

## Opinione degli esperti n. 67

### Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. Daniel Surbek

## Applicazione del test sFlt-1/PIGF per la diagnosi della preeclampsia

### D. Surbek, M. Hodel, M. Baumann, O. Lapaire

Accademia di medicina feto-materna (AFMM) della SSGO / gynécologie suisse

#### **Preambolo**

Questa opinione degli esperti formula raccomandazioni per l'uso del nuovo test sFlt-1/PIGF (fattore antiangiogenico/angiogenico) per la diagnosi della preeclampsia (PE) in casi poco chiari nella pratica clinica quotidiana. Si intende esaminare in dettaglio il valore diagnostico e l'utilità clinica del test e, in particolare, illustrare le indicazioni per l'esecuzione del test e i risvolti per la gestione clinica in funzione dei risultati ottenuti. L'opinione degli esperti si basa sulle evidenze ancora limitate della letteratura medica, sulle raccomandazioni di altre società specialistiche (tra cui il NICE), nonché su risultati di ricerca ed esperienze personali nell'applicazione clinica del test nella pratica quotidiana.

Livello di  
evidenza

#### **Introduzione**

La preeclampsia (PE) è una grave malattia specifica della gravidanza, associata a elevata morbilità e mortalità perinatale e materna, che rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità materna e fetale/neonatale in tutto il mondo. L'unica terapia curativa è il parto. Dopo il parto, le donne che hanno sofferto di PE mostrano per tutta la vita un maggior rischio cardiovascolare, un aumento della mortalità e una riduzione dell'aspettativa di vita. Una PE manifestata in una precedente gravidanza rientra quindi tra gli accertati fattori di rischio cardiovascolare insieme a ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e abuso di nicotina. Per questo motivo, si raccomanda alle donne con PE pregressa di sottoporsi, ca. 3 mesi dopo il parto, a esami appropriati volti a identificare altri eventuali fattori di rischio e, successivamente, a controlli annuali a lungo termine. In Svizzera, l'incidenza annuale di PE è pari al 2,5% circa di tutti i parti (1), che su un totale di 85 000 parti significa oltre 2000 casi di PE all'anno. Il numero di gravidanze con sintomatologia assimilabile a quella della PE non è noto e si stima che sia circa cinque volte superiore.

la  
la  
III  
B  
III

#### **Diagnosi della preeclampsia**

Ad oggi, la diagnosi di PE può essere posta solo in uno stadio avanzato e clinicamente manifesto della malattia, in uno stadio in cui si sono già verificate gravi complicanze materne (insufficienze d'organo, eclampsia, sindrome HELLP) o fetali (ritardo di crescita, distacco prematuro della placenta, morte fetale intrauterina) o deve essere portato a termine un parto rapido che, a causa della prematurità, può potenzialmente comportare complicanze come lesioni a lungo termine fino al decesso del neonato. La classica diagnosi di PE include ipertensione arteriosa, proteinuria ed edema, anche se quest'ultimo segno non è una condizione imprescindibile per la diagnosi. Secondo linee guida più recenti (ISSHP, *Linee guida DGGG-SGGG-OeGG* [2]), anche la proteinuria non è più vincolante per la diagnosi, qualora all'ipertensione arteriosa si aggiunga trombocitopenia significativa e/o almeno una delle seguenti manifestazioni di danno d'organo: aumento dei valori di funzionalità epatica, insufficienza renale, edema polmonare o ritardo di crescita intrauterino (cosiddetta PE «aproteinurica»).

B

Una diagnosi più precoce di sviluppo di una nuova PE o l'esclusione di PE in casi con sintomi simili a quelli della PE è vantaggiosa per diversi motivi: in caso di PE incipiente può essere effettuato un più intensivo monitoraggio della gestante e del feto (ambulatoriale od ospedaliero, a seconda dei casi) per prevenire, attraverso un intervento tempestivo, le complicanze menzionate e per adottare misure volte a migliorare la morbilità e la mortalità del neonato (trasferimento in un centro perinatale, monitoraggio intensivo materno e fetale, terapia glucocorticoide fetale prenatale, pianificazione interdisciplinare del parto). D'altra parte, riuscire a escludere una PE in via di sviluppo per un periodo di tempo di 1-2 settimane consente di prendersi cura di gestanti con sintomi tipici di PE di origine sconosciuta (p. es. nuova insorgenza di sola ipertensione) su base ambulatoriale con appuntamenti ravvicinati, p. es. a intervalli di due settimane, praticando un'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa. In questo modo si possono evitare inutili e costosi monitoraggi e trattamenti in regime di ricovero. Questo vale anche per le pazienti con una malattia primaria che non può essere distinta dalla PE in termini di sintomi (ipertensione arteriosa, proteinuria), come ad esempio affezioni renali (croniche), lupus eritematoso sistemico o diabete mellito con interessamento renale. Un test diagnostico per l'esclusione di una PE in evoluzione (evolving PE) in donne in gravidanza con sintomi possibilmente attribuibili a PE, ma senza un quadro completo di PE, è quindi di grande utilità per la paziente, soprattutto in quanto un risultato negativo che escluda (ruling out) la PE per

un certo periodo (1-2 settimane) consente di evitare inutili ricoveri e terapie potenzialmente pericolose. Da un punto di vista economico si ipotizza che un test del genere, data la prevalenza della PE e il numero di gestanti con sintomi simili a quelli della PE, possa garantire notevoli risparmi sui costi, in particolare nel caso in cui abbia un elevato valore predittivo negativo, utile a escludere una PE. Ciò è stato dimostrato da uno studio del NICE in Inghilterra (3) e recentemente anche da uno studio svizzero (4).

### **Preeclampsia e fattori di angiogenesi: il test sFlt-1/PIGF**

Alcuni anni fa è stato scoperto il ruolo centrale dei fattori di angiogenesi nello sviluppo e nella patogenesi della preeclampsia. Lo squilibrio tra fattori proangiogenici e antiangiogenici svolge un ruolo decisivo come mediatore tra l'alterata invasione trofoblastica nel 1° trimestre e all'inizio del 2° trimestre e la disfunzione placentare e la successiva disfunzione endoteliale materna generalizzata che porta ai sintomi clinici e, infine, alla PE conclamata. Questo squilibrio angiogenico placentare può essere utilizzato a fini diagnostici, poiché questi fattori possono essere rilevati nel sangue materno alcune settimane prima della manifestazione clinica, spesso già alla fine del 1° trimestre e nel 2° trimestre, consentendo così di adottare una strategia potenzialmente preventiva (somministrazione di aspirina!).

I più importanti e ad oggi meglio studiati fattori angiogenici nella PE sono i due marcatori sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase-1) e PIGF (placental growth factor). Rispetto alle donne che non sviluppano PE, questi fattori sono in disequilibrio, con una concentrazione sierica di sFlt-1 elevata e una di PIGF bassa. Il quoziente delle due concentrazioni forma il cosiddetto **rapporto sFlt-1/PIGF**, che può essere utilizzato come **parametro predittivo (biomarcatore) per la diagnosi di PE o per la sua esclusione**. Il test sFlt-1/PIGF consiste nella determinazione quantitativa di sFlt-1, un fattore antiangiogenico (antagonista di PIGF e VEGF [vascular endothelial growth factor]) e di PIGF, un fattore angiogenico placentare, nel sangue materno. Il quoziente dei due valori (sFlt-1/PIGF) riflette il rapporto tra i fattori antiangiogenici e i fattori proangiogenici. La PE è caratterizzata dall'aumento di questo rapporto ancora prima che si sia manifestato il suo quadro clinico completo (secondo i criteri attualmente validi). Questo dato si basa su due importanti risultati pubblicati: 1) la dimostrazione della correlazione tra sovraespressione di sFlt-1 e sviluppo di PE nel modello animale (5) e 2) il riconoscimento della correlazione tra l'aumento di sFlt-1 e la diminuzione di PIGF nelle pazienti che sviluppano successivamente una preeclampsia (6). Diversi gruppi di ricerca indipendenti hanno dimostrato la stessa correlazione, tra l'altro anche con la partecipazione degli autori di questa opinione degli esperti (7, 8). Un ampio studio ha successivamente dimostrato che il rapporto sFlt-1/PIGF offre il miglior valore predittivo, anche superiore ai test precedenti (pressione arteriosa sistolica, acido urico ecc.) (9). Un successivo studio presso il centro perinatale di Berna (Inselspital) ha confermato questa elevata sensibilità e specificità in un gruppo di 145 pazienti con sintomatologia non chiaramente attribuibile a PE (10). Oltre a ciò, in uno studio analogo è stata osservata una buona correlazione tra il livello del rapporto e la gravità della PE e il suo decorso clinico anche in caso di preeclampsia già consolidata, anche se per il rapporto sFlt-1/PIGF non vi è un chiaro valore di cut-off utile a distinguere tra PE lieve e grave.

Successivamente, un ampio studio multicentrico è stato in grado di dimostrare la valenza diagnostica di un test sFlt-1/PIGF disponibile in commercio (11). Questo test ha dimostrato che con un risultato del test < 38 (rapporto sFlt-1/PIGF) è possibile escludere con elevata sensibilità (80%) e specificità (78,3%) il verificarsi di una PE nella settimana successiva (AUC = area under the receiver-operator curve del 90%). Il valore predittivo negativo è stato del 99,3% e il valore predittivo positivo del 36,7%. Il test ha valori di cut-off convalidati. Pertanto, questo test soddisfa i criteri per un test predittivo della PE clinicamente efficiente ed efficace. Grazie alle elevate proprietà predittive negative del test è quindi possibile escludere con grande certezza lo sviluppo di una preeclampsia nelle successive 1-2 settimane.

### **Valenza clinica del test sFlt-1/PIGF**

Il test sFlt-1/PIGF (dell'azienda ROCHE) può essere utilizzato in aggiunta alla consueta valutazione clinica a partire dalla 20<sup>a</sup> 0/7 sdg, rendendo possibile una più rapida esclusione di una preeclampsia sospetta o in via di sviluppo e una migliore valutazione del rischio per quanto riguarda eventuali esiti sfavorevoli della gravidanza. Un risultato negativo del test (cioè inferiore a 38) in pratica esclude la PE, il che in molti casi consente di evitare l'ospedalizzazione e l'osservazione in regime di degenza. Uno studio pubblicato di recente ha anche dimostrato come sia anche possibile ridurre significativamente il tempo fino alla diagnosi di PE e migliorare gli esiti materni (12). In questo studio è stato usato il Triage PIGF Test (azienda QUIDEL), con un valore di cut-off diverso dal rapporto sFlt-1/PIGF.

### **Indicazioni per il test sFlt-1/PIGF**

In linea di principio, la seguente categoria di gestanti trae beneficio da una determinazione del rapporto sFlt-1/PIGF come marcatore diagnostico aggiuntivo.

Pazienti con sospetto di PE a causa di segni e sintomi di nuova insorgenza possibilmente attribuibili a PE dopo la 20<sup>a</sup> sdg che non soddisfano i criteri diagnostici di PE, qualora sia presente solo uno dei seguenti

IIb

IIb

IIb

IIa

IIa

IIb

IIa

IIb

IIa

segni:

- aumento dei valori di pressione arteriosa  $\geq 140/90$  mmHg
- proteinuria di nuova insorgenza o in aumento (senza ipertensione)
- grave formazione di edemi (incluso edema facciale) con rapido aumento di peso  $> 1$  kg alla settimana
- cefalea e scotoma scintillante
- dolore epigastrico e nausea
- trombocitopenia o aumento dei valori di funzionalità epatica (ASAT, ALAT, LDH) senza altra causa
- ritardo di crescita intrauterina del feto, in particolare per sospetto di insufficienza placentare
- doppler patologico dell'a. uterina (PI  $> 95^\circ$  perc./incisura bilaterale)

L'indicazione per il test sFlt-1/PIGF in queste donne viene posta in base ai segni/sintomi clinici.

Lo stesso vale per le pazienti con un rischio aumentato di PE in base alla valutazione del rischio di PE nel 1° trimestre secondo la FMF di Londra (*Opinione degli esperti n. 57: Specificazione del rischio di preeclampsia nel 1° trimestre*) o in base alla classificazione del rischio secondo il NICE e, inoltre, sintomi clinici nel 2°/3° trimestre. (13)

Nelle donne *asintomatiche* con o senza fattori di rischio, il test sFlt-1/PIGF ha un valore incerto. Questo ambito di impiego è attualmente in fase di valutazione negli studi, ma non è ancora consolidato nella pratica clinica e quindi non costituisce un'indicazione per il test. Inoltre, in questa situazione i costi del test non sono coperti (vedi oltre).

**Interpretazione e implicazioni cliniche del test sFlt-1/PIGF**

Risultato negativo del test (rapporto sFlt-1/PIGF  $< 38$ ):

Un risultato del test negativo consente in genere di evitare il ricovero ospedaliero per l'ulteriore valutazione della PE nelle 1-2 settimane successive (valore predittivo negativo: 99,3%). A seconda della situazione clinica e dei segni/sintomi, può essere utile una delle seguenti misure ambulatoriali:

- Ricerca approfondita delle possibili cause dei segni/sintomi dubbi (p. es. altre cause di cefalea/disturbi della vista o del dolore epigastrico).
- Automisurazione della pressione arteriosa con documentazione a domicilio da parte della paziente stessa (attenzione: in caso di ipertensione grave [ $> 160/100$  mmHg] è comunque indicata l'ospedalizzazione).
- Eventualmente esame domiciliare dell'urina mediante strisce reattive (dispositivo speciale per l'interpretazione di una proteinuria significativa si/no), se è aumentata solo la pressione arteriosa.

Il momento della successiva visita medica della paziente dipende dalle circostanze cliniche ed è solitamente compreso tra 1 e 3 settimane.

Risultato positivo del test (rapporto sFlt-1/PIGF  $\geq 38$ ):

Un risultato del test positivo rinforza il sospetto di una probabile manifestazione clinica di PE nel prossimo futuro (tuttavia, il valore predittivo positivo è solo del 36,7%). A seconda della situazione clinica può essere indicato il ricovero ospedaliero per approfondimenti diagnostici e monitoraggio della gestante e del feto. Se risulta necessario un monitoraggio ambulatoriale del decorso a intervalli ravvicinati, dovrebbe essere preso in considerazione l'invio in un centro specializzato. Tuttavia, a causa del basso valore predittivo positivo del test, un suo risultato positivo non consente di fare una previsione affidabile della PE né, soprattutto, di porre l'indicazione per misure cliniche appropriate (p. es. il parto). Gli studi dimostrano che più alto è il rapporto sFlt-1/PIGF, maggiore è la probabilità di sviluppo di PE e più si riduce l'intervallo fino alla sua insorgenza. Il cut-off per un'alta probabilità di PE è  $>85$  prima della 34a sdg e  $>110$  sdg dalla 34a sdg in poi.

Ripetizione del test sFlt-1/PIGF:

Nel caso in cui il test sia stato precedentemente negativo, può risultare opportuna una ripetizione del test dopo 1-3 settimane in funzione della situazione clinica, dei sintomi e del decorso, in quanto consente di valutare la dinamica di sviluppo della PE. Ciò è particolarmente vero per le pazienti ad alto rischio di PE. La valenza dell'esclusione della PE (valore predittivo negativo) rimane elevata per 1-2 settimane. L'evidenza in proposito è limitata, ma corrisponde alla logica di fondo della soglia fissata, vale a dire un valore di «cut-off» di 38.

Ib

Ib

Ila

Ilb

Ilb

### Pazienti con PE consolidata

Queste pazienti ricevono di norma cure ospedaliere, con momento e modalità del parto ottimali, che devono essere scelti in base alla situazione clinica. In caso di PE consolidata, il test sFlt-1/PIGF mostra una correlazione tra il livello del risultato del test e la gravità e il decorso della PE. In caso di PE già diagnosticata, il livello del rapporto sFlt-1/PIGF può quindi aiutare a stimare meglio la gravità e l'evoluzione della malattia. Tuttavia, vi sono finora pochi dati che suffragano la valenza del rapporto sFlt-1/PIGF in questa situazione; pertanto, la determinazione in questo caso è utile soprattutto nel contesto di studi clinici. È importante che il rapporto sFlt-1/PIGF non sia utilizzato come unico parametro per l'indicazione al parto. A questo scopo si devono invece includere altri parametri come l'età gestazionale, la gravità della preeclampsia, la compromissione del feto ecc.

III

### Analisi del rapporto costi/benefici del test sFlt-1/PIGF

Sono disponibili validi studi sull'analisi del rapporto costi/benefici del test (14). Anche dall'analisi costi/benefici della Diagnostic Guidance del NICE (3) risulta un sensibile beneficio socioeconomico. Di recente è stato condotto uno studio anche in Svizzera con risultati simili (4).

### Assunzione dei costi da parte della cassa malati

Il test sFlt-1/PIGF è incluso nell'Elenco delle analisi dal 1° luglio 2019 ed è quindi preso a carico dalle casse malati. Le condizioni per l'assunzione dei costi da parte delle casse malati sono le seguenti:

- A partire dalla 20<sup>a</sup> 0/7 settimana di gravidanza
- In caso di sospetto di preeclampsia
- Follow-up di una preeclampsia manifesta
- Prescrizione unicamente da parte di medici con titolo di specialista in ginecologia e ostetricia

III

*Il test non è a carico delle casse malati per lo screening di gravidanze asintomatiche*

### Riassunto

- La preeclampsia è una malattia grave associata a morbidità e mortalità neonatale e materna rilevanti.
- La diagnosi precoce di una PE in via di sviluppo allo scopo di attuare tempestivamente misure cliniche adeguate porta alla riduzione di morbidità e mortalità neonatale e materna.
- Lo squilibrio dei fattori proangiogenici e antiangiogenici placentari è determinante nella patogenesi della preeclampsia; può essere determinato nel sangue materno mediante il test sFlt-1/PIGF e precede di settimane la diagnosi di PE. Il test sFlt-1/PIGF può quindi essere utilizzato a fini diagnostici nella pratica clinica quotidiana.
- Il test sFlt-1/PIGF può essere utilizzato in pazienti con segni o sintomi non chiari di PE a partire dalla 20<sup>a</sup> sdg. In questo caso, un risultato negativo del test sFlt-1/PIGF esclude con alta probabilità lo sviluppo di una PE nelle successive 1-2 settimane, per cui nella maggior parte dei casi consente di praticare un'assistenza ambulatoriale e, di norma, evitare ulteriori esami di laboratorio complessi. Il test sFlt-1/PIGF per questa indicazione è a carico delle casse malati.
- Un risultato positivo del test sFlt-1/PIGF non consente, da solo, di porre la diagnosi di PE. Tuttavia, in funzione del livello del rapporto sFlt-1/PIGF, indica un'alta probabilità di sviluppare una PE nei successivi giorni o settimane.
- Il test sFlt-1/PIGF può essere utilizzato anche in pazienti con PE consolidata, al fine di stimare meglio la gravità e l'evoluzione della preeclampsia. Tuttavia, il beneficio clinico non è attualmente dimostrato. Attualmente sono ancora insufficienti le evidenze a favore del test sFlt-1/PIGF in pazienti con rischio di PE elevato sulla base dell'anamnesi

IIa

la

IIa

IIa

**personale (PE/sindrome HELLP progressa, diabete mellito, aumentato rischio nel test di screening per la PE), ma senza segni e sintomi di PE.**

Ila

**Literatur**

- (1) Purde et al. Swiss Med Wkly 2015; 145: w14175
- (2) [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-018l\\_S2k\\_Diagnostik\\_Therapie\\_hypertensiver\\_Schwangerschaftserkrankungen\\_2019-07.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-018l_S2k_Diagnostik_Therapie_hypertensiver_Schwangerschaftserkrankungen_2019-07.pdf)
- (3) NICE diagnostic guidance: PIGF-based testing to help diagnose suspected pre-eclampsia. <https://www.nice.org.uk/guidance/dg23>
- (4) Hodel M, Blank PR, Marty P, Lapaire O. sFlt-1/PIGF Ratio as a Predictive Marker in Women with Suspected Preeclampsia: An Economic Evaluation from a Swiss Perspective. Dis Markers 2019; 14
- (5) Maynard et al., J Clin Invest 2003; 111: 649-58
- (6) Levine et al. N Engl J Med 2004; 350
- (7) Baumann MU, Bersinger NA, Mohaupt MG, Raio L, Gerber S, Surbek DV. First-trimester serum levels of soluble endoglin and soluble fms-like tyrosine kinase-1 as first-trimester markers for late-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: 266.e1-6
- (8) Huhn EA, Kreienbühl A, Hoffmann I, Schoetzau A, Lange S, Martinez de Tejada B, Hund M, Hoesli I, Lapaire O. Diagnostic Accuracy of Different Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 and Placental Growth Factor Cut-Off Values in the Assessment of Preterm and Term Preeclampsia: A Gestational Age Matched Case-Control Study. Front Med (Lausanne). 2018; 5: 325
- (9) Rana et al, Circulation 2012; 125: 911-9
- (10) Baumann et al., submitted for publication
- (11) Zeisler et al. N Engl J Med 2016; 374; 13-22
- (12) Duhig KE, Myers J, Seed PT, Sparkes J, Lowe J, Hunter RM, Shennan AH, Chappell LC; PARROT trial group. Placental growth factor testing to assess women with suspected pre-eclampsia: a multicentre, pragmatic, stepped-wedge cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2019; 393: 1807-18
- (13) Poon LC, Galindo A, Surbek D, Chantraine F, Stepan H, Hyett J, Tan KH, Verlohren S. From first-trimester screening to risk stratification of evolving pre-eclampsia in the second and third trimesters of pregnancy: a comprehensive approach. Ultrasound Obstet Gynecol 2019 Sep 10
- (14) Vatish M et al. sFlt-1/PIGF ratio test for pre-eclampsia: an economic assessment for the UK. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Dec;48(6):765-771

IV

Data: 2 dicembre 2019

Dichiarazione di conflitti di interessi:

Daniel Surbek: conferenze e Advisory Board Roche Diagnostics

Markus Hodel: Advisory Board Roche

Marc Baumann: nessuno

Olav Lapaire: onorari di consulente di Roche

Livello di evidenza	Grado di raccomandazione
<b>Ia</b> Evidenza ottenuta da meta-analisi 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>Ila</b> Evidenza ottenuta da almeno uno studio controllato, ben	<b>B</b> Sull'argomento della raccomandazione sono disponibili studi clinici ben controllati, ma non randomizzati (livello di evidenza Ila, IIb, III).



<p>disegnato, ma senza randomizzazione.</p> <p><b>IIb</b> Evidenza ottenuta da almeno un altro tipo di studio quasi sperimentale ben disegnato.</p> <p><b>III</b> Evidenza ottenuta da studi descrittivi non sperimentali ben disegnati, come studi comparativi, di correlazione o di casi.</p> <p><b>IV</b> Evidenza ottenuta da rapporti o opinioni di esperti e/o da esperienza clinica di specialisti rinomati.</p>	<p><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).</p> <p><b>Buona pratica</b>  <input checked="" type="checkbox"/> La buona pratica raccomandata sulla base dell'esperienza clinica del gruppo di esperti che ha redatto l'opinione degli esperti / la linea guida.</p>
---	---

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

*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.*