

JOURNAL CLUB

Journal Club là chuyên mục của Y học sinh sản, nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần đây.

CHẤT ỨC CHẾ MEN THƠM HÓA (LETROZOLE) TRONG KÍCH THÍCH NHẹ BUỒNG TRỨNG Ở NHỮNG PHỤ NỮ VÔ SINH DO HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Sebastian Franik, Quang-Khoi Le, Jan Am Kremer, Ludwig Kiesel, Cindy Farquhar. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2022 Sep 27;9(9):CD010287.

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh – Phòng khám Phương Nghi

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic Ovary Syndrome – PCOS) là nguyên nhân thường gặp nhất gây kinh thưa và vô kinh. Bệnh lý này ảnh hưởng từ 5% đến 20% phụ nữ trên toàn thế giới và thường dẫn đến vô sinh do không phóng noãn. Chất ức chế men thơm hóa (Aromatase Inhibitor – AI) là nhóm thuốc được sử dụng để kích thích buồng trứng từ năm 2001, trong đó letrozole được nghiên cứu và ứng dụng là chủ yếu. Từ đó đến nay, các thử nghiệm lâm sàng đã đạt đến các kết luận khác nhau cho thấy AI ít nhất có hiệu quả tương đương với liệu pháp điều trị đầu tay cổ điển là clomiphene citrate, một chất điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc (Selective Oestrogen Receptor Modulator – SERM).

Các nhà nghiên cứu đã thực hiện một tổng quan y văn, tìm kiếm các nguồn tài liệu công bố trước ngày 04/11/2021, để xác định các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có liên quan. Các cơ sở dữ liệu được tìm kiếm gồm: the Cochrane Gynaecology and Fertility Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase và PsycINFO. Họ cũng kiểm tra danh sách tài liệu tham khảo của các thử nghiệm, kiểm tra số đăng ký thử nghiệm và liên hệ với các chuyên gia trong lĩnh vực này để tìm kiếm thêm các thử nghiệm. Việc tìm kiếm không bị giới hạn bởi

ngôn ngữ hoặc tình trạng công bố của công trình thử nghiệm.

Tiêu chuẩn nhận vào là các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên về AI được sử dụng đơn độc hoặc kết hợp với các liệu pháp khác để kích thích nhẹ buồng trứng ở phụ nữ vô sinh do PCOS kết hợp quan hệ tự nhiên hoặc bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Tiêu chuẩn loại trừ là các nghiên cứu trên phụ nữ bị tăng prolactin máu hoặc hội chứng Cushing, các nghiên cứu bao gồm cả bệnh nhân không phóng noãn do WHO nhóm I và các thử nghiệm điều trị các phương pháp khác như thụ tinh trong ống nghiệm.

Hai tác giả xem xét độc lập các thử nghiệm được lựa chọn, loại trừ các dữ liệu và đánh giá nguy cơ sai lầm của thử nghiệm bằng cách sử dụng RoB 1. Họ tập hợp các thử nghiệm sử dụng phương trình có hệ số cố định để tính toán tỷ số nguy cơ (ORs) và khoảng tin cậy 95% (95% CI) cho hầu hết các kết cục, và sự khác biệt nguy cơ (Risk difference – RD) đối với hội chứng quá kích buồng trứng (Ovarian HyperStimulation Syndrome – OHSS). Kết cục chính là tỷ lệ sinh sống và tỷ lệ OHSS. Các kết cục phụ bao gồm thai lâm sàng, sảy thai và đa thai. Các tác giả đã đánh giá mức độ chắc chắn của bằng chứng khi so sánh các phương pháp điều trị với nhau bằng cách sử dụng phương pháp GRADE.

Phiên bản trước đây của bài tổng quan này (Franik, 2018) bao gồm 42 thử nghiệm. Trong bản cập nhật mới này, các nhà nghiên cứu đã loại trừ 4 bài và chuyển 2 bài sang trạng thái “chờ phân loại” do lo ngại về khả năng xác thực của dữ liệu. Có 5 thử nghiệm mới được nhận vào, do đó, tổng quan này hiện có 41 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên 6.522 phụ nữ. Letrozole là AI được sử dụng trong tất cả các thử nghiệm được nhận vào. Letrozole được so sánh với SERMs kèm hoặc không kèm các liệu pháp bổ sung, kết hợp với quan hệ tự nhiên trong 26 thử nghiệm; so sánh với đốt điểm buồng trứng đa nang qua nội soi (Laparoscopic ovarian drilling – LOD) trong 4 thử nghiệm và so sánh với các phương pháp khác trong các thử nghiệm còn lại.

KẾT QUẢ

Letrozole so sánh với SERMs kèm hoặc không kèm các liệu pháp bổ sung, kết hợp với quan hệ tự nhiên

- Tỷ lệ sinh sống cao hơn với letrozole (kèm hoặc không kèm liệu pháp bổ sung) so với SERMs kết hợp quan hệ tự nhiên (OR 1,72, KTC 95%, 1,40 đến 2,11; $I^2 = 0\%$; số ca cần điều trị để đạt thêm một ca có kết cục có lợi là 10; 11 thử nghiệm trên 2.060 đối tượng; bằng chứng có độ chắc chắn cao). Kết quả này gợi ý rằng ở những phụ nữ có 20% cơ hội sinh sống khi sử dụng SERMs, cơ hội sinh sống ở những phụ nữ sử dụng letrozole sẽ từ 27% đến 35%.
- Có bằng chứng với độ chắc chắn cao rằng OHSS là tương tự nhau giữa letrozole và SERMs (0,5% ở cả hai nhánh: RD -0,00, KTC 95%, -0,01 đến 0,01; $I^2 = 0\%$; 10 thử nghiệm, 1.848 đối tượng; bằng chứng có độ chắc chắn cao).
- Có bằng chứng cho thấy tỷ lệ thai cao hơn khi dùng letrozole (OR 1,69, KTC 95%, 1,45 đến 1,98; $I^2 = 0\%$; số ca cần điều trị là 10; 23 thử nghiệm, 3.321 đối tượng; bằng chứng có độ chắc chắn cao). Điều này có nghĩa là nếu cơ hội có thai lâm sàng ở nhóm bệnh nhân dùng SERMs là 24% thì cơ hội này ở nhóm dùng letrozole là 32% đến 39%.

– Có rất ít hoặc không có sự khác biệt giữa các nhóm điều trị về tỷ lệ sảy thai (25% với SERMs so với 24% với letrozole: OR 0,94, KTC 95%, 0,66 đến 1,32; $I^2 = 0\%$; 15 thử nghiệm, 736 đối tượng; bằng chứng có độ chắc chắn cao) và đa thai (2,2% với SERMs so với 1,6% với letrozole: OR 0,74, KTC 95%, 0,42 đến 1,32; $I^2 = 0\%$; 14 thử nghiệm, 2.247 đối tượng; bằng chứng có độ chắc chắn cao). Tuy nhiên, biểu đồ phễu cho thấy có sự bất đối xứng nhẹ, phản ánh khả năng có thể một số thử nghiệm ủng hộ SERMs có thể bị bỏ lỡ.

Letrozole so sánh với đốt điểm

buồng trứng đa nang qua nội soi (LOD)

Một thử nghiệm báo cáo bằng chứng có độ chắc chắn rất thấp rằng tỷ lệ sinh sống có thể cao hơn ở nhóm sử dụng letrozole so với LOD (OR 2,07, KTC 95%, 0,99 – 4,32; 1 thử nghiệm, 141 đối tượng; bằng chứng có độ chắc chắn rất thấp). Điều này gợi ý rằng ở những phụ nữ có 22% cơ hội sinh sống với LOD kèm hoặc không kèm liệu pháp bổ sung, thì tỷ lệ sinh sống nếu dùng letrozole là 24% đến 47%. Không có thử nghiệm nào báo cáo tỷ lệ OHSS. Do chứng cứ có độ chắc chắn thấp, các nhà nghiên cứu không khẳng định chắc chắn được liệu letrozole có cải thiện tỷ lệ thai hơn so với LOD hay không (OR 1,47, KTC 95%, 0,95 – 2,28; $I^2 = 0\%$; 3 thử nghiệm, 367 đối tượng; chứng cứ có độ chắc chắn thấp). Điều này gợi ý rằng tỷ lệ thai lâm sàng với LOD khoảng 29% và với letrozole là 28% đến 45%. Dường như không có chứng cứ cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ sảy thai khi so sánh letrozole với LOD (OR 0,65, KTC 95%, 0,22 – 1,92; $I^2 = 0\%$; 3 thử nghiệm, 122 đối tượng; bằng chứng có độ chắc chắn thấp). Điều này cũng tương tự đối với đa thai (OR 3,00, KTC 95%, 0,12 – 74,90; 1 thử nghiệm, 141 đối tượng; bằng chứng có độ chắc chắn rất thấp).

Letrozole so sánh với các phương pháp khác

Trong các thử nghiệm còn lại, letrozole được so sánh với giả dược, SERM kết hợp bơm tinh trùng vào buồng tử cung, FSH, anastrozole và

berberine. Letrozole cho kết quả thai lâm sàng cao hơn so với berberine và SERM kết hợp bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Đối với các so sánh khác và kết cục khác, hiện không đủ bằng chứng để xác định sự khác biệt giữa letrozole và các phương pháp khác.

KẾT LUẬN

Bài tổng quan cập nhật này cho thấy letrozole dường như cải thiện tỷ lệ sinh sống và tỷ lệ thai ở những phụ nữ vô sinh bị PCOS không phóng noãn, so với SERMs, trong kích thích nhẹ buồng

trứng kết hợp với quan hệ tự nhiên. Có bằng chứng với độ chắc chắn cao rằng tỷ lệ OHSS là tương đương giữa letrozole và SERMs, và không có sự khác biệt về tỷ lệ sảy thai và tỷ lệ đa thai. Các nhà nghiên cứu không thể kết luận được về sự khác biệt tỉ lệ sinh sống giữa letrozole và LOD. Trong bài tổng quan cập nhật này, các nhà nghiên cứu đã bổ sung những thử nghiệm có chất lượng tốt và loại ra những thử nghiệm nghi ngờ về tính chính xác của dữ liệu, từ đó tăng cường độ chắc chắn của các bằng chứng tìm được.