comedolitici

PEROSSIDO DI BENZOILE

BENZOILPEROSSIDO / ADAPALENE

Terapia antibiotica

TOPICA : forme infiammatorie lievi ([eritromicina e clindamicina](#))

SISTEMICA: forme di gravità moderata-severa ([tetracicline o macrolidi](#))

Terapia retinoide

TOPICA : acne comedonica e infiammatoria (acido azelaico, tazarotene, adapalene, benzoilperossido/adapalene, tretinoina)

ORALE: forme gravi nodulo-cistiche o conglobate o rischio di cicatrici permanenti ([isotretinoina orale](#))

TERAPIA DELL'INFERTILITA'

- Sterilità da fattore ovulatorio
- Anovulazione cronica
- Risposta anomala all'induzione dell'ovulazione
- Iperplasia endometriale per iperestrogenismo non bilanciato
- Poliabortività

COSA FARE ?

- Modifiche dello stile di vita
- Monitoraggio ovulazione
- Induzione della crescita follicolare multipla (ICFM)
- Procreazione medicalmente assistita I livello (ICFM + IUI)
- PMA II livello (FIVET / ICSI)
- Ripristino della ciclicità ovarica

TENENDO SEMPRE PRESENTE:

- **Età**
- **Anni di ricerca della prole**
- **Sterilità primaria o secondaria**
- **Cause di sterilità**

L'induzione dell'ovulazione può essere ottenuta aumentando i livelli endogeni di FSH, utilizzando gli anti-estrogeni o gli inibitori dell'aromatasi, oppure somministrando FSH esogeno con iniezioni giornaliere.

CLOMIFENE CITRATO

- Trattamento di prima linea nell'induzione dell'ovulazione
Efficacia nel 75-80%
- Dose iniziale di 50-100 mg/die (la dose maggiore nelle donne obese) per 5 giorni durante la fase follicolare precoce del ciclo mestruale.
- Va eseguito un monitoraggio ecografico, sia per valutare l'avvenuta ovulazione sia per eventuali effetti collaterali. Se è indotta l'ovulazione, è convenzione continuare il trattamento fino a 6-12 mesi.

METFORMINA

Può migliorare l'ovulazione, sia assunta in monoterapia che insieme al clomifene; essa è stata frequentemente utilizzata in donne con oligo-anovulazione. I primi studi suggerivano che l'aggiunta di metformina migliorava l'efficacia del clomifene, ma tutti i risultati successivi derivati da RCT, più grandi, prospettici, in doppio cieco, hanno dimostrato che non vi è alcun beneficio della metformina da sola o in combinazione rispetto al solo clomifene in termini di aumento delle nascite.

RISCHI ICFM

- Non risposta
- Risposta eccessiva
 - S. da iperstimolazione ovariva
 - Gravidanze multiple

SEMPRE CONTROLLO ECO/ENDOCRINO DELLA CRESCITA FOLLICOLARE INDOTTA FARMACOLOGICAMENTE !

QUALE PMA IN PCOS ?

DIPENDE DA :

- Caratteristiche cliniche della paziente
- Diagnosi di sterilità
- Risposta alla ICFM
 - Inseminazione
 - Fecondazione in vitro

TAKE HOME MESSAGES

- **La terapia va tagliata su misura e in accordo con il fenotipo di maggior rilievo**
- **Se presente sovrappeso o obesità il cambiamento dello stile di vita per la riduzione del peso è il primo obiettivo della terapia**
- **Gli EP vanno scelti selezionando quelli a basso contenuto estrogenico e con il progestinico non precursore degli androgeni**
- **Gli anti-androgeni sono tutti prescrivibili off-label**
- **La Metformina migliora il quadro metabolico e favorisce l'ovulazione**

TAKE HOME MESSAGES

Se la paziente cerca una gravidanza:

- Può non avere difficoltà nel concepimento
- Se necessita di aiuto al concepimento dev'essere presa in carico da un centro di PMA per le difficoltà di gestione

ICFM

Indipendentemente dalla storia riproduttiva non dimenticare i rischi endometriali a lungo termine dell'iperestrogenismo relativo



S. Caterina – Nardò (LE)

grazie per l' attenzione ...