

## Opinione degli esperti n. 57

### Commissione di garanzia della qualità

Presidente Prof. Dr. med. Daniel Surbek

## Specificazione del rischio di preeclampsia nel 1° trimestre

**Autori:** S. Tercanli, D. Surbek, O. Lapaire, Y. Vial, M. Hodel, T. Burkhardt, N. Ochsenbein-Kölble, A. Ditisheim, B. Mosimann  
 Accademia di medicina feto-materna (AFMM) della SSGO / ginecologia svizzera

### Introduzione

La preeclampsia (PE) è considerata una delle principali cause di morbilità e mortalità materna e perinatale. Le complicanze materne possono insorgere a carico di numerosi apparati e, in combinazione con un interessamento cardiovascolare, cerebrale, ematologico o polmonare, possono portare fino a insufficienza epatica e renale. A questo si aggiungono le conseguenze a lungo termine delle malattie cardiovascolari. Le donne con anamnesi positiva per PE hanno un rischio quattro volte superiore di ipertensione tardiva e un rischio due volte superiore di cardiopatia ischemica, ictus o tromboembolia. Questo rischio sembra essere particolarmente elevato nel caso in cui la preeclampsia si manifesti prima della 34<sup>a</sup> sdg. L'eclampsia e, in particolare, la sua forma precoce (prima di 34 sdg) sono considerate anche la causa di circa il 25% di tutti i decessi neonatali e di circa il 15% di tutti i casi di ritardo di crescita. Le malattie infantili, in particolare a seguito di stati carenziali, sono conseguenze note di prematurità e ritardo di crescita intrauterina.

L'incidenza della preeclampsia varia a livello mondiale tra il 2% e l'8%. In Svizzera, l'incidenza di preeclampsia è ≤ 2%, cioè si prevedono circa 1800-1900 casi all'anno. L'incidenza di preeclampsia precoce (< 34 sdg) è significativamente inferiore (0,5-0,8%). In considerazione dei rischi relativamente elevati di gravi malattie materne e fetali, sono auspicabili sforzi tesi a migliorare la valutazione della prognosi e la prevenzione della PE. Negli ultimi anni viene data sempre più importanza alla questione della diagnosi precoce della preeclampsia. L'obiettivo è di implementare strategie di screening ma anche di prevenzione, che grazie alla disponibilità di una profilassi precoce con Aspirina in gruppi a rischio definiti aprono la strada a nuove opzioni terapeutiche per la PE precoce.

Livello di evidenza

Ila, I Ib

I Ib

### Metodi per il rilevamento del rischio

#### Fattori di rischio anamnestici

Questi includono i seguenti fattori materni (FM): anamnesi di preeclampsia, ipertensione cronica, nefropatia cronica, diabete mellito di tipo I o di tipo II, lupus eritematoso sistemico (LES), sindrome antifosfolipidica (SAF), esiti di fecondazione in vitro, età materna (≥ 40 anni), preeclampsia in famiglia (madre, sorella), gravidanze multiple, primiparità, obesità (BMI > 30).

Performance del test: con un tasso di falsi positivi del 10%, i tassi di rilevamento di una preeclampsia sono del 58% < 34 sdg, del 40-50% < 37 sdg e del 33-38% ≥ 37 sdg.

**In sintesi si può constatare che con i soli fattori di rischio anamnestici, appena circa il 40% dei casi totali di PE e circa il 50% di tutti i casi di PE possono essere previsti prima di 37 sdg con un tasso di falsi positivi (TFP) del 10%.**

I Ib

#### Calcolo combinato del rischio secondo la FMF (Fetal Medicine Foundation)

Recenti studi volti a stabilire algoritmi per la specificazione del rischio si basano sui suddetti dati anamnestici materni (rischio di fondo), sui valori medi di pressione arteriosa materna (PAM) e sull'indice medio di pulsatilità nelle arterie uterine (UTPI) nonché sui marcatori biochimici PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein A) e PLGF (placental growth factor, una proteina proangiogenica).

Il rilevamento a priori del rischio sulla base dei dati anamnestici e clinici materni consente, in combinazione con l'UTPI, la PAM, il PLGF e la PAPP-A, un calcolo del rischio individuale. La FMF Londra ha sviluppato calcolatori di rischio a tal fine. La FMF Londra distingue tra una PE precoce < 34 sdg (PE a esordio precoce) e una PE tardiva ≥ 37 sdg (PE a esordio tardivo).

I Ib

**Esecuzione del calcolo del rischio:** l'uso di questo algoritmo a 11-14 sdg presuppone un sistema di garanzia della qualità che comprende le seguenti condizioni:

- *Conoscenze specialistiche teoriche* di calcolo del rischio e delle conseguenze terapeutiche (ad es. a partire da quale rischio è raccomandata la profilassi con Aspirina)
- *Misurazione della pressione arteriosa:* utilizzo di misuratori di pressione automatici e certificati, con taratura regolare e misurazione standardizzata della pressione sanguigna
- *Esame Doppler delle arterie uterine:* ecografia Doppler delle arterie uterine a 11-14 sdg nell'ambito dell'esame ecografico del primo trimestre, che richiede sufficiente esperienza per quanto riguarda la correttezza della precisione di misurazione e anche per motivi di sicurezza (dimostrazione di una formazione riconosciuta con certificazione).

- **PLGF**: l'analisi di laboratorio può essere effettuata contemporaneamente al test del primo trimestre.

#### Performance dei vari metodi di calcolo del rischio

Il calcolo combinato del rischio raggiunge tassi di riconoscimento della preeclampsia precoce fino all'87,4% e al 95,8%, con un tasso di risultati falsi positivi (TFP) rispettivamente del 5% e del 10%, qualora oltre ai fattori di rischio anamnestici (FM) vengano inclusi nella valutazione del rischio anche la PAM, l'UTPI e il PLGF. Tuttavia, per la preeclampsia tardiva questo algoritmo mostra tassi di riconoscimento notevolmente più bassi, rispettivamente del 37,6% e del 52,9%. Lo studio prospettico di Sonek et al. mostra risultati comparabili. In una popolazione statunitense di 1068 casi valutabili, l'algoritmo FMF ha mostrato un tasso di riconoscimento dell'85% per una PE prima di 34 sdg, del 64% prima di 37 sdg e solo del 14% dopo 37 sdg. Il tasso di rilevamento per tutti i casi con PE è stato del 41%.

Secondo gli studi recenti, l'uso aggiuntivo della PAPP-A non apporta alcun miglioramento significativo. A questo scopo, anche il valore predittivo dei singoli metodi biofisici e biochimici è basso.

Pertanto, l'uso esclusivo di singoli parametri biofisici e biochimici non è raccomandato a causa del TFP elevato. Il calcolo del rischio con l'esame Doppler delle arterie uterine (UTPI) in combinazione con gli altri fattori di rischio FM, PAM e PLGF mostra tassi di rilevamento del 75-87% per la PE prima di 34 sdg e del 69-73% prima di 37 sdg, con un TFP del 10%. Questo effetto sembra maggiore per una PE prima di 32 sdg.

In sintesi, il 75% di tutti i casi di PE viene rilevato con un TFP del 10% prima di 37 sdg rispetto a un tasso di rilevamento del 47% dopo 37 sdg. L'aggiunta della PAPP-A non mostra ulteriori benefici sostanziali nell'algoritmo FMF. **Pertanto, si raccomanda una specificazione del rischio sulla base della combinazione dei seguenti parametri: fattori di rischio anamnestici (FM), PAM, UTPI e PLGF.**

IIb

#### Confronto del calcolo del rischio secondo la FMF con i criteri NICE e i criteri ACOG

In passato, il rischio di preeclampsia nelle donne in gravidanza è stato valutato sulla base di parametri demografici e medici. Il **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)** distingue tra fattori di rischio gravi e moderati. I **fattori di rischio gravi** includono: malattia ipertensiva in una gravidanza precedente, malattia renale cronica, malattie autoimmuni come LES o SAF, diabete mellito e ipertensione cronica. I **fattori di rischio moderati** sono: primiparità o intervallo dall'ultima gravidanza > 10 anni, età materna > 40 anni, BMI > 35, anamnesi familiare positiva per PE e gravidanze multiple. Per quanto concerne le raccomandazioni del NICE, il risultato è considerato positivo in presenza di almeno uno dei fattori di rischio gravi o due dei fattori di rischio moderati. In queste donne è raccomandata la profilassi della PE con Aspirina a basso dosaggio.

L'**American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)** riconosce i seguenti fattori di rischio: nulliparità, età materna > 40 anni, BMI > 35, anamnesi di preeclampsia, anamnesi di fecondazione in vitro, malattia renale cronica, malattie autoimmuni come LES o SAF, diabete mellito, ipertensione cronica e gravidanze multiple.

IIb

#### Performance dei metodi a confronto

L'unico studio multicentrico condotto finora e comprendente 8775 casi ha confrontato l'algoritmo dell'FMF Londra, che utilizza PAM, UTPI e PLGF, con le raccomandazioni NICE e ACOG. Lo studio ha dimostrato che con il calcolo del rischio FMF si ottiene un tasso di rilevamento della preeclampsia del 100% prima di 32 sdg, del 75% prima di 37 sdg e del 43% ≥ 37 sdg, con un TFP del 10%. In confronto, i tassi di rilevamento con i criteri NICE sono del 41%, 39% e 34% con un TFP del 10,2%.

Applicando le raccomandazioni ACOG, i tassi di rilevamento erano del 94% prima di 32 sdg, del 90% prima di 37 sdg e dell'89% dopo 37 sdg, con un TFP estremamente elevato del 64,2%.

**In sintesi, l'algoritmo FMF è quindi superiore ai criteri NICE e ACOG.**

IIb

#### Conseguenze del calcolo del rischio

In caso di rischio aumentato (cioè **rischio di preeclampsia prima di 37 sdg > 1:100**) si raccomanda una **profilassi con Aspirina a basso dosaggio** (vedere paragrafo seguente). Inoltre, deve essere fornita **un'assistenza in gravidanza adeguata al rischio**. Con un rischio molto elevato, ciò può significare, ad esempio, la raccomandazione di controlli più frequenti e/o automisurazioni della pressione arteriosa a casa per la diagnosi precoce di una preeclampsia in via di sviluppo. Al contrario, un basso rischio di preeclampsia può alleviare la paziente e diminuire il numero di controlli.

#### Profilassi con Aspirina per la prevenzione della preeclampsia

Dopo una serie di risultati controversi, in studi recenti è stato dimostrato che la somministrazione di acido acetilsalicilico (AAS) a basso dosaggio riduce significativamente il rischio di preeclampsia precoce prima della 37<sup>a</sup> sdg, qualora l'AAS venga somministrato prima della 16<sup>a</sup> sdg. Questo effetto non è stato dimostrato per la PE tardiva ≥ 37 sdg. Nel più grande studio multicentrico, prospettico e randomizzato (**studio ASPRE**), condotto su 1776 donne che avevano un aumentato rischio di preeclampsia in base al calcolo del rischio secondo l'FMF, è stato dimostrato che la somministrazione profilattica di una dose di AAS da 150 mg/die prima della 16<sup>a</sup> sdg ha ridotto l'incidenza di preeclampsia dell'82% < 34 sdg e del 62% < 37 sdg (NNT, number needed to treat = 36). Per la PE tardiva non è stato dimostrato alcun effetto significativo. Risultati simili sono stati ottenuti anche nella metanalisi di 16 studi prospettici con 18 907 casi, che ha dimostrato una riduzione del 70% della PE prima di 37 sdg.

Non è stato possibile dimostrare alcun effetto per gli endpoint secondari neonatali come il ritardo della crescita fetale (IUGR), ma il numero di casi e, quindi, la potenza dello studio ASPRE non sono sufficienti per una valutazione in merito. È ipotizzabile che la riduzione dello IUGR sia dose-dipendente.

IIa

Il numero di studi sulla profilassi con Aspirina dopo 16 sdg è relativamente basso, per cui attualmente non è possibile una valutazione conclusiva. I risultati ottenuti finora indicano una moderata riduzione della PE grave.

Oltre alla tempistica ottimale della profilassi con AAS, si pone la questione della dose efficace e dei possibili effetti collaterali indesiderati. La profilassi con AAS è stata eseguita in vari studi alla dose di 50-150 mg/die. Le metanalisi mostrano che una dose di AAS  $\geq 100$  mg/die somministrata prima di 16 sdg riduce significativamente il tasso di PE prima di 37 sdg. Pertanto, **in caso di aumentato rischio di preeclampsia si raccomanda di somministrare AAS alla dose di 100-150 mg al giorno, idealmente tra la 12<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> sdg.**

La questione degli effetti collaterali di una profilassi con AAS non può essere valutata in modo conclusivo, poiché in questi studi le informazioni, ad es. sui rischi per la madre e il bambino nonché sul sanguinamento gastrointestinale o su altre complicanze, non si trovano affatto o sono insufficienti. Gli ultimi studi non hanno mostrato un aumento significativo degli effetti collaterali. Tuttavia, i risultati suggeriscono che il rischio di effetti collaterali come il distacco prematuro della placenta o il rischio di sanguinamento preparto potrebbe essere dose-dipendente, tenendo presente che la somministrazione precoce di AAS alla dose di 100 mg/die prima di 16 sdg sembra essere meno rischiosa di un inizio della profilassi dopo la 16<sup>a</sup> sdg.

### **Informazione della gestante**

In linea di principio, prima di calcolare il rischio è necessario illustrare alla gestante il quadro clinico della preeclampsia e le sue conseguenze per la madre e il bambino, fornendo informazioni generali sul metodo di calcolo. Inoltre, deve essere messa al corrente delle possibili conseguenze del risultato del test (ad es. raccomandazione di una profilassi con Aspirina in caso di rischio aumentato). In questo colloquio deve essere fatta particolare attenzione a non allarmare inutilmente la gestante.

### **Costi del calcolo del rischio**

Se si dispone della necessaria esperienza, l'esame Doppler delle arterie uterine può essere praticamente integrato nell'esame ecografico del primo trimestre. Lo stesso vale per la misurazione della pressione arteriosa. I costi aggiuntivi per la diagnostica di laboratorio non sono attualmente prestazioni obbligatorie dell'assicurazione di base. Per quanto concerne l'esame ecografico, viene rimborsata la normale ecografia del primo trimestre, ma non un'ulteriore ecografia Doppler delle arterie uterine.

### **Riassunto e raccomandazioni**

- **La preeclampsia è una delle gravi complicanze della gravidanza e ha un'incidenza di circa il 2% nei paesi europei e in Svizzera, e fino all'8% nei paesi in via di sviluppo.**
- **Un calcolo del rischio di sviluppo di PE può essere effettuato in occasione del test del primo trimestre, utilizzando l'algoritmo FMF. Il calcolo del rischio è di gran lunga più adatto a rilevare la preeclampsia precoce e grave rispetto alla manifestazione tardiva e lieve. Il calcolo del rischio secondo la FMF rileva il 75-82% dei casi di preeclampsia prima di 37 sdg ed è quindi superiore al calcolo del rischio secondo i criteri NICE o ACOG.**
- **La performance del test con l'algoritmo FMF è più elevata quando si includono nel calcolo tutti i marcatori (FM + MAP + UTPI + PLGF). L'impiego dell'esame Doppler delle arterie uterine nel primo trimestre (UTPI) migliora il tasso di rilevamento della PE di circa il 5-10%, specialmente per la preeclampsia precoce. Il contributo della PAPP-A a questo scopo è marginale e quindi non viene più preso in considerazione per il calcolo del rischio.**
- **La profilassi con Aspirina prima della 16<sup>a</sup> sdg riduce significativamente il tasso di preeclampsia prima della 37<sup>a</sup> sdg. Pertanto, in caso di aumentato rischio di preeclampsia in base al calcolo del rischio secondo l'algoritmo FMF (rischio > 1:100), la profilassi con AAS deve essere iniziata prima della 16<sup>a</sup> sdg, idealmente già nella 12<sup>a</sup> sdg, e continuata fino alla 36<sup>a</sup> sdg. Dopo la 16<sup>a</sup> sdg, la profilassi con AAS nei gruppi a rischio può essere valutata individualmente. L'Aspirina deve essere assunta la sera.**
- **I dati raccolti finora evidenziano che i benefici, ma anche i rischi potenziali, della profilassi con AAS possono essere dose-dipendenti. Sulla base delle conoscenze attuali, si raccomanda la somministrazione di una dose di AAS da 100-150 mg/die. Tenendo presente gli aspetti pratici di un trattamento a lungo termine è necessario garantire la compliance per evitare di sminuire l'effetto terapeutico.**
- **Al momento rimane aperta la questione riguardante il beneficio per l'esito fetale e i possibili effetti collaterali. La profilassi con AAS deve pertanto essere presa in**

IIb

IIb

**considerazione solo in presenza di un aumentato rischio di preeclampsia e non è raccomandata per tutte le gestanti.**

- **In situazioni a basso rischio (giovani multipare con gravidanza singola, BMI normale e anamnesi ostetrica blanda con lo stesso partner), il calcolo del rischio è opzionale. In situazioni ad alto rischio, come la presenza di sindrome da anticorpi antifosfolipidi, nefropatia materna o anamnesi di preeclampsia precoce, è primariamente indicato il trattamento con AAS, cioè senza calcolo del rischio.**
- **Prima di introdurre definitivamente in Svizzera uno screening capillare per la preeclampsia nei controlli della gravidanza, occorre attendere i risultati di ulteriori studi di validazione che tengano conto delle domande ancora aperte. Attualmente sembra ragionevole limitare lo screening ai medici con adeguata certificazione supplementare e ai centri appropriati. Si raccomanda vivamente la partecipazione a un corso di formazione con certificazione finale. I corsi e i loro contenuti, compresa la formazione pratica per l'esame Doppler delle arterie uterine, vengono definiti dalla SSUMGO e dalla Commissione gravidanza. Il riconoscimento del corso deve essere richiesto in anticipo alla SSUMGO.**

Data: 10 febbraio 2019

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>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.	
<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 n. 44, 2006)

## Bibliografia: presso gli autori

### Dichiarazione di conflitti di interessi:

Sevgi Tercanli: Expert meeting Roche Diagnostics

Daniel Surbek: Advisory Board Roche Diagnostics

Olav Lapaire: Advisory Board Roche Diagnostics

Markus Hodel: Expert meeting Roche Diagnostics

Ivan Vial: no conflict of interest

Tilo Burkhardt: no conflict of interest

Nicole Ochsenbein-Kölbl: no conflict of interest

Agnes Ditisheim: no conflict of interest

Beatrice Mosimann: Invited speaker Thermo Fisher Diagnostics AG and Roche Diagnostics

*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.*