Clomifene o metformina per l'ovaio policistico?

Data 14 ottobre 2007
Categoria ginecologia

Secondo uno studio clomifene risulta superiore a metformina nella terapia dell'infertilità dovuta ad ovaio policistico.

In questo studio sono state arruolate 626 donne affette da sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) e infertilità, randomizzate per sei mesi a clomifene citrato + placebo, metformina a rilascio prolungato + placebo oppure metformina + clomifene.
La frequenza di gravidanze concluse felicemente fu del 22,5% nel gruppo clomifene, del 7,2% nel gruppo metformina e del 26,8% nel gruppo clomifene + metformina. La differenza era statisticamente significativa tra clomifene e metformina ($p < 0,001$) ma non tra clomifene e terapia combinata ($P = 0,31$).
Con l'eccezione delle complicanze legate alla gravidanza, la frequenza di eventi avversi fu simile in tutti i gruppi: nel gruppo metformina furono più frequenti sintomi gastrointestinali e meno frequenti sintomi vasomotori e ovulatori.
Gli autori concludono che clomifene è superiore a metformina nella terapia dell'infertilità da ovaio policistico, ma comporta un aumento delle nascite multiple.

Fonte:

Legro RS et al. for the Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 2007 Feb 8; 356: 551-566

Commento di Renato Rossi

Ci siamo già occupati della sindrome dell'ovaio policistico descrivendo uno studio in cui l'aggiunta di metformina a clomifene non migliorava la fertilità . In quell'occasione concludemmo che probabilmente sia metformina che clomifene possono essere entrambi usati come farmaci di scelta per l'infertilità. Secondo i dati di questo studio, però, clomifene è superiore a metformina nell'ottenere la gravidanza, tanto che un editorialista conclude che esso dovrebbe essere il farmaco di scelta, tanto più che è economico, in genere ben tollerato e dagli effetti collaterali noti. Tuttavia l'ovaio policistico è caratterizzato spesso anche da obesità e altri segni di sindrome metabolica per cui rimangono molto importanti le misure dietetiche e l'attività fisica. Inoltre l'obiettivo terapeutico può essere diverso da caso a caso. Se il problema è l'infertilità il clomifene è sicuramente il farmaco di scelta ma la metformina rimane valida e può essere associata se vi è obesità e/o intolleranza glucidica. Se la paziente non desidera una gravidanza ma vuol trattare solo le irregolarità mestruali può essere adatta una contraccezione ormonale, mentre per l'irsutismo si può ricorrere, per alcuni mesi, ad un contraccettivo orale con ciproterone.

Referenze

1. Moll E et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. BMJ 2006 Jun 24; 332:1485
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2596

Commento di Marco Grassi

La sindrome dell'ovaio policistico (Polycystic ovary syndrome PCOS) è una delle più comuni endocrinopatie della donna in età fertile (prevalenza attorno al 5% nella popolazione femminile occidentale). Nonostante questa alta prevalenza esistono pochi trial che dimostrino che le attuali terapie disponibili hanno la capacità di modificare end point clinicamente importanti come l'infertilità. Questo perchè, molto spesso, end point clinicamente importanti che interessano le pazienti, come appunto l'infertilità, passano in secondo piano rispetto ad end point surrogati come parametri biochimici o biometrici che interessano maggiormente i ricercatori.
Questo trial ha il pregio di rispondere in modo esauriente ad una precisa domanda: quale terapia è efficace nell'aumentare il tasso di fertilità nelle donne con PCOS? E nel rispondere alla domanda viene utilizzato l'end point più efficiente in questo caso, cioè il tasso di nati vivi piuttosto che dosaggi ormonali, numero di cicli ovulatori o tassi di concepimento.
Lo studio dimostra chiaramente che il tasso di ovulazioni indotte è un end point surrogato inaffidabile nel predire il tasso di nati vivi, che è quanto interessa alle donne che si sottopongono a terapia per curare l'infertilità. Infatti i tassi di concepimento, gravidanze a termine e di nati vivi è circa il doppio se l'ovulazione è stata indotta dal clomifene rispetto a

quella indotta da metformina. Non era scopo della ricerca studiare i meccanismi dell'aumentata fecondità dei cicli indotti da clomifene ma è verosimile pensare che ciò sia dovuto alla nota caratteristica di induzione di follicoli multipli (che significa maggiori probabilità di concepimento e impianto) rispetto alla presumibile ovulazione monofollicolare indotta dalla metformina.
Oltre agli importanti dati clinici lo studio fornisce quindi anche importanti spunti metodologici, come peraltro è stato sottolineato dagli autori in chiusura dell'articolo: I risultati del nostro studio sottolineano le limitazioni nell'uso dei tassi di ovulazione come marker surrogato dei tassi di nati vivi nei trial sull'infertilità.