

## **Metoclopramide – A03FA01**

Procinetico. La motilità gastrica dipende dalla stimolazione da parte dei neuroni colinergici, dall'inibizione esercitata dai neuroni adrenergici e dall'azione della dopamina e serotonina. I procinetici per correggere l'ipomotilità gastrica sono antagonisti dei recettori dopaminergici (D2) e 5-HT<sup>3</sup> e agonisti dei recettori 5-HT<sup>4</sup>. Antiemetico. Antagonista competitivo dei recettori della dopamina (D2) e della serotonina 5-HT<sup>3</sup>. Brevettata nel 1961.

### **Segnalazioni di casi**

- Milo et al (1989), Guikontes et al (1992), Tincello e Johnstone (1996), Shenhav et al (1997): 4 nati sani esposti nelle ultime settimane del 1° trimestre.

### **Studi di coorte senza controlli**

- Notter e Theoleyre (1967) (citato da Onnis 1983): 18 esposti nel 1° trimestre e 9 nel 2°; non segnalati effetti teratogeni o embriofetotossici.
- Migliavacca et al (1968) (citato da Onnis 1983): 70 esposti nel 1° trimestre e 20 nel 2°-3°; non segnalati effetti teratogeni o embriofetotossici.
- Catizone e Romano (1968) (citato da Onnis 1983): 21 esposti nel 1° trimestre; non segnalati effetti teratogeni.
- Nageotte et al (1996): 80 esposti tra la 10,9 ± 3,9 settimana; non segnalati effetti teratogeni.

### **Studi di coorte retrospettivo con controlli interni**

- Rosa (1993), Michigan MSS: 192 esposti nel 1° trimestre; 10 nati con difetti maggiori, 8 attesi: RR= 1.2 (IC 95%: 0.6-2.3).
- Sorenson et al (2000), PEP Database North Jutland: 309 esposti e 13.327 controlli; nessuna differenza tra i gruppi per difetti congeniti (OR= 1.1; IC 95%: 0.6-2.1), peso neonatale (OR= 1.8; IC95%: 0.8-3.9), prematurità (OR= 1.0; IC 95%: 0.6-1.7).

### **Studi di coorte prospettici con controlli interni**

- Sidhu e Lean (1970), trial clinico per valutazione effetti antiemetici: 120 gestanti a meno di 28 settimane; 25 nati sani esposti metoclopramide.
- Berkovitch et al (2000) (2002), 6 TIS: 175 esposti nel 1° trimestre, 175 controlli non esposti; nessuna differenza tra i due gruppi per difetti congeniti (RR = 0.9; IC 95%: 0.3-2.4), aborti spontanei (RR = 0.8; IC 95%: 0.2-2.9), età gestazionale, peso neonatale. La percentuale di prematurità negli esposti è risultata maggiore (RR = 3.4; IC 95%: 1.1-10.1).

**Effetti fetoneonatali:** E' stata utilizzata al momento del parto per la prevenzione della polmonite ab ingestis da reflusso gastrico (Bylsma et al 1983; Cohen et al 1984; McGarry 1971; Howard e Sharp 1973; Brock et al 1978; Hey e Ostik 1978; Feeney 1982; Murphy et al 1984; Vella et al 1985; Shenhav et al 1997; Orr et al 1993; Stuart et al 1996) e nel 2° e 3° trimestre (Notter e Theoleyre 1967, Migliavacca et al 1968), senza alcun effetto negativo sul neonato.

**Scheda tecnica:** "per quanto studi sugli effetti riproduttivi, condotti nei ratti, topi e conigli con elevati dosaggi del farmaco, non abbiano messo in evidenza modificazioni della fertilità o significativi danni al prodotto del concepimento, l'uso del farmaco nel primo trimestre di gravidanza non è consigliato. L'impiego del prodotto nei periodi successivi è consigliabile solo nei casi di effettiva necessità, per i quali non siano possibili interventi alternativi".

**Conclusioni:** Gli studi disponibili sull'esposizione a metoclopramide nel 1° trimestre non indicano un aumento del rischio riproduttivo di base. È considerato farmaco di scelta in gravidanza da ADEC, FASS e WGZ.

## **Bibliografia**

- Berkovitch M, Elbirt D, Addis A, et al. Fetal effects of metoclopramide therapy for nausea and vomiting of pregnancy. N Engl J Med 2000;343:445-446.
- Berkovitch M, Mazzota P, Greenberg R, et al. Metoclopramide for nausea and vomiting of pregnancy: a prospective multicenter international study. Am J Perinatol 2002;19: 311-316.
- Brock-Utne JG, Dow TGB, Welman S et al. The effect of metoclopramide on the lower oesophageal sphincter in late pregnancy. Anaesth Intensive Care 1978;6:26-29.

- Bylsma-Howell M, Riggs KW, McMorland GH, et al. Placental transport of metoclopramide: assessment of maternal and neonatal effects. *Can Anaesth Soc J* 1983;30(5):487-492.
- Catizone e Romano (1968) in Onnis A, Grella P, Marchesoni D. *I Farmaci in Gravidanza*. Piccin Ed Padova 1983.
- Cohen SE, Jasson J, Talare ML et al. Does metoclopramide decrease the volume of gastric contents in patients undergoing cesarean section? *Anesthesiology* 1984;61: 604-607.
- Feeney JG. Heartburn in pregnancy. *Br Med J* 1982;284:1138-1139.
- Guikontes E, Spantideas A, Diakakis J. Ondansetron and hyperemesis gravidarum. *Lancet* 1992;340:1223.
- Hey VMF, Ostick DG. Metoclopramide and the gastro-oesophageal sphincter. *Anaesthesia* 1978;33:462-465.
- Howard FA, Sharp DS. Effect of metoclopramide on gastric emptying during labour. *Br Med J* 1973;1:446-448.
- McGarry JM. A double-blind comparison of the anti-emetic effect during labour of metoclopramide and perphenazine. *Br J Anaesth* 1971;43(6):613-615.
- Migliavacca A, Jurlaro F, Ferrero A. *La Riforma Medica* 1968;82:1629, in Onnis A, Grella P, Marchesoni D. *I Farmaci in Gravidanza*. Piccin Ed Padova 1983.
- Milo R, Neuman M, Klein C et al. Acute intermittent porphyria in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1989;73:450-452.
- Murphy DF, Nally B, Gardiner J et al. Effect of metoclopramide on gastric emptying before elective and emergency caesarean section. *Br J Anaesth* 1984;56: 1113-1116.
- Nageotte MP, Briggs CG, Towers CV, Astrat T. Droperidol and diphenhydramine in the management of hyperemesis gravidarum. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1801-1806.
- Notter A, Theoleyre J. First clinical trials of metoclopramide on gastro-duodeno-jejunal dyskinesia during the gravidopuerperal period. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1967;62:60-62.
- Orr DA, Bill KM, Gillon KRW et al. Effects of omeprazole, with and without metoclopramide, in elective obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 1993;48:114-119.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Shenhav S, Gemer O, Sassoon E, et al. Acute intermittent porphyria precipitated by hyperemesis and metoclopramide treatment in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76(5):484-485.
- Sidhu MS, Lean TH. The use of metoclopramide (Maxolon) in hyperemesis gravidarum. *Proc Obstet Gynecol Soc Singapore* 1970;1:1-4.
- Sorensen HT, Nielsen GL, Christensen K, et al. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. The Euromap study group. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:264-268.
- Stuart JC, Kan AF, Rowbottom SJ et al. Acid aspiration prophylaxis for emergency caesarean section. *Anaesthesia* 1996;51:415-421.
- Tincello DG, Johnstone MJ. Treatment of hyperemesis gravidarum with the 5-HT3 antagonist ondansetron (Zofran). *Postgrad Med J* 1996;72:688-689.
- Vella L, Francis D, Houlton P et al. Comparison of the antiemetics metoclopramide and promethazine in labour. *Br Med J* 1985;290:1173-1175.