Metoclopramid

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 4-amino-5-chloro-N-(2-diethylaminoethyl)-2-methoxybenzamide.
Summenformel: $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$
Molekulargewicht: 299.80 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Antiemetikum und Gastrokinetikum der Gruppe der Dopamin-Antagonisten; wird auch als Galaktagogum verwendet. Chemisch ein Derivat der p-Aminobenzoesäure; als Base für die i.v. und als Hydrochlorid für die oralen Applikationsformen.

Wirkungsweise

Die antiemetischen / gastrokinetischen Wirkungen kommen durch das Zusammenspiel von Bindungen an verschiedenen Rezeptoren bzw. Hemmung oder Freisetzung von Botenstoffen im zentralen und peripheren Nervensystem zustande: Zum einen ist Metoclopramid ein potenter Antagonist an Dopamin (D2)-Rezeptoren des Zentralnervensystems. Dopamin löst Erbrechen aus; Dopamin-Antagonisten wie Metoclopramid blockieren diesen Effekt. Metoclopramid stimuliert direkt die Freisetzung von Acetylcholin aus dem Plexus myentericus. Dadurch erhöht es den Tonus in den unteren Ösophagusabschnitten und im Mageneingang, regt die Peristaltik des oberen Magen-Darm-Kanals an und befördert die Magenentleerung in die oberen Dünndarmabschnitte. Zusätzlich beeinflusst es die Serotonin-Rezeptoren; es wirkt antagonistisch auf 5-HT3-, aber agonistisch auf 5-HT4-Rezeptoren, die ebenfalls Einfluss auf die Peristaltik des Magen-Darm-Trakts haben und die intestinale Sekretion von Wasser und Elektrolyten fördern [1]. Die milchfördernde Wirkung kommt durch den Antagonismus an den D2-Rezeptoren zustande, der mit einer Ausschüttung von Prolaktin verbunden ist [2-4].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Nach oraler Verabreichung (nicht retardierter Applikationsformen) wird der Wirkstoff rasch und nahezu vollständig (84%) absorbiert [5]. Die Bioverfügbarkeit wird unterschiedlich beziffert, durchschnittlich im Bereich von 80% [6-9]. In einigen Untersuchungen wird auf eine dosisabhängige Kinetik oder einen individuell variierenden First pass Effekt hingewiesen [10,11]; andere Arbeiten widerlegen klar die Nichtlinearität bei allen Gebrauchsdosen [6-8]. Nach einer einmaligen oralen Dosis von 20 mg wird eine maximale Plasmakonzentrationen Cmax von 63±19 ng/ml erreicht (tmax 1.9±1 Std.) [6]. *Distribution*: Das Verteilungsvolumen beträgt dosisunabhängig 3.2-3.4 l/kg [6-8] und die Plasmahalbwertszeit 6.6-8.6 Std. [6,8]. Die Bindung an Plasmaproteine ist gering (40%) [12]. Metoclopramid passiert die Blut-Hirn-Schranke [1]. *Metabolismus:* Bisherige Untersuchungen weisen sowohl auf einen oxidativen (Deethylierung und Monooxigenierung über CYP2D6 u.a. CYP Isoenzyme) als auch konjugativen Metabolismus N4-Sulfat und N4-Glukuronid) hin [13,14]. *Elimination:* Die Ausscheidung erfolgt zum grössten Teil renal: 78% einer markierten Metoclopramid-Dosis wurden im 24-Stunden-Urin wiedergefunden [1]; 20-25% sollen unverändert ausgeschieden werden, der Rest in Form der Konjugate [5,7]. Die terminale Eliminationshalbwertszeit der unveränderten Substanz beträgt 5.0 Stunden [7].

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Schwangerschaft
Kinetikuntersuchungen bei Schwangeren liegen nicht vor.
Stillzeit
Metoclopramid als alkalische Substanz akkumuliert in der Muttermilch aufgrund grösserer Ionisation in der Milch als im Plasma; der Quotient der Konzentrationen in der Milch (M) zu denen im mütterlichen Plasma (P) (M/P) wird mit 1.8 angegeben [15,16]. In einer Studie mit 7 Wöchnerinnen (7.-10. Tag p.p.) wurden 2 Stunden nach einer einmaligen oralen Dosis von 10 mg im mütterlichen Plasma Konzentrationen von 68.5 ± 29.6 ng/ml und in der Muttermilch von 125.7±41.7 ng/ml gefunden [15]. Die Dosis für das Kind würde bei einer interpolierten Trinkmenge von 1 l Milch/Tag (Anmerkung: 1l entspricht der täglichen Trinkmenge eines mehrmonatigen Kindes; im Lebensalter von 7-10 Tagen liegt die tägliche Trinkmenge weit unter 1l!) auf maximal 45 µg/kg/Tag zu liegen kommen. Ähnliche Werte wurden bei Wöchnerinnen unter einer Dosis von 3x10 mg/Tag bestimmt; die Dosis für das Kind wurde zwischen 6 und 24 µg/kg/Tag (Muttermilch vom 3.-9. Tag p.p.) bzw. 1 und 3 µg/kg/Tag (Muttermilch von der 8.-12. Woche p.p.) berechnet [16]. Alle geschätzten kindlichen Dosen liegen unter dem therapeutischen Bereich für Kinder (500 µg/kg/Tag) (siehe Kontraindikationen!).

Anwendung
- Bei Beschwerden des Magen und oberen Darmbereiches wie Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, Schmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, gastro-oesophagealem Reflux.
- Bei funktionellen Magen-Darm-Beschwerden und Magenentleerungsstörungen zur Beschleunigung der Magenentleerung und der Dünndarmpassage.
- **Schwangerschaft**: Metoclopramid wird zur Behandlung der Schwangerschaftsübelkeit und des Schwangerschaftserbrechens (Nausea and Vomiting in Pregnancy, NVP) sowie bei schwerem Schwangerschaftserbrechen (Hyperemesis gravidarum, HG) angewendet [17-21]. In den meisten Ländern erfolgt die Anwendung im off-label use (USA, Kanada, D, CH). Randomisierte kontrollierte Studien (siehe auch UAW) zeigen in Form von Metaanalysen bzw. systematischen Reviews - auch der Cochrane Database - die Effektivität und Sicherheit von Metoclopramid im Vergleich zu anderen Antiemetika bzw. Behandlungen der NVP und/oder HG [22-24]. Metoclopramid soll bei NVP/HG im Vergleich zu Promethazin gleich gut wirksam sein [18,21,23]; bei Hyperemesis soll Metoclopramid gegenüber Ondansetron und Kortikosteroiden unterlegen sein [22,24,25].
- **Stillzeit:** Bei Wöchnerinnen mit ungenügender Milchproduktion als Galaktagogum [3,4] in gleich guter Effektivität wie Domperidon [3].

Dosierung
Bei Schwangerschaftserbrechen und als Galaktagogum:
Oral: 3-4x täglich 10 mg [4,15,21,26].
Bei Hyperemesis:
I.v.: 3x täglich 10 mg [22,25].

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Unerwünschte Wirkungen (UAW)
Nichtschwangere

- Sehr selten: Methämoglobinämie. Überempfindlichkeitsreaktionen, psychiatrische Störungen, Depressionen; extrapyramidale Effekte; Herzrhythmusstörungen, Hypotonie, Mundtrockenheit, Prolaktinämie, Galaktorrhoe;
- Gelegentlich: Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Schlaflosigkeit, Angst, Ruhelosigkeit [1].
- Bei hohen Dosen bzw. Langzeitanwendung besteht die Gefahr von Dyskinesien [27].

Schwangere
Im Vergleich zu Promethazin soll Metoclopramid bei hospitalisierten Patientinnen mit Hyperemesis gleich gut wirken aber weniger UAW aufweisen [19].
Embryo/Fetus
In einer prospektiven Beobachtungsstudie über 10 Jahre (1988-2007) aus Israel mit 81‘703 Lebendgeborenen, wovon 3458 im 1. Trimenon Metoclopramid ausgesetzt waren, findet sich im Vergleich zu den Nichtexponierten kein erhöhtes Risiko für major congenital malformations (5.3% vs. 4.9%; OR 1.04; 95%CI: 0.89 - 1.21), niederes Geburtsgewicht (low birth weight, LBW) (8.5% vs. 8.3%; OR 1.01; 95% CI: 0.89 - 1.14), Frühgeburt (6.3% vs. 5.9%; OR 1.15; 95%CI: 0.99 - 1.34), oder perinatalen Tod (1.5% vs. 2.2%; OR 0.87; 95%CI: 0.55 - 1.38) [28]. Eine Geburtsregisterstudie aus Dänemark (1998-2011) mit 28'496 exponierten Schwangeren [29] sowie die EUROMAP Studie mit 309 Schwangeren unter Metoclopramid vs. 13327 Kontrollen (prospektive Studie aus den Jahren 1991-1996) [30] kommen zu denselben Ergebnissen.
Stillzeit
Bei Wöchnerinnen, die Metoclopramid als Galaktagogum erhalten haben, wird ein Anstieg der Plasmaprolaktinkonzentration beschrieben (siehe Wirkungsweise) [2-4,23]. Die UAW werden dabei als fehlend [3,31] oder leicht eingestuft [2,4]; unter den UAW finden sich Nervosität, Schlaflosigkeit, Ängstlichkeit Kopfschmerzen, Darmbeschwerden (Diarrhoe) und extrapyramidale Störungen [1,2,4].
Gestillte Neugeborene
In vielen Studien wird die Abwesenheit von UAW beim gestillten Kind genannt [2,4,16,31]. Erhöhte Plasmaprolaktinspiegel bei gestillten Neugeborenen, deren Mütter Metoclopramid einnehmen, sind beschrieben [14]; andere Studiendaten bestätigen diese Aussage nicht [26]; eine abschliessende Aussage ist aufgrund der geringen Anzahl Untersuchungen nicht möglich.

Kontraindikationen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Metoclopramid
- Darmverschluss, Darmperforation und Blutungen im Magen-Darm-Bereich; Geschwülste des Nebennierenmarks (Phaeochromozytom); prolaktinabhängige Geschwülste; Epilepsie
- Patientinnen mit vermehrter Krampfbereitschaft oder extrapyramidal-motorischen Störungen
- Kombination mit L-Dopa (wechselseitiger Antagonismus)
- Säuglinge und Kleinkinder bis zu 1 Jahren; nicht empfohlen bei Kindern und Jugendlichen 1-18 J. [32].

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Interaktionen

- Antiparkinsonpräparate wie L-Dopa, Anticholinergika, Bromocriptin: Verringerung der Wirksamkeit durch wechselseitigen Antagonismus
- Verstärkung des sedierenden Effekts durch Alkohol sowie Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das Zentralnervensystem (Morphinderivate, Hypnotika, Anxiolytika, sedierende H1-Antihistaminika, sedierende Antidepressiva, Barbiturate, Clonidin u.a.)
- Bei gleichzeitiger Gabe von Neuroleptika können verstärkt extrapyramidale Störungen auftreten
- Metoclopramid ist ein CYP2D6 Substrat und reversibler Inhibitor [13,14]. Vorsicht bei gleichzeitiger Gabe von Medikamenten, die ebenfalls inhibitorisch auf das CYP2D6 wirken (SSRI u.a.)
- Opiate und Anticholinergika: wechselseitiger Antagonismus auf die gastrointestinale Motilität
- Ciclosporin, Mexiletin, Paracetamol, Salizylate, Diazepam, Lithium, Tetrazykline: erhöhter Effekt durch stärkere Absorption (erhöhte Bioverfügbarkeit) [1].

Empfehlungen von Fachgesellschaften

- **American Academy of Pediatrics (AAP):** ”Metoclopramide is listed by the AAP as a drug whose effect on nursing infants is unknown but may be of potential concern.” [33]
- **American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG):** Führt Metoclopramid in ihrem Algorithmus (Stufenschema) zur Behandlung der NVP auf [34].
- **South Australian Perinatal Practice Guidelines Workgroup:** Metoclopramid wird als 1. Medikament zur Behandlung der Hyperemesis aufgeführt [35].

Fachorganisationen

- **Embryotox: „**Metoclopramid gehört zu den Mitteln der Wahl zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen und ist besonders wirksam bei Übelkeit und Erbrechen mit gastroösophagealem Reflux, v.a. im 2. Schwangerschaftsdrittel“ [36].
- **Food and Drug Administration (FDA):** SS Kategorie B. Ist nicht zugelassen zur Behandlung der NVP. Warnt vor Dyskinesien bei hohen Dosen [27].

Nicht verfügbar:
AAFP, CNGO, College of Family physicians Canada, DGGG, OEGGG, RCOG, SGGG, SOGC; ENTIS, European Teratology Society, Reprotox®

Empfehlung der SAPP

Metoclopramid gehört zu den Standardmedikamenten bei Schwangerschaftsübelkeit und -erbrechen, auch wenn die Evidenz für die Wirksamkeit von Metoclopramid wie auch von anderen Pharmaka in dieser Indikation nicht lückenlos ist und die Anwendung in den meisten Ländern im off-label use erfolgt. Die bisherigen Daten zeigen kein erhöhtes teratogenes Risiko; die Verträglichkeit bei der Mutter ist mit Ausnahme potentieller Dyskinesien gut.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Literatur

Metaanalysen/Systematische Reviews
[22] Boelig RC, Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;11:1-14.
[23] O'Donnell A, McParlin C, Robson SC, Beyer F, Moloney E, Bryant A, Bradley J, Muirhead C, Nelson-Piercy C, Newbury-Birch D, Norman J, Simpson E, Swallow B, Yates L, Vale L. Treatments for hyperemesis gravidarum and nausea and vomiting in pregnancy: a systematic review and economic assessment. Health Technol Assess 2016;20:1-268.
[24] Festin M. Nausea and vomiting in early pregnancy. BMJ Clin Evid 2014 Mar 19;2014. pii: 1405

RCT
[3] Ingram J, Taylor H, Churchill C, Pike A, Greenwood R. Metoclopramide or domperidone for increasing maternal breast milk output: a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F241-5.
[4] Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. A dose response relation between improved lactation and metoclopramide. Lancet 1981;1(8231):1175-7.
[19] Tan PC, Khine PP, Vallikkannu N, Omar SZ. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2010;115:975-81.
[25] Bondok RS, El Sharnouby NM, Eid HE, Abd Elmaksoud AM. Pulsed steroid therapy is an effective treatment for intractable hyperemesis gravidarum. Crit Care Med 2006;34:2781-3.
[26] Kauppila A, Anunti P, Kivinen S, Koivisto M, Ruokonen A. Metoclopramide and breast feeding: efficacy and anterior pituitary responses of the mother and the child. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1985;19:19-22.
[28] Matok I, Gorodischer R, Koren G, Sheiner E, Wiznitzer A, Levy A. The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N Engl J Med 2009;360:2528-35.
[29] Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, Melbye M, Hviid A. Metoclopramide in pregnancy and risk of major congenital malformations and fetal death. JAMA 2013;310:1601-11.
[30] Sørensen HT, Nielsen GL, Christensen K, Tage-Jensen U, Ekbom A, Baron J. Birth outcome following maternal use of metoclopramide. The Euromap study group. Br J Clin Pharmacol 2000;49:264-8.

Nichtkontrollierte klinische Studien
[2] Ehrenkranz RA, Ackermann BA. Metoclopramide effect on faltering milk production by mothers of premature infants. Pediatrics 1986;78:614-20.
[31] Gupta AP, Gupta PK. Metoclopramide as a lactogogue. Clin Pediatr (Phila) 1985;24:269-72.

Retrospektive Kohortenstudie
[20] Lacasse A, Lagoutte A, Ferreira E, Bérard A. Metoclopramide and diphenhydramine in the treatment of hyperemesis gravidarum: effectiveness and predictors of rehospitalisation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;143:43-9.

Pharmakokinetik
[5] Teng L, Bruce RB, Dunning LK. Metoclopramide metabolism and determination by high-pressure liquid chromatography. J Pharm Sci 1977;66:1615-8.
[6] Magueur E, Hagege H, Attali P, Singlas E, Etienne JP, Taburet AM. Pharmacokinetics of metoclopramide in patients with liver cirrhosis. Br J Clin Pharmacol 1991;31:185-7.
[7] Wright MR, Axelson JE, Rurak DW, McErlane B, McMorland GH, Ongley RC, Tam YK, Price JD. Linearity of metoclopramide kinetics at doses of 5-20 mg. Br J Clin Pharmacol 1988;26:469-73.
[8] Taylor WB, Bateman DN. Oral bioavailability of high-dose metoclopramide. Eur J Clin Pharmacol 1986;31:41-4.
[9] Block W, Pingoud A, Khan M, Kjellerup P. The pharmacokinetics, bioequivalence and bioavailability of different formulations of metoclopramide in man. Arzneimittelforschung 1981;31:1041-5.
[10] Bateman DN, Kahn C, Davies DS. The pharmacokinetics of metoclopramide in man with observations in the dog. Br J Clin Pharmacol 1980;9:371-7.
[12] Webb D, Buss DC, Fifield R, Bateman DN, Routledge PA. The plasma protein binding of metoclopramide in health and renal disease. Br J Clin Pharmacol 1986;21:334-6.

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[13] Livezey MR, Briggs ED, Bolles AK, Nagy LD, Fujiwara R, Furge LL. Metoclopramide is metabolized by CYP2D6 and is a reversible inhibitor, but not inactivator, of CYP2D6. Xenobiotica 2014;44: 309–319.
[14] Desta Z, Wu GM, Morocho AM, Flockhart DA The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. Drug Metab Dispos 2002;30:336-43.
[15] Lewis PJ, Devenish C, Kahn C. Controlled trial of metoclopramide in the initiation of breast feeding. Br J Clin Pharmacol 1980;9:217–9.
[16] Kauppila A, Arvela P, Koivisto M, Kivinen S, Ylikorkala O, Pelkonen O. Metoclopramide and breast feeding: transfer into milk and the newborn. Eur J Clin Pharmacol 1983;25:819-23.

Reviews

[11] Bateman DN. Clinical pharmacokinetics of metoclopramide. Clin Pharmacokinet 1983;8:523-9.
[17] Tan PC, Omar SZ. Contemporary approaches to hyperemesis during pregnancy. Scurf Opin Obstet Gynecol 2011;23:87-93.
[18] Macle L, Varlet MN, Cathébras P. Hyperemesis gravidarum: a rare but potentially severe complication of the first trimester of pregnancy. Rev Prat 2010;60:759-64.
[21] Sheehan P Hyperemesis gravidarum--assessment and management. Aust Fam Physician 2007;36:698-701.

Fachinformationen

[1] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch
[32] Chargenrückruf betreffend Primperan (Metoclopramid). pharmaJournal 2012;1:37.

Empfehlungen

[27] FDA: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM244086.pdf
[33] AAP: Original Guideline frei online nicht verfügbar. Hinweisende Literatur: Hagemann TM. Gastrointestinal medications and breastfeeding. J Hum Lact 1998;14:259-62.
[34] ACOG Practice Bulletin, Number 189. Nausea and vomiting of pregnancy. January 2018. Obstet Gynecol 2018;131:e15–30.
[35] South Australian Perinatal Practice Guidelines workgroup: Chapter 67. Hyperemesis in pregnancy.
http://www.sahealth.sa.gov.au/wps/wcm/connect/a814a7004ee49c07836f8fd150ce4f37/Hyperemesis-pregnancy-WCHN-PPG-
22112011.pdf?MOD=AJPERES&CACHEID=a814a7004ee49c07836f8fd150ce4f37 [36] Embryotox: http://www.embryotox.de/metoclopramid.html

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum

17.5.2018 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): UM, BK

© 2018 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.