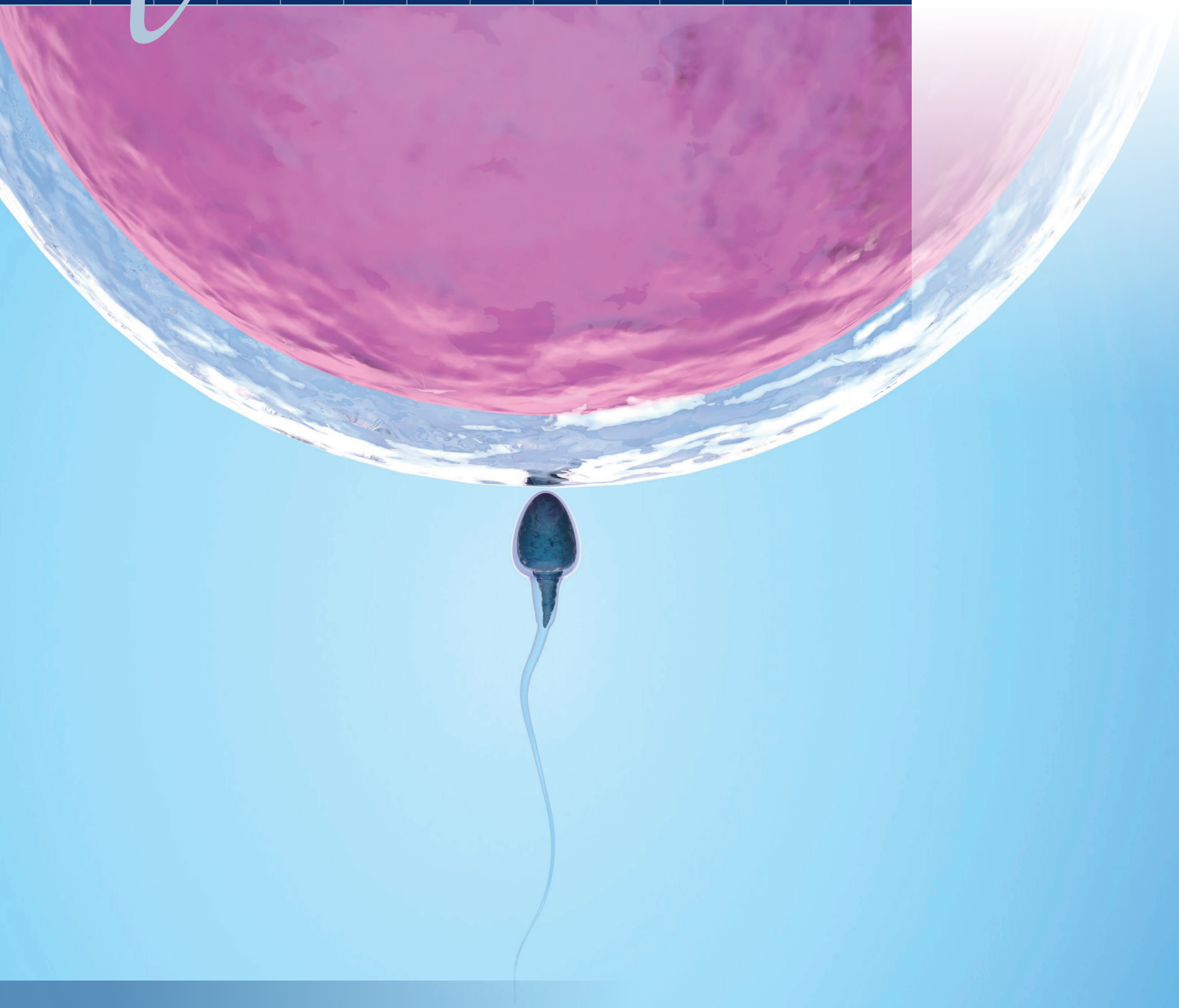
Valutare in Sanità
Una voce al servizio della Salute

RIVISTA
SCIENTIFICA

NUMERO SPECIALE



PMA
Special Edition

Numero speciale

VALUTARE IN SANITÀ
Rivista Scientifica
Registrazione presso il Tribunale di Bari
n.36 del 24/09/09

www.valutareinsanita.it

Direttore Responsabile
Maddalena Milone

Direzione, redazione e pubblicità
MP s.r.l.
Via Vincenzo Sassanelli, 56
70125 Bari - Italia
Tel.080 9905360
Fax 080 9905359
e-mail: info@meeting-planner.it
website: www.meeting-planner.it

Editore
MP s.r.l.
Via Vincenzo Sassanelli, 56 - 70125 Bari

Stampa
Mediatipo s.r.l.
Via delle Margherite, 26
70026 - Modugno (BA)

La Direzione non si assume la responsabilità dei contenuti delle inserzioni pubblicitarie.
È vietata la riproduzione, anche parziale, dei testi.
Regolamento UE 679/2016 Tutela della Privacy – Informativa: Responsabile del trattamento MP S.r.l.
Tutte le richieste di consultazione, modifica, integrazione e cancellazione dei dati personali dovranno essere inviate a MP S.r.l.

Numero chiuso in redazione a aprile 2026

Numero realizzato con il supporto non condizionante di Merck Serono.

Sommario



04 **INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN PMA: DALLA PROMESSA ALLA PRATICA**

Dott. Placido Borzì – Dirigente medico, UMR Catania, Centro Hera Siracusa

08 **LE TERAPIE ADIUVANTI DOPO TRANSFER EMBRIONALE**
Cosa sono i farmaci adiuvanti, quando servono e quali hanno davvero prove scientifiche

Dott. Giovanni Bracchitta – Direttore U.O. di Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Responsabile Centro PMA e Banca Criogenica, Clinica del Mediterraneo, Ragusa

11 **IL RUOLO DELL'LH RICOMBINANTE NELLA STIMOLAZIONE OVARICA: QUANDO FA DAVVERO LA DIFFERENZA**

Dott.Vincenzo Longo – Responsabile cicli di Procreazione Medicalmente Assistita, Embryos, Battipaglia (SA)

INTELLIGENZA ARTIFICIALE IN PMA: DALLA PROMESSA ALLA PRATICA

Dott. Placido Borzì – Dirigente medico, UMR Catania, Centro Hera Siracusaa

Introduzione

L'infertilità è riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una malattia del sistema riproduttivo maschile e/o femminile. Secondo le stime più recenti, colpisce una coppia su sei nel corso della vita, interessando circa 186 milioni di persone nel mondo [1,2]. In questo scenario, la fecondazione in vitro (FIVET) rappresenta da oltre quarant'anni il sostegno terapeutico della medicina della riproduzione.

Dal 1978, anno della nascita di Louise Brown, la prima "bambina in provetta", più di 8 milioni di bambini sono venuti al mondo grazie alle tecniche di procreazione medicalmente assistita (PMA) [5]. Eppure, nonostante i progressi straordinari compiuti negli ultimi quattro decenni, dall'introduzione della ICSI alla vitrificazione degli ovociti, dal time-lapse alla diagnosi genetica preimpianto, il tasso di successo della FIVET rimane ancora insoddisfacente. Il tasso di gravidanza clinica per ciclo si attesta mediamente tra il 30% e il 40%, e il tasso di nascita da bambino sano è ancora più basso [4,5]. Ogni ciclo fallito rappresenta non soltanto un costo economico rilevante per le coppie, ma anche un peso emotivo e psicologico difficilmente quantificabile.

Le ragioni di questa persistente inefficienza sono molteplici e interconnesse: la variabilità individuale nella risposta alla stimolazione ovarica, la difficoltà nella selezione dei gameti e identificazione dell'embrione ottimale, la soggettività intrinseca delle valutazioni morfologiche, la complessità della recettività endometriale. Gran parte delle decisioni cliniche dipendono ancora in larga misura dall'esperienza individuale del clinico e dell'embriologo, con tutto ciò che questo implica in termini di variabilità inter-operatore e mancanza di standardizzazione [1].

È in questo contesto che l'intelligenza artificiale (AI) entra in scena. Non come soluzione magica, né come minaccia alla professionalità clinica, ma come potente strumento di supporto decisionale, capace di analizzare volumi di dati impensabili per la mente umana, di identificare pattern nascosti, di standardizzare processi e di ridurre la soggettività là dove essa rappresenta un limite [1,2,5]. Questo articolo si propone di offrire una mappa aggiornata e critica delle applicazioni dell'AI in PMA: dove siamo, cosa funziona davvero, cosa ancora non funziona, e quale futuro possiamo ragionevolmente attenderci.

Che cos'è l'Intelligenza Artificiale: un glossario essenziale per il clinico

Prima di entrare nel merito delle applicazioni, è utile chiarire alcuni concetti fondamentali spesso usati in modo intercambiabile ma che indicano realtà tecniche distinte [5].

L'intelligenza artificiale (AI) è il campo dell'informatica che mira a sviluppare sistemi capaci di eseguire compiti che normalmente richiedono intelligenza umana: ragionamento, apprendimento, riconoscimento di pattern, decisioni. È un termine ombrello che include numerose tecnologie diverse.

Il *machine learning* (ML) è una branca dell'AI in cui i sistemi imparano dai dati senza essere esplicitamente programmati: l'algoritmo analizza esempi e costruisce un modello predittivo. Tra le tecniche più usate in PMA troviamo le Support Vector Machines (SVM), i Random Forest e i modelli di regressione logistica potenziata (XGBoost). Questi metodi si prestano bene all'analisi di dati strutturati come le cartelle cliniche, i parametri ormonali, i dati morfocinetici [5].

Il *deep learning* (DL) è una sottocategoria avanzata del ML che utilizza reti neurali artificiali con molti strati (da cui il termine "profondo"). Le reti neurali convoluzionali (CNN, Convolutional Neural Networks) sono lo strumento di elezione per l'analisi delle immagini biomediche: apprendono autonomamente quali caratteristiche visive — forme, texture, pattern — sono predittive di un buon esito, senza che l'esperto debba definirle a priori [1,2,5]. Una variante specializzata delle CNN è la U-Net, un'architettura progettata per la segmentazione precisa di strutture biologiche nelle immagini: non si limita a classificare un'immagine intera, ma identifica e delimita con precisione pixel per pixel la struttura di interesse — ad esempio il contorno di uno spermatozoo, di un follicolo o di una cellula embrionale. Le reti neurali ricorrenti (RNN, Recurrent Neural Networks) sono invece progettate per l'analisi di dati sequenziali nel tempo: nel contesto della PMA vengono impiegate per elaborare i video time-lapse degli embrioni, in cui l'ordine cronologico degli eventi di sviluppo è fondamentale per la previsione dell'esito [1,2,5].

I modelli *Transformer*, la tecnologia alla base di sistemi come ChatGPT, sono architetture di deep learning particolarmente efficaci nell'analisi di dati sequenziali. Come vedremo, questa caratteristica li rende ideali per modellare il processo di stimolazione ovarica, in cui ogni decisione dipende dalle decisioni precedenti [7].

L'*explainable AI* (XAI) è un approccio emergente che mira a rendere i modelli AI interpretabili: anziché limitarsi a fornire una previsione, spiega perché l'algoritmo è giunto a quella conclusione. Il federated learning è invece una tecnica che permette di addestrare modelli AI su dati distribuiti in centri diversi, senza che i dati sensibili dei pazienti vengano condivisi o centralizzati [2,5].

L'AI nel laboratorio di PMA: una mappa delle applicazioni

Il percorso di una coppia in FIVET è un processo sequenziale e complesso che si articola in fasi distinte. A ciascuna di queste fasi corrisponde oggi almeno un'applicazione di AI in fase di sviluppo o già disponibile commercialmente [1,2,4].

La tabella seguente offre una visione d'insieme:

Fase del ciclo IVF	Applicazione AI	Tecnologia impiegata
Stimolazione ovarica	Personalizzazione del protocollo, previsione della risposta, *timing* del *trigger*	ML, *Transformer* [1,4,7]
Monitoraggio ecografico	Conteggio e misurazione automatica dei follicoli	*Deep learning*, *instance segmentation* [6]
Analisi del liquido seminale	Classificazione morfologica e motilità degli spermatozoi	CNN, SVM [3]
Azoospermia non ostruttiva	Identificazione di spermatozoi in biopsia testicolare	CNN (U-Net) [3]
Valutazione ovocitaria	Analisi morfologica automatizzata	CNN [1,2]
Selezione embrionale	*Scoring* su immagini statiche e *time-lapse*	CNN, 3D-CNN, RNN [1,2,5]
Valutazione non invasiva ploidia	Predizione del profilo cromosomico senza biopsia	CNN + dati clinici [2,5]
Recettività endometriale	Analisi ecografica e istologica	CNN [5]
Quality control	Monitoraggio KPI e condizioni di coltura	ML [1,2]
Workflow	Ottimizzazione *scheduling*	ML [1,4]

Stimolazione ovarica personalizzata: l'AI come copilota del clinico.

Il problema della variabilità individuale

La stimolazione ovarica controllata (COS) è la fase più critica e più variabile del ciclo IVF. L'obiettivo è ottenere un numero ottimale di ovociti maturi attraverso la somministrazione di gonadotropine esogene. Ma la risposta ovarica dipende da decine di variabili: età, AMH, conta dei follicoli antrali (AFC), BMI, durata del ciclo mestruale, profilo ormonale basale [1,4]. Il risultato è che una quota significativa di cicli viene cancellata per risposta insufficiente, o complicata da sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS), con conseguenze cliniche ed economiche rilevanti [1].

Decision support systems: le prime applicazioni

Tra le applicazioni più mature e clinicamente rilevanti vi è il lavoro di Letterie e MacDonald, che nel 2020 hanno pubblicato su *Fertility and Sterility* un sistema di supporto decisionale basato su AI per la gestione giornaliera della stimolazione ovarica [4]. Il modello è stato addestrato su 2.603 cicli con 7.376 visite di monitoraggio. Per valutarne le performance, gli autori hanno utilizzato un'accuratezza su scala da 0 a 1, dove 0 indica un modello del tutto privo di capacità predittiva — equivalente a una risposta casuale — e 1 indica la previsione perfetta. I risultati ottenuti nello studio per le principali decisioni cliniche quotidiane sono stati i seguenti: 0.92 per decidere se continuare o sospendere il trattamento, 0.96 per il *timing* del *trigger* e la programmazione del prelievo ovocitario, 0.82 per l'aggiustamento del dosaggio di gonadotropine, e 0.87 per stabilire l'intervallo ottimale tra i controlli ecografici [4,7]. In termini pratici, un valore di 0.96 per il timing del trigger significa che il modello ha concordato con la decisione clinica esperta nel 96% dei casi — un risultato di grande rilevanza pratica considerando che si tratta di una delle decisioni più critiche dell'intero ciclo.

"*Edwards*": quando il *deep learning* incontra la fisiologia riproduttiva

Il lavoro più avanzato e concettualmente innovativo in questo ambito è quello di Wang, Liu e collaboratori del New Hope Fertility Center di New York, pubblicato su Scientific Reports nel 2025 [7]. I ricercatori hanno sviluppato "Edwards", dedicato a Sir Robert Geoffrey Edwards, Nobel per la fisiologia e la medicina, un modello di deep learning basato sull'architettura *Transformer-Encoder*, la stessa tecnologia che alimenta i *Large Language Models* come ChatGPT.

L'idea di fondo è acuta e l'obiettivo da raggiungere molto ambizioso. Il processo IVF è analogo a un testo in linguaggio naturale. Le visite di monitoraggio sono come le frasi di un racconto, e gli elementi chiave di ciascuna visita (i livelli ormonali, le misurazioni follicolari, i piani di trattamento) sono come le parole. Un modello *Transformer*, addestrato su questa sequenza di "parole cliniche", può imparare a comprendere la logica endocrinologica sottostante la stimolazione ovarica e a predire i passi successivi con una precisione superiore a qualsiasi approccio tradizionale [7].

"*Edwards*" è stato addestrato su un dataset di 30.552 cicli IVF con 239.047 visite di monitoraggio raccolti nell'arco di quasi dieci anni, e validato su ulteriori 1.804 cicli [7]. Il modello dimostra la capacità di predire, in tempo reale e per qualsiasi fase del ciclo, i profili ormonali attesi (E2, LH, FSH, P4), la risposta follicolare, i piani di trattamento ottimali e il timing del trigger. Rispetto ai modelli ML tradizionali, "Edwards" supera le performance di oltre il 12% nella previsione del tasso di ovociti maturi (MII), e di oltre il 30% nella previsione della percentuale di blastocisti ottenute [7]. La versione avanzata del modello, "Edwards-Pro", integra il sistema Transformer con un decision support system basato su regole cliniche, offrendo al medico un portafoglio di opzioni terapeutiche accompagnate dalla previsione delle relative conseguenze.

Il monitoraggio ecografico automatizzato: FOLLISCAN

Wygocki e collaboratori, in uno studio multicentrico pubblicato su JARG nel 2026, hanno valutato le prestazioni di una piattaforma AI, commercializzata come FOLLISCAN, per il conteggio automatico e la misurazione dei follicoli da immagini ecografiche 2D [6]. Lo studio ha analizzato 5.508 ecografie transvaginali di 1.689 pazienti in stimolazione, raccolte da 4 centri IVF in Polonia, Argentina, Colombia e Stati Uniti.

I risultati sono stati notevoli. Per comprenderne il significato è utile chiarire le metriche utilizzate:

1. la precisione (precision) indica quante delle strutture identificate dal modello come follicoli sono effettivamente follicoli, cioè misura la capacità di evitare i falsi positivi;
2. il recall (o sensibilità) indica quanti dei follicoli realmente presenti vengono effettivamente individuati dal modello, cioè misura la capacità di non perderne nessuno;
3. l'F1 score è la media armonica tra precisione e recall, e sintetizza in un unico valore il bilanciamento tra questi due obiettivi (anch'esso su scala da 0 a 1, dove 1 è la performance perfetta).

Per i follicoli di diametro ≥10 mm, il modello ha raggiunto una precisione del 98.2%, un recall dell'88.9% e un F1 score del 93.3%, performance comparabili a quelle degli ecografisti esperti [6]. Il tempo di annotazione si è ridotto di 2.5 volte rispetto alla misurazione manuale, con un numero medio di sole 0.54 correzioni per scansione. Il modello si è dimostrato stabile e generalizzabile tra diversi centri e diverse apparecchiature ecografiche (GE Voluson, Samsung HERA W9, Mindray Z5) [6].

5. Selezione dei gameti: precisione oggettiva oltre la variabilità inter-operatore.

L'analisi del liquido seminale: oltre il microscopio

L'analisi tradizionale del liquido seminale si basa sulla valutazione manuale di concentrazione, motilità e morfologia degli spermatozoi secondo i criteri di Kruger. Questo approccio è intrinsecamente soggettivo e soggetto a significativa variabilità inter-operatore: la riproducibilità dell'analisi morfologica manuale è spesso inferiore all'80% [3]. I sistemi CASA *(Computer Assisted Sperm Analysis)* di nuova generazione, potenziati dal *deep learning*, consentono un'analisi automatizzata della motilità con una precisione del 89.9% (SVM-based decision tree su 2.817 spermatozoi) [3]. Per la morfologia, modelli basati su SVM hanno raggiunto un'area sotto la curva ROC dell'88.59% su 1.400 cellule, con una precisione del 90% nella classificazione [3].

I sistemi di *deep learning* più avanzati, come il modello YOLOv3-tiny testato da Liu e collaboratori, hanno ottenuto risultati eccellenti nell'identificazione e nella delimitazione morfologica della testa degli spermatozoi nelle immagini microscopiche [3]. La metrica utilizzata in questo caso è il Dice score (noto anche come coefficiente di Sørensen-Dice): a differenza dell'accuratezza semplice, il Dice score misura quanto la regione identificata dal modello, in questo caso il contorno della testa dello spermatozoo, si sovrappone alla regione identificata manualmente dall'esperto come riferimento gold standard. Il valore è compreso tra 0 (nessuna sovrapposizione) e 1 (corrispondenza perfetta). Un Dice score di 0.948 significa quindi che il contorno della testa dello spermatozoo tracciato automaticamente dall'AI si sovrappone al 94.8% con quello tracciato dall'embriologo esperto, un livello di concordanza morfologica straordinariamente elevato, superiore alla concordanza tipicamente osservata tra due osservatori umani diversi [3].

Azoospermia non ostruttiva: trovare l'ago nel pagliaio

Tra le applicazioni più promettenti dell'AI nell'andrologia riproduttiva vi è quella per la diagnosi e il trattamento dell'azoospermia non ostruttiva (NOA), che colpisce circa l'1% degli uomini e il 10-15% dei maschi infertili [3]. Zeadna e collaboratori hanno dimostrato che un modello di machine learning, basato sui cosiddetti gradient-boosted trees (GBT), una tecnica che costruisce progressivamente una serie di modelli predittivi, ciascuno dei quali corregge gli errori del precedente ottenendo alla fine una previsione molto più accurata di quella che si otterrebbe con un singolo modello, è in grado di predire la presenza di spermatozoi nella biopsia testicolare con un AUC di 0.807 e una sensibilità del 91% su 119 pazienti [3]. La rete U-Net di Lee e collaboratori ha dimostrato capacità ancora più elevate: precisione 91%, sensibilità 95.8%, F1 score 93.3% nell'identificazione degli spermatozoi rari nei campioni di micro-TESE [3].

Valutazione ovocitaria: VIOLET, MAGENTA e OsteraTest

La qualità ovocitaria è un determinante fondamentale del successo della FIVET, ma la sua valutazione rimane a tutt'oggi uno dei terreni più soggettivi dell'embriologia clinica. I criteri morfologici tradizionali, aspetto della zona pellucida, omogeneità del citoplasma, qualità del primo globulo polare, presenza di vacuoli o di granuli nello spazio perivitellino, sono imprecisi e scarsamente predittivi dell'esito finale. Nessuno di questi parametri, considerato singolarmente, ha dimostrato un valore prognostico affidabile e unanimemente riconosciuto. È in questo contesto che l'AI offre un contributo particolarmente innovativo: non perché sostituisca la morfologia tradizionale, ma perché analizza dimensioni completamente diverse dell'immagine ovocitaria, identificando caratteristiche sub-percettive (pattern di texture, distribuzioni di intensità luminosa, variazioni microscopiche della struttura citoplasmatica), che sfuggono all'occhio umano anche più allenato [1,2].

Le piattaforme commerciali più studiate in questo campo sono VIOLET e MAGENTA, entrambe sviluppate dall'azienda canadese Future Fertility e basate su reti neurali convoluzionali (CNN) addestrate su oltre 650.000 immagini di ovociti con i relativi dati di esito clinico.

VIOLET è un sistema non invasivo che analizza immagini 2D di ovociti denudati, ovvero nelle stesse condizioni in cui l'embriologo già li osserva al microscopio dopo la rimozione delle cellule del cumulo, e assegna a ciascun ovocita uno score predittivo della probabilità di fertilizzazione e di sviluppo fino allo stadio di blastocisti. In uno studio di validazione, VIOLET ha raggiunto un'accuratezza del 91.2% nella predizione della fertilizzazione e del 63% nella predizione della percentuale di blastocisti ottenute, superando le previsioni di 17 embriologi esperti provenienti da 8 centri IVF diversi [1,2]. La sua applicazione più rilevante riguarda la crioconservazione ovocitaria: per una donna che congela i propri ovociti, per ragioni oncologiche, per preservazione della fertilità elettiva, o nell'ambito di un programma di donazione, VIOLET può fornire una stima personalizzata del potenziale riproduttivo di ciascun ovocita, superando le stime generiche basate sulla sola età anagrafica.

MAGENTA è invece progettata specificamente per supportare la selezione ovocitaria nei cicli ICSI. Analizza anch'essa

immagini 2D degli ovociti denudati e assegna uno score il cui obiettivo principale è correlare la qualità dell'ovocita con la qualità della blastocisti che ne deriverà: studi di validazione hanno dimostrato che lo score MAGENTA correla in modo graduale e significativo con la qualità morfologica delle blastocisti, distinguendo in modo affidabile tra ovociti con alto potenziale di sviluppo e ovociti con scarso potenziale [1,2]. È importante sottolineare che né VIOLET né MAGENTA si basano sui dismorfismi morfologici tradizionali (vacuoli, granuli dello spazio perivitellino, anomalie della zona pellucida), ma estraggono caratteristiche invisibili all'occhio umano. I due approcci non sono in conflitto: sono semplicemente paralleli, e analizzano dimensioni diverse della stessa immagine.

Una terza tecnologia degna di menzione è l'OsteraTest, che rappresenta un approccio radicalmente diverso: non analizza le immagini dell'ovocita, ma le cellule del cumulo che lo circondano durante la maturazione follicolare. Queste cellule sono in stretto dialogo biologico con l'ovocita e il loro profilo di espressione genica riflette indirettamente la competenza dell'ovocita stesso. OsteraTest utilizza una rete di 25 geni target analizzati con tecniche di bioinformatica e 8 moduli di machine learning per predire il potenziale di sviluppo dell'ovocita fino allo stadio di blastocisti. Uno studio prospettico su 65 campioni ha raggiunto un'accuratezza dell'86% [1,2]. Il vantaggio di questo approccio è che le cellule del cumulo vengono comunque rimosse durante la denudazione ovocitaria prima della ICSI, si tratta quindi di materiale altrimenti destinato allo scarto, raccolto senza alcuna procedura aggiuntiva o invasiva per l'ovocita.

È importante chiarire che questi strumenti non sono ancora disponibili in tutti i centri di PMA e che la loro validazione clinica prospettica su larga scala è ancora in corso. La decisione di utilizzarli, quando disponibili, spetta sempre al medico e all'embriologo sulla base della storia clinica individuale. **Non si tratta di tecnologie che cambiano le probabilità di successo per ogni paziente, ma di strumenti che in casi selezionati possono offrire informazioni aggiuntive per guidare decisioni terapeutiche più personalizzate, come per esempio il numero di ovociti da fertilizzare e/ crioconservare o come stimare il potenziale riproduttivo di ovociti già crioconservati.**

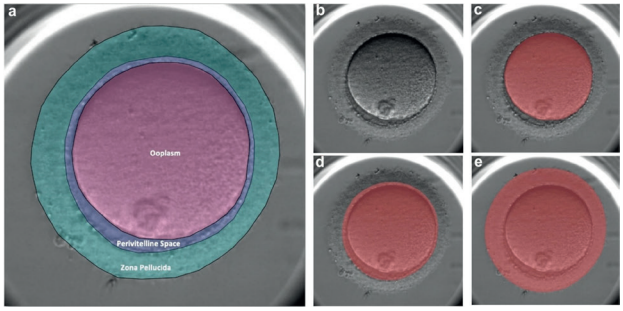


Figura 1. Segmentazione automatica multiclasse dell'ovocita umano maturo. Il modello identifica e delimita con precisione le tre componenti strutturali: (a) etichette manuali assegnate dall'embriologo come riferimento; (b) immagine originale non segmentata; (c) segmentazione dell'ooplasma; (d) segmentazione dello spazio perivitellino (PVS); (e) segmentazione della zona pellucida (ZP). L'analisi morfometrica di queste aree — invisibile all'occhio umano nella sua completezza — costituisce la base per la valutazione oggettiva del potenziale di sviluppo ovocitario. *Fonte: Fjeldstad J. et al., Scientific Reports, 2024;14:10569. CC BY 4.0.*

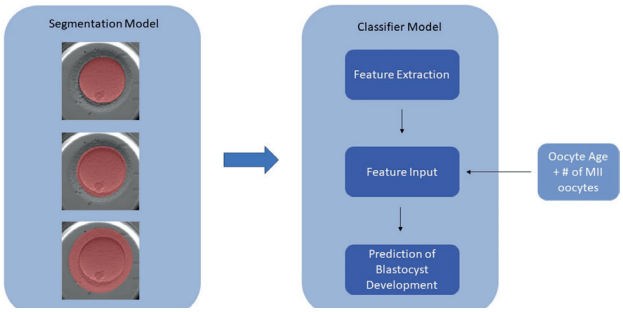


Figura 2. *Workflow* del modello predittivo per la valutazione ovocitaria. Il sistema opera in due fasi sequenziali: il modello di segmentazione genera le maschere strutturali dell'ovocita, che vengono poi utilizzate dal modello di classificazione insieme alle variabili cliniche della paziente (età e numero di ovociti MII disponibili) per produrre una previsione personalizzata dello sviluppo a blastocisti. Lo score finale non è quindi puramente morfologico, ma integra le caratteristiche individuali della paziente. *Fonte: Fjeldstad J. et al., Scientific Reports, 2024;14:10569. CC BY 4.0.*

Identificazione dell'embrione con maggiore probabilità di impianto.

I limiti della morfologia tradizionale

La scelta dell'embrione da trasferire è la decisione più critica dell'intero percorso IVF, e paradossalmente quella ancora più affidata alla valutazione soggettiva dell'embriologo. La valutazione morfologica tradizionale, standardizzata da sistemi come i criteri di Gardner per le blastocisti o il consenso di Istanbul per gli stadi di clivaggio, presenta limiti intrinseci e ben documentati [1,2]. La variabilità inter-operatore è considerevole: studi sistematici hanno riportato tassi di concordanza inferiori al 17.4% nella classificazione delle blastocisti tra osservatori diversi [5]. Inoltre, la valutazione statica non coglie le dinamiche di sviluppo quali le anomalie del clivaggio, la multinucleazione, il *timing* della compattazione, che sono visibili solo attraverso il monitoraggio continuo [2].

Time-lapse e *deep learning*: un matrimonio naturale

I modelli di *deep learning* applicati alle immagini *time-lapse* hanno raggiunto livelli di performance molto elevati. Khosravi e collaboratori hanno ottenuto un AUC di 0.987

nella valutazione automatica delle blastocisti su 10.148 embrioni. Tran e collaboratori hanno predetto la gravidanza con battito cardiaco fetale con un AUC di 0.93 su 10.863 embrioni da 8 centri diversi [5]. Una validazione esterna massiva condotta da Rodriguez e collaboratori su 70.456 embrioni ha dimostrato che iDAScore (Vitrolife) mostra un'elevata capacità predittiva con buona generalizzabilità tra centri diversi [2].
Tra le piattaforme commerciali disponibili, le più studiate sono: iDAScore (Vitrolife), integrato nell'EmbryoScope+, che genera un punteggio continuo combinando parametri morfocinetici tradizionali con caratteristiche estratte dal deep learning [2]; ERICA (*Embryo Ranking Intelligent Classification Algorithm*), che analizza i video *time-lapse* classificando gli embrioni e predice lo stato di ploidia con un AUC di 0.74 [2]; IVY (Fairtility), basato su una filosofia di "Glass AI" (AI trasparente e spiegabile) che fornisce score di impianto insieme a metriche di controllo di qualità per il laboratorio [2]; e *LifeWhisperer Viability* (Presagen), che lavora anche su immagini statiche di blastocisti al giorno +5, risultando compatibile con microscopio standard [2].

Il trial controllato randomizzato (RCT): il banco di prova

Il banco di prova definitivo per qualsiasi strumento clinico è l'RCT prospettico, randomizzato e in cieco. Nel 2024, Illingworth e collaboratori hanno pubblicato su Nature Medicine il risultato del primo grande RCT che confronta la selezione embrionale basata su *deep learning* (iDAScore) con la valutazione morfologica standard [5]. Lo studio ha coinvolto 1.066 pazienti in 14 centri, con il tasso di gravidanza clinica come *endpoint* primario.
Il risultato è stato cauto ma istruttivo: il gruppo iDAScore ha mostrato un tasso di gravidanza clinica del 46.5% rispetto al 48.2% del gruppo morfologia standard — una differenza non statisticamente significativa [5]. Tuttavia, il tempo medio di valutazione embrionale con iDAScore era di soli 21.3 secondi per embrione, contro il tempo ben maggiore richiesto dalla valutazione manuale. Questo suggerisce che, anche in assenza di un miglioramento documentato nei tassi di nascita, l'AI può portare benefici reali in termini di efficienza operativa del laboratorio [5].

Verso la ploidia non invasiva: STORK-A e NIPA

Uno degli obiettivi più ambiziosi dell'AI in embriologia è la valutazione non invasiva dello stato cromosomico degli embrioni (NIPA - *Non-Invasive Ploidy Assessment*), senza ricorrere alla biopsia del trofoectoderma richiesta dal PGT-A [2,5]. Il modello STORK-A, sviluppato da Barnes e collaboratori e pubblicato su Lancet Digital Health nel 2023, ha predetto il profilo di ploidia su 10.378 embrioni con un'accuratezza del 69.3% per la distinzione aneuploidia/euploidia e del 77.6% per l'aneuploidia complessa [2,5]. Yuan e collaboratori hanno ottenuto risultati ancora più incoraggianti integrando parametri morfocinetici, morfologici e clinici: AUC di 0.879 per la previsione dell'euploidia [5].

Quality control **e** ***workflow*** **nel laboratorio di PMA**

Un aspetto meno visibile ma altrettanto importante delle applicazioni AI in PMA riguarda il controllo di qualità interno del laboratorio e l'ottimizzazione del *workflow* [1,2]. I sistemi di monitoraggio ambientale basati su machine learning possono rilevare in tempo reale deviazioni dalla temperatura, dall'umidità, dalla concentrazione di CO2 o dalla qualità dell'aria nelle camere di coltura, segnalando anomalie prima che si traducano in danni agli embrioni in coltura [1,2].
Allo stesso modo, sistemi AI di analisi dei KPI *(Key Performance Indicators)*, ovvero gli indicatori chiave di prestazione del laboratorio, quali i tassi di fertilizzazione, di blastocisti ottenute e di impianto possono identificare trend negativi molto prima che diventino evidenti attraverso l'analisi retrospettiva manuale, consentendo interventi correttivi tempestivi [1,2]. Sul piano del *workflow*, gli algoritmi di scheduling basati su ML possono ottimizzare la pianificazione delle procedure giornaliere in laboratorio, identificando i picchi di attività e allocando il personale in modo efficiente [1,4].

Sfide reali: cosa ancora non funziona

Il problema della validazione clinica

La maggior parte degli studi sull'AI in PMA è di tipo retrospettivo, condotta su dataset di singoli centri e con misure di esito intermedie, come il tasso di impianto o la gravidanza biochimica, piuttosto che con l'esito clinicamente rilevante per le pazienti: la nascita da bambino sano [1,2,5]. Quando i modelli vengono validati esternamente su dati di altri centri, le performance tendono a ridursi significativamente e questo fenomeno è noto come "*reproducibility crisis*" della *medical AI* [2,5].
L'RCT di Illingworth precedentemente citato, pubblicato su *Nature Medicine* nel 2024, rappresenta un esempio virtuoso di rigore metodologico e confronta la capacità del sistema iDAScore (*deep learning*) rispetto alla valutazione morfologica manuale dell'embriologo nell'identificare l'embrione migliore da trasferire in un ciclo IVF con transfer di un singolo embrione (eSET). *L'endpoint* primario era il tasso di gravidanza clinica. [5]. Lo studio si distingue per diversi elementi: innanzitutto il disegno prospettico randomizzato in doppio cieco, in cui né le pazienti né i clinici che gestivano il trasferimento embrionale sapevano a quale gruppo appartenessero; in secondo luogo l'ampiezza del campione, 1.066 pazienti arruolate in 14 centri con protocolli standardizzati, che garantisce una potenza statistica adeguata a rilevare differenze clinicamente significative; in terzo luogo la scelta dell'endpoint primario, ovvero il tasso di gravidanza clinica, che è un esito clinico diretto e non una misura intermedia; infine la validazione multicentrica, che testa la generalizzabilità del modello in contesti clinici eterogenei. È esattamente questo tipo di rigore che manca alla grande maggioranza degli studi sull'AI in PMA, e che rende questo lavoro un riferimento metodologico per il campo [5].

Il problema della "*black box*"

La maggior parte dei modelli di *deep learning* sono "*black box*" — letteralmente "scatole nere": forniscono un risultato senza spiegare il ragionamento che lo ha prodotto. [1,2] Questo genera una legittima sfiducia clinica (com'è possibile affidarsi a una raccomandazione di cui non si conosce la logica sottostante?) e al tempo stesso, paradossalmente, un rischio opposto di over-reliance, ovvero di seguire acriticamente il giudizio dell'algoritmo senza esercitare il proprio senso critico professionale.
Per rispondere a questa sfida è nato l'approccio dell'*Explainable AI*

(XAI), ovvero l'Intelligenza Artificiale Spiegabile. L'obiettivo dell'XAI non è costruire modelli più semplici, che sarebbero necessariamente meno accurati, ma rendere comprensibili le decisioni di modelli complessi, aprendo la *black box* senza distruggerla. In pratica, le tecniche XAI analizzano retrospettivamente il comportamento del modello e identificano quali variabili di input hanno contribuito maggiormente a ciascuna previsione. Nel contesto della PMA, questo si traduce in mappe di attenzione visiva sovrapposte all'immagine dell'embrione: aree colorate che mostrano all'embriologo quali regioni morfologiche come la qualità del trofoectoderma, la simmetria dei blastomeri, la texture del citoplasma hanno pesato di più nello score assegnato dall'algoritmo. Le due tecniche più diffuse sono SHAP (SHapley Additive exPlanations), che quantifica il contributo di ciascuna variabile alla previsione finale, e LIME (Local Interpretable Model-agnostic Explanations), che costruisce una spiegazione locale e approssimata del comportamento del modello in prossimità di ciascuna singola previsione [2]. Entrambe non eliminano la complessità del modello, ma la rendono navigabile e controllabile dal professionista.

Il problema del bias algoritmico

I modelli AI sono tanto buoni quanto i dati su cui vengono addestrati. La maggioranza dei dataset pubblicati proviene da centri europei, nordamericani e dell'Asia orientale, con una forte sovrarappresentazione di pazienti di etnia caucasica [1,2,3]. Questo significa che un modello addestrato prevalentemente su donne caucasiche, giovani e con buona riserva ovarica potrebbe fornire previsioni meno accurate — o addirittura sistematicamente errate — quando applicato a pazienti di etnia diversa, con caratteristiche demografiche differenti o provenienti da contesti a basse risorse. Il rischio concreto è che l'AI, lungi dal ridurre le disuguaglianze in medicina, le amplifichi.

Questo non è un timore teorico. Una ricerca di riferimento nel campo, ovvero uno studio che ha avuto un impatto così significativo da diventare punto di partenza obbligato per tutti i lavori successivi sull'argomento pubblicata da Obermeyer e collaboratori, ha dimostrato che un algoritmo commerciale ampiamente usato negli Stati Uniti per identificare i pazienti con maggiori bisogni di cura sistematicamente sottostimava la gravità clinica dei pazienti afroamericani rispetto ai pazienti bianchi con le stesse condizioni di salute, con il risultato che a parità di punteggio assegnato dall'algoritmo i pazienti afroamericani presentavano in realtà il 26% di patologie croniche in più [2]. Questo esempio, pur provenendo da un contesto diverso dalla PMA, illustra con chiarezza il tipo di distorsione che può emergere quando i dati di addestramento non rappresentano adeguatamente la diversità della popolazione reale.

Il problema della privacy

I sistemi AI in PMA richiedono accesso a grandi volumi di dati estremamente sensibili: dati clinici, parametri ormonali, immagini degli embrioni, informazioni genetiche. La regolamentazione europea (GDPR) impone requisiti stringenti sulla protezione di questi dati [1,2]. La questione della proprietà dei dati rimane ampiamente irrisolta sia sul piano giuridico che su quello etico [2]: chi possiede le immagini degli embrioni? il paziente, il centro, o il produttore della piattaforma?

Questioni etiche: responsabilità, autonomia e confini dell'AI in PMA

Autonomia del paziente e consenso informato

L'utilizzo di sistemi AI nella selezione embrionale richiede un consenso informato specifico e trasparente. Le pazienti devono essere informate non solo dell'esistenza dello strumento, ma dei suoi limiti, delle sue incertezze, e del fatto che il modello potrebbe non funzionare allo stesso modo per tutte le popolazioni [2]. Studi recenti indicano che solo una minoranza dei centri dispone di protocolli strutturati per spiegare alle pazienti l'utilizzo dell'AI nelle loro cure [2].

Responsabilità clinica

Quando un sistema AI suggerisce di trasferire un embrione che poi non si impianta, chi è responsabile? La frontiera della responsabilità medico-legale in presenza di sistemi AI è ancora largamente indefinita [2]. Il principio deve essere chiaro: l'AI è uno strumento di supporto decisionale, non un decisore autonomo. La responsabilità clinica resta interamente in capo al professionista [1,2].

Il rischio di *deskilling* professionale

Una preoccupazione fondata è che la diffusione acritica dei sistemi AI di valutazione della qualità embrionale possa nel tempo erodere le competenze degli embriologi nella valutazione dei parametri morfologici degli embrioni, riducendo le opportunità di sviluppare e mantenere quella competenza visiva affinata che è ancora oggi il cuore del lavoro in laboratorio [2]. Il modello ottimale è quello della complementarietà: l'AI come strumento di supporto che amplifica le capacità del professionista, non come sostituto che le rende superflue.

Il confine con la selezione eugeneticae

La capacità crescente dell'AI di analizzare dati genetici integrati con dati morfologici apre scenari futuri in cui potrebbe essere tecnicamente possibile utilizzare algoritmi per selezionare embrioni in base a caratteristiche genetiche complesse. Questo territorio è oggi vietato dalla normativa in Italia e in molti altri paesi, ma la velocità del progresso tecnologico rende urgente un dibattito bioetico strutturato e una regolamentazione chiara e anticipatoria [2].

Prospettive future: verso la PMA di precisione

Modelli multimodali e *digital twins*

Il futuro dell'AI in PMA è multimodale: sistemi capaci di integrare simultaneamente dati clinici strutturati, immagini ecografiche, video *time-lapse*, dati genomici e metabolomici [5]. I modelli multimodali già testati in letteratura mostrano performance superiori ai modelli monomodali: Liu e collaboratori hanno ottenuto un AUC di 0.77 per la previsione della nascita da bambino sano combinando immagini delle blastocisti con dati clinici, rispetto a 0.70 con le sole immagini [5].

Il concetto di *digital twin* — letteralmente "gemello digitale" — rappresenta la frontiera più avanzata di questo percorso. Un *digital twin* è una replica virtuale e dinamica di un paziente reale, costruita integrando tutti i dati disponibili:

storia clinica, profilo ormonale, caratteristiche ecografiche, risposta alle terapie precedenti, dati genetici e metabolimici. Attraverso algoritmi di simulazione, questo modello virtuale permette al clinico di testare in silico — cioè al computer, prima di agire sulla paziente reale — diverse strategie terapeutiche, prevedendo con quale probabilità ciascuna porterà al risultato desiderato. In pratica, invece di iniziare una stimolazione e poi modificarla in corso d'opera sulla base della risposta osservata, il clinico potrebbe consultare il gemello digitale della paziente per simulare in anticipo come risponderà a tre o quattro protocolli diversi, scegliendo quello con la probabilità più alta di successo per quella specifica donna. In ambito IVF, un *digital twin* potrebbe simulare la risposta follicolare a diversi dosaggi di gonadotropine, predire la probabilità di impianto di ciascun embrione in funzione delle caratteristiche endometriali della paziente, o anticipare il rischio di OHSS prima ancora di iniziare la stimolazione. Siamo ancora lontani da questa realtà clinica su larga scala, ma le basi tecnologiche si stanno costruendo rapidamente [5].

Federated learning: collaborare senza condividere

Una delle soluzioni più promettenti per superare il problema della scarsità e della frammentazione dei dati, mantenendo la protezione della privacy, è il *federated learning* [5]. In questo paradigma, i modelli AI vengono addestrati in modo distribuito: ciascun centro elabora i propri dati localmente e condivide solo le modifiche ai parametri del modello, non i dati sensibili dei pazienti. Questo approccio potrebbe consentire la creazione di modelli robusti addestrati su milioni di cicli IVF da centri di tutto il mondo [5]

Large Language Models in PMA

I grandi modelli linguistici (LLM) come GPT-4 e Med-PaLM 2 stanno trovando le prime applicazioni anche in medicina della riproduzione: come strumenti di supporto alla consultazione iniziale dei pazienti, come assistenti nella documentazione clinica, e come interfacce di "AI clinica" capaci di integrare e interpretare i risultati di modelli specialistici [5,7]. Siamo ancora in una fase precoce di questa integrazione, ma la direzione è chiara.

Conclusioni: la PMA nell'era dell'AI

Alla fine di questo viaggio attraverso le applicazioni dell'intelligenza artificiale in PMA, emerge un quadro affascinante nella sua complessità: un territorio in rapida evoluzione, ricco di promesse reali ma anche di aspettative eccessive, di risultati preliminari entusiasmanti che attendono conferme prospettiche rigorose [1,2,5].

Cosa possiamo dire con certezza?

Che l'AI sta già migliorando l'efficienza sia clinica che di laboratorio, riducendo la variabilità inter-operatore e offrendo strumenti di supporto decisionale di crescente sofisticazione [1,2,3,6].
Che alcune applicazioni come il conteggio automatico dei follicoli, l'analisi degli spermatozoi, il supporto alla stimolazione ovarica, hanno raggiunto livelli di performance comparabili a quelli dell'esperto umano [3,6,7].
Che l'AI applicata alla valutazione embrionale mostra risultati promettenti ma non ha ancora dimostrato in RCT rigorosi di migliorare il tasso di nascita di un bambino sano rispetto alla valutazione morfologica di un esperto [2,5].

Cosa non possiamo ancora dire?

Che l'AI sia pronta per sostituire il giudizio clinico del ginecologo della riproduzione e dell'embriologo.
Che i modelli attualmente disponibili siano generalizzabili a tutte le popolazioni e a tutti i contesti.
Che le questioni etiche, di privacy e di responsabilità medico-legale siano state risolte [1,2,3].

"L'AI non sostituirà i clinici e gli embriologi, ma quelli che usano l'AI sostituiranno quelli che non la usano."

Non è una minaccia: è un invito alla formazione continua, alla curiosità scientifica, alla volontà di integrare nuovi strumenti mantenendo intatta la centralità del giudizio clinico umano.
Il futuro della PMA non sarà scritto dagli algoritmi, ma dai professionisti capaci di usarli con saggezza.
In questo futuro, clinici ed embriologi, con la loro competenza, la loro esperienza e la loro sensibilità dovranno continuare a trovarsi protagonisti nella gestione delle problematiche decisionali.

Bibliografia

1. *Olawade DB, Teke J, Adeleye KK, Weerasinghe K, Maidoki M, David-Olawade AC. Artificial intelligence in in-vitro fertilization (IVF): A new era of precision and personalization in fertility treatments. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2025;54:102903.*
2. *Mrugacz G, Mospinek A, Jagielska M, Miszczak D, Matosek A, Ducher-Hanaka M, et al. Artificial Intelligence in Routine IVF Practice. Biology. 2026;15:42.*
3. *Qaderi K, Sharifpour F, Dabir M, Shams R, Behmanesh A. Artificial intelligence (AI) approaches to male infertility in IVF: a mapping review. Eur J Med Res. 2025;30:246.*
4. *Mapari SA, Shrivastava D, Bedi GN, Pradeep U, Gupta A, Kasat PR, Sachani P. Revolutionizing Reproduction: The Impact of Robotics and Artificial Intelligence (AI) in Assisted Reproductive Technology: A Comprehensive Review. Cureus. 2024;16(6):e63072.*
5. *Gao Y, Yuan Y, Wang K, Wang Y, Gao T, Yang Y, et al. Current progress and open challenges for applying artificial intelligence across the in vitro fertilization cycle. Patterns. 2025;6:101347.*
6. *Wygocki P, Zapała A, Ulfig M, Zieleń M, Zieliński K, Gajewska N, et al. An artificial intelligence platform for automated measurement and count estimation of ovarian follicles during ovarian stimulation and IVF: a multicenter study. J Assist Reprod Genet. 2026;43:715–729.*
7. *Wang J, Liu Z, Zhang C, Cao Y, Liu B, Shu Y, et al. A deep learning approach to understanding controlled ovarian stimulation and in vitro fertilization dynamics. Sci Rep. 2025;15:7821.*
8. *Goss DM, Vasilescu SA, Vasilescu PA, Cooke S, Kim SHK, Sacks GP, Gardner DK, Warkiani ME. Evaluation of an artificial intelligence-facilitated sperm detection tool in azoospermic samples for use in ICSI. Reproductive BioMedicine Online. 2024;49(1):103910. DOI: 10.1016/j.rbmo.2024.103910. Licenza CC BY 4.0.*
9. *Fjeldstad J, Qi W, Siddique N, Mercuri N, Nayot D, Krivoi A. Segmentation of mature human oocytes provides interpretable and improved blastocyst outcome predictions by a machine learning model. Scientific Reports. 2024;14:10569. DOI: 10.1038/s41598-024-60901-1. Licenza CC BY 4.0.*

Fonte immagine: Gao Y., Yuan Y., Wang K., Wang Y., Gao T. et al. "Current progress and open challenges for applying artificial intelligence across the in vitro fertilization cycle". Patterns, 6(11): 101347, 2025.
Articolo redatto per PMA Special Edition. Le affermazioni contenute si basano sulla letteratura scientifica citata. L'utilizzo in pratica clinica deve avvenire nell'ambito dei contesti regolatori e delle linee guida vigenti.

LE TERAPIE ADIUVANTI DOPO TRANSFER EMBRIONALE
Cosa sono i farmaci adiuvanti, quando servono e quali hanno davvero prove scientifiche

Dott. Giovanni Bracchitta – Direttore U.O. Di Fisiopatologia della Riproduzione Umana e Responsabile Centro PMA e Banca Criogenica, Clinica del Mediterraneo, Ragusa

Introduzione
Il transfer embrionario rappresenta uno dei momenti più importanti di un percorso di procreazione medicalmente assistita (PMA). Dopo giorni o settimane di stimolazione ovarica, fecondazione in vitro e coltura embrionale, l'embrione viene trasferito all'interno della cavità uterina con l'obiettivo di ottenere l'impianto e l'inizio della gravidanza.
È proprio in questa fase che molte coppie si chiedono se esistano terapie aggiuntive (terapie adiuvanti) in grado di aumentare le probabilità di successo.
Negli ultimi anni sono state proposte numerose terapie farmacologiche o immunologiche da utilizzare dopo il transfer embrionale. Tuttavia, non tutte hanno dimostrato un reale beneficio e, in alcuni casi, il loro uso non è supportato da solide evidenze scientifiche.

Questo articolo ha l'obiettivo di aiutare i pazienti a comprendere:
- cosa sono le **terapie adiuvanti**.
- quali sono quelle più utilizzate dopo il transfer.
- quali hanno **prove scientifiche di efficacia**.
- quando il loro utilizzo può essere appropriato.

Cosa si intende per terapia adiuvante
Con il termine **terapia adiuvante** si indicano trattamenti farmacologici aggiuntivi rispetto al protocollo standard della PMA, somministrati con l'obiettivo di:
- Favorire l'impianto embrionale.
- Migliorare la recettività dell'endometrio.
- Modulare eventuali alterazioni immunologiche o trombofiliche.
- Ridurre il rischio di aborto precoce.

È importante sottolineare che **il trattamento standard dopo transfer embrionale è la terapia con progesterone**, che supporta la fase luteale e crea le condizioni ormonali necessarie per l'impianto.
Molte altre terapie vengono invece considerate **"aggiuntive"** perché non sono necessarie in tutte le pazienti.

Il supporto della fase luteale: la terapia fondamentale
Dopo il transfer embrionale quasi tutte le pazienti ricevono progesterone.
Questo ormone svolge un ruolo fondamentale perché:
- Rende l'endometrio recettivo all'embrione.
- Favorisce l'impianto.
- Sostiene le prime settimane di gravidanza.

Il progesterone può essere somministrato:
- per via vaginale.
- per via intramuscolare.
- per via orale in alcune formulazioni specifiche.

Numerosi studi scientifici hanno dimostrato che il supporto luteale con progesterone aumenta significativamente le probabilità di gravidanza nelle tecniche di PMA, ed è quindi considerato uno standard di cura.

Acido acetilsalicilico a basso dosaggio
L'**acido acetilsalicilico a basso dosaggio** (comunemente chiamato aspirinetta) è uno dei farmaci più frequentemente utilizzati come terapia adiuvante.
L'ipotesi alla base del suo utilizzo è che possa:
- Migliorare il flusso sanguigno uterino.
- Favorire la vascolarizzazione dell'endometrio.
- Ridurre fenomeni di microtrombosi.

Tuttavia, gli studi scientifici disponibili mostrano risultati contrastanti. Nella maggior parte delle pazienti sottoposte a PMA **non è stato dimostrato un chiaro aumento dei tassi di gravidanza**.
Per questo motivo l'aspirina viene generalmente utilizzata solo in presenza di:
- **Trombofilie**.
- **Storia di aborti ricorrenti**.
- Specifiche indicazioni cliniche.

Eparina a basso peso molecolare
Le **eparine a basso peso molecolare** sono farmaci anticoagulanti che possono essere prescritti in alcune pazienti dopo transfer embrionale.
Il loro utilizzo è giustificato soprattutto in presenza di:
- Trombofilie ereditarie.
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi.
- Abortività ripetuta associata a disturbi della coagulazione.

In assenza di queste condizioni, le evidenze scientifiche non dimostrano un beneficio chiaro nel migliorare le probabilità di impianto.
Pertanto, nella maggior parte dei casi **l'eparina non viene prescritta routinariamente**, ma solo quando esistono precise indicazioni cliniche.

Corticosteroidi
I **corticosteroidi** (come il prednisone) sono stati proposti come terapia adiuvante con l'obiettivo di modulare la risposta immunitaria materna.
L'idea nasce dal fatto che l'embrione possiede metà del patrimonio genetico paterno e potrebbe quindi essere riconosciuto dal sistema immunitario come "estraneo".
Nonostante questa ipotesi biologica, gli studi clinici non hanno dimostrato un beneficio chiaro dell'uso sistematico dei corticosteroidi nelle pazienti sottoposte a PMA.
Per questo motivo le principali linee guida internazionali

raccomandano di **non utilizzarli routinariamente**, salvo in presenza di specifiche patologie immunologiche.

Intralipidi e terapie immunologiche

Negli ultimi anni si è diffuso l'uso di alcune terapie immunologiche, tra cui:

- **Intralipidi**.
- Immunoglobuline.
- Altre terapie immunomodulanti.

Questi trattamenti sono stati proposti soprattutto nei casi di:

- Fallimenti ripetuti di impianto.
- Abortività ricorrente.

Tuttavia, le evidenze scientifiche attualmente disponibili sono limitate e non permettono di raccomandarne l'uso routinario.
Le principali società scientifiche internazionali sottolineano che **molte di queste terapie devono ancora essere confermate da studi clinici di alta qualità.**

Antibiotici

Gli antibiotici possono essere prescritti in alcune situazioni specifiche, ad esempio:

- Infezioni genitali documentate.
- Endometrite cronica documentata.
- Procedure invasive.

In assenza di infezione, però, **l'uso sistematico di antibiotici dopo transfer embrionale non è raccomandato.**

L'importanza della personalizzazione della terapia

Ogni percorso di PMA è diverso e ogni paziente presenta caratteristiche cliniche specifiche.
Per questo motivo la decisione di utilizzare una terapia adiuvante deve sempre essere **personalizzata**, tenendo conto di fattori come:

- Età della paziente.
- Storia riproduttiva.
- Eventuali aborti precedenti.
- Presenza di trombofilie o patologie immunologiche

Numero di tentativi di PMA precedenti.
Un approccio personalizzato consente di evitare trattamenti inutili e di concentrare le terapie solo nei casi in cui possano realmente offrire un beneficio.

Conclusioni

Dopo il transfer embrionale molte coppie si chiedono se esistano trattamenti in grado di aumentare le probabilità di gravidanza. È importante sapere che, ad oggi, **l'unica terapia universalmente riconosciuta come efficace è il supporto luteale con progesterone.**
Molte altre terapie adiuvanti sono state proposte, ma le evidenze scientifiche che ne supportano l'uso sono spesso limitate o contrastanti.
Per questo motivo le principali linee guida internazionali raccomandano un utilizzo **prudente e personalizzato** di queste terapie, riservandole ai casi in cui esistano indicazioni cliniche specifiche.
Il dialogo con il medico e la comprensione delle reali evidenze scientifiche rappresentano strumenti fondamentali per affrontare il percorso di PMA con consapevolezza e fiducia.

Bibliografia

1. *ESHRE Guideline Group. Add-ons in assisted reproduction. Human Reproduction, 2023.*
2. *Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The role of immunotherapy in IVF. Fertility and Sterility.*
3. *Coughlan C. et al. Recurrent implantation failure: definition and management. Reproductive Biomedicine Online.*
4. *Busnelli A. et al. Adjuvant therapies in assisted reproduction technology. Human Reproduction Update.*
5. *Kamath M. et al. Luteal phase support in assisted reproduction. Cochrane Database of Systematic Reviews.*

IL RUOLO DELL'LH RICOMBINANTE NELLA STIMOLAZIONE OVARICA: QUANDO FA DAVVERO LA DIFFERENZA

Dott. Vincenzo Longo – Responsabile dei cicli di Procreazione Medicalmente Assistita, Embryos, Battipaglia (SA)

L'ormone luteinizzante (LH) svolge un ruolo fondamentale nella fisiologia della follicologenesi e dell'ovulazione. Tuttavia, l'utilizzo di LH durante la stimolazione ovarica controllata nei cicli di procreazione medicalmente assistita (PMA) rimane oggetto di dibattito. In molti protocolli di stimolazione, infatti, l'FSH da solo è sufficiente a sostenere la crescita follicolare nella maggior parte delle pazienti. Tuttavia, evidenze crescenti indicano che esistono specifiche sottopopolazioni di donne infertili nelle quali l'aggiunta di LH può migliorare la risposta ovarica e gli esiti riproduttivi.

LH e follicologenesi: dal modello classico alle nuove evidenze

Secondo il modello classico *"two-cell two-gonadotropin"*, l'LH agisce principalmente sulle cellule della teca stimolando la produzione di androgeni, mentre l'FSH agisce sulle cellule della granulosa inducendo l'espressione dell'aromatasi e la conversione degli androgeni in estrogeni.

Studi successivi hanno però dimostrato che il ruolo dell'LH è più complesso. I recettori per LH (LHCGR) vengono espressi anche nelle cellule della granulosa già nelle fasi precoci del follicolo antrale, permettendo all'LH di contribuire direttamente alla steroidogenesi e alla maturazione follicolare. Inoltre, l'LH agisce in sinergia con l'FSH promuovendo la produzione di fattori paracrini come IGF e inhibin B, coinvolti nella selezione follicolare e nella qualità ovocitaria.

Dal punto di vista fisiologico, l'LH è inoltre essenziale per diversi passaggi chiave del processo riproduttivo: maturazione ovocitaria, ovulazione, luteinizzazione e produzione di progesterone nella fase luteale. Nonostante ciò, nei cicli di PMA standard la soppressione ipofisaria indotta da agonisti o antagonisti del GnRH riduce ma non annulla completamente i livelli circolanti di LH; questa quota residua è spesso sufficiente a sostenere lo sviluppo follicolare nelle pazienti con normale funzione ovarica.

Per questo motivo, l'integrazione di LH non è necessaria nella popolazione generale delle pazienti sottoposte a IVF. Tuttavia, alcune categorie cliniche presentano una ridotta attività o sensibilità al sistema LH e potrebbero trarre beneficio da una supplementazione mirata.

***Poor ovarian responders* secondo i criteri di Bologna**

I criteri di Bologna dell'ESHRE definiscono la *"poor ovarian response"* sulla base della presenza di almeno due dei seguenti fattori: età ≥40 anni o fattori di rischio per bassa risposta, precedente recupero di ≤3 ovociti, o ridotta riserva ovarica (AMH basso o AFC ridotto).

Questa classificazione identifica tuttavia una popolazione molto eterogenea con prognosi riproduttive differenti. In un grande trial randomizzato che ha coinvolto 939 pazienti con *poor response*, la combinazione r-hFSH + r-hLH non ha mostrato benefici significativi nella popolazione complessiva rispetto alla monoterapia con FSH. Tuttavia, un'analisi post-hoc ha evidenziato un vantaggio significativo in termini di *live birth rate* nelle pazienti con maggiore severità biologica, definita mediante il *Baseline Severity Score* (BSC), successivamente evoluto nel punteggio PROsPeR.

Questi risultati suggeriscono che l'efficacia della supplementazione di LH dipende dal fenotipo biologico della paziente e che il beneficio è maggiore nei poor responders più severi.

***Hypo-responders:* le pazienti con risposta inaspettatamente ridotta**

Un'altra popolazione che potrebbe beneficiare dell'LH è rappresentata dalle pazienti definite "*hypo-responders*", oggi incluse nei gruppi 1 e 2 della classificazione POSEIDON. Queste donne presentano una riserva ovarica apparentemente adeguata ma una risposta subottimale alla stimolazione con gonadotropine, con un numero di ovociti recuperati inferiore alle aspettative.

Dal punto di vista fisiopatologico, l'ipotesi più accreditata è una ridotta sensibilità ovarica all'FSH o una relativa carenza di attività LH. In queste pazienti è stato osservato un fenomeno di "stagnazione follicolare", caratterizzato da arresto della crescita follicolare durante la stimolazione.

Una metanalisi che ha incluso quattro trial randomizzati e uno studio prospettico ha dimostrato che l'aggiunta di LH alla stimolazione con FSH in questa popolazione aumenta il numero di ovociti recuperati, il tasso di impianto e il tasso di gravidanza clinica.

Dal punto di vista pratico, la strategia più utilizzata consiste nell'aggiungere r-hLH (150 IU/die) quando si osserva stagnazione follicolare durante la stimolazione.

Donne di età riproduttiva avanzata

L'età materna avanzata rappresenta uno dei principali fattori prognostici nei trattamenti di PMA. Oltre alla riduzione della riserva ovarica, l'invecchiamento ovarico è associato a una diminuzione della produzione di androgeni intraovarici e a una ridotta funzionalità del sistema LH.

Una metanalisi di studi randomizzati ha dimostrato che la supplementazione con r-hLH durante la stimolazione ovarica migliora i tassi di impianto e di gravidanza clinica nelle donne di età compresa tra 35 e 40 anni. L'effetto sembra essere mediato da un miglioramento della qualità ovocitaria e della competenza embrionale. Studi clinici hanno infatti evidenziato un aumento dei tassi di fertilizzazione e una riduzione dell'apoptosi nelle cellule del cumulo nelle pazienti trattate con LH.

Al contrario, oltre i 40 anni il beneficio appare meno evidente, probabilmente a causa dell'elevato tasso di aneuploidie embrionali che rappresenta il principale fattore limitante.

LH e incremento del progesterone follicolare tardivo

Un possibile ruolo dell'LH riguarda anche la modulazione dei livelli di progesterone nella fase follicolare tardiva. L'aumento precoce del progesterone durante la stimolazione ovarica è stato associato a una riduzione dei tassi di impianto nei cicli con transfer fresco.

Alcune analisi retrospettive suggeriscono che protocolli di stimolazione privi di attività LH siano associati a livelli più elevati di progesterone follicolare. L'ipotesi fisiologica è che l'LH possa limitare la crescita dei follicoli piccoli e ridurre quindi la produzione complessiva di progesterone. Tuttavia, una revisione sistematica non ha confermato in modo consistente questo effetto, evidenziando dati contrastanti e l'assenza di una chiara indicazione clinica.

Ipogonadismo ipogonadotropo

Il contesto clinico in cui l'LH assume un ruolo indiscutibile è l'ipogonadismo ipogonadotropo. In queste pazienti i livelli di LH e FSH sono estremamente bassi a causa di un deficit della secrezione di GnRH, con conseguente assenza di steroidogenesi follicolare.

In tali condizioni la stimolazione con FSH da sola non è sufficiente a sostenere la crescita follicolare. L'aggiunta di LH rappresenta quindi una vera e propria terapia sostitutiva ormonale. Studi clinici hanno dimostrato che la combinazione r-hFSH + r-hLH è associata a tassi di gravidanza significativamente più elevati rispetto ai protocolli basati su hMG.

Conclusioni

Nel complesso, le evidenze disponibili indicano che la supplementazione con LH non dovrebbe essere utilizzata routinariamente in tutti i cicli di stimolazione ovarica, ma può rappresentare una strategia terapeutica mirata in specifici sottogruppi di pazienti con PMA.

In particolare, l'utilizzo di r-hLH sembra offrire benefici nelle pazienti con poor ovarian response severa secondo i criteri di Bologna, nelle *hypo-responders* dei gruppi POSEIDON 1–2, nelle donne di età riproduttiva avanzata fino a circa 40 anni e nelle pazienti con ipogonadismo ipogonadotropo.

L'identificazione del fenotipo clinico appropriato rappresenta quindi il passaggio chiave per ottimizzare l'impiego dell'LH nella pratica clinica della medicina della riproduzione.

Bibliografia

1. *Filicori M, Cognigni GE, Pocognoli P, Ciampaglia W, Bernardi S. Current concepts and novel applications of LH activity in ovarian stimulation. Trends Endocrinol Metab. 2003;14:267–73.*
2. *Hillier SG, Whitelaw PF, Smyth CD. Follicular oestrogen synthesis: the two-cell, two-gonadotrophin model revisited. Mol Cell Endocrinol. 1994;100:51–4.*
3. *Jeppesen JV, Kristensen SG, Nielsen ME, Humaidan P, Dal Canto M, Fadini R, et al. LH-receptor gene expression in human granulosa and cumulus cells from antral and preovulatory follicles. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E1524–31.*
4. *Humaidan P, Chin W, Rogoff D, D'Hooghe T, Longobardi S, Hubbard J, et al. Efficacy and safety of follitropin alfa/lutropin alfa in ART: a randomized controlled trial in poor ovarian responders. Hum Reprod. 2017;32:544–55.*
5. *Bozdag G, Polat M, Yarali I, Yarali H. Live birth rates in various subgroups of poor ovarian responders fulfilling the Bologna criteria. Reprod Biomed Online. 2017;34:639–44.*
6. *De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotrophic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. Hum Reprod. 2005;20:390–6.*
7. *Conforti A, Esteves SC, Di Rella F, Strina I, De Rosa P, Fiorenza A, et al. The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol. 2019;17:18.*
8. *Munoz E, Bosch E, Fernandez I, Portela S, Ortiz G, Remohi J, et al. The role of LH in ovarian stimulation. Curr Pharm Biotechnol. 2012;13:409–16.*
9. *Conforti A, Esteves SC, Humaidan P, Longobardi S, D'Hooghe T, Orvieto R, et al. Recombinant human luteinizing hormone co-treatment in ovarian stimulation for assisted reproductive technology in women of advanced reproductive age: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Reprod Biol Endocrinol. 2021;19:91.*
10. *Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles: an age-adjusted analysis. Fertil Steril. 2011;95:1031–6.*
11. *Ruvolo G, Bosco L, Pane A, Morici G, Cittadini E, Roccheri MC. Lower apoptosis rate in human cumulus cells after administration of recombinant luteinizing hormone to women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization procedures. Fertil Steril. 2007;87:542–6.*
12. *Werner MD, Forman EJ, Hong KH, Franasiak JM, Molinaro TA, Scott RT. Defining the sweet spot for administered luteinizing hormone-to-follicle-stimulating hormone gonadotropin ratios during ovarian stimulation to protect against a clinically significant late follicular increase in progesterone: an analysis of 10,280 first in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2014;102:1312–7.*
13. *Carone D, Caropreso C, Vitti A, Chiappetta R. Efficacy of different gonadotropin combinations to support ovulation induction in WHO type I anovulation infertility: clinical evidences of human recombinant FSH/human recombinant LH in a 2:1 ratio and highly purified human menopausal gonadotropin stimulation protocols. J Endocrinol Invest. 2012;35:996–1002*
14. *Friis Wang N, Skouby SO, Humaidan P, Andersen CY. Response to ovulation trigger is correlated to late follicular phase progesterone levels: a hypothesis explaining reduced reproductive outcomes caused by increased late follicular progesterone rise. Hum Reprod. 2019;34:942–8.*
15. *Alviggi C, Vigilante L, Cariati F, Conforti A, Humaidan P. The role of recombinant LH in ovarian stimulation: what's new?. Reprod Biol Endocrinol. 2025;23(Suppl 1):38. Published 2025 Mar 10. doi:10.1186/s12958-025-01361-8*

CON LA SPONSORIZZAZIONE NON CONDIZIONANTE DI



www.valutareinsanita.it