

Deep In

MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE



Individualized luteal phase support normalizes live birth rate in women with low progesterone levels on the day of embryo transfer in artificial endometrial preparation cycles

Il supporto personalizzato della fase luteale nei cicli di preparazione endometriale normalizza il tasso di nati vivi nelle donne con bassi livelli di progesterone il giorno del trasferimento embrionale

Gli autori

Elena Labarta, Giulia Mariani, Cristina Rodríguez-Varela, Ernesto Bosch

Publicato in *Fertil Steril*. 2021 Sep 18; S0015-0282(21)01986-5.

Background 1/2



Nello studio di Labarta *et al.* del 2017 [1], **bassi livelli sierici di progesterone (P) riscontrati il giorno del trasferimento embrionale (ET) sono stati correlati negativamente all'esito della gravidanza quando veniva utilizzato il progesterone vaginale micronizzato (MVP) nei cicli di preparazione endometriale.**

È stato osservato che **le pazienti con livelli sierici di P <9,2 ng/mL presentavano un tasso di gravidanza in corso (OPR) inferiore del 20% rispetto a quelle con un livello di P più elevato.**

Ulteriori studi retrospettivi hanno confermato che **deve essere raggiunto un valore soglia minimo di P sierico nella fase luteale media per migliorare gli esiti clinici [2, 3].**

L'impatto clinico negativo dei bassi livelli sierici di P ha sollevato due domande:

- 1. I risultati iniziali, testati nei cicli da ovodonazione, possono essere applicabili anche nei cicli in cui le pazienti utilizzano i propri ovociti?**
- 2. L'esito negativo potrebbe essere superato valutando i bassi livelli di P il giorno dell'ET, aumentando di conseguenza la dose di P ed evitando così la cancellazione del ciclo?**

[1] Labarta *et al.* *Low serum progesterone on the day of embryo transfer is associated with a diminished ongoing pregnancy rate in oocyte donation cycles after artificial endometrial preparation: a prospective study.* Hum Reprod 2017;32:2437-42.

[2] Gaggiotti-Marre *et al.* *Low serum progesterone the day prior to frozen embryo transfer of euploid embryos is associated with significant reduction in live birth rates.* Gynecol Endocrinol 2019;35:439-42.

[3] Cedrin-Durnerin *et al.* *Serum progesterone concentration and live birth rate in frozen-thawed embryo transfers with hormonally prepared endometrium.* Reprod Biomed Online 2019;38:472-80.

Background 2/2



In risposta alla prima domanda, uno studio prospettico su 1.205 pazienti con ovociti propri o donati [4] ha confermato che **le pazienti con bassi livelli di P avevano un OPR significativamente più basso (-17,8%), un tasso di nati vivi (LBR) inferiore (-16,5%) e un tasso di aborto spontaneo più elevato (+9,5%).**

Per il secondo quesito, è stata implementata una “individualizzazione” della terapia di LPS (supporto della fase luteale), definita **supporto personalizzato della fase luteale (iLPS)** e analizzato l’impatto sul parametro LBR [5].

L’iLPS comprendeva **un’unica iniezione quotidiana di P per via sottocutanea (SCP) quando venivano rilevati bassi livelli sierici di P il giorno dell’ET**; SCP integrava MVP applicato durante la preparazione endometriale e sostituiva il dosaggio aggiuntivo di MVP per evitare perdite vaginali e per offrire un’alternativa alle pazienti che possono avere un assorbimento vaginale limitato.

L’ipotesi dello studio è che l’aumento dei livelli sierici di P conseguente a dosi crescenti di P esogeno potrebbe migliorare l’esito della gravidanza nelle donne con bassi livelli di P.

[4] Labarta et al. *Impact of low serum progesterone levels on the day of embryo transfer on pregnancy outcome: a prospective cohort study in artificial cycles with vaginal progesterone.* Hum Reprod 2021;36:683-92.

[5] Labarta E. *Relationship between serum progesterone (P) levels and pregnancy outcome: lessons from artificial cycles when using vaginal natural micronized progesterone.* J Assist Reprod Genet 2020;37:2047-8.

Obiettivo dello studio



Analizzare l'impatto del supporto personalizzato della fase luteale (iLPS) sul tasso di nati vivi (LBR) nelle pazienti con bassi livelli sierici di progesterone (P).

Disegno dello studio



Studio di coorte retrospettivo condotto nel centro privato IVIRMA di Valencia (Spagna), raccogliendo dati dal 1° dicembre 2018 al 30 maggio 2019.

Materiali e metodi 1/2



- ▶ 550 donne di età ≤ 50 anni con adeguato pattern endometriale (triplo strato) e spessore $\geq 6,5$ mm sottoposte a terapia con estrogeni nella fase proliferativa e LPS con P micro-nizzato applicato per via vaginale (400 mg/12 ore per 5 giorni) prima dell'ET.
- ▶ Il prelievo per la misurazione del P sierico è stato effettuato il giorno dell'ET, circa 6 ± 2 ore dopo l'ultima applicazione di P vaginale.
- ▶ In accordo al protocollo clinico in uso dal 1° dicembre 2018, **le pazienti con livelli sierici di P $< 9,2$ ng/mL nella fase medio-luteale hanno ricevuto 25 mg di P supplementare in formulazione iniettabile sottocutanea (SCP) una volta al giorno, a 6 ore di distanza da ciascuna delle 2 dosi giornaliere di MVP, a partire dal giorno dell'ET.**
- ▶ Il supporto della fase luteale è stato mantenuto fino alla 12^a settimana di gravidanza o fino al giorno del test di gravidanza, se negativo.

Materiali e metodi 2/2



Lo studio ha comparato la LBR delle pazienti con bassi livelli sierici di P nel giorno dell'ET – per le quali era previsto iLPS – con quello delle pazienti che presentavano adeguati livelli sierici di P il giorno dell'ET.

Inoltre, i risultati ottenuti sono stati confrontati con quelli di un gruppo di pazienti con bassi livelli sierici di P che non avevano ricevuto l'iLPS, definito "gruppo storico". Riepilogando, le caratteristiche di ciascun gruppo:

- ▶ **550 donne con livelli sierici di P <9,2 ng/mL hanno ricevuto** un'iniezione giornaliera aggiuntiva di SCP dal giorno dell'ET (iLPS);
- ▶ **1.299 donne con livelli sierici adeguati di P ($\geq 9,2$ ng/mL)** il giorno dell'ET hanno ricevuto esclusivamente MVP (400 mg/12 ore);
- ▶ **426 pazienti con livelli sierici di P inadeguati (<9,2 ng/mL)** non hanno ricevuto l'iLPS ("gruppo storico").

Gli **endpoint secondari** sono stati:

- ▶ positività al test β -hCG (livelli sierici di β -hCG >10 IU/mL 11 giorni dopo l'ET);
- ▶ gravidanza clinica (presenza di almeno un sacco gestazionale intrauterino all'ecografia);
- ▶ gravidanza in corso (presenza di almeno un feto vitale oltre la 12^a settimana);
- ▶ aborto spontaneo biochimico (β -hCG positivo senza evidenza di un sacco gestazionale);
- ▶ aborto spontaneo clinico (perdita di gravidanza dopo la conferma di un sacco gestazionale intrauterino);
- ▶ gravidanza ectopica (sacco gestazionale situato al di fuori della cavità uterina).

Risultati 1/8



- ▶ Su 1.849 pazienti eleggibili, 550 (29,7%) avevano livelli sierici di P <9,2 ng/mL.
- ▶ I livelli sierici medi di P registrati nel giorno dell'ET sono stati di $12,9 \pm 9,0$ ng/mL.
- ▶ Il tasso complessivo di positività al test β -hCG è stato del 62,8% (intervallo di confidenza al 95% [CI], 60,6-65,1), con un LBR del 44,9% (IC 95%, 43,0-47,2).

Pazienti con bassi livelli sierici di P e iLPS vs. pazienti con livelli adeguati di P

Le **pazienti con livelli sierici di P <9,2 ng/mL e iLPS** avevano **peso corporeo e BMI significativamente più elevati** e mostravano **livelli di estradiolo (E2) più bassi** nella fase proliferativa rispetto alle pazienti con livelli sierici di P più alti (**tabella 1**).

Risultati 2/8



Tabella 1. Confronto pazienti con livelli sierici di P <9,2 ng/mL e iLPS *vs.* pazienti con livelli sierici di P ≥9,2 ng/mL. Caratteristiche demografiche di base.

	Livello di P <9,2 ng/mL e iLPS (n = 550)	Livello di P ≥9,2 ng/mL (n = 1.299)	Valore di P
Età	40,5 ± 5,0	40,5 ± 4,9	0,888
BMI (kg/m²)	24,1 ± 4,5	23,0 ± 3,9	0,000
Peso (kg)	65,5 ± 12,6	62,9 ± 11,5	0,000
Altezza (m)	1,64 ± 0,1	1,65 ± 0,1	0,163
Spessore endometriale (mm)	8,8 ± 1,8	8,7 ± 1,8	0,767
E2 nella fase proliferativa (pg/mL)	246,6 ± 184,2	300,4 ± 340,0	0,000
P nella fase proliferativa (ng/mL)	0,20 ± 0,21	0,22 ± 0,25	0,278
Giorni in HRT fino all'ET	17,8 ± 4,6	18,0 ± 4,5	0,532
Origine degli ovociti			
Propri	30,1%	30,6%	0,847
Donati	68,9%	69,4%	
Numero di embrioni trasferiti	1,1 ± 0,29	1,1 ± 0,30	0,624
Giorni di blastocisti (n; %)			
Giorno 5	81,1%	82,2%	0,291
Giorno 6	18,9%	17,8%	
Ciclo PGT-A	21,5%	19,9%	0,448
Qualità dell'embrione			
Grado A o B (GQe)	80,6%	83,7%	0,135
Grado C	19,4%	16,3%	
Livello sierico di P nel giorno dell'ET (ng/mL)	7,0 ± 1,7	15,4 ± 9,6	0,000
Ore trascorse tra l'ultima dose di MVP e analisi del sangue	6,7 ± 2,4	6,2 ± 2,6	0,521
ET			
Fresco (solo da donatori)	26,4%	29,3%	0,114
Congelato	73,6%	70,7%	

BMI = indice di massa corporea; ET = trasferimento di embrioni; E2 = estradiolo; HRT = terapia ormonale sostitutiva; MVP = progesterone vaginale micronizzato; PGT-A = test genetici preimpianto per aneuploidia.

Fonte: Labarta E. *Extra luteal phase support for low P.* Fertil Steril. 2021.

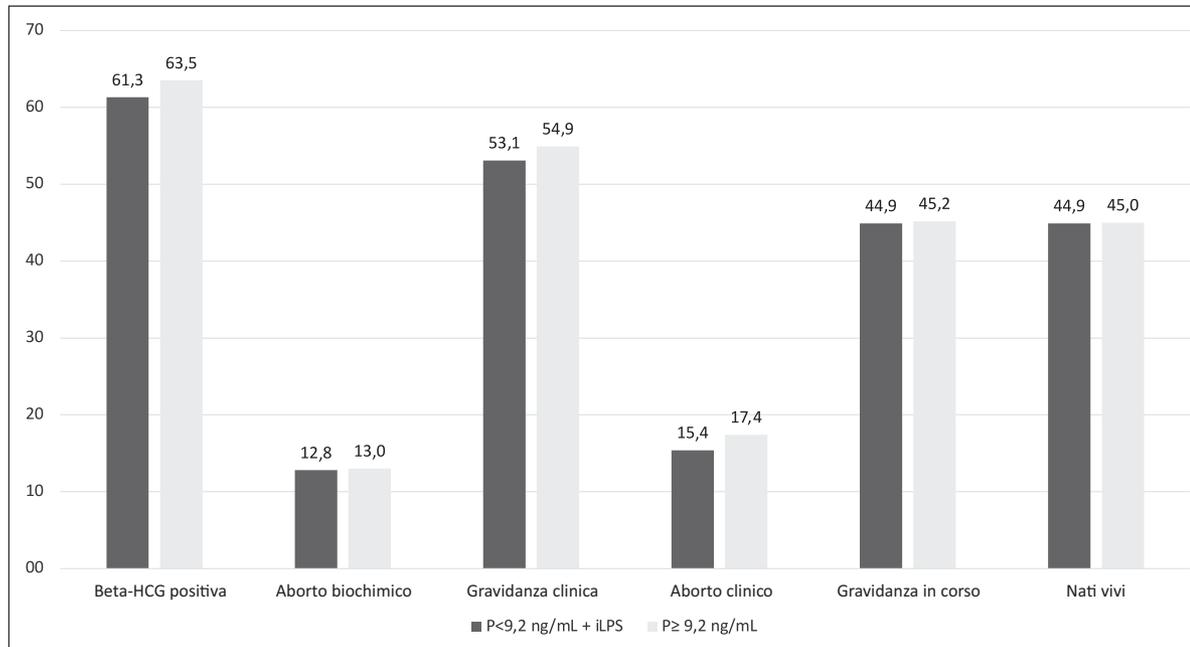
Risultati 3/8



Non sono state osservate differenze per LBR (44,9% nelle pazienti con iLPS *vs.* 45,0% nei controlli; *odds ratio* grezzo [OR] 1,0; IC 95%, 0,82-1,22; P = 1,0).

Parallelamente, anche **tutti gli altri esiti clinici non hanno mostrato differenze significative** (figura 1).

Figura 1. Esiti clinici di pazienti con livelli sierici di P <9,2 ng/mL e che seguono un supporto personalizzato della fase luteale (barre scure) comparati con quelli di pazienti con livelli sierici di P ≥9,2 ng/mL (barre chiare).



Fonte: Labarta E. *Extra luteal phase support for low P.* Fertil Steril. 2021.

Risultati 4/8



L'analisi univariata ha mostrato un LBR significativamente maggiore quando venivano trasferiti embrioni freschi (51,8% freschi *vs.* 42,2% congelati), blastocisti al giorno 5 (47,2% giorno 5 *vs.* 34,9% giorno 6), blastocisti di buona qualità (48,6% A o B *vs.* 29,5% C, secondo la classificazione dell'Associazione spagnola per lo studio della biologia riproduttiva, $P < 0,001$).

Il numero medio di embrioni trasferiti è stato di $1,12 \pm 0,3$ nelle pazienti con nati vivi *vs.* $1,08 \pm 0,3$ nelle pazienti senza nati vivi ($P = 0,01$).

Non sono state osservate differenze di LBR tra le gravidanze ottenute da ovociti autologhi e quelle da ovodonazione (45,7% *vs.* 44,6%, $P = 0,665$).

L'analisi di regressione per LBR ha mostrato che i bassi livelli di P sierico non hanno influenzato tale parametro dopo l'aggiustamento per i possibili fattori confondenti, quali età, origine degli ovociti, tipologia di ET (fresco *vs.* congelato), giorno di ET, qualità dell'embrione e numero di embrioni trasferiti (OR aggiustato, 0,99; 95% CI, 0,79-1,25; $P = 0,96$).

Risultati 5/8



Pazienti con bassi livelli sierici di P e iLPS vs. pazienti con bassi livelli sierici di P e senza iLPS (“gruppo storico”)

Le 550 pazienti che hanno ricevuto l’iLPS quando i livelli sierici di P erano $<9,2$ ng/mL il giorno dell’ET avevano un’età leggermente superiore ($40,5 \pm 5,0$ vs. $39,5 \pm 4,6$, $P = 0,002$) ed erano ricorse più frequentemente all’ovodonazione ($68,9\%$ vs. $59,4\%$, $P = 0,002$) rispetto alle pazienti del “gruppo storico” ($n = 426$), che non avevano ricevuto il trattamento di salvataggio iLPS quando i livelli sierici di P erano $<9,2$ ng/mL (**tabella 2**).

Rispetto al “gruppo storico”, nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto iLPS:

- ▶ **i livelli di P sono stati più elevati durante la fase proliferativa** ($0,20 \pm 0,21$ vs. $0,16 \pm 0,20$, $P = 0,037$) e **nel giorno dell’ET** ($7,0 \pm 1,7$ vs. $6,6 \pm 1,9$, $P = 0,005$) (**tabella 2**);
- ▶ **il numero di embrioni trasferiti è stato leggermente inferiore** ($1,1 \pm 0,29$ vs. $1,2 \pm 0,39$, $P = 0,040$) e **il tempo tra l’ultima dose di MVP e l’ET è stato di 1 ora superiore** ($6,7 \pm 2,4$ vs. $5,7 \pm 2,5$, $P = 0,007$) (**tabella 2**).

Risultati 6/8



Tabella 2. Confronto pazienti con livelli sierici di P <9,2 ng/mL e supporto personalizzato della fase luteale rispetto al “gruppo storico” di pazienti con livelli sierici di P <9,2 che non hanno ricevuto iLPS.

	Livello di P <9,2 ng/mL e iLPS (n = 550)	Livello di P <9,2 ng/mL senza iLPS (gruppo storico, n = 426)	Valore di P
Età	40,5 ± 5,0	39,5 ± 4,6	0,002
BMI (kg/m ²)	24,1 ± 4,5	24,2 ± 4,4	0,840
Peso (kg)	65,5 ± 12,6	65,2 ± 12,1	0,739
Altezza (m)	1,64 ± 0,1	1,64 ± 0,1	0,209
Spessore endometriale (mm)	8,8 ± 1,8	8,8 ± 1,5	0,963
E2 nella fase proliferativa (pg/mL)	246,6 ± 184,2	250,5 ± 170,5	0,768
P nella fase proliferativa (ng/mL)	0,20 ± 0,21	0,16 ± 0,20	0,037
Giorni in HRT fino all'ET	17,8 ± 4,6	17,8 ± 4,0	0,910
Origine degli ovociti			
Propri	31,1%	40,6%	0,002
Donati	68,9%	59,4%	
Numero di embrioni trasferiti	1,1 ± 0,29	1,2 ± 0,39	0,040
Giorni di blastocisti (n; %)			
Giorno 5	81,4%	75,4%	0,105
Giorno 6	18,6%	24,6%	
Ciclo PGT-A	21,5%	28,2%	0,016
Qualità dell'embrione			
Grado A o B (GQe)	80,6%	78,2%	0,378
Grado C	19,4%	21,8%	
Livello sierico di P nel giorno dell'ET (ng/mL)	7,0 ± 1,7	6,6 ± 1,9	0,005
Ore trascorse tra l'ultima dose di MVP e analisi del sangue	6,7 ± 2,4	5,7 ± 2,5	0,007
ET			
Fresco (solo da donatori)	26,4%	14,1%	
Congelato	73,6%	85,9%	0,000

IBSA = indice di massa corporea; ET = trasferimento di embrioni; E2 = estradiolo; HRT = terapia ormonale sostitutiva; MVP = progesterone vaginale micronizzato; PGT-A = test genetici preimpianto per aneuploidia.

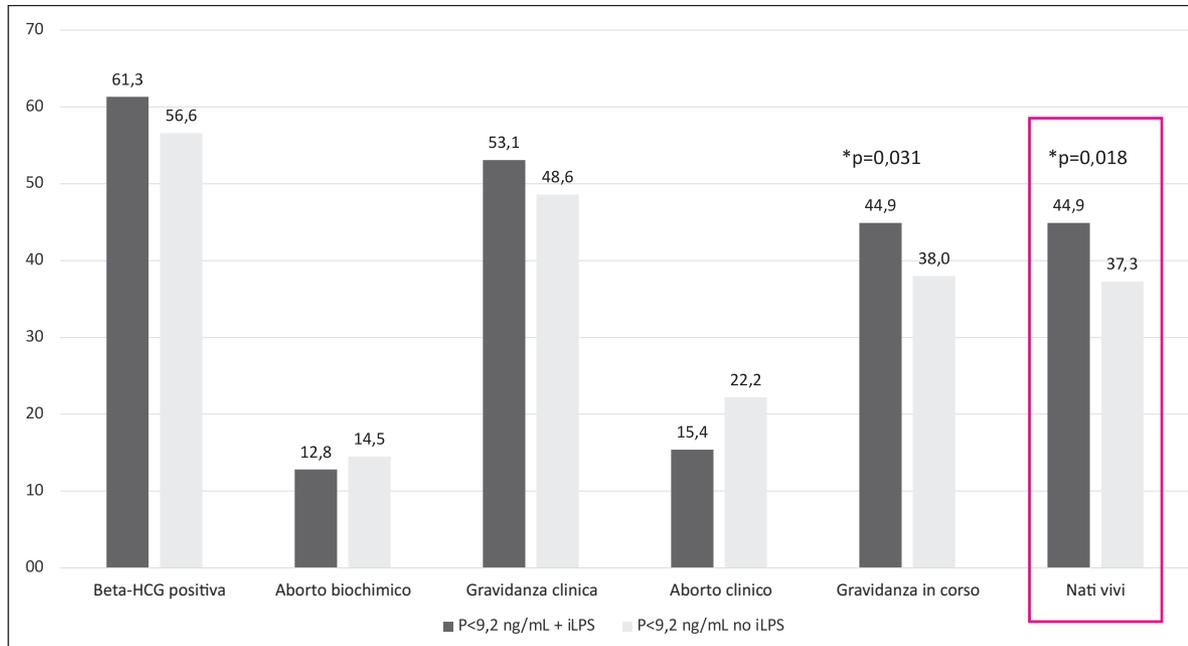
Fonte: Labarta E. *Extra luteal phase support for low P*. Fertil Steril. 2021.

Risultati 7/8



LBR è stato significativamente più elevato nel gruppo di pazienti che hanno ricevuto un'iniezione sottocutanea aggiuntiva di P (44,9% vs. 37,3%; OR, 1,37; 95% CI, 1,06 -1,78; P = 0,018) (figura 2).

Figura 2. Esiti clinici di pazienti con livelli sierici di P <9,2 ng/mL e che seguono un supporto personalizzato della fase luteale (iLPS) (barre scure) messi a confronto con un “gruppo storico” di pazienti con livelli sierici di P <9,2 ng/mL ma che non hanno ricevuto iLPS (barre chiare).



Fonte: Labarta E. *Extra luteal phase support for low P*. Fertil Steril. 2021.

L'analisi di regressione logistica multivariata utilizzata per correggere tutti i fattori confondenti ha confermato tale differenza tra i due gruppi.

Risultati 8/8



Fattori clinici che influenzano i livelli di P nel giorno dell'ET

- ▶ Tutte le pazienti con livelli sierici di P $< 9,2$ ng/mL rilevati il giorno dell'ET – sia nel gruppo con iLPS che in quello senza iLPS ($n = 976$) – erano leggermente più giovani ($40,04$ vs. $40,5$ anni) e con un BMI maggiore ($24,1$ vs. $23,1$ kg/m²) delle donne con P sierico $> 9,2$ ng/mL.
- ▶ Queste pazienti avevano inoltre livelli di E2 ($248,6$ vs. $300,4$ pg/mL) e P ($0,17$ vs. $0,22$ ng/mL) più bassi durante la fase proliferativa della preparazione endometriale. Non è stata osservata alcuna differenza temporale tra l'ultima dose di MVP e la determinazione del P sierico ($6,3$ vs. $6,2$ ore, $P = 0,224$).
- ▶ Sono state osservate, invece, differenze significative di LBR tra le pazienti con livelli sierici di P $< 9,2$ ng/mL senza iLPS e pazienti con livelli sierici di P di $\geq 9,2$ ng/mL quando si utilizzano ovociti propri ($P = 0,04$) oppure donati ($P = 0,05$).

Discussione



- ▶ Circa 1/3 delle pazienti che riceve LPS "standard" con 400 mg b.i.d. di MVP presenta il giorno dell'ET degli inadeguati livelli sierici di P, dato che è stato correlato a un più basso OPR.
- ▶ Questa analisi retrospettiva ha evidenziato che **le pazienti con bassi livelli sierici di P misurati nel giorno dell'ET possono ottenere un LBR simile a quello raggiunto dalle pazienti con livelli adeguati di P in caso di una dose aggiuntiva di P sottocutaneo dal giorno dell'ET (iLPS)**. Quando questo intervento non è stato eseguito, si osservava un LBR significativamente più basso.
- ▶ Tale evidenza facilita la gestione delle pazienti perché il trattamento con iLPS può essere applicato in fase medio-luteale senza inficiare i risultati del ciclo; inoltre, conferma che l'impatto negativo dei bassi livelli sierici di P può verificarsi sia nei cicli con ovodonazione sia in quelli in cui vengono utilizzati ovociti propri.
- ▶ L'accettazione e la soddisfazione delle pazienti per le iniezioni sottocutanee sono state generalmente elevate per la facilità dell'utilizzo, per la scarsa dolorosità e per la possibilità dell'autosomministrazione, a differenza delle iniezioni intramuscolari.
- ▶ Questo studio ha inoltre dimostrato che **non è necessario cancellare il ciclo o eseguire la misurazione del P in anticipo; quest'ultima può essere effettuata lo stesso giorno dell'ET**, semplificando la gestione delle pazienti che devono spostarsi da lunghe distanze per raggiungere la clinica.

Conclusioni



L'aggiunta di P sottocutaneo il giorno del trasferimento embrionale migliora il tasso di gravidanza nelle pazienti con bassi livelli sierici di P, fornendo una strategia semplice, sicura ed efficace nei cicli HRT in cui viene utilizzato il P vaginale.

