

Il progesterone per il supporto della fase luteale nelle prime fasi di gravidanza: evidenze complessive e nuove formulazioni

La fase luteale e di conseguenza il progesterone prodotto dal corpo luteo è essenziale per l'impianto della blastocisti. Il progesterone prepara l'endometrio per la gravidanza stimolando la proliferazione cellulare in risposta allo stimolo dell'hCG.

Sulla base di questa semplice considerazione il progesterone è stato utilizzato nelle donne con aborto ricorrente, con minaccia d'aborto e in particolare in corso di tecniche di procreazione medica assistita (Pma).

Il razionale per l'uso del progesterone in corso di Pma è sostanzialmente basato sull'osservazione che il trattamento con GnRH agonisti o antagonisti usati in associazione con gli schemi di stimolazione ovarica per prevenire un "surge" dell'LH prematuro, diminuisce la produzione endogena di progesterone nel corpo luteo, causando un difetto iatrogeno della fase luteale. Inoltre le procedure di pick-up ovocitario possono a loro volta interferire con la produzione di progesterone



A cura della Segreteria Nazionale Aogoi

Ad oggi sono stati pubblicati numerosi studi clinici su l'uso del progesterone nel sostegno della fase luteale nelle donne sottoposte a Pma. È quindi possibile cercare di sintetizzare le evidenze ad oggi disponibili su l'uso del progesterone e discutere i potenziali vantaggi e svantaggi delle differenti formulazioni disponibili in commercio.

Il supporto nella fase luteale in corso di Procreazione Medica Assistita

La principale sintesi delle evidenze dagli studi clinici controllati sull'efficacia del supporto della fase luteale in corso di cicli di IVF è stata recentemente pubblicata da la **Cochrane** collaboration (van der Linden M et al 2015). Questa revisione della letteratura ha incluso otto studi clinici controllati randomizzati per un totale di 875 donne che hanno confrontato l'uso del progesterone vs placebo o nessun trattamento. I risultati di questa meta analisi mostrano un effetto favorevole dell'utilizzo del progesterone vs nessun trattamento attivo su il tasso di gravidanza clinica. (et al 2015).

Differenti formulazioni di progesterone nel supporto della fase luteale in corso di Pma

Le formulazioni fino ad oggi in commercio di progesterone permettevano la sua somministrazione per via orale, intramuscolare e vaginale e rettale.

Tutte queste vie di somministrazione hanno generalmente mostrato una similare profilo di efficacia (Shapiro et al, 2014; Vaisbuch et al 2012, Barbosa et al 2015, van der Linden et al 2015). La precedentemente citata **Cochrane review** ha rivisto i risultati di 45 studi che hanno incluso complessivamente 13814 donne che hanno valutato differenti modalità di somministrazione del progesterone: via intramuscolare vs via orale; via intramuscolare vs via vaginale o rettale; via orale vs via vaginale o rettale; uso di basse vs alte dosi per via vaginale; uso di protocolli short vs long ed uso di progesterone micronizzato vs progesterone sintetico. I risultati generali di questi confronti non hanno mostrato differenze significative, se si eccettua una modesta maggior efficacia del progesterone i.m. vs la via vaginale. Gli stessi Autori concludono al termine della revisione: "Non sono emerse differenze di efficacia tra le differenti vie di somministrazione" (et al 2015).

Sebbene ad oggi non emergano importanti differenze in termini di efficacia clinica tra le differenti vie di somministrazione, vanno considerati le differenze di biodisponibilità e di frequenza di eventi avversi.

Il progesterone orale è soggetto ad un sostanziale first-pass epatico. Di conseguenza la sua "bioavailability" è generalmente <10% della dose somministrata. Il didrogesterone (un progesterone sintetico) in parte permette di aumentare la "bioavailability".

Le formulazioni intramuscolari e vaginali sono associate a eventi avversi. La via intramuscolare causa ascessi locali. D'altra parte la via vaginale è stata tradizionalmente associata con irritazione vaginale, aumentate perdite vaginali talvolta sanguinamento ed il suo assorbimento può essere alterato in seguito ai rapporti sessuali (Kimzey et al 1991; Merriam et al 2015). (Vedi tabella in questa pagina)

Causa del fatto che il progesterone è una molecola idrofobica, le formulazioni tradizionalmente in commercio non permettono la sua somministrazione per via sottocutanea o endovenosa.

Recentemente è stata commercializzata una nuova formulazione nella quale il progesterone è stato reso idrosolubile rendendolo così veicolabile con una iniezione sottocutanea. In particolare la solubilità in acqua è stata resa possibile grazie all'uso dell'idrossipropil beta ciclodestrina. Le ciclodestrine sono residui di amido privi di attività terapeutica. Una volta iniettato sottocute, il progesterone si dissocia dal complesso formato con le beta ciclodestrine così è disponibile nel circolo ematico (Zoppetti et al, 2007). Una caratteristica di questa formulazione è la capacità di mimare la produzione endogena di progesterone nella fase luteale, che è pari ad un

Principali limiti delle vie di somministrazione orale, vaginale e intramuscolare

Via orale	Via vaginale	Via intramuscolare
Limitata "bioavailability"	Fenomeni irritativi vaginali	Fenomeni irritativi locali
	Perdite vaginali	Ascesso in sede di iniezione
	Per la maggior parte delle formulazioni necessità di più somministrazioni giornaliere	Necessità di iniezione quotidiana
	Possibile ridotto assorbimento post coitale	Ipersensibilità
	Sanguinamento	Dolore in sede di iniezione
	Possibile variabilità nell'assorbimento	

massimo di circa 25mg/die.

Ad oggi sono stati pubblicati due studi clinici controllati randomizzati che hanno confrontato l'efficacia del progesterone s.c. verso il progesterone vaginale.

Il primo studio ha confrontato 25 mg/die di progesterone s.c. vs 90 mg/die di progesterone gel vaginale e ha incluso 683 donne sottoposte a stimolazione ovarica controllata. Complessivamente le donne che hanno

utilizzato la via s.c hanno assunto 1750 mg di progesterone e quelle che hanno utilizzato la via vaginale 6300 mg (dose oltre tre volte superiore rispetto a quella del progesterone s.c.).

Si sono osservati risultati comparabili in termini di tassi di gravidanza in corso dopo 10 settimane (27,4% vs 30,5% rispettivamente, p=0,399). Similmente non si è osservata nessuna differenza significativa tra i due

gruppi per quanto riguarda: i tassi di impianto (22,6% +35,0% e 23,1% +33% rispettivamente); i tassi di positività al test delle beta hCG; gravidanza clinica a 4-5 settimane dal trattamento; abortività spontanea precoce e nati vivi (Lockwood G et al 2014).

Il secondo studio ha incluso 800 donne arruolate in un protocollo standard di fecondazione in vitro ed ha confrontato l'efficacia del progesterone s.c. 25mg/dievs progesterone microinizzato vaginale 100 mg/BID. I tassi di gravidanza in atto dopo 10 settimane erano sostanzialmente sovrapponibili nei due gruppi di trattamento (40,8% vs 43,3%, p=0,42). Similmente non si è osservata alcuna differenza significativa tra i due gruppi con riferimento ai tassi di impianto, positività alle beta hCG gravidanza clinica alla 4^a-5^a settimana di trattamento, gravidanza biochimica ed abortività spontanea (Baker et al, 2014).

In conclusione, il supporto della fase luteale con progesterone è oggi un trattamento evidence-based efficace per migliorare i tassi di successo in corso di Pma. L'efficacia appare complessivamente sovrapponibile con le differenti vie di somministrazione.

La scelta andrà quindi basata su la frequenza di eventi avversi, l'accettabilità della donna ed il principio generale di minor dose efficace. **Y**

Il supporto della fase luteale con progesterone è oggi un trattamento evidence-based efficace per migliorare i tassi di successo in corso di Pma

Per saperne di più

- Baker VL, Jones CA, Doody K, Foulk R, Yee B, Adamson GD, Cometti B, DeVane G, Hubert G, Trevisan S, Hoehler F, Jones C, Soules M. A randomized, controlled trial comparing the efficacy and safety of aqueous subcutaneous progesterone with vaginal progesterone for luteal phase support of in vitro fertilization. Hum Reprod. 2014 Oct 10;29(10):2212-20. doi: 10.1093/humrep/deu194. Epub 2014 Aug 6
- Barbosa MW, Silva LR, Navarro PA, Ferriani RA, Nastri CO, Martins WP. Dydrogesterone versus progesterone for luteal-phase support: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ultrasound Obstet Gynecol 2015 Nov 18. doi: 10.1002/uog.15814
- Kimzey LM, Gumowski J, Merriam GR, Grimes GJ Jr, Nelson LM Absorption of micronized progesterone from a non liquefying vaginal cream. Fertil Steril. 1991 Nov;56(5):995-6
- Lockwood G, Griesinger G, Covatti B. 13 European Centers. Subcutaneous progesterone versus vaginal progesterone gel for luteal phase support in in vitro fertilization: a noninferiority randomized controlled study. Fertil Steril. 2014 Jan;101(1):112-119.e3. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.010. Epub 2013 Oct 17.
- Merriam KS, Leake KA, Elliot M, Matthews ML, Usadi RS, Hurst BS. Sexual absorption of vaginal progesterone: a randomized control trial. Int J Endocrinol. 2015;2015:685281. doi: 10.1155/2015/685281. Epub 2015 Feb 3
- Shapiro D, Boostanfar R, Silverberg K, Yanushpolsky EH Examining the evidence: progesterone supplementation during fresh and frozen embryo transfer. Reprod Biomed Online. 2014 Dec;29 Suppl 1:S1-14; quiz S15-6. doi: 10.1016/S1472-6483(14)50063-6
- Vaisbuch E, Leong M, Shoham Z. Progesterone support in IVF: is evidence-based medicine translated to clinical practice? A worldwide web-based survey. Reprod Biomed Online 2012 Aug;25(2):139-45. doi: 10.1016/j.rbmo.2012.04.005. Epub 2012 Apr 22
- van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 7;7:CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154.pub3
- Zoppetti G, Puppini N. Water soluble progesterone-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex for injectable formulations. J Incl Phenom Macrocycl Chem 2007;57:283-288

Pma. Il focus Censis

■ Una coppia su tre si rivolge al privato. Con spese fino a 5.200 euro. Ma l'età della donna penalizza i risultati e solo in un caso su 5 le tecniche hanno avuto successo

Le coppie che vi ricorrono sono sempre più avanti con gli anni (36,7 anni le donne e 39,8 gli uomini) e questo penalizza i risultati. C'è poi un problema di qualità nell'assistenza che risulta molto differenziato tra le Regioni. Per il 45% delle coppie intervistate la Pma dovrebbe essere consentita anche ai single e per il 42% anche agli omosessuali. E il 46% dice sì alla "surrogata". Età media, sia dell'uomo (dai 37,7 anni del 2008 ai 39,8 anni del 2016) che della donna (da

35,3 a 36,7 anni) in crescita, livello di istruzione più elevato e una condizione professionale più stabile. Questo l'identikit delle coppie italiane che ricorrono più frequentemente alla procreazione medicalmente assistita tracciato dal Censis in collaborazione con la Fondazione Ibsa, a otto anni di distanza dalla prima ricerca sul tema, presentata a Roma il 18 maggio scorso. **Sono coppie che cercano di avere un figlio mediamente da 3,9 anni** e i primi dubbi in relazione alla

difficoltà di ottenere una gravidanza sono intervenuti dopo 15,5 mesi di tentativi (un tempo più lungo rispetto ai 12,2 mesi del 2008). Si allunga anche il tempo che intercorre tra i primi dubbi e la scelta di rivolgersi al medico (10,9 mesi contro i 9,2 mesi del 2008). Guardando all'intero percorso, dal primo contatto con il medico al ricorso al primo centro di Pma trascorre poco più di un anno (12,7 mesi), un percorso ancora più lungo per le coppie meno istruite (19,2 mesi). Il gineco-



Il ginecologo è il professionista a cui si rivolge la maggioranza delle coppie (72%) e rispetto al 2008 è raddoppiata la quota di chi si è rivolto direttamente allo specialista del centro di Pma (14%)

logo è il professionista a cui si rivolge la maggioranza delle coppie (72%) e rispetto al 2008 è raddoppiata la quota di chi si è rivolto direttamente allo specialista del centro di Pma (14%). Solo al 55%

delle coppie è stata riconosciuta una condizione clinica come causa specifica dell'infertilità (circa 9 punti percentuali in meno rispetto alla precedente indagine), che è stata individuata nel 40% dei ca-