

## ANTIEMETICI IN GRAVIDANZA

*A cura del dott. Raffaele Gaetano*

Nausea e vomito sono condizioni di comune riscontro nelle donne in gravidanza. La prevalenza è stimata intorno all'85% con insorgenza più comune tra la sesta ed ottava settimana di gestazione per ridursi solitamente sia in termini di intensità che di frequenza dopo la ventesima settimana **(1)**. La manifestazione più grave viene definita iperemesi gravidica, colpisce un percentuale compresa tra lo 0,3% ed il 3% delle gestanti e rappresenta un'urgenza medica per la presenza di vomito incoercibile che può comportare importanti squilibri elettrolitici, disidratazione, cheto acidosi, calo ponderale fino ad arrivare alla necessità di ausili come la nutrizione enterale o parenterale **(2)**. Queste condizioni sono responsabili spesso di importante *impairment* sociale, lavorativo e relazionale **(3)**. La fisiopatologia che sottende queste condizioni così frequenti in gravidanza non è del tutto chiara. Fattori però endocrini, gastroenterici ed ambientali sembrano avere un ruolo determinante nello sviluppo e nel decorso **(4)**. Il trattamento farmacologico è esclusivamente sintomatico ma soprattutto si rende indifferibile nella profilassi di gravi condizioni quali encefalopatia di Wernicke, insufficienza renale acuta, eccessiva perdita di peso **(5)**. I trattamenti di prima linea, tra cui cambiamenti di stili di vita ed alimentare sono riservati nella prima fase. Quelli di seconda linea, che comprendono somministrazione di farmaci antiemetici oltre che idratazione per via endovenosa, vengono riservati a quadri sindromici caratterizzati da sintomatologia più sostenuta per intensità e frequenza. Quelli di terza linea prevedono l'impiego di corticosteroidi e di eventuale supporto nutrizionale laddove la sintomatologia sia particolarmente eclatante e rappresenti un rischio per la salute della gestante e del feto **(6)**.

Tabella 1. Interventi farmacologici per nausea e vomito in gravidanza

Trattamento (linee guida ACOG/SOGC) <sup>(7,8)</sup>	Dosaggio raccomandato	Punti chiave nella pratica clinica	Eventi avversi	Grado di evidenza (A-C) e raccomandazione (I-III) usando la scala dell'AHA (10)	Categoria di rischio secondo L'FDA
<b>Piridossina-doxilamina</b>	10mg + 10mg fino a 4 volte al giorno	5 studi clinici randomizzati La combinazione <b>non è consentita</b> in tutti i paesi, tra cui l'Italia	Sonnolenza; vertigini; nervosismo; cefalea; diarrea; irritabilità; insonnia <sup>(9)</sup>	Livello A classe IIa	A
<b>Antiistaminici</b>	Difenidramina 25-50 mg per os (10-50 mg ev) / 4-6 ore; Feniramina 45,3 mg per os; Prometazina 25 mg	7 studi clinici randomizzati di cui solo 1 con livello di evidenza alto <sup>(10)</sup>	Sonnolenza; vertigini; contrazioni muscolari; astenia; secchezza delle fauci; cefalea; eruzioni cutanee; tachicardia	Livello B classe IIa	Difenidramina: B Feniramina: C Prometazina: C
<b>Antagonisti dopaminergici</b>	Proclorperazina 5-10mg per os/6 ore; 10-25mg per via rettale/6 ore; Metoclopramide 10 mg per os/8 ore	10 studi clinici randomizzati Uno studio ha comparato Metoclopramide vs Prometazina senza dimostrare differenza in termini di efficacia <sup>(13)</sup> . Alcuni dati riportano vantaggio rispetto a placebo <sup>(14,15)</sup>	Distonie; crisi oculogire; diarrea; sonnolenza; irrequietezza; irritabilità; secchezza delle fauci; insonnia; depressione; eruzioni cutanee Rischio di sintomi extrapiramidali nel neonato	Livello A classe IIa	Proclorperazina: C Metoclopramide: B
<b>Antagonisti serotoninergici in combinazione con fluido terapia e tiamina (vit. B1 raccomandata nella prevenzione dell'Encefalopatia di Wernicke)</b>	Ondansetron 4-8 mg ev in acuto o per os/8 ore	7 studi clinici randomizzati Utilizzo precoce in caso di forme gravi <sup>(19)</sup>	Rari effetti collaterali cardiaci materni; stipsi, cefalea; ansia; vertigini; stipsi; secchezza delle fauci; confusione; cefalea; iperventilazione; tachicardia; irritabilità; irrequietezza; spasmi muscolari; insonnia	Livello A classe IIa	B
<b>Terapia corticosteroidica</b>	Metilprednisolone ev o prednisolone per os per 2-3 giorni	6 studi clinici randomizzati Utilizzato in forme resistenti e refrattarie	Aumento del rischio di infezioni e di diabete gestazionale. Possibili effetti teratogeni nelle prime 10 settimane di gestazione (malformazioni cavo orale)	Livello A classe IIb	Metilprednisolone: D dal primo trimestre C dopo il primo trimestre Prednisolone: C

os, somministrazione orale; ev, somministrazione endovenosa; AHA, American Heart Association; ACOG, American College of Obstetricians and Gynecologists; SOGC, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; FDA, Food and Drug Administration.

Note: Le classi di sicurezza in gravidanza secondo l'FDA sono definite come: A= Studi controllati in donne non hanno dimostrato rischi per il feto nel primo trimestre e non ci sono evidenze di rischi nei trimestri successivi. La possibilità di danni al feto sembra remota. B= Gli studi su animali non hanno mostrato rischio per il feto, ma non ci sono studi controllati su donne gravide oppure gli studi su animali hanno mostrato effetti avversi non confermati in studi controllati su donne nel primo trimestre e non ci sono evidenze di rischi nei trimestri successivi. C= Gli studi su animali hanno dimostrato un effetto avverso sul feto, ma non ci sono studi controllati nelle donne oppure non sono disponibili studi su donne e animali. Il farmaco deve essere usato in gravidanza solo se il rischio potenziale per il feto è giustificato dal beneficio clinico ottenibile. D= Vi sono evidenze di rischi fetali umani, ma il beneficio in gravidanza può essere accettabile. X= Studi su animali e sull'uomo hanno dimostrato anomalie fetali oppure ci sono evidenze di rischio fetale sulla base dell'esperienza e il rischio chiaramente supera il possibile beneficio. Il farmaco non deve essere usato in gravidanza e nelle donne in età fertile. N: non assegnata

## **CONCLUSIONI**

Nonostante dalla revisione dei lavori presenti in letteratura non emergano robusti livelli di evidenza per nessuno dei trattamenti proposti, la gestione farmacologica della nausea e del vomito in gravidanza va attuata con le conoscenze attuali. Pochi sono i dati circa una prevenzione primaria con pretrattamento a base di complessi multivitaminici che sembrerebbero ridurre la gravità dei sintomi. Secondo l'AIFA i farmaci con il minor rischio e la massima efficacia sono: Piridossina (Vitamina B6), Prometazina, Dimenidrinato, Proclorperazina, Clorpromazina, Metoclopramide, mentre l'utilizzo del Domperidone è riservato ai casi di mancata risposta ai precedenti presidi farmacologici. Tuttavia, nei Paesi nei quali l'associazione è consentita Piridossina con Doxilamina sembra essere un trattamento molto efficace. L'utilizzo di corticosteroidi per via endovenosa (Metilprednisolone) appare una scelta adeguata, invece, nelle forme gravi e resistenti.

## Bibliografia

1. Niebyl JR. Clinical practice. Nausea and vomiting in pregnancy. *N Engl J Med*. 2010; 363:1544-1550.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin Summary No. 153: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015; 126:687-688.
3. Mazzotta P, Maltepe C, Navioz Y, Magee LA, Koren G. Attitudes, management and consequences of nausea and vomiting of pregnancy in the United States and Canada. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 70:359-365.
4. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ* 2011; 342: d3606.
5. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, Basso G, Facchinetti F. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2006; 61:255-268.
6. FejzoMS, Poursharif B, Korst LM, et al. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18:1981-1987.
7. Locock L, Alexander J, Rozmovits L. Women's responses to nausea and vomiting in pregnancy. *Midwifery*. 2008; 24:143-152.
8. van Oppenraaij RHF, Jauniaux E, Christiansen OB, Horcajadas JA, Farquharson RG, Exalto N. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: A review. *Hum Reprod Update* 2009; 15:409–21.
9. Matthews A, Haas DM, O'Mathuna DP, Dowswell T, Doyle M. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3: Cd007575.
10. McParlin C, O'Donnell A, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, Bradley J, Muirhead CR, Nelson-Piercy C, Newbury-Birch D, Norman J, Shaw C, Simpson E, Swallow B, Yates L, Vale L. Treatments for Hyperemesis Gravidarum and Nausea and Vomiting in Pregnancy: A Systematic Review. *JAMA*. 2016 Oct 4; 316:1392-1401.
11. Royal Hospital for Women. Local operating procedure: Hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy – Management. Randwick, NSW: Royal Hospital for Women, 2013.
12. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* 1971; 1:523–27.
13. Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2010; 115:975-981.
14. Aselton PRM, Jick HM, Milunsky AD, Hunter JR, Stergachis AP. First-trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65:451–55.
15. Mohammadbeigi R, Shahgeibi S, Soufizadeh N, Rezaie M, Farhadifar F. Comparing the effects of ginger and metoclopramide on the treatment of pregnancy nausea. *Pak J Biol Sci* 2011; 14: 817–20.
16. Buttino L Jr, Coleman SK, Bergauer NK, Gambon C, Stanziano GJ. Home subcutaneous metoclopramide therapy for hyperemesis gravidarum. *J Perinatol* 2000; 20:359–62.

17. Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128:486–88.
18. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: Meta-analysis. *Am J Perinatol* 1997; 14:119–24.
19. Milkovich L, van den Berg BJ. An evaluation of the teratogenicity of certain antinauseant drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125:244–48.