

**Opinione degli esperti n. 76**

**Commissione di garanzia della qualità**

Presidente: Prof. Dr. Daniel Surbek

**Nausea e vomito in gravidanza, iperemesi gravidica**

**B. Martinez de Tejada, L. Vonzun, D. U. Von Mandach, A. Burch, M. Yaron, M. Hodel, D Surbek, I. Hoesli**

Approvato dall'Accademia di medicina feto-materna (AFMM)

**Terminologia ed epidemiologia**

Nella fase iniziale della gravidanza la nausea e il vomito (NVP, nausea and vomiting of pregnancy) o la nausea senza vomito sono sintomi molto comuni (50-80%). Il vomito grave, chiamato iperemesi gravidica (HG, hyperemesis gravidarum), si verifica nello 0,3-3% dei casi (1). I criteri più comunemente menzionati per definire la HG includono vomito persistente, disidratazione acuta e fame (chetonuria), nonché perdita di peso >5%. Si tratta di una diagnosi clinica per esclusione basata su un quadro clinico tipico e sull'assenza di altre cause (2) che potrebbero spiegare i sintomi.

I sintomi si manifestano tipicamente prima della 9<sup>a</sup> settimana di gravidanza (sdg) e si risolvono entro la 16<sup>a</sup> sdg, anche se in casi rari persistono per tutta la durata della gestazione (10-20%) (3). Una ricomparsa di questi disturbi nelle gravidanze successive è probabile (24-80%, OR=26,4, IC 95%)(4).

**Eziologia e fattori di rischio**

L'esatta eziologia continua a rimanere poco chiara, anche se sono state proposte varie teorie: fattori ormonali (↑βHCG, ↑estradiole), fattori meccanici (meteorismo, reflusso), predisposizione psicologica, adattamento evolutivo (evitamento di alimenti potenzialmente tossici), fattori genetici (aumento dell'espressione dei geni GDF15, IGFBP7 e RyR2 nella placenta) (5-8). Molto probabilmente si tratta di una causa multifattoriale. Altri fattori di rischio comprendono un'elevata massa placentare (p.es. in gravidanze multiple o nella mola idatiforme), nonché un'anamnesi personale e familiare positiva (3).

**Diagnosi differenziale**

- *Patologie gastrointestinali:* gastroenterite, gastroparesi, gastrite/ulcera gastrica (H. pylori), patologie delle vie biliari, epatite, occlusione intestinale, pancreatite, appendicite, ernia interna dopo intervento di bypass gastrico (9).
- *Patologie dell'apparato urogenitale:* pielonefrite, uremia, torsione ovarica, nefrolitiasi, degenerazione di mioma.
- *Patologie endocrine, metaboliche, neurologiche:* chetoacidosi diabetica, porfiria, malattia di Addison, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ipercalcemia, emicrania, ipertensione intracranica, labirintite.
- *Altre patologie:* tossicità o intolleranza ai medicinali, patologie psichiche.
- *Patologie gravidiche:* preeclampsia dopo la 20<sup>a</sup> sdg, sindrome HELLP, steatosi epatica acuta in gravidanza.

**Complicanze**

Sono comuni le complicanze *materne* come ideazione suicidaria (32%), perdita di peso (>15%) e insoddisfazione dei criteri diagnostici di depressione associata a sindrome da stress post-traumatico (18%). Tuttavia, sono stati riportati raramente anche casi gravi di morbidità/mortalità *materna*: encefalopatia di Wernicke da carenza di vitamina B e altri deficit nutrizionali, disturbi elettrolitici, eventi tromboembolici, tireotossicosi. Inoltre, sono stati riportati casi di distacco della retina, pneumotorace, fratture costali, disfunzione della colecisti, necrosi tubulare acuta, rottura della milza, insufficienza epatica, ematemesi (emorragia da rottura di piccoli vasi esofagei, sindrome di Mallory-Weiss) e aumento dei ricoveri ospedalieri da HG (10-13).

È stato descritto un tasso di aborto più basso nelle donne con HG rispetto ai casi di controllo. (14).

Per quanto riguarda le complicanze *fetali*, una revisione sistematica dei casi di donne con HG ha mostrato un aumento lieve ma significativo dell'incidenza di restrizione della crescita intrauterina / basso peso alla nascita e prematurità (15). Queste manifestazioni sembrano essere osservate più di frequente se l'HG persiste durante l'intera gravidanza e rendono necessarie diverse degenze ospedaliere senza che vi sia un recupero dell'incremento di peso corporeo. Se la perdita di peso materna supera il 15%, vengono riportati una circonferenza cranica inferiore, un volume corticale totale significativamente ridotto e un rischio maggiore di disturbi dello sviluppo neurologico e autismo (16, 17).

**Level  
li di  
evid  
enza  
la**

Ila

Ila  
Ila

Ila/III

Ila

III/IIa  
Ib

Ila

**Comorbidità**

Le seguenti comorbidità sono state descritte in relazione a un aumentato rischio di HG: disfunzione della paratiroide: OR corretto per età 3,83 (95%; IC: 2,28-6,44); ipercolesterolemia: OR corretto per età 2,54 (95%, IC: 1,82-3,44); diabete di tipo 1: OR corretto per età 1,95 (95%; IC 1,82-2,09); disfunzione della ghiandola tiroidea: OR corretto per età 1,85 (95%, IC: 1,74-1,96) (18).

IIb

**Valutazione e stima della gravità**

A tutte le gestanti dovrebbero essere chieste informazioni sulla NVP a ogni visita medica e, se possibile, si deve stimare la gravità mediante scala convalidata, misurazione del peso e valutazione dello stato di idratazione. È inoltre necessario escludere altre diagnosi e riuscire a valutare la gravità sulla base dell'anamnesi. Si raccomanda di determinare la gravità della HG con l'ausilio di un punteggio. Attualmente, la maggior parte delle linee guida ha implementato la scala *Pregnancy-Unique Quantification of Emesis* ADDIN EN.CITE

IIb

<EndNote><Cite><Author>Ebrahimi</Author><Year>2009</Year><RecNum>2</RecNum><DisplayText>(19)</DisplayText><record><rec-number>2</rec-number><foreign-keys><key app="EN" db-id="5xpe2wfr5sx9pte5vpex9v56wwxes0d0s9tp" timestamp="1617115190">2</key></foreign-keys><ref-type name="Journal Article">17</ref-type><contributors><authors><author>Ebrahimi, N.</author><author>Maltepe, C.</author><author>Bournissen, F. G.</author><author>Koren, G.</author></authors></contributors><auth-address>The Motherisk Program, Hospital for Sick Children, Toronto ON; The University of Toronto, Toronto ON.</auth-address><titles><title>Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale</title><secondary-title>J Obstet Gynaecol Can</secondary-title></titles><periodical><full-title>J Obstet Gynaecol Can</full-title></periodical><pages>803-807</pages><volume>31</volume><number>9</number><edition>2009/11/28</edition><keywords><keyword>Drinking Behavior</keyword><keyword>Emergency Service, Hospital/statistics & numerical data</keyword><keyword>Female</keyword><keyword>Hospitalization/statistics & numerical data</keyword><keyword>Humans</keyword><keyword>Nausea/\*complications</keyword><keyword>Ontario</keyword><keyword>Pregnancy</keyword><keyword>\*Pregnancy Complications</keyword><keyword>Prospective Studies</keyword><keyword>\*Severity of Illness Index</keyword><keyword>Sleep</keyword><keyword>Vitamins/therapeutic use</keyword><keyword>Vomiting/\*complications</keyword></keywords><dates><year>2009</year><pub-dates><date>Sep</date></pub-dates></dates><isbn>1701-2163 (Print)&#xD;1701-2163 (Linking)</isbn><accession-num>19941704</accession-num><urls><related-urls><url>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19941704</url></related-urls></urls><electronic-resource-num>10.1016/S1701-2163(16)34298-0</electronic-resource-num></record></Cite></EndNote>(PUQE-24) (19) (2, 20). Uno studio pubblicato di recente indica che l'alternativo HELP-score ha una maggiore sensibilità nell'identificazione di pazienti con HG grave che richiedono interventi (*iOS HG Care App*® gratis, *The HER Foundation*) (21).

IV

III

IIa

**PUQE-score**

Per quanto tempo ha sofferto di nausea nelle ultime 24 ore?	Ha vomitato nelle ultime 24 ore?	Con che frequenza ha avuto conati di vomito nelle ultime 24 ore?
<input type="checkbox"/> Mai (1)	<input type="checkbox"/> No (1)	<input type="checkbox"/> Mai (1)
<input type="checkbox"/> 1 ora o meno (2)	<input type="checkbox"/> 1-2 volte (2)	<input type="checkbox"/> 1-2 volte (2)
<input type="checkbox"/> 2-3 ore (3)	<input type="checkbox"/> 3-4 volte (3)	<input type="checkbox"/> 3-4 volte (3)
<input type="checkbox"/> 4-6 ore (4)	<input type="checkbox"/> 5-6 volte (4)	<input type="checkbox"/> 5-6 volte (4)
<input type="checkbox"/> > 6 ore (5)	<input type="checkbox"/> 7 o più volte (5)	<input type="checkbox"/> 7 o più volte (5)

Ib

**Lieve: <6 punti, moderato: 7-12 punti, grave (HG): 13-15 punti**

<b>Tattamento ambulatoriale: PUQE-score da 3 a 12</b>
<b>Tattamento ospedaliero raccomandato: PUQE-score ≥13</b>

IV

III

Oltre al consueto controllo della gravidanza (misurazione di segni vitali e peso corporeo), la valutazione clinica comprende un esame ecografico (esclusione di gravidanza multipla o di mola idatiforme), lo stato delle urine (chetonuria ed esclusione di un'infezione delle vie urinarie) e gli esami del sangue (emocromo, elettroliti, test di funzionalità renale ed epatica, test di funzionalità tiroidea). Nei casi gravi, dovrebbero essere prese in considerazione ulteriori analisi del sangue (p.es. emogasanalisi, misurazione della vitamina B1) ed eventualmente altri esami per escludere una patologia sottostante.

IIa/III

IIa

**Tattamento**

La gestione e il trattamento della NVP dovrebbero concentrarsi sulla riduzione dei sintomi, sul miglioramento della qualità della vita e sulla prevenzione di complicanze gravi, cercando di ridurre al minimo gli effetti sul feto causati dal trattamento farmacologico materno.

Si raccomanda un approccio precoce e graduale (22) (vedi algoritmo).

la

*Raccomandazioni riguardanti l'alimentazione e lo stile di vita*

- Evitare sempre di avere lo stomaco vuoto, magari consumando pasti piccoli e regolari, circa ogni 1-2 ore (2).
- Prevenire il riempimento eccessivo dello stomaco (cioè non mescolare alimenti solidi e liquidi ed evitare pasti abbondanti) (23).
- Consumare alimenti secchi, spuntini ad alto contenuto proteico e pane croccante al mattino prima di alzarsi (24, 25).
- Evitare piatti molto saporiti e speziati, evitare preparati a base di ferro (24).

la

Ila/Ia

*Terapia complementare*

**Zenzero**

L'uso dello zenzero (come rhizoma zingiberis) in gravidanza per il trattamento della NVP è stato descritto in diversi RCT (1): non sono emerse evidenze di aumento del rischio teratogeno o del numero di aborti spontanei né differenze nel decorso della gravidanza tra i gruppi di trattamento. Lo zenzero ha proprietà antinfiammatorie e abbassa i livelli ematici di trombossano B(2) e PG E(2) negli animali (26); pertanto, non dovrebbe essere utilizzato in pazienti in terapia anticoagulante. Lo zenzero ha mostrato effetti positivi in termini di riduzione dei sintomi della nausea, ma non ha attenuato il vomito (1, 27).

la

Ilb

Non è stato dimostrato che l'agopuntura e l'agopressione nel punto P6 o punto Neiguan (situato a tre dita di distanza dalla piega articolare sul lato interno del polso, tra i due tendini) riducano significativamente la nausea e il vomito (27, 28). Tuttavia, poiché questa procedura non è dannosa e l'effetto placebo è forte, alcune pazienti potrebbero trarre beneficio da un tentativo con l'uso di una polsiera per agopressione.

*Trattamento farmacologico*

**Piridossina (vitamina B6)**

L'efficacia della piridossina orale in monoterapia per il trattamento della nausea mattutina (ma non del vomito!) è stata dimostrata in studi controllati con placebo (1). Per via orale in combinazione con un antistaminico (vedere sotto) in pazienti con NVP e per via endovenosa in combinazione con altre vitamine in donne ospedalizzate con HG grave. Essendo una sostanza idrosolubile, la vitamina B6 è sicura dal punto di vista tossicologico.

**Antistaminici (antagonisti H1)**

Gli antagonisti dei recettori H1 sono efficaci nel trattamento della NVP di vario grado, anche se gli studi disponibili sono eterogenei per quanto riguarda il principio attivo e la combinazione con la piridossina (29).

**Meclozina (o meclizina):** è considerata sicura durante la gravidanza: non sono stati evidenziati segni di teratogenicità significativa (30). La meclozina è disponibile esclusivamente in combinazione con piridossina e caffeina, che compensa l'effetto sedativo dell'antistaminico grazie al suo effetto centrale, possibilmente anche stimolante della circolazione. È stata dimostrata una correlazione tra il consumo di caffeina in dosi crescenti e l'aumento del rischio di aborto, nati morti, basso peso corporeo (LBW [*Low Birth Weight*] e SGA [*Small for Gestational Age*]) e leucemia linfoblastica infantile (31). Una capsula contiene 25 mg di caffeina, mentre una supposta ne contiene 20 mg. La dose massima è di 4 capsule (100 mg) o 2 supposte (40 mg) al giorno, corrispondente a una dose massima di 1 caffè (100 mg) al giorno. Le gestanti dovrebbero pertanto essere avvisate di interrompere l'ulteriore consumo di caffeina («astenersi dall'assunzione di caffè e altri prodotti contenenti caffeina»).

Ib

Ila/III

**Doxilamina:** è stata recentemente approvata da Swissmedic per il trattamento della NVP in combinazione con piridossina. L'efficacia è stata ampiamente valutata in studi osservazionali e non è stato dimostrato alcun effetto teratogeno (29, 32, 33). In un recente studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo su 256 pazienti con NVP è stato possibile dimostrare l'efficacia del principio attivo, mentre gli effetti collaterali non erano diversi da quelli del placebo, probabilmente a causa delle piccole dimensioni del campione (34). In un recente studio, l'esposizione a doxilamina-piridossina e a metoclopramide nel primo trimestre di gravidanza è stata associata a un aumento significativo del rischio di malformazioni congenite maggiori (MCM, *major congenital malformations*), generali e specifiche, come la spina bifida (35). Nota: grazie al suo

III

III

Ia/III  
III

effetto sedativo (36), mantenuto in virtù di un'emivita plasmatica di 10 ore, la doxilamina risulta efficace nel migliorare il sonno.

### **Antagonisti dopaminergici**

**Clorpromazina:** utilizzata con successo in caso di iperemesi grave e in pazienti ospedalizzate. Tuttavia, esistono solo pochi dati che dimostrano l'efficacia e la sicurezza nella NVP. Neurolettico con effetto sedativo! Il potenziale di teratogenicità non è stato dimostrato in studi (30); tuttavia, molti anni di esperienza non mostrano effetti teratogeni (37-42).

**Domperidone:** l'efficacia nel trattamento della NVP non è stata studiata. I dati a disposizione non mostrano un aumento del rischio di malformazioni (43, 44). Non dovrebbe essere usato per trattare la NVP.

**Metoclopramide:** riduce la nausea e il vomito durante la gravidanza, ma la sua efficacia nel trattamento della HG è inferiore a quella di altri principi attivi (45-47). Attenzione agli effetti indesiderati (EI): bocca secca, disturbi extrapiramidali, disturbi psichiatrici; controindicata nelle donne in gravidanza affette da depressione! Considerata sicura durante la gravidanza (48-50). Dati più recenti mostrano tuttavia un aumento del rischio di MCM (35).

IIb

### **Antagonisti della serotonina**

**Ondansetron:** per diversi anni, l'uso di ondansetron in gravidanza è stato considerato sicuro in termini di teratogenicità. L'ondansetron non è inferiore alla metoclopramide in termini di efficacia contro la nausea, e gli è persino superiore nel trattamento del vomito in gravidanza (45). Dal 2018 cresce il numero di evidenze che il rischio teratogeno aumenta con l'uso nel primo trimestre della gravidanza: un aumento del rischio di palatoschisi è stato dimostrato nello studio *National Birth Defects Prevention*, e un aumento del rischio di agenesia o disgenesia renale è stato dimostrato nello studio *Slone Birth Defects Study* (51). Inoltre, vi sono ancora opinioni contrastanti su un eventuale aumento del rischio di difetto del setto ventricolare in caso di esposizione fetale nel primo trimestre di gravidanza (52). Contrariamente a questi risultati, i dati di uno studio di coorte americano (2000-2014) con oltre 1 milione di donne mostrano per lo meno l'assenza di un aumento generale del rischio di malformazioni gravi (53); inoltre, nell'eziologia della diagnosi non può essere completamente escluso un insieme di cause (54).

Ia

### **Corticosteroidi (idrocortisone, [metil]prednisolone)**

L'efficacia dei corticosteroidi rispetto al placebo, alla prometazina o alla metoclopramide è stata valutata in 3 RCT su donne con sintomi gravi. Sono stati osservati miglioramenti in tutti i gruppi di corticosteroidi, ma una differenza significativa è stata riportata solo tra i corticosteroidi e la metoclopramide (riduzione del vomito, 40,9% vs. 16,5% il giorno 2; 71,6% vs. 51,2% il giorno 3; 95,8% vs. 76,6% il giorno 7 [n = 40, P < 0,001]). Il metilprednisolone non è un problema per il feto/l'embrione, in quanto è inattivato dall'enzima placentare metabolizzante 11-beta-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2 (HSD2).

IIb

### **Posologia**

- Piridossina (vitamina B6): 10-25 mg ogni 8 ore p.o.; 200 mg/die e.v.
- Zenzero (Zintona®): 250 mg 4 volte al giorno p.o.
- Meclozina/piridossina/cafeina (Itinerol B6®): max. 25/25/25 mg 4 volte al giorno p.o.; 50/50/20 mg 2 volte al giorno con supp. intrarettali
- Doxilamina/piridossina (Cariban®): max. 10/10 mg 4 volte al giorno p.o.
- Clorpromazina (Largactil® [importazione]): 13 mg 2 volte al giorno p.o. o e.v.
- Metoclopramide (Paspertin®, Primperan®): max. 10 mg 3 volte al giorno p.o. o e.v.
- Ondansetron (Zofran®): 4-8 mg 2 volte al giorno p.o. o e.v.
- Metilprednisolone (Solu-Medrol®): 125-250 mg 2 volte al giorno e.v.

IV

### **Prevenzione**

Due studi suggeriscono che in una gravidanza successiva la somministrazione di preparati multivitaminici e minerali prima della gravidanza o durante le sue prime fasi dovrebbe ridurre l'incidenza di NVP (55, 56). Sebbene non vi siano dati di pertinenti studi, la consulenza preconcezionale di donne precedentemente colpite da NVP o HG può fornire informazioni e rassicurazioni. Ciò consente anche di pianificare una gestione precoce

ed efficace, nel caso dovessero insorgere sintomi di NVP o HG (57).

**Riassunto e raccomandazioni:**

- **La NVP è molto comune (50-80%) in gravidanza. Il vomito grave (HG) si verifica nello 0,3-3,0% dei casi.**
- **Le complicanze materne e fetali sono più elevate nella HG.**
- **Nelle prime fasi della gravidanza le donne dovrebbero essere esaminate per NVP ad ogni visita medica. La scala PUQE 24 può essere utile per quantificare i sintomi di NVP.**
- **Il trattamento dovrebbe iniziare con misure riguardanti l'alimentazione, terapie complementari e somministrazione di vitamine.**
- **Se i sintomi persistono, si dovrebbe iniziare un trattamento farmacologico, in primo luogo con antistaminici.**
- **Il trattamento dovrebbe concentrarsi sulla riduzione dei sintomi, sul miglioramento della qualità della vita, sulla prevenzione di complicazioni gravi e sulla riduzione al minimo degli effetti del trattamento farmacologico sul feto.**
- **Si raccomanda un approccio precoce e graduale secondo l'algoritmo allegato.**

**D**

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
<b>Ia</b> Evidenza ottenuta da metanalisi di studi controllati e randomizzati.	<b>A</b> In letteratura, che deve essere globalmente di buona qualità e coerente, esiste almeno uno studio controllato e randomizzato che abbia condotto alla raccomandazione in questione (livello di evidenza Ia, Ib).
<b>Ib</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato e randomizzato.	<b>B</b> Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza IIa, IIb, III)
<b>IIa</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben disegnato, ma senza randomizzazione.	<b>C</b> Esistono evidenze basate su rapporti o pareri di gruppi di esperti e/o sull'esperienza clinica di specialisti rinomati. Non sono disponibili studi clinici di alta qualità direttamente applicabili (livello di evidenza IV).
<b>IIb</b> Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.	<b>Buona pratica</b> La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.
<b>III</b> Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.	<input checked="" type="checkbox"/>
<b>IV</b> Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.	

Tradotto dall'inglese (fonte: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

**Bibliografia:** disponibile presso le autrici / gli autori

**Dichiarazione di conflitti di interessi:**

BMT, IH e MH hanno partecipato ad Advisory Boards e/o hanno tenuto conferenze sponsorizzate da EFFIK  
 DS: Advisory Board e conferenze per EFFIK (onorari a favore del fondo per la ricerca clinica)



*La Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO elabora linee guida e opinioni degli esperti con la più grande cura; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumere la responsabilità dell'esattezza e dell'eshaustività del contenuto. Le informazioni dei produttori devono essere rispettate in tutti i casi, in particolare le indicazioni relative alla posologia.*

*Dal punto di vista della Commissione, le linee guida e le opinioni degli esperti corrispondono allo stato attuale delle conoscenze scientifiche nel momento della loro stesura. Gli utilizzatori devono tenere conto delle modifiche sopravvenute nel frattempo.*