

# Deep In

**MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE**



# Comparing the outcomes of in-vitro fertilization in patients receiving vaginal, subcutaneous, and intramuscular progesterone for luteal phase support: a three-armed randomized controlled trial

Confronto degli esiti della fecondazione *in vitro* in pazienti che ricevono progesterone per via vaginale, sottocutanea e intramuscolare per il supporto della fase luteale: studio randomizzato e controllato a tre bracci

## *Gli autori*

Ensieh Shahrokh Tehraninejad, Sanaz Alizadeh, Elham Azimi Nekoo, Nikan Zargarzadeh, Mamak Shariat, Fedyeh Haghollahi, Azadeh Tarafdari, Mohammadamin Parsaei

Publicato in *BMC Womens Health*. 2024 Sep 2;24(1):481.

# Introduzione 1/2



**Il tasso di gravidanza a seguito del trasferimento di embrioni congelati (Frozen Embryo Transfer, FET) può essere influenzato da numerosi fattori, tra cui:**

- ▶ età della paziente;
- ▶ spessore e pattern endometriale;
- ▶ qualità e stadio di crescita dell'embrione;
- ▶ metodo di congelamento.

Un ulteriore elemento che può sostenere favorevolmente la gravidanza è la **somministrazione di progesterone come supporto della fase luteale**, utilizzato ormai di routine nei protocolli di fecondazione *in vitro* (IVF).

**L'uso del progesterone nel corso dei trattamenti per la fertilità è associato a tassi di gravidanza e di nati vivi più elevati rispetto al placebo.**

# Introduzione 2/2



Il progesterone può essere **somministrato per via orale, vaginale, sottocutanea e intramuscolare** e diversi studi hanno mostrato **dati variabili sull'efficacia delle diverse formulazioni**. A tale proposito, va segnalato che:

- ▶ l'efficacia del **progesterone orale** è limitata a causa della scarsa biodisponibilità conseguente al metabolismo di primo passaggio epatico;
- ▶ il progesterone **iniettabile** è generalmente **considerato maggiormente efficace per il supporto della gravidanza**, nonostante alcune **complicazioni** come dolore nel sito di iniezione, ascessi e reazioni infiammatorie;
- ▶ gli **ovuli vaginali** forniscono benefici simili ai fini della gravidanza ma con **minori effetti collaterali e buona facilità d'uso**;
- ▶ sebbene il progesterone abbia dimostrato il suo potenziale nell'ottimizzare il supporto della fase luteale durante il FET, persiste una **notevole incertezza riguardo alla via di somministrazione ottimale**;
- ▶ **finora nessuno studio ha confrontato direttamente i risultati delle tre vie di somministrazione di progesterone (vaginale, sottocutanea, intramuscolare) per il supporto della fase luteale nelle pazienti sottoposte a FET.**

# Obiettivo dello studio



---

**Lo scopo del presente studio randomizzato e controllato a tre bracci è fornire una valutazione comparativa dei risultati clinici, degli eventi avversi e della soddisfazione delle pazienti considerando le tre vie di somministrazione del progesterone: vaginale, sottocutanea e intramuscolare.**

# Metodi 1/5



Nel periodo compreso tra dicembre 2020 e marzo 2022, 376 pazienti infertili, candidate al trasferimento di embrioni congelati (Frozen Embryo Transfer, FET), sono state sottoposte a screening per l'idoneità presso la clinica per l'infertilità Vali-e-Asr, Complesso Ospedaliero Imam Khomeini, Università di Scienze Mediche di Teheran, Iran (**Figura 1**).

Ai fini del reclutamento delle pazienti, sono stati seguiti i seguenti criteri:

▶ **criteri di inclusione:**

- ▶ donne iraniane infertili, di età compresa tra 18 e 42 anni;
- ▶ meno di tre precedenti trasferimenti di embrioni;
- ▶ livelli basali di FSH <15 mIU/mL;
- ▶ BMI inferiore a 30 kg/m<sup>2</sup>;
- ▶ assenza di anomalie uterine o azoospermia nel partner;

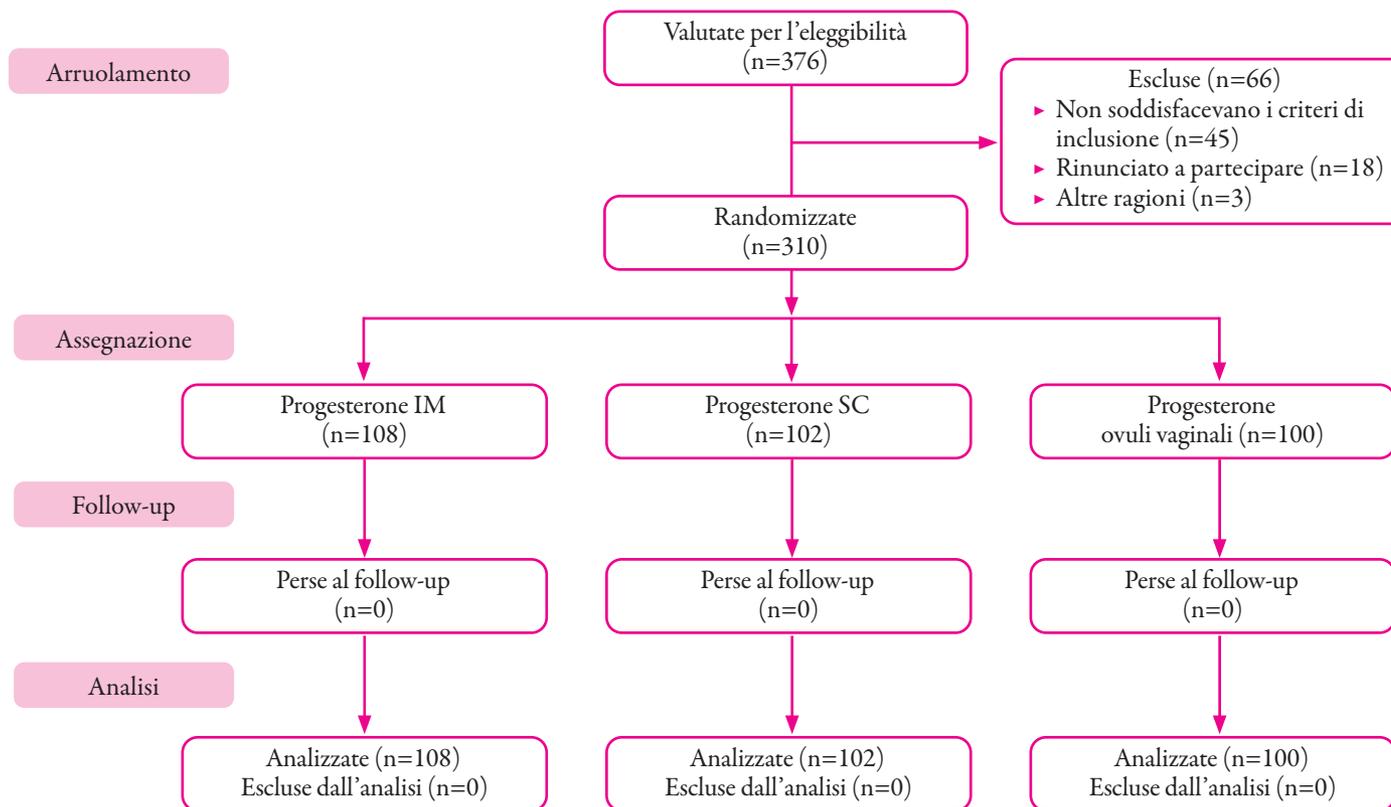
▶ **criteri di esclusione:**

- ▶ storia di endometriosi severa, fibromi sottomucosi, disturbi surrenali o della tiroide non controllati, condizioni tromboemboliche, idrosalpinge, aborto spontaneo ricorrente o fallimento di impianto ricorrente nei precedenti cicli di fecondazione *in vitro*;
- ▶ pazienti con precedente diagnosi genetica preimpianto per la valutazione della qualità degli embrioni.

# Metodi 2/5



Figura 1. Il processo di screening e reclutamento delle partecipanti allo studio, basato sul diagramma di flusso CONSORT 2010



IM: intramuscolare; SC: sottocutaneo.

# Metodi 3/5



**310 pazienti** sono risultate **idonee all'arruolamento** e sono state **randomizzate in tre gruppi di trattamento** con progesterone, somministrato mediante (**Figura 1**):

- ▶ ovuli vaginali (n=100);
- ▶ iniezioni sottocutanee (n=102);
- ▶ iniezioni intramuscolari (n=108).

**Il secondo giorno del ciclo mestruale**, i tre gruppi di partecipanti hanno ricevuto una terapia ormonale di 6 giorni con 6 mg/die di **estradiolo valerato *per os***, aumentandone eventualmente il dosaggio di ulteriori 2 mg/die e proseguendo il monitoraggio in caso di endometrio non adeguato.

**Il progesterone veniva aggiunto alla terapia con estradiolo valerato al raggiungimento di uno spessore endometriale di 8 mm.**

Il FET veniva annullato se l'endometrio non raggiungeva lo spessore richiesto di 8 mm o non presentava una struttura accettabile.

# Metodi 4/5



Il **transfer embrionario** è stato eseguito **4 giorni dopo la prima dose di progesterone** in tutte le partecipanti. Sono stati trasferiti in totale **due embrioni di buona qualità** (gradi A, AB o B) per ciascuna paziente.

Il trasferimento dell'embrione è stato quindi seguito da **8 settimane di terapia farmacologica con progesterone**, in assenza di gravidanza ectopica, con:

- ▶ **ovuli vaginali (400 mg due volte/die; Cyclogest<sup>®</sup>, Barnstaple UK);**
- ▶ **iniezioni sottocutanee (25 mg/die; Prolutex<sup>®</sup>, IBSA Svizzera\*);**
- ▶ **iniezioni intramuscolari (50 mg/die; Aburaihan Pharmaceutical company, Iran).**

Nessuna delle partecipanti ha abbandonato lo studio durante i periodi di follow-up (**Figura 1**).

\* Pleyris<sup>®</sup> in Italia.

# Metodi 5/5



Lo studio ha stabilito i seguenti outcome primari e secondari:

- ▶ **Outcome primari: tassi di gravidanza biochimica e clinica** per ciclo di trasferimento embrionale.
  - ▷ **Gravidanza biochimica:** livelli di beta-gonadotropina corionica umana ( $\beta$ -hCG) > 50 UI/mL 2 settimane dopo il trasferimento dell'embrione.
  - ▷ **Gravidanza clinica:** confermata ecograficamente con l'identificazione di **uno o più sacchi gestazionali** 4 settimane dopo il transfer.
  
- ▶ **Outcome secondari: tassi di gravidanza multipla** (impianto di più di un embrione), **gravidanza ectopica** (impianto extrauterino) e **aborto spontaneo** (perdita di gravidanza dopo conferma ecografica) per ciclo di trasferimento embrionale.
  - ▷ **Eventi avversi associati alla somministrazione di progesterone:** reazioni locali nel sito di iniezione ed effetti collaterali degli ovuli vaginali, come irritazione, infiammazione, prurito, perdite e sanguinamento.
  - ▷ **Soddisfazione delle partecipanti rispetto alla terapia con progesterone:** è stata valutata 12 settimane dopo il trasferimento dell'embrione utilizzando un breve sondaggio su scala Likert (soddisfazione categorizzata in tre livelli: insoddisfatta, parzialmente soddisfatta e completamente soddisfatta).

# Risultati 1/8



Tra i tre gruppi dello studio non sono state riscontrate differenze statisticamente significative in termini di età, durata dell'infertilità, storia di fecondazione *in vitro* (IVF) o storia di precedenti aborti ( $p > 0,05$ ) (**Tabella 1**).

Al contrario, sono state riscontrate **differenze significative in termini di:**

- ▶ BMI medio ( $p < 0,001$ );
- ▶ tipo di infertilità ( $p = 0,005$ );
- ▶ causa di infertilità ( $p = 0,002$ );
- ▶ numero di aborti precedenti ( $p = 0,042$ );
- ▶ protocollo di IVF ricevuto ( $p = 0,014$ ) (**Tabella 1**).

# Risultati 2/8



**Tabella 1.** Caratteristiche delle pazienti incluse nello studio

Variabili	VS	SC	IM	P
Numero	100	102	108	
Età, anni	35,5 ± 5,7	35,7 ± 6,1	36,2 ± 6,4	0,665 <sup>a</sup>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	21,6 ± 2,8	23,4 ± 3,3	22,5 ± 3,2	< 0,001 <sup>b</sup>
Durata infertilità, anni	4,2 ± 2,9	3,9 ± 2,9	4,3 ± 3,6	0,617 <sup>a</sup>
Tipo di infertilità:				
Primaria	49 (49,0)	73 (71,6)	66 (61,1)	0,005 <sup>c</sup>
Secondaria	51 (51,0)	29 (28,4)	42 (38,9)	
Causa di infertilità:				
Fattore maschile	34 (34,0)	21 (20,6)	30 (27,0)	
Fattore ovarico	14 (14,0)	30 (29,4)	34 (31,5)	0,002 <sup>c</sup>
Fattore tubarico	20 (20,0)	7 (6,9)	11 (10,2)	
Fattore maschile e ovarico	32 (32,0)	44 (43,1)	33 (30,6)	
Storia di IVF	47 (47,0)	57 (55,9)	53 (49,1)	0,466 <sup>c</sup>
Precedente aborto	33 (33,0)	20 (19,6)	23 (21,3)	0,054 <sup>c</sup>
Numero di aborti	0,5 ± 0,8	0,2 ± 0,5	0,3 ± 0,7	0,042 <sup>b</sup>
Protocollo di stimolazione ovarica:				
Agonista	3 (3,0)	0 (0,0)	8 (7,4)	0,014 <sup>c</sup>
Antagonista	97 (97,0)	102 (100,0)	100 (92,6)	

IM: intramuscolare; IVF: fecondazione *in vitro*;  
SC: sottocutaneo; VS: ovuli vaginali.

I dati categoriali sono presentati come numeri (percentuale) e dati continui come media ± deviazione standard.

<sup>a</sup> ANOVA unidirezionale.

<sup>b</sup> Test di Kruskal-Wallis.

<sup>c</sup> Test del Chi-Quadro.

# Risultati 3/8



Lo studio di Tehraninejad *et al.* ha rilevato un **tasso significativamente più alto di gravidanza biochimica per ciclo nelle pazienti che avevano ricevuto progesterone per via intramuscolare per il supporto della fase luteale (41,7%)** rispetto a quelle che avevano ricevuto progesterone per via vaginale (26,0%) e sottocutanea (27,5%) ( $p=0,026$ ).

Sebbene il **gruppo con somministrazione intramuscolare di progesterone abbia mostrato un tasso più alto di gravidanze cliniche (32,4%)** rispetto ai **gruppi con somministrazione per via vaginale e sottocutanea (rispettivamente 23,0% e 21,6%)**, tale differenza non ha raggiunto la significatività statistica ( $p=0,148$ ).

Inoltre, non sono state osservate differenze significative nei tre gruppi per quanto riguarda **aborti spontanei ( $p=0,111$ )**, **gravidanze multiple ( $p=0,555$ )** o **gravidanze ectopiche** (non pervenute segnalazioni di gravidanza ectopica in nessuno dei tre gruppi di trattamento) (**Tabella 2**).

# Risultati 4/8



**Tabella 2.** Risultati clinici ed effetti collaterali dei tre gruppi di trattamento

Variabili	VS	SC	IM	P
Gravidanza biochimica	26 (26,0)	28 (27,5)	45 (41,7)	0,026 <sup>a</sup>
Gravidanza clinica	23 (23,0)	22 (21,6)	35 (32,4)	0,148 <sup>a</sup>
Aborto spontaneo	1 (1,0)	7 (6,9)	5 (4,6)	0,111 <sup>a</sup>
Gravidanze multiple	3 (3,0)	2 (2,0)	1 (0,9)	0,555 <sup>a</sup>
Complicazioni:				
Irritazione perianale	3 (3,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	
Prurito rettale	4 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sanguinamento vaginale	4 (4,0)	5 (4,9)	4 (3,7)	< 0,001 <sup>a</sup>
Perdite vaginali	6 (6,0)	0 (0,0)	6 (5,6)	
Irritazione cutanea	0 (0,0)	9 (8,8)	0 (0,0)	
Dolore e gonfiore nel sito di iniezione	0 (0,0)	0 (0,0)	81 (75,0)	
Totale complicazioni	17 (17,0)	15 (14,7)	88 (81,5)	< 0,001 <sup>a</sup>
Soddisfazione:				
Insoddisfatta	0 (0,0)	0 (0,0)	72 (66,7)	
Parzialmente soddisfatta	27 (27,0)	29 (28,4)	36 (33,3)	< 0,001 <sup>a</sup>
Completamente soddisfatta	73 (73,0)	73 (71,6)	0 (0,0)	

IM: intramuscolare; SC: sottocutaneo;  
VS: ovuli vaginali.

I dati categoriali sono presentati come numeri (percentuali).

<sup>a</sup>Test del Chi-Quadro.

# Risultati 5/8



Al fine di **valutare il potenziale predittivo di vari fattori nel raggiungimento della gravidanza biochimica e clinica dopo il FET**, è stata condotta un'analisi di regressione logistica univariata.

**La modalità di somministrazione del progesterone è risultata essere l'unico fattore significativamente predittivo del raggiungimento della gravidanza biochimica** (OR=1,447 [95% CI: 1,074-1,950];  $p=0,015$ ). Tale associazione è rimasta significativa dopo l'aggiustamento per le altre variabili dell'analisi multivariata (OR=1,468 [95% CI: 1,078-1,999];  $p=0,015$ ).

Ciò suggerisce che **la somministrazione intramuscolare di progesterone è correlata a tassi più elevati di gravidanza biochimica a seguito di FET rispetto alle vie vaginale e sottocutanea.**

Tuttavia, **nessuna delle variabili esaminate, inclusa la modalità di somministrazione del progesterone, è risultata un fattore predittivo significativo del raggiungimento della gravidanza clinica** nelle analisi di regressione logistica univariata o multivariata ( $p>0,05$ ) (**Tabella 3**).

# Risultati 6/8



**Tabella 3.** Risultati dell'analisi di regressione logistica univariata e multivariata sulle potenziali capacità predittive delle variabili per i risultati della gravidanza biochimica e clinica

Variabili	Analisi univariata					Analisi multivariata	
	Accuratezza	Sensibilità	Specificità	P	OR [95% CI]	P	OR [95% CI]
<b>1. Gravidanza biochimica</b>							
Età	68,1%	0,0%	100,0%	0,554	0,988 [950-1,028]	0,283	0,977 [0,937-1,019]
BMI	68,1%	0,0%	100,0%	0,190	1,052 [0,975-1,134]	0,359	1,037 [0,959-1,121]
Durata infertilità	68,4%	1,0%	100,0%	0,200	1,049 [0,975-1,128]	0,195	1,051 [0,975-1,134]
Tipo di infertilità	68,1%	0,0%	100,0%	0,449	1,207 [0,742-1,962]	0,644	1,170 [0,601-2,278]
Causa di infertilità:	68,1%	0,0%	100,0%	0,720	0,965 [0,794-1,173]	0,684	0,958 [0,780-1,177]
Storia di IVF	68,4%	1,0%	100,0%	0,103	1,414 [0,932-2,146]	0,162	1,360 [0,884-2,092]
Precedenti aborti	68,1%	0,0%	100,0%	0,292	1,339 [0,778-2,3015]	0,380	1,396 [0,663-2,940]
Protocollo di trattamento	68,1%	0,0%	100,0%	0,749	0,815 [0,233-2,851]	0,823	1,180 [0,276-5,042]
Modalità di somministrazione del progesterone	68,1%	0,0%	100,0%	0,015	1,447 [1,074-1,950]	0,015	1,468 [1,078-1,999]
<b>2. Gravidanza clinica</b>							
Età	74,2%	0,0%	100,0%	0,295	0,978 [0,938-1,020]	0,184	0,970 [0,928-1,014]
BMI	74,2%	0,0%	100,0%	0,313	1,042 [0,962-1,129]	0,520	1,027 [0,946-1,115]
Durata infertilità	74,2%	0,0%	100,0%	0,300	1,041 [0,965-1,124]	0,379	1,036 [0,957-1,121]
Tipo di infertilità	74,2%	0,0%	100,0%	0,891	1,037 [0,617-1,744]	0,436	1,313 [0,662-2,603]
Causa di infertilità:	74,2%	0,0%	100,0%	0,740	0,965 [0,784-1,189]	0,686	0,956 [0,769-1,188]
Storia di IVF	74,5%	1,3%	100,0%	0,168	1,285 [0,900-1,835]	0,246	1,275 [0,846-1,922]
Precedenti aborti	74,2%	0,0%	100,0%	0,627	0,861 [0,471-1,574]	0,593	0,806 [0,366-1,776]
Protocollo di trattamento	74,2%	0,0%	100,0%	0,420	0,596 [0,170-2,094]	0,735	0,783 [0,190-3,235]
Modalità di somministrazione del progesterone	74,2%	0,0%	100,0%	0,116	1,287 [0,939-1,762]	0,163	1,259 [0,911-1,739]

BMI: indice di massa corporea; CI: intervallo di confidenza; IVF: fecondazione *in vitro*; OR: Odds Ratio.

# Risultati 7/8



Lo studio ha altresì rilevato e confrontato gli effetti collaterali nei tre gruppi di trattamento (**Figura 2**).

► **Gruppo progesterone intramuscolare:**

tasso **significativamente più alto di complicazioni** ( $p < 0,001$ ), principalmente rappresentate da **dolore e gonfiore nel sito di iniezione** (75,0% delle partecipanti), **perdite vaginali** (5,6%), **sanguinamento vaginale** (3,7%).

► **Gruppo progesterone sottocutaneo:**

**irritazione cutanea** (8,8%), **sanguinamento vaginale** (4,9%) e **irritazione perineale** (1,0%).

► **Gruppo progesterone per via vaginale:**

**perdite vaginali** (6,0%), **sanguinamento vaginale** (4,0%), **prurito rettale** (4,0%) e **irritazione perineale** (3,0%).

**Figura 2.** Effetti collaterali dei tre gruppi di trattamento

**Tabella 2.** Risultati clinici ed effetti collaterali dei tre gruppi di trattamento

Variabili	VS	SC	IM	P
Gravidanza biochimica	26 (26,0)	28 (27,5)	45 (41,7)	0,026 <sup>a</sup>
Gravidanza clinica	23 (23,0)	22 (21,6)	35 (32,4)	0,148 <sup>a</sup>
Aborto spontaneo	1 (1,0)	7 (6,9)	5 (4,6)	0,111 <sup>a</sup>
<b>Complicazioni:</b>				
Irritazione perianale	3 (3,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	
Prurito rettale	4 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sanguinamento vaginale	4 (4,0)	5 (4,9)	4 (3,7)	< 0,001 <sup>a</sup>
Perdite vaginali	6 (6,0)	0 (0,0)	6 (5,6)	
Irritazione cutanea	0 (0,0)	9 (8,8)	0 (0,0)	
Dolore e gonfiore nel sito di iniezione	0 (0,0)	0 (0,0)	81 (75,0)	
Totale complicazioni	17 (17,0)	15 (14,7)	88 (81,5)	< 0,001 <sup>a</sup>
<b>Soddisfazione:</b>				
Insoddisfatta	0 (0,0)	0 (0,0)	72 (66,7)	
Parzialmente soddisfatta	27 (27,0)	29 (28,4)	36 (33,3)	< 0,001 <sup>a</sup>
Completamente soddisfatta	73 (73,0)	73 (71,6)	0 (0,0)	

# Risultati 8/8



Per quanto riguarda il **livello di soddisfazione riferito dalle pazienti** rispetto al trattamento ricevuto, è emersa una differenza significativa ( $p < 0,001$ ): **il gruppo in trattamento con progesterone intramuscolare ha riportato un grado di soddisfazione completa decisamente inferiore rispetto ai gruppi in trattamento con progesterone per via sottocutanea o vaginale** (rispettivamente 0,0%, 71,6% e 73,0%; **Tabella 2, Figura 2**).

Relativamente alla soddisfazione delle pazienti sulle vie di somministrazione vaginale e sottocutanea di progesterone, **le evidenze provenienti dagli studi comparativi di Venturella *et al.* (2018) e Gosalvez-Vega *et al.* (2016) [1, 2], non citati nel presente lavoro, hanno in realtà evidenziato una preferenza delle pazienti sottoposte a FET per la preparazione sottocutanea.**

Pertanto, i risultati evidenziano che le **pazienti assegnate al trattamento con progesterone intramuscolare per il supporto luteale risultano meno soddisfatte della terapia** rispetto a quelle che assumono il progesterone per via sottocutanea o vaginale, **a causa dei tassi di complicanze significativamente maggiori, in particolare dolore e gonfiore nel sito di iniezione.**

Inoltre, **il più alto tasso di gravidanza biochimica a seguito della somministrazione intramuscolare non ha comportato alcun miglioramento significativo del tasso di gravidanza clinica o evolutiva.**

[1] Venturella R *et al.* *Gynecol Endocrinol.* 2018 Sep;34(9):766-771.

[2] Gosalvez-Vega A *et al.* *Fertility and Sterility* 2016;e323:P-573.

# Discussione e conclusioni 1/6



L'analisi di Tehraninejad *et al.* ha dimostrato che **la somministrazione intramuscolare di progesterone nel supporto della fase luteale è associata a tassi di gravidanza biochimica e clinica più elevati rispetto alle somministrazioni sottocutanea e vaginale.** Tale differenza, tuttavia, **non ha raggiunto significatività statistica nel tasso di gravidanza clinica.**

**Tali risultati suggeriscono che la via di somministrazione del progesterone può avere un impatto maggiore sul processo di impianto piuttosto che sul mantenimento della gravidanza.**

Inoltre, **la soddisfazione percepita dalle pazienti nei confronti del trattamento è risultata significativamente inferiore nel gruppo in terapia con progesterone intramuscolare, probabilmente a causa della maggiore incidenza di eventi avversi e disagio associati alla via di somministrazione.**

Tale studio è stato il **primo a confrontare contemporaneamente i risultati clinici e gli eventi avversi dei tre metodi di somministrazione del progesterone e i risultati indicano che i tassi di gravidanza clinica sono comparabili tra i tre metodi.**

# Discussione e conclusioni 2/6



La somministrazione intramuscolare di progesterone permette di raggiungere livelli sierici di progesterone significativamente più alti rispetto alle vie vaginale e sottocutanea, ma ciò non comporta necessariamente esiti più favorevoli del trasferimento embrionale.

La via di somministrazione vaginale, associata a bassi livelli sierici di progesterone, inducendo la decidualizzazione probabilmente per effetto di primo passaggio uterino che aumenta la biodisponibilità locale e riduce gli effetti collaterali sistemici, **rimane l'approccio più diffuso nella pratica della IVF**, grazie alla facilità di somministrazione e alla relativa bassa incidenza di complicazioni, sebbene sussistano ancora **controversie sui vantaggi nel raggiungimento della gravidanza**.

# Discussione e conclusioni 3/6



Dai dati dello studio è emerso che **la somministrazione sottocutanea di progesterone determina tassi di gravidanza biochimica e clinica comparabili a quelli raggiunti dalla via vaginale, nonché un tasso simile di eventi avversi.**

Inoltre, diversi studi hanno registrato per **il progesterone sottocutaneo una biodisponibilità simile alla formulazione intramuscolare e tassi di gravidanza comparabili alla via vaginale, con minori eventi avversi rispetto alle iniezioni intramuscolari.**

Pertanto, la via sottocutanea potrebbe essere considerata un'opzione efficace per la somministrazione di progesterone nel supporto della fase luteale.

# Discussione e conclusioni 4/6

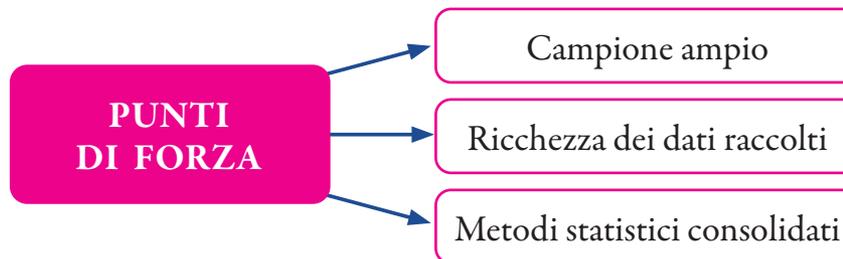


Lo studio presenta importanti punti di forza ma anche alcuni limiti.

Per quanto riguarda i **punti di forza**, sono da evidenziare (**Figura 3**):

- ▶ dimensione relativamente ampia del campione;
- ▶ consistenza dei dati raccolti su risultati clinici, complicazioni e soddisfazione delle pazienti;
- ▶ uso di metodi statistici consolidati.

**Figura 3.** Punti di forza dello studio di Tehraninejad *et al.*



# Discussione e conclusioni 5/6



Di seguito vengono riepilogati i **limiti dello studio**:

- ▶ attenzione limitata esclusivamente agli **effetti a breve termine del progesterone** (esiti biochimici e clinici della gravidanza);
- ▶ **assenza di valutazione dell'impatto sugli esiti della gravidanza in corso, sui tassi di nati vivi o sugli esiti neonatali**;
- ▶ assenza di analisi dell'**influenza dei livelli sierici di progesterone sugli outcome clinici della terapia di supporto della fase luteale**;
- ▶ impossibilità di effettuare test di diagnosi genetica preimpianto, con conseguente ricorso a **valutazioni qualitative sulla qualità dell'embrione piuttosto che al trasferimento di blastocisti euploidi confermate**;
- ▶ trasferimento degli **embrioni durante la fase di scissione\***, una pratica per la quale i dati suggeriscono tassi di successo relativamente inferiori rispetto al trasferimento nella fase di blastocisti (tale approccio può anche fungere da potenziale fattore di confondimento nei risultati).

Ne consegue la necessità di studi futuri per fornire una migliore comprensione degli effetti di ciascun metodo di somministrazione di progesterone sui risultati della gravidanza nelle pazienti sottoposte a IVF.

\* Embrioni in terza giornata.

# Discussione e conclusioni 6/6



In conclusione, dallo studio di Tehraninejad *et al.* è emerso che, nel supporto della fase luteale, **il progesterone intramuscolare ha determinato tassi di gravidanza biochimica superiori rispetto agli ovuli vaginali e alla formulazione sottocutanea.** Tuttavia, **tale risultato non ha comportato un vantaggio significativo in termini di tassi di gravidanza clinica,** evidenziando la necessità di ulteriori indagini sul razionale alla base del mantenimento della gravidanza.

Inoltre, rispetto alle vie vaginale e sottocutanea, **la somministrazione intramuscolare è associata a eventi avversi significativamente più elevati,** tra cui dolore e gonfiore nel sito di iniezione, con conseguente **minore soddisfazione delle pazienti.**

Ciò suggerisce che, **sebbene il progesterone intramuscolare possa offrire risultati clinici migliori, non risulta essere l'opzione preferita dalle pazienti a causa del disagio.** Inoltre, **l'ottimizzazione del dosaggio e della somministrazione delle formulazioni vaginale e sottocutanea di progesterone potrebbe potenzialmente migliorare l'efficacia della terapia e l'esperienza delle pazienti.**

La ricerca futura è essenziale per stabilire linee guida standardizzate per la via di somministrazione e il dosaggio ottimali del progesterone, da adattare alle esigenze e alle preferenze delle pazienti.

