

## GLI EFFETTI AVVERSI DEI TRATTAMENTI DELLA PCOS

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

All'inizio di ottobre è stata pubblicata una metanalisi sugli effetti collaterali dei principali farmaci utilizzati nella PCOS (1). I dati sono stati raccolti da *Medline*, *Embase* e *Cochrane Library*.

Sono stati analizzati gli studi osservazionali, della durata di almeno 6 mesi, riguardanti **metformina**, **estro-progestinici** e **anti-androgeni** (in particolare flutamide).

Nessuno dei singoli studi considerati era stato disegnato per valutare gli effetti collaterali di tali farmaci. La maggior parte dei lavori aveva come obiettivo la rielaborazione di criteri diagnostici, la definizione della corretta titolazione dei farmaci o della gravità della malattia.

**Solamente alcuni lavori avevano come target pazienti con PCOS**, mentre la maggior parte dei dati è stata raccolta da studi con popolazione mista (ad esempio diabetici, pazienti con iperandrogenismo o soggetti con carcinoma della prostata) accomunati dall'impiego dei medesimi farmaci.

Gli *outcome* considerati nella metanalisi sono stati:

1. l'acidosi lattica per la **metformina**,
2. gli eventi tromboembolici e cardiovascolari, l'incidenza di cancro, di diabete e le variazioni di BMI/peso per gli **estro-progestinici**,
3. l'epatotossicità per gli **anti-androgeni**.

Ventidue studi (20 dei quali randomizzati) sono stati considerati valutabili, per un totale di 1335 donne con età media di 28 anni (*range* da 12 a 46 anni).

### Risultati della metanalisi

Nelle pazienti (con PCOS e non) trattate con i tre farmaci considerati **non è stato dimostrato un aumento di mortalità per cause cardiovascolari, né di cancro rispetto alla popolazione generale**.

**Il rischio assoluto di sviluppare effetti avversi severi** (come tromboembolismo, epatotossicità e acidosi lattica, aborti) **è risultato veramente basso**.

Negli studi condotti solamente su **donne con PCOS**:

- la **metformina** non ha **mai dato acidosi lattica**, è stata segnalata una riduzione della percentuale di concepimento;
- gli **anti-androgeni** e gli **estro-progestinici** non hanno dato effetti collaterali severi, né hanno avuto un significativo impatto su peso, BMI o glicemia a digiuno;
- **non sono stati segnalati casi di epatotossicità** nelle pazienti trattate con dosi diverse di **flutamide** (dosaggi da 62.5 a 250 mg/die).

Negli studi condotti su **popolazione mista**:

- la **metformina** non ha dato casi di acidosi lattica;
- due studi hanno segnalato casi di grave epatotossicità da **flutamide**, dimostrando, tra l'altro, una relazione tra la durata del trattamento e l'entità del danno; non è emersa alcuna relazione tra danno epatico e dosi di farmaco impiegate;
- gli **estro-progestinici** non risultano aumentare il rischio di cancro né danno significativo aumento di peso. È stato dimostrato un **maggiore rischio di eventi tromboembolici** (in relazione con la quota di estrogeni impiegata), ma con rischio assoluto molto basso, se vengono osservate le note raccomandazioni nella prescrizione. Infine, viene segnalata una **minor mortalità** (anche per cause cardiovascolari) rispetto a donne che non assumono estro-progestinici. L'associazione tra estro-progestinici e *ictus*, infine, risulta dipendere dal tipo di studio considerato (è segnalata negli studi caso-controllo, ma non in quelli di coorte).

### Conclusioni

Un limite di questa metanalisi è il fatto di basarsi su studi che non sono stati disegnati per la valutazione degli effetti collaterali dei farmaci in questione. Ciò comporta, come ammettono gli stessi autori, che in alcuni casi dati di rilievo possano essere stati persi od omessi.

**La terapia della PCOS oggi è comunque più sicura, soprattutto dopo l'introduzione di nuovi estrogeni a minor dosaggio di estrogeni. È fondamentale valutare sempre con accuratezza il profilo di rischio per eventi tromboembolici delle singole pazienti.**

Questo studio dimostra che non vi è pericolo di provocare effetti collaterali severi, se il rapporto rischio/beneficio è ben ponderato.

I casi di acidosi lattica severa in corso di terapia con metformina sono stati segnalati in letteratura in pazienti in genere anziani e con compromissione della funzione renale, situazione poco probabile nelle giovani donne.

**Con particolare cautela va considerata la terapia con flutamide**, il cui principale e più pericoloso effetto collaterale, l'epatotossicità, essendo poco prevedibile, non consente di definire un concreto profilo di rischio né un programma terapeutico che dia una ragionevole tranquillità. Alcuni autori la consigliano in casi molto selezionati e dopo adeguata informazione della paziente, **a dosaggi mai > 250 mg/die. Tale dose non garantisce comunque di evitare il danno epatico.**

Va peraltro ricordato che in Italia i farmaci anti-androgeni sono *off label* per la PCOS, quindi necessitano di consenso informato e non sono rimborsabili.

### Bibliografia

1. Domecq JP, Prutsky G, Mullan R, et al. Adverse effects of common treatments for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab published online ahead of print October 3, 2013, doi: [10.1210/jc.2013-2374](https://doi.org/10.1210/jc.2013-2374).