

Sicurezza d'uso della metoclopramide nel primo trimestre di gravidanza

A cura della Dott.ssa Paola Cutroneo

In diversi paesi, la metoclopramide rappresenta il farmaco antiemetico di scelta nelle donne in gravidanza. Nonostante il suo ampio utilizzo, soltanto pochi studi hanno valutato la sicurezza sul feto dell'esposizione materna a metoclopramide durante il primo trimestre di gestazione, ma le dimensioni relativamente piccole di questi studi hanno limitato la possibilità di individuare gli eventi avversi del farmaco.

Al fine di stabilire la sicurezza d'uso della metoclopramide in gravidanza, è stato disegnato un ampio studio di coorte retrospettivo coinvolgendo i membri del *Clalit Health Services*, la principale organizzazione per la tutela della salute in Israele.

Il *Clalit Health Services* assicura circa il 70% della popolazione tra 15 e 49 anni di età del distretto *Beer-Sheva*, situato a sud di Israele. Il distretto è costituito complessivamente da 565.200 abitanti (stima anno 2006). Il 98% dei parti di donne abitanti nel distretto avvengono all'ospedale regionale *Soroka Medical Center*.

Sono state incluse nell'analisi tutte le donne di età compresa tra 15 e 49 anni, registrate al *Clalit Health Services* e residenti al distretto *Beer-Sheva*, che hanno partorito al *Soroka Medical Center* nel periodo compreso tra 1 gennaio 1998 ed il 31 marzo 2007. Sono stati esclusi i casi di gravidanze gemellari.

È stato creato un collegamento tra il database del *Clalit Health Services*, che raccoglie i dati demografici, clinici e di prescrizione farmaceutica dei membri del distretto, e le due banche dati elettroniche del *Soroka Medical Center* contenenti le cartelle cliniche dei neonati e delle rispettive madri che hanno partorito all'ospedale durante il periodo considerato. È stato in tal modo creato un registro di farmaci dispensati durante la gestazione e degli esiti delle gravidanze.

Il gruppo degli esposti era costituito dai nati da donne che avevano assunto metoclopramide nel primo trimestre di gestazione. L'uso della metoclopramide è stato definito in termini di numero totale di dosi definite giornaliere (DDD) dispensate; la DDD della metoclopramide è pari a 30 mg.

Il gruppo dei non esposti ha compreso i nati da donne che non avevano assunto il farmaco nel primo trimestre di gravidanza.

Sono stati valutati i seguenti outcome per i neonati ed i prematuri vivi: malformazioni minori e maggiori, clusters (es. malformazioni osservate in più di un bambino) e malformazioni congenite multiple (es. presenza di più di una malformazione in un bambino), sottoclassi di malformazioni congenite maggiori, morte perinatale, nati pretermine (nascita ad età gestazionale <37 settimane), basso peso corporeo alla nascita (<2500 g), peso corporeo alla nascita molto basso (<1500 g), punteggio di Apgar a 1 minuto ed a 5 minuti

dopo la nascita (Apgar ≤ 7 oppure ≥ 8). Le malattie cromosomiche sono state escluse. Le associazioni tra uso di metoclopramide in gravidanza ed esiti avversi per il feto sono state aggiustate per variabili quali numero di gravidanze, età materna, gruppo etnico, presenza o assenza di diabete materno, fumo, presenza o assenza di febbre (temperatura corporea ≥ 38 °C) nel periodo peri-partum.

Durante il periodo in studio sono stati registrati 113.612 parti singoli. Un totale di 81.703 bambini (71,9%) è nato da donne registrate al *Clalit Health Service*, delle quali 3458 (4,2%) avevano assunto metoclopramide durante il primo trimestre di gravidanza. Tra le donne registrate al distretto, sono stati attuati 998 aborti terapeutici; di queste pazienti, 38 avevano assunto metoclopramide. L'esposizione media (\pm DS) al farmaco nel periodo di gestazione considerato è risultata pari a $7,2 \pm 5,4$ DDD.

Sono stati individuati complessivamente 4016 neonati con malformazioni congenite maggiori e 1761 casi di morti perinatali. L'esposizione alla metoclopramide, rispetto alla non esposizione al farmaco, non è stata associata ad aumento significativo dei rischi di malformazioni congenite maggiori (5,3% vs 4,9%; OR aggiustato 1,04; 95% IC 0,89-1,21), basso peso alla nascita (8,5% vs 8,3%; 1,01; 0,89-1,14), parto pretermine (6,3% vs 5,9%; 1,15; 0,99-1,34), morte perinatale (1,5% vs 2,2%; 0,87; 0,55-1,38).

I risultati rimanevano sostanzialmente immutati quando venivano inclusi nell'analisi gli aborti terapeutici di feti esposti e non esposti al farmaco (6,1% vs 5,9%; 0,99; 0,86-1,14). Non sono state individuate differenze significative tra i due gruppi per ciò che riguarda il rischio di malformazioni congenite minori o di malformazioni multiple (2,5% vs 2,3%; 0,92; 0,70-1,21). Non è stata trovata alcuna associazione tra i sottotipi di malformazioni congenite maggiori e l'uso di metoclopramide nel primo trimestre di gravidanza.

Sebbene sia stata evidenziata una frequenza maggiore di malformazioni congenite maggiori nei nati da donne che assumevano dosi più elevate di metoclopramide rispetto ai nati da donne esposte a dosi inferiori o non esposte al farmaco, la relazione dose-risposta non è risultata significativa sulla base dei risultati dell'analisi univariata ($p=0,55$) e dopo aggiustamento dei valori in relazione a fattori, quali numero di gravidanze, età materna, gruppo etnico, presenza o assenza di diabete materno, fumo ($p=0,82$).

Il limite principale dello studio consiste nella possibilità che alcuni outcome possano essere stati classificati in maniera erranea, considerato che l'analisi è stata basata su dati amministrativi piuttosto che sulla revisione delle cartelle cliniche.

I database utilizzati in questo studio contengono informazioni esaurienti sulla dispensazione della metoclopramide alle donne in gravidanza, ma non forniscono indicazioni circa l'aderenza alla terapia. Da studi precedenti effettuati sulle stesse banche dati, sono stati comunque osservati elevati livelli di concordanza tra i dati di prescrizione e l'uso effettivo di altri farmaci da parte dei pazienti in generale e delle donne in gravidanza, specificatamente.

Come in altri studi sulla teratogenicità, nella presente analisi non sono stati inclusi i dati sugli aborti spontanei. Non è inoltre possibile escludere l'influenza di alcuni fattori di confondimento sui risultati ottenuti, considerato che il disegno dello studio è di tipo osservazionale. Ad esempio, è stata riportata un'associazione positiva tra insorgenza di nausea e vomito durante la gravidanza ed esiti favorevoli della gestazione. Questo fattore potrebbe potenzialmente mascherare alcuni eventi avversi della metoclopramide.

In questa ampia coorte di bambini, l'esposizione a metoclopramide nel primo trimestre non è risultata associata ad un aumento significativo del rischio di esiti avversi. Questi dati supportano la sicurezza d'uso della metoclopramide per il feto quando il farmaco viene somministrato a donne al fine di alleviare nausea e vomito durante la gravidanza.

Conflitto di interesse: un autore ha ricevuto un grant dalla ditta farmaceutica Duchesnay.

Parole chiave: metoclopramide, gravidanza, studio di coorte retrospettivo.

Riferimento bibliografico: Matok I et al. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N Engl J Med 2009; 360: 2528-35.
