

## Opinione degli esperti n. 88

### Commissione di garanzia della qualità

Presidente: Prof. Dr. Daniel Surbek

## Nausea e vomito in gravidanza, iperemesi gravidica

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

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

Terminologia ed epidemiologia	Livelli di evidenza
<p>Nella fase iniziale della gravidanza la nausea e il vomito (NVP, <i>nausea and vomiting of pregnancy</i>) o la nausea senza vomito sono sintomi molto comuni (50-80%). Il vomito grave, denominato iperemesi gravidica (HG, <i>hyperemesis gravidarum</i>), si verifica nello 0.3-3% dei casi (1). I criteri più comunemente menzionati per definire l'HG includono vomito persistente, disidratazione acuta e fame (chetonuria), nonché perdita di peso &gt;5%. Si tratta di una diagnosi clinica per esclusione basata su un quadro clinico tipico in assenza di altre cause che potrebbero spiegare i sintomi (2).</p> <p>I sintomi si manifestano tipicamente prima della nona settimana di gravidanza e si risolvono entro la sedicesima, 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).</p>	<p>Ia  Ila  Ila Ila</p>
<p><b>Eziologia e fattori di rischio</b></p> <p>L'esatta eziologia continua a rimanere sconosciuta, anche se sono state proposte varie teorie: fattori ormonali (<math>\uparrow\beta\text{HCG}</math>, <math>\uparrow</math>estradiolo), fattori meccanici (meteorismo, reflusso), predisposizione psicologica, adattamento evolutivo (evitamento di cibi potenzialmente tossici) e fattori di rischio 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 (ad es. in gravidanze multiple o nella mola idatiforme), nonché un'anamnesi personale e familiare positiva (3).</p>	<p>Ila/III Ila</p>
<p><b>Diagnosi differenziale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patologie gastrointestinali</i>: gastroenterite, gastroparesi, gastrite/ulcera peptica (<i>H. pylori</i>), patologie delle vie biliari, epatite, occlusione intestinale, pancreatite, appendicite, ernia interna dopo intervento chirurgico di bypass gastrico (9).</li> <li>• <i>Patologie del tratto urogenitale</i>: pielonefrite, uremia, torsione ovarica, nefrolitiasi, leiomioma uterino in degenerazione.</li> <li>• <i>Patologie endocrine, metaboliche e neurologiche</i>: chetoacidosi diabetica, porfiria, malattia di Addison, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ipercalcemia, emicrania, ipertensione intracranica, labirintite.</li> <li>• <i>Altre patologie</i>: tossicità o intolleranza a medicinali, patologie psichiche.</li> <li>• <i>Patologie gravidiche</i>: preeclampsia dopo la 20<sup>a</sup> sdg, sindrome HELLP, steatosi epatica gravidica acuta.</li> </ul>	
<p><b>Complicanze</b></p> <p>Sono comuni le complicanze <i>materne</i> come ideazione suicidaria (32%), perdita di peso (&gt;15%) e la depressione associata a disturbo da stress post-traumatico confermata in base ai criteri diagnostici (18%). Sebbene rari, sono stati riportati anche casi gravi di morbidità/mortalità <i>materna</i>: encefalopatia di Wernicke da carenza del complesso vitaminico B e altri deficit nutrizionali, disturbi elettrolitici, eventi tromboembolici e tireotossicosi. Inoltre, sono stati associati all'HG anche 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 un aumento dei ricoveri ospedalieri (10-13).</p> <p>È stato descritto un tasso di aborto più basso nelle donne con HG rispetto ai casi di controllo (14).</p>	<p>III/Ila Ib</p>
<p>Per quanto riguarda le complicanze <i>fetali</i>, 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 più frequenti se l'HG persiste durante l'intera gravidanza, richiedendo più degenze ospedaliere, senza che vi sia un recupero del peso</p>	<p>Ila Ilb</p>

corporeo. Se la perdita di peso materno supera il 15%, sono stati descritti casi di circonferenza cranica inferiore, volume corticale totale significativamente ridotto e un aumentato rischio di disturbi dello sviluppo neurologico e di autismo (16, 17).

### Comorbidità

Le seguenti comorbidità sono state descritte in relazione a un aumento del rischio di HG: disfunzione della paratiroide: OR corretto per età 3.83 (IC 95%: 2.28-6.44); ipercolesterolemia: OR corretto per età 2.54 (IC 95%: 1.82-3.44); diabete di tipo 1: OR corretto per età: 1.95 (IC 95%: 1.82-2.09); disfunzione tiroidea: OR corretto per età: 1.85 (IC 95%: 1.74-1.96) (18).

### Valutazione e stima della gravità

A tutte le donne si dovrebbero chiedere informazioni sulla NVP a ogni visita medica e, se possibile, si dovrebbe 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 (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 (HG Care App® per iOS gratuita, The HER Foundation) (21).

### PUQE-score

Quanto spesso 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?
Per niente (1)	No (1)	Mai (1)
1 ora o meno (2)	1-2 volte (2)	1-2 volte (2)
2-3 ore (3)	3-4 volte (3)	3-4 volte (3)
4-6 ore (3)	5-6 volte (3)	5-6 volte (3)
> 6 ore (5)	7 o più volte (5)	7 o più volte (5)

**HG lieve: <6 punti; moderata: 7- 12 punti, grave: 13-15 punti**

**Trattamento ambulatoriale: PUQE-score da 3 a 12**

**Trattamento ospedaliero raccomandato: PUQE-score ≥13**

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 (ad es. emogasanalisi, misurazione della vitamina B1) ed eventualmente altri esami per escludere una patologia sottostante.

### Trattamento

La gestione e il trattamento della NVP devono mirare a ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita, prevenire le complicanze gravi e ridurre al minimo gli effetti sul feto dovuti al trattamento farmacologico materno.

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

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

- Evitare sempre di avere lo stomaco vuoto, magari consumando piccoli pasti 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, eliminare gli integratori a base di ferro (24).

### 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,

IIb

IV  
III

IIa

IIb

IV  
III  
IIa/III  
IIa

IIa

IIa

IIa/IIa

<p>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).</p>	<p>la</p>
<p>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.</p>	
<p><i>Trattamento farmacologico</i>  <b>Piridossina (vitamina B6)</b></p>	<p>IIb</p>
<p>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 di seguito) 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.</p>	
<p><b>Antistaminici (H1 antagonisti)</b></p>	
<p>Gli antagonisti dei recettori H1 sono efficaci nel trattamento della NVP di vario grado, sebbene gli studi siano eterogenei per quanto riguarda il principio attivo e, ad esempio, la combinazione con la piridossina (29).</p>	
<p><i>Meclozina (o meclizina):</i> è considerata sicura durante la gravidanza, dato che non sono stati evidenziati segni di teratogenicità significativa (30). La meclozina è disponibile sul mercato esclusivamente in combinazione con piridossina e caffeina, che compensa l'effetto sedativo dell'antistaminico grazie al suo effetto stimolante a livello centrale e possibilmente anche circolatorio. 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, <i>Low Birth Weight</i> e SGA, <i>Small for Gestational Age</i>) e leucemia linfoblastica acuta 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. Si raccomanda pertanto di avvisare le gestanti di interrompere il consumo di altre fonti di caffeina («astenersi dall'assunzione di caffè e altre bevande contenenti caffeina»).</p>	<p>Ib IIa/III</p>
<p><i>Doxilamina:</i> è stata recentemente omologata da Swissmedic per il trattamento della NVP in combinazione con piridossina. La sua efficacia è stata valutata nell'ambito di studi osservazionali e non è stato evidenziato 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, <i>major congenital malformations</i>), generali e specifiche, come la spina bifida (35); tuttavia, questo segnale è probabilmente dovuto a diversi fattori di distorsione (36) e dovrebbe essere verificato in studi più dettagliati. Nota: grazie al suo effetto sedativo (37), mantenuto in virtù di un'emivita plasmatica di 10 ore, la doxilamina risulta efficace nel migliorare il sonno. La dose massima registrata di 4 capsule/giorno comporta il rischio di stanchezza diurna. Raccomandiamo pertanto di assumere 2 capsule durante la notte e di aumentare il dosaggio solo nei casi più gravi e con un buon monitoraggio.</p>	<p>III III IIa/III III</p>
<p><b>Antagonisti della dopamina</b></p>	
<p><i>Clorpromazina:</i> 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 teratogeno non è stato dimostrato negli studi (30); tuttavia, molti anni di esperienza non indicano effetti teratogeni (38-43).</p>	
<p><i>Domperidone:</i> l'efficacia nel trattamento della NVP non è stata studiata. I dati a disposizione non mostrano un aumento del rischio di malformazioni (44, 45). Non dovrebbe essere usato per trattare la NVP.</p>	
<p><i>Metoclopramide:</i> 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 (46-48). Attenzione agli effetti indesiderati (EI): bocca secca, disturbi extrapiramidali, disturbi psichiatrici; è controindicata nelle donne in gravidanza affette da depressione! È considerata sicura durante la gravidanza (49-51). Dati più recenti mostrano tuttavia un</p>	<p>IIb</p>

aumento del rischio di MCM (35).

### **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 (46). 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 (52). Inoltre, vi sono ancora opinioni discordanti su un eventuale aumento del rischio di difetto del setto ventricolare in caso di esposizione fetale nel primo trimestre di gravidanza (53). In contrasto con questi risultati, i dati di uno studio di coorte statunitense (2000-2014) con oltre 1 milione di donne mostrano per lo meno l'assenza di un aumento generale del rischio di malformazioni gravi (54); inoltre, non può essere completamente esclusa la possibilità di confondimento diagnostico (55).

### **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 con 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 da un enzima placentare che lo metabolizza, ossia la 11-beta-idrossisteroide deidrogenasi di tipo 2 (HSD2).

### **Posologia**

- Piridossina (vitamina B6): 10-25 mg ogni 8 ore p.o.; 200 mg/die e.v.
- Zenzero: 250 mg 4 volte al giorno p.o.
- Meclozina/piridossina/caffeina: max. 25/25/25 mg 4 volte al giorno p.o.; 50/50/20 mg 2 volte al giorno con supp. intrarettali
- Doxilamina/piridossina: max. 10/10 mg 4 volte al giorno p.o. (1-1-2) o 20/20 mg 2 volte al giorno.
- Clorpromazina: 13 mg 2 volte al giorno p.o. o e.v.
- Metoclopramide: max. 10 mg 3 volte al giorno p.o. o e.v.
- Ondansetron: 4-8 mg 2 volte al giorno p.o. o e.v.
- Metilprednisolone: 125-250 mg 2 volte al giorno e.v.

### **Prevenzione**

Due studi suggeriscono che in una gravidanza successiva la somministrazione di preparati multivitaminici e minerali prima del concepimento o durante le prime fasi della gravidanza riduca l'incidenza di NVP. (56, 57). Sebbene non siano disponibili dati derivanti da studi clinici, 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 e HG (58).

### **Riassunto e raccomandazioni:**

- **La NVP è molto comune (50-80%) durante la gravidanza. Il vomito grave (HG) si verifica nello 0.3-3% dei casi.**
- **Le complicanze materne e fetali sono maggiori in caso di HG.**
- **Nelle prime fasi della gravidanza le donne dovrebbero essere esaminate per la NVP ad ogni visita medica. La scala PUQE 24 può essere utile per quantificare i sintomi di NVP.**
- **Il trattamento dovrebbe iniziare con misure dietetiche, terapie complementari e somministrazione di vitamine.**

la

IIb

IV

<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Se i sintomi persistono, si dovrebbe iniziare un trattamento farmacologico, usando gli antistaminici come farmaci di prima scelta.</b></li> <li>- <b>Il trattamento dovrebbe mirare a ridurre i sintomi, migliorare la qualità della vita, prevenire le complicanze gravi e ridurre al minimo gli effetti sul feto dovuti al trattamento farmacologico materno.</b></li> <li>- <b>Si raccomanda un approccio precoce e graduale secondo l'algoritmo allegato.</b></li> </ul>	
--	--

Berna, 26.07.2024

Classification of evidence levels	Grades of recommendations
Ia Evidence obtained from meta-analysis of randomised controlled trials.	<b>A</b> Requires at least one randomised controlled trial as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing the specific recommendation. (Evidence levels Ia, Ib)
Ib Evidence obtained from at least one randomised controlled trial.	<b>B</b> Requires the availability of well controlled clinical studies but no randomised clinical trials on the topic of recommendations. (Evidence levels IIa, IIb, III)
IIa Evidence obtained from at least one well-designed controlled study without randomisation.	<b>C</b> Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. (Evidence level IV)
IIb Evidence obtained from at least one other type of well-designed quasi-experimental study.	<b>Good practice point</b>
III Evidence obtained from well-designed non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies and case studies.	<input checked="" type="checkbox"/> Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group.
IV Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities.	

RCOG Guidelines n. 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 tenuto conferenze sponsorizzate da EFFIK  
 DS: Advisory Board e conferenza 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 massima cura possibile; tuttavia, la Commissione di garanzia della qualità di ginecologia svizzera SSGO non può assumersi 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.*