

## ABM Clinical Protocol #9: Use of Galactogogues in Initiating or Augmenting Maternal Milk Production, Second Revision 2018

### Protocollo clinico ABM #9: Uso di galattagoghi nell'avvio o nell'aumento della produzione di latte materno, seconda revisione 2018

Wendy Brodribb e l'Accademia di medicina dell'allattamento al seno

*Un obiettivo centrale dell'Accademia di medicina dell'allattamento al seno è lo sviluppo di protocolli clinici per la gestione di problemi medici comuni che possono influire sul successo dell'allattamento al seno. Questi protocolli servono solo come linee guida per la cura delle madri e dei bambini che allattano e non delineano un corso esclusivo di trattamento o servono come standard di assistenza medica. Le variazioni nel trattamento possono essere appropriate in base alle esigenze di un singolo paziente.*

## Background

I GALATTAGOGHI (o LATTAGOGHI) sono farmaci o altre sostanze che si ritiene aiutino l'inizio, il mantenimento o l'aumento della produzione di latte materno. Perché la scarsa produzione di latte percepita o effettiva è una delle ragioni più frequenti addotti per l'interruzione allattamento al seno, entrambi madri e operatori sanitari hanno cercato farmaci, oltre ad altri interventi non farmacologici, per affrontare questa preoccupazione.<sup>1-4</sup>

La produzione di latte umano è un processo fisiologico complesso che coinvolge fattori fisici ed emotivi e l'interazione di più ormoni, il più importante dei quali si ritiene sia la prolattina. Nonostante il fatto che la prolattina sia necessaria per l'allattamento, una volta stabilita l'allattamento, non vi è alcuna correlazione diretta tra i livelli sierici di prolattina (livelli basali o aumento percentuale dopo la suzione) e il volume di latte prodotto nelle donne che allattano.<sup>5,6</sup> Tuttavia, la maggior parte delle donne che allattano ha un livello di prolattina basale più alto rispetto alle donne che non allattano da un certo numero di mesi e continuano a sperimentare picchi indotti dalla suzione durante l'allattamento.

L'Allattamento inizia con il parto, l'espulsione della placenta e la diminuzione dei livelli di progesterone in presenza di livelli di prolattina molto elevati. È importante anche il controllo endocrino sistemico di altri ormoni di supporto (estrogeni, progesterone, ossitocina, ormone della crescita, glucocorticoidi e insulina).<sup>7</sup>

Questi cambiamenti ormonali innescano l'attivazione secretoria (lattogenesi II) delle cellule epiteliali secretorie mammarie, chiamate anche lattociti.

La secrezione di prolattina funziona in un sistema di feedback negativo in cui la dopamina funge da inibitore. Pertanto, quando la concentrazione di dopamina diminuisce, la secrezione di prolattina dall'ipofisi anteriore aumenta.

Una volta che si è verificata l'attivazione secretoria e si è stabilita la produzione di latte materno, la velocità di sintesi del latte è controllata principalmente a livello locale nella ghiandola mammaria mediante controllo autocrino.

I seni che allattano non sono mai completamente vuoti di latte, quindi i termini *drenare*, *drenaggio* e *drenato* sono più appropriati.

Se il seno non viene drenato regolarmente e in modo completo, la produzione di latte diminuisce. In alternativa, un drenaggio più frequente e completo del seno si traduce tipicamente in un aumento del tasso di secrezione del latte, con entrambi gli effetti sia nell'immediato che nei giorni a venire.<sup>8,9</sup>

## Potenziali indicazioni per i galattagoghi

I galattagoghi sono stati comunemente usati per aumentare la bassa (o percepita scarsa) produzione di latte. Fisiologicamente, la scarsa produzione di latte è spesso correlata alla rimozione del latte non ottimale con ragioni che includono problemi con il drenaggio del seno da parte dei bambini, una gestione inadeguata dell'allattamento al seno, malattie materne o infantili e ospedalizzazione e regolare separazione madre-bambino, ad esempio, lavoro o

scuola. Inoltre, i galattagoghi sono stati frequentemente utilizzati nell'unità di terapia intensiva neonatale nelle madri con neonati pretermine, dove l'obiettivo è stato quello di stimolare l'attivazione secretoria iniziale o aumentare la diminuzione della secrezione di latte. Le madri che non allattano al seno, ma estraggono il latte a mano o con una pompa, spesso sperimentano un calo della produzione di latte dopo diverse settimane. I galattagoghi sono stati utilizzati anche nelle donne che inducono l'allattamento quando non sono state incinte del bambino attuale, nelle donne che allattano dopo lo svezzamento o nelle donne transgender.<sup>10</sup>

Molti specialisti di medicina per l'allattamento al seno e consulenti per l'allattamento hanno raccomandato vari farmaci ed erbe quando altre misure non farmacologiche non hanno comportato un aumento del volume del latte. Tuttavia, alcuni fornitori possono raccomandare in modo inappropriato galattagoghi invece di enfatizzare i mezzi primari per aumentare il tasso complessivo di sintesi del latte (cioè drenaggio del latte frequente ed efficace a intervalli regolari) o valutare altri fattori medici che possono potenzialmente essere coinvolti (vedi punto 1 nella sezione Raccomandazioni pratiche).

## Galattagoghi farmaceutici

Ormone della crescita umano<sup>11-13</sup> (IB, IIA) (qualità dell'evidenza [livelli di evidenza IA, IB, IIA, IIB, III e IV] si basa sui livelli di evidenza utilizzati per le National Guidelines Clearing House<sup>14</sup> ed è indicata tra parentesi), sulpride<sup>15,16</sup> (IIB) e ormone di rilascio della tireotropina<sup>17,18</sup> (IB) possono essere utili come galattagoghi in alcune popolazioni, ma non sono attualmente utilizzati nella maggior parte dei paesi. Domperidone e metoclopramide sono i galattagoghi farmaceutici più comunemente usati al momento. Entrambi sono antagonisti della dopamina che aumentano la secrezione di prolattina. Un certo numero di studi più datati, principalmente osservazionali o controllati, hanno documentato un aumento dei livelli basali di prolattina nelle donne che allattano che hanno assunto metoclopramide o domperidone e forniscono alcune prove della loro efficacia.<sup>19,20</sup>(IIA, III)

Tuttavia, mancano evidenze di alta qualità. Il numero di donne in studi randomizzati, controllati con placebo in cieco (RCT) con ciascuno di questi agenti è piccolo. Gli studi tendevano anche ad avere alti tassi di abbandono, differivano nella selezione dei pazienti (cioè, alcuni si esprimevano per neonati pretermine, non tutte le donne avevano documentato una bassa produzione di latte) e differivano nella dose e nella durata del galattogogo e nell'applicazione di altre misure non farmacologiche prima di iniziare il galattogogo. La maggior parte degli studi ha anche avuto un follow-up limitato.

## Domperidone

Una revisione sistematica Cochrane<sup>21</sup>(IA) pubblicata nel 2012 ha incluso due studi con un totale di 59 madri con neonati pretermine e ha riscontrato un beneficio moderato (aumento medio di 99 ml al giorno) quando si utilizza

domperidone, 30 mg al giorno, per 7 o 14 giorni. Altre revisioni sistematiche hanno ottenuto risultati simili,<sup>22</sup> con la revisione più recente che includeva un aumento medio di 88,3 ml al giorno (intervallo di confidenza al 95% 56,8-119,8).<sup>23</sup>(IA) Ci sono stati quattro RCT che hanno usato domperidone dalla revisione Cochrane. In uno studio su 45 donne, a 22 è stato somministrato domperidone, 30 mg al giorno, per 4 giorni dopo il taglio cesareo e si è scoperto che avevano aumentato la produzione di latte durante quel periodo rispetto al gruppo di controllo.<sup>24</sup>(IB)

In un secondo studio su sole 15 donne con bassa produzione di latte che stavano tirando il latte per neonati pretermine, c'era una differenza di 300 ml al giorno nella produzione delle donne a cui era stato somministrato domperidone, 60 mg al giorno, per 4 settimane rispetto alle donne a cui era stato somministrato domperidone, 30 mg al giorno, per un periodo di tempo simile.<sup>25</sup>(IB) Un terzo studio condotto nel Regno Unito ha confrontato gli effetti del domperidone, 30 mg al giorno, con metoclopramide, 30 mg al giorno. Le donne hanno avuto una produzione di latte in 24 ore misurata da 10 giorni prima dell'inizio della somministrazione del farmaco e durante i 10 giorni della somministrazione del farmaco.<sup>26</sup> Le 51 donne stavano estraendo il latte per i loro neonati pretermine e avevano documentato una scarsa produzione di latte. Tutte avevano ricevuto assistenza di alta qualità per l'allattamento durante lo studio. La produzione di latte è quasi raddoppiata dal livello stabile di premedicazione con entrambi i farmaci e si è stabilizzata dopo circa 7 giorni di trattamento.<sup>26</sup>(IB)

Il quarto e più grande studio fatto fino ad oggi (EMPOWER) ha incluso 90 donne che avevano una bassa produzione quando estraevano il latte per neonati pretermine. Il gruppo è stato randomizzato tra 8 e 21 giorni dopo il parto per la somministrazione di domperidone, 30 mg al giorno, per 28 giorni o un placebo per 14 giorni e poi domperidone, 30 mg al giorno, dal giorno 15 al 28.<sup>27</sup> A 14 giorni, il 77,8% delle donne del primo gruppo aveva aumentato la produzione di latte del 50% rispetto al 57,8% del secondo gruppo. Entro 28 giorni, non c'erano differenze significative tra i due gruppi, né c'erano differenze a termine o a 6 settimane dopo il termine.<sup>27</sup> (IB) I risultati di uno studio più vecchio molto piccolo ( $n=6$ ) hanno suggerito che la singola donna può rispondere o non rispondere e che le primipare possono rispondere al domperidone con livelli di prolattina più elevati rispetto alle multipare.<sup>28</sup>(IB)

Per quanto riguarda i rischi potenziali, vi è evidenza che il domperidone aumenti l'intervallo QTc ed è stato implicato nelle aritmie ventricolari e nella morte cardiaca improvvisa, in particolare negli adulti anziani e malati.<sup>29,30</sup>(IA, IV) Il rischio che il domperidone aumenti l'incidenza di aritmie nelle donne postpartum senza altri fattori di rischio sembra essere molto basso, ma può aumentare con altri fattori come una storia passata di aritmie ventricolari, alto indice di massa corporea (BMI), dosaggi più elevati e uso concomitante di farmaci che inibiscono il CYP3A4.<sup>31</sup> (III) In questo ampio studio su oltre 225.532 donne postpartum, le uniche donne che hanno sviluppato aritmie ventricolari durante l'assunzione di domperidone avevano una storia passata di aritmie ventricolari.<sup>32</sup> V. tabella 1 per ulteriori informazioni.

## Metoclopramide

Cinque studi randomizzati, controllati con placebo in cieco che studiano l'effetto della metoclopramide sono stati pubblicati tra il 1980 e il 2011.<sup>33-37</sup> (IB) Di questi, i partecipanti a tre studi hanno iniziato la metoclopramide entro 4 giorni dalla nascita senza una diagnosi di scarsa produzione di latte,<sup>33,34,37</sup> uno studio ha esaminato donne che stavano allattando,<sup>36</sup> e uno ha reclutato donne i cui bambini non avevano guadagnato 500 g entro il primo mese di vita.<sup>35</sup> Nessuno di questi studi ha riscontrato differenze nei volumi di latte e/o nella durata dell'allattamento al seno tra i gruppi di metoclopramide e placebo, anche con un'estrazione e una consulenza mammarie ottimali.<sup>37</sup> Tuttavia, come indicato sopra, Ingram et al.<sup>26</sup> hanno riscontrato effetti positivi simili con metoclopramide e domperidone.

Inoltre, un certo numero di vecchi studi randomizzati controllati,<sup>38-41</sup> (IB, IIA) studi controllati,<sup>42,43</sup> (IIB) e studi osservazionali<sup>20,44-46</sup> (III) hanno riportato un aumento significativo della produzione di latte usando metoclopramide, 5-20mg, tre volte al giorno per periodi da 5 giorni a 4 settimane. L'unico studio che ha confrontato diverse dosi di metoclopramide non ha trovato alcuna risposta con 15 mg al giorno, ma risposte simili con 30 e 45 mg al giorno. Il rigore scientifico di questi studi più vecchi potrebbe non essere così forte come gli studi più recenti; quindi, i loro risultati dovrebbero essere interpretati con cautela. Per quanto riguarda i potenziali rischi, la metoclopramide può causare effetti collaterali neurologici nella madre. Ulteriori informazioni sono disponibili nella tabella 1.

## Sommario

Nonostante l'uso diffuso di questi galattagoghi farmaceutici, ci sono questioni importanti da considerare:

1. I galattagoghi farmaceutici aumentano la prolattina sierica basale e vi sono prove di un aumento della produzione di latte con l'uso di domperidone (e forse metoclopramide). Tuttavia, la popolazione che trarrebbe maggior beneficio da questo trattamento è ancora incerta in quanto non è noto se tutte le donne con bassa produzione di latte abbiano bassi livelli di prolattina e se l'aumento della prolattina aumenti l'apporto di latte nelle donne con livelli di prolattina sia bassi che normali. Inoltre, sembra non esserci una correlazione diretta tra i valori di base



Tabella 1. Galottagoghi comunemente usati

	<i>Domperidone</i>	<i>Fieno greco</i>	<i>Metoclopramide</i>	<i>Silimarina</i> <sup>a</sup>
Referenze	21,24–27,29–31,47,61	56,62–66	20,26,33–37,39–41,45	67–70
Classe o proprietà chimiche	Antagonista della dopamina	Una spezia comunemente usata; i costituenti attivi sono trigonellina, 4-idrossiisoleucina e sotolon.	Antagonista della dopamina	Flavolignani (presunto principio attivo)
Livello di evidenza	Cinque studi di livello 1B; altri hanno una metodologia inadeguata o tassi di abbandono eccessivo	IIA-IIIB (tre studi su donne che allattano) la maggior parte non di alta qualità; risultati contrastanti	Studi di alta qualità e bassa qualità IB-IIIB danno risultati contrastanti; l'effetto sul tasso complessivo di secrezione di latte non è chiaro, ma potrebbe essere efficace	IIB (uno studio su donne che allattano)
Dosaggio suggerito	10mg, per via orale, 3 volte al giorno utilizzato nella maggior parte degli studi di livello 1B; uno studio di livello 1B ha confrontato 10 mg 3 volte al giorno con 20 mg 3 volte al giorno e ha riscontrato una maggiore produzione di latte utilizzando la dose più elevata. Dosi >60mg al giorno non sono state studiate in questo contesto.	Tisana (200ml 3 volte al giorno); 570-600mg 3 volte al giorno.	10mg, per via orale, da 3 a 4 volte al giorno	Silimarina micronizzata, 420mg, per via orale, al giorno nello studio di Di Piero et al. <sup>67</sup> ; silimarinfosfatidilserina e galega (5g al giorno); aneddotic, tè filtrato (cuocere a fuoco lento 1 cucchiaino di semi schiacciati in 8 once di acqua per 10 minuti), 2-3 tazze al giorno <sup>71</sup>
Durata/durata della terapia	Vari tempi di inizio da 2 giorni a 3 o 4 settimane dopo il parto negli studi di livello 1B. Durata della terapia tra 7 e 28 giorni. Effetto massimo di solito raggiunto entro 7-14 giorni.	1–3 settimane	7-14 giorni in vari studi	La silimarina micronizzata è stata studiata per 63 giorni; La silimarinfosfatidilserina e la galega sono state utilizzate per 28 giorni
Considerazioni erboristiche	—	Necessità di una fonte affidabile di preparazione standard senza contaminanti	—	Necessità di una fonte affidabile di preparazione standard senza contaminanti
Effetti sull'allattamento	Aumento del tasso di secrezione di latte sia nelle madri dipendenti dal tiralatte di neonati pretermine che in altre madri con bassa produzione di latte.	Prove insufficienti; probabilmente un significativo effetto placebo	Possibile aumento del tasso di secrezione di latte; possibili responder contro non responder	Inconcludente. Possibile aumento della secrezione di latte a breve termine
Potenziati effetti collaterali	Materni: secchezza delle fauci, mal di testa (risolto con dosaggio ridotto) e crampi addominali. Un caso riportato di sintomi di astinenza psicomotoria da una dose di 160 mg al giorno. <sup>72</sup>  Sebbene non riportate negli studi sull'allattamento, sono state riportate rare complicanze (1,3/10.000 donne postpartum) di aritmie cardiache dovute a un prolungato intervallo QTc, ma tutte queste donne hanno avuto un storia passata di aritmie ventricolari. <sup>31</sup> Rischio	Generalmente ben tollerato. Diarrea (più comune), odore corporeo insolito simile allo sciroppo d'acero, allergia crociata con la famiglia delle Asteraceae / Compositae (ambrosia e piante correlate), arachidi e famiglia delle Fabaceae come ceci, soia e piselli verdi - possibile anafilassi. Teoricamente, asma, sanguinamento, vertigini, flatulenza, ipoglicemia, perdita di coscienza, eruzione cutanea o respiro sibilante, ma nessuna segnalazione nelle donne che allattano.	Effetti reversibili del SNC con l'uso a breve termine, tra cui sedazione, ansia, depressione / agitazione, irrequietezza motoria, reazioni distoniche e sintomi extrapiramidali. Rare segnalazioni di discinesia tardiva (di solito irreversibile), causando la FDA per mettere un avvertimento scatola nera su questo farmaco negli Stati Uniti.	Generalmente ben tollerato; occasionale lieve effetto collaterale gastrointestinale; allergia crociata con la famiglia delle Asteraceae / Compositae (ambrosia e piante affini) - possibile anafilassi

Tabella 1. (Continua)

	<i>Domperidone</i>	<i>Fieno greco</i>	<i>Metoclopramide</i>	<i>Silimarina</i> <sup>a</sup>
	<p>può aumentare con una precedente storia di aritmie cardiache, dosi elevate, alto indice di massa corporea (BMI) o uso concomitante di farmaci che inibiscono il metabolismo del domperidone (vedere Interazioni, immediatamente sotto). Neonatali: livelli molto bassi nel latte e nessun prolungamento del QTc nei neonati prematuri che avevano ingerito latte materno di madri in trattamento con domperidone.<sup>73</sup></p> <p>Negli Stati Uniti, la FDA ha emesso una raccomandazione contro l'uso di domperidone nelle donne che allattano.<sup>47</sup></p>			
Interazioni	<p>Aumento dei livelli ematici di domperidone quando combinato con alcuni substrati metabolizzati dall'enzima CYP3A4 inibitori, ad esempio, fluconazolo, antibiotici macrolidi, succo di pompelmo, cannabinoidi, antipsicotici e altri</p>	<p>Hawthorne, ipoglicemici, tra cui insulina, farmaci antiplastrinici, aspirina, eparina, warfarin, partenio, olio di primula, e molti altri prodotti di erboristeria</p>	<p>Inibitori delle monoaminossidasi, tacrolimus, antistaminici, qualsiasi farmaco con effetti sul SNC (compresi gli antidepressivi)</p>	<p>Cautela con substrati del CYP2C9 – può aumentare i livelli dei farmaci. Possibile aumento della clearance degli estrogeni (diminuzione dei livelli ematici). Possibile aumento dei livelli di statine.</p>
Commenti	<p>a. Non consigliare di superare il dosaggio massimo raccomandato.</p> <p>b. Generalmente concesso in licenza per l'uso come farmaco per gas-dismotilità intestinale dove dosi di 20 mg 3 o 4 volte al giorno possono essere raccomandate se non vi sia nessuna risposta a dosi più basse. Alcune aree usano questa dose inizialmente per stimolare la prolattina. Tuttavia, c'è solo uno studio che utilizza questa dose nelle donne che allattano.</p> <p>c. Riduzione graduale della dose generalmente raccomandata.</p>	<p>Se il paziente sviluppa diarrea, ridurre la dose è spesso utile.</p>	<p>Alcuni studi suggeriscono di ridurre gradualmente la dose alla fine del trattamento.</p>	<p>Nessuna prescrizione richiesta</p>

<sup>a</sup>Silimarina (silimarina micronizzata) o *Silybum marianum* (cardo mariano).  
SNC, sistema nervoso centrale; CYP, citocromo c; FDA, Food and Drug Administration.

livelli di prolattina e tassi di sintesi del latte o volumi misurati di produzione di latte.

2. I potenziali effetti indesiderati (minori e significativi) devono essere valutati attentamente rispetto a qualsiasi potenziale beneficio.
3. I farmaci da prescrizione usati come galattagoghi costituiscono un uso off-label nella maggior parte dei paesi (non sono approvati dalle agenzie di regolamentazione per questa indicazione). Il Domperidone non è approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per l'uso negli Stati Uniti, tranne che per alcune circostanze specifiche. La FDA ha esplicitamente raccomandato contro l'uso di Domperidone per aumentare la produzione di latte.<sup>47,48</sup>

### Erboristeria, alimenti e bevande come galattagoghi

Nelle culture non occidentali, le donne postpartum sono assistite in una serie di modi che hanno lo scopo di facilitare la loro transizione alla maternità e di ottimizzare l'allattamento al seno. Molte culture mantengono le neomamme molto al caldo e insistono su un periodo di riposo di ~1 mese. Molti hanno anche cibi ed erbe tradizionali per le donne postpartum che hanno lo scopo di aumentare la forza della madre e migliorare l'allattamento.<sup>49-52</sup>(IV)

Molti di questi rimedi erboristici sono stati utilizzati nel corso della storia per migliorare la fornitura di latte. Alcune erbe comunemente menzionate come galattagoghi includono fieno greco, ruta caprina, cardo mariano (*Silybum marianum*), avena, dente di leone, miglio, alghe, anice, basilico, cardo mariano, semi di finocchio, altea, foglia di moringa, shatavari e origano cubano tra gli altri.<sup>22,53</sup>(IA) LactMed (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>) contiene ulteriori informazioni sull'effetto sulla lattazione di alcune di queste erbe. Sebbene la birra sia utilizzata in alcune culture per aumentare l'approvvigionamento di latte, il luppolo sembra essere l'ingrediente attivo, mentre l'alcol può effettivamente ridurre la produzione di latte.<sup>54</sup>(IA) Un componente dell'orzo della birra (anche la birra analcolica) può anche aumentare la secrezione di prolattina.<sup>55</sup>

Mentre il fatto che queste erbe aromatiche siano state utilizzate per secoli senza danni apparenti sia rassicurante, ci sono anche poche o nessuna prova scientifica della loro efficacia o sicurezza.<sup>56</sup> I meccanismi d'azione per la maggior parte delle erbe aromatiche sono sconosciuti e gli studi disponibili per erbe aromatiche, medicinali a base di erbe aromatiche o galattagoghi a base di erbe aromatiche soffrono delle stesse carenze degli studi sugli agenti farmacologici: ristretto numero di soggetti, mancanza di informazioni affidabili sull'allattamento al seno e mancanza di randomizzazione, studi controllati o in cieco. L'effetto placebo durante l'assunzione di preparati a base di erbe aromatiche può essere la ragione della diffusa esperienza aneddotica sulla loro efficacia. A causa dei dati limitati disponibili, solo due preparati erboristici sono stati inclusi nella tabella 1.

È importante notare che è necessaria cautela per l'uso di preparati a base di erbe aromatiche a causa della mancanza di preparati con dosaggio standardizzato (diversi da quelli in contesti di ricerca), possibili contaminanti, potenziale allergico e interazioni farmacologiche. Sono stati segnalati effetti avversi sia per la madre che per il neonato da diverse erbe aromatiche,<sup>56</sup>(IV) e alcune di queste possono aumentare i livelli ematici di warfarin, eparina e altri anticoagulanti nel sangue, mentre altri possono influenzare la resistenza all'insulina e gli zuccheri nel sangue. Ci sono diverse segnalazioni di gravi reazioni allergiche materne al fieno greco.<sup>57</sup>(III)

### Consigli pratici

Le seguenti raccomandazioni, basate sulle prove attuali, si applicano alle donne che hanno difficoltà con un basso tasso di produzione di latte (ad esempio, il bambino non sta aumentando di peso normalmente o l'integrazione viene utilizzata a causa della bassa produzione di latte durante l'inizio o il mantenimento della produzione di latte). È sempre importante assicurarsi che il basso aumento di peso sia dovuto a calorie insufficienti da bassa produzione di latte e non ad altre cause infantili.

Informazioni specifiche su singoli farmaci ed erbe sono riassunte alla fine di queste raccomandazioni nella Tabella 1.

1. Valutare la madre per cause mediche di bassa produzione di latte: gravidanza, farmaci, insufficienza ghiandola mammaria primaria, chirurgia del seno, sindrome dell'ovaio policistico, ipotiroidismo, placenta trattenuta, ingestione di capsule di placenta, cisti di luteina teca, perdita di secrezione di prolattina a seguito di emorragia postpartum, fumo pesante o uso di alcol o altre condizioni pertinenti. Trattare la condizione come indicato se il trattamento è disponibile.<sup>58</sup> Per molte di queste donne, un galattogogo non dovrebbe essere raccomandato o prescritto.
2. Valutare e aumentare la frequenza e l'efficacia della rimozione del latte. Utilizzare misure non farmacologiche per aumentare il tasso complessivo di sintesi del latte materno. Per le donne i cui bambini non sono efficaci nella rimozione del latte o non sono in grado di nutrirsi al seno (ad esempio, problemi prematuri, ospedalieri, ipotonici e anatomici), è necessario esprimersi regolarmente a mano e / o tiralatte. Assicurarsi che la tecnica di espressione e gli eventuali tiralatte utilizzati siano efficaci. Galactogogues non aumenterà la produzione di latte se c'è un drenaggio mammario infrequente o inadeguato.
3. Sebbene ci siano più studi di alta qualità sul domperidone e alcuni studi sui galattagoghi a base di erbe dall'ultima revisione di questo protocollo, la ricerca attuale di galattagoghi sia farmaceutici che a base di erbe è ancora relativamente inconcludente e tutti gli agenti hanno potenziali effetti avversi. Pertanto, ABM non può raccomandare alcun galattogogo specifico in questo momento.

4. Se il medico sceglie di prescrivere un galattogogo dopo aver valutato i potenziali rischi rispetto ai potenziali benefici di questi agenti, deve seguire le linee guida riportate di seguito.<sup>56,59,60</sup>(IV)
  - a. Informare le donne sui dati disponibili riguardanti l'efficacia, i tempi di utilizzo e la durata della terapia con galattagoghi.
  - b. Informare le donne sui dati disponibili riguardanti i potenziali effetti avversi dei galattagoghi.
  - c. Screening della madre per controindicazioni, allergie o interazioni farmacologiche con il farmaco scelto o altra sostanza.

Se si prescrive domperidone:

- i. È particolarmente importante sottoporre a screening le madri per una storia passata di aritmie cardiache e l'uso concomitante di farmaci come fluconazolo, eritromicina e altri antibiotici macrolidi (Tabella 1).
- ii. Sebbene non siano stati intrapresi studi, alcuni professionisti eseguono un elettrocardiogramma sulle donne preoccupanti prima dell'inizio del farmaco e a 48 ore. Se c'è un prolungamento dell'intervallo QTc, il farmaco viene cessato.
- d. Fornire assistenza continua, supervisionare l'assistenza in corso o trasferire la cura sia della madre che del bambino per garantire un follow-up appropriato e l'attenzione a eventuali effetti collaterali.
- e. Prescrivere galattagoghi al minor numero possibile di cose per il più breve periodo di tempo; non superare le dosi terapeutiche raccomandate.
- f. Considerare di interrompere gradualmente il farmaco (riduzione della dose) piuttosto che interrompere bruscamente la terapia; Alcuni studi semplicemente interrompono il farmaco alla conclusione della terapia e altri gradualmente interrompono il farmaco, senza alcun chiaro vantaggio per entrambi i metodi.
- g. Se la produzione di latte diminuisce dopo l'interruzione del farmaco e migliora di nuovo con la ripresa del farmaco, tentare di ridurre gradualmente il farmaco alla dose efficace più bassa e quindi interrompere il farmaco in un secondo momento, se possibile.
- h. Considera di documentare che c'è stata una discussione sulle controindicazioni e che alla madre sono state fornite informazioni sui benefici e sui rischi di qualsiasi galattogogo prescritto.

#### Conclusioni

Prima dell'uso di un galattogogo, un esperto di allattamento dovrebbe valutare attentamente l'intero processo di alimentazione e massimizzare la gestione non galattogogo. In assenza di prove di scarsa produzione di latte, la madre dovrebbe essere rassicurata. Quando è indicato l'intervento, dovrebbero essere affrontati fattori modificabili: ansia materna e problemi di salute mentale, comfort e rilassamento per la madre, frequenza ed efficacia

della rimozione del latte e qualsiasi condizione medica di base.

I farmaci non dovrebbero mai sostituire la valutazione e la consulenza su fattori modificabili. Rimangono indicazioni selezionate per l'uso di galattagoghi, ma i dati attuali sono insufficienti per formulare raccomandazioni definitive. Numerosi studi di alta qualità hanno trovato che domperidone è utile nelle madri di neonati pretermine (Tabella 1), sebbene vi sia preoccupazione per gli effetti avversi rari, ma significativi. I galattagoghi a base di erbe sono problematici a causa della mancanza di regolamentazione dei preparati e delle prove insufficienti di efficacia e sicurezza.

I medici dovrebbero prescrivere galattagoghi con la dovuta cautela per quanto riguarda le interazioni farmaco-farmaco (o farmaco-erba), nonché un approccio generale rischio-beneficio e un completo consenso informato. Uno stretto follow-up sia della madre che del bambino è essenziale per monitorare lo stato dell'allattamento e gli eventuali effetti avversi dei farmaci sulla madre o sul bambino.

#### Raccomandazioni per ulteriori ricerche

Al momento, ci sono studi in corso che studiano gli effetti della resistenza all'insulina sulla fornitura di latte e se la metformina può agire come galattogogo nelle donne con insulino-resistenza e bassa produzione di latte. Attendiamo con interesse l'esito di questi studi.

Tuttavia, gli studi esistenti sui galattagoghi non possono essere considerati conclusivi e molte delle raccomandazioni si basano principalmente sull'opinione di esperti, piccoli studi e studi in cui il supporto non farmacologico per l'allattamento al seno era subottimale e non standardizzato. La maggior parte degli studi sono stati condotti su madri di neonati pretermine che utilizzano tiralatte meccanici piuttosto che su madri di neonati a termine i cui problemi di solito insorgono nei primi giorni o settimane dopo il parto. Vi è una chiara necessità di studi controllati randomizzati ben progettati, adeguatamente alimentati e che utilizzino dosi adeguate di galattagoghi in popolazioni di donne in cui sia il gruppo sperimentale che quello di controllo ricevano un supporto aggiornato e appropriato per l'allattamento.

Questi studi devono essere condotti su madri di neonati sia a termine che pretermine e devono misurare risultati clinicamente rilevanti come l'aumento di peso infantile, la necessità di alimentazione artificiale (integratori diversi dal latte materno), la quantificazione della produzione di latte materno e gli effetti avversi dei farmaci. Inoltre, la ricerca dovrebbe essere intrapresa studiando le pratiche culturali e gli alimenti che sono stati utilizzati per stimolare e mantenere la produzione di latte per molti secoli.

#### Riconoscimenti

Stephanie Omage e Sara Whitburn hanno contribuito all'aggiornamento della bibliografia commentata per questo protocollo.

#### Referenze



1. Li R, Fein SB, Chen J, et al. Perché le madri smettono di allattare al seno: le ragioni auto-riferite dalle madri per smettere durante il primo anno. *Pediatrics* 2008;122(Suppl 2):S69–S76.
2. Robert E, Coppieters Y, Swennen B, et al. Le ragioni dello svezzamento precoce, del latte materno percepito come insufficiente e dell'insoddisfazione materna: studi comparativi in due regioni belghe. *Int Sch Res Not* 2014;2014:678564.
3. Hauck Y, Fenwick J, Dhaliwal SS, et al. Un'indagine dell'Australia occidentale sull'inizio dell'allattamento al seno, la prevalenza e i modelli di cessazione precoce. *Maternità Salute del bambino J* 2011;15:260–268.
4. Gatti L. Percezioni materne di insufficiente apporto di latte nell'allattamento al seno. *J Nurs Scholarsh* 2008;40:355–363.
5. Kent JC. Come funziona l'allattamento al seno. *J Midwifery Womens Health* 2007;52:564–570.
6. Cox D, Owens R, Hartmann P. Sangue e latte prolattina e il tasso di sintesi del latte nelle donne. *Exp Physiol* 1996; 81:1007–1020.
7. Czank C, Henderson JL, Kent JC, et al. Controllo ormonale del ciclo di allattamento. In: Hale & Hartmann's Textbook of Human Lactation, Hale TW, Hartmann PE, eds. Amarillo, TX: Hale Publishing, 2007, pp. 89–111.
8. Daly S, Hartmann P. Domanda infantile e offerta di latte. Parte 1: Domanda infantile e produzione di latte nelle donne che allattano. *J Hum Lact* 1995;11:21–26.
9. Daly S, Hartmann P. Domanda infantile e offerta di latte. Parte 2: Il controllo a breve termine della sintesi del latte nelle donne che allattano. *J Hum Lact* 1995;11:27–37.
10. Reisman T, Goldstein Z. Caso clinico: allattamento indotto in una donna atrasgender. *Transgend Health* 2018;3:24–26.
11. Milsom S, Breier B, Gallaher B, et al. L'ormone della crescita stimola la galattopoesia nelle donne sane che allattano. *Acta Endocrinol* 1992;127:337–343.
12. Gunn A, Gunn T, Rabone D, et al. L'ormone della crescita aumenta i volumi del latte materno nelle madri di neonati pretermine. *Pediatrics* 1996;98:279–282.
13. Milsom S, Rabone D, Gunn A, et al. Ruolo potenziale per l'ormone della crescita nell'insufficienza dell'allattamento umano. *Horm Res* 1998;50:147–150.
14. Shekelle P, Woolf S, Eccles M, et al. Sviluppo di linee guida. *Br Med J* 1999;318:593–596.
15. Aono T, Aki T, Koike K, et al. Effetto del sulpiride sulla lattazione puerperale povera. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:927–932.
16. Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S, et al. Sulpiride migliora l'allattamento inadeguato. *Br Med J* 1982;285:249–251.
17. Peters R, Schulze-Tollert J, Schuth W. Thyrotrophinreleasing hormone—Un agente di promozione dell'allattamento? *Br J Obstet Gynaecol* 1982;98:880–885.
18. Tyson J, Perez A, Zanartu J. Risposta umana dell'allattamento all'ormone di rilascio della tireotropina orale. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:760–768.
19. da Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, et al. Effetto del domperidone sulla produzione di latte nelle madri di neonati prematuri: uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. *Can Med Assoc J* 2001;164:17–21.
20. Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. Metoclopramide aumenta il rilascio di prolattina e la secrezione di latte nel puerperio senza stimolare la secrezione di tireotropina e ormoni tiroidei. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:436–439.
21. Donovan TJ, Buchanan K. Farmaci per aumentare la fornitura di latte nelle madri che esprimono il latte materno per i loro neonati ospedalizzati pretermine. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3: CD005544.
22. Bazzano A, Hofer R, Thibeau S, et al. Una rassegna di galattagoghi farmaceutici a base di erbe per l'allattamento al seno. *Ochsner J* 2016;16:511–524.
23. Grzeskowiak L, Smithers L, Amir L, et al. Domperidone per aumentare il volume del latte materno nelle madri che esprimono il latte materno per i loro neonati pretermine: una revisione sistematica e meta-analisi. *BJOG* 2018 [Epub prima della stampa]; DOI: 10.1111/1471-0528.15177.
24. Jantarasaengaram S, Sreewapa P. Effetti di domperidone aumento della lattazione dopo parto cesareo a termine. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;116:240–243.
25. Knoppert DC, Pagina A, Warren J, et al. L'effetto di due diverse dosi di domperidone sulla produzione di latte materno. *J Hum Lact* 2013;29:38–44.
26. Ingram J, Taylor H, Churchill C, et al. Metoclopramide ordomperidone per aumentare la produzione di latte materno: uno studio controllato randomizzato. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2012;97:F241–F245.
27. Asztalos EV, Campbell-Yeo M, da Silva OP, et al. Migliorare la produzione di latte umano con domperidone nelle madri di neonati pretermine. *J Hum Lact* 2017;33:181–187.
28. Wan EWX, Davey K, Page-Sharp M, et al. Studio dose-effetto del domperidone come galattogogo nelle madri pretermine con insufficiente produzione di latte e suo trasferimento nel latte. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:283–289.
29. Doggrell SA, Hancox JC. Problemi di sicurezza cardiaca per domperidone, un antiemetico e procinetico, e il medicinale galattogogo. *Expert Opinion On Drug Safety* 2014;13:131–138.
30. Leelakanok N, Holcombe A, Schweizer ML. Domperidone e rischio di aritmia ventricolare e morte cardiaca: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Clin Drug Investig* 2016;36:97.
31. Smolina K, Mintzes K, Hanley GE, et al. L'associazione tra domperidone e aritmia ventricolare nel periodo postpartum. *Farmacoepidemiol Drug Saf* 2016;25: 1210–1214.
32. Grzeskowiak LE. Domperidone per l'allattamento: cosa dovrebbero sapere gli operatori sanitari. *Obstet Gynecol* 2017; 130:913.
33. Lewis PJ, Devenish C, Kahn C. Prova controllata di metoclopramide all'inizio dell'allattamento al seno. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:217–219.

34. Hansen W, McAndrew S, Harris L, et al. Metoclopramide effetto sull'allattamento al seno del bambino pretermine: uno studio randomizzato. *Obstet Gynecol* 2005;105:383–389.
35. Sakha K, Behbahan A. Formazione per l'allattamento al seno perfetto o metoclopramide: quale può promuovere l'allattamento nelle madri che allattano? *Breastfeeding Med* 2008;3:120–123.
36. Seema, Patwari AK, Satyanarayana L. Allattamento: un intervento efficace per promuovere l'allattamento al seno esclusivo. *J Trop Pediatr* 1997;43:213–216.
37. Fife S, Gill P, Hopkins M, et al. Metoclopramide per aumentare l'allattamento, funziona? Uno studio randomizzato. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:1317–1320.
38. Kauppila A, Anunti P, Kivinen S, et al. Metoclopramide allattamento al seno: efficacia e risposte ipofisarie anteriori della madre e del bambino. *Eur J Obstet Gynecol* 1985;19:19–22.
39. Ertl T, Sulyok E, Ezer E, et al. Metoclopramide sulla composizione del latte materno umano. *Acta Paediatr Hung* 1991;31: 415–422.
40. de Gezelle H, Ooghe W, Thiery M, et al. Metoclopramide e latte materno. *Eur J Obstet Gynecol* 1983;15:31–36.
41. Guzman V, Toscano G, Canales E, et al. Miglioramento dell'allattamento difettoso utilizzando metoclopramide orale. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979;58:53–55.
42. Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. Una dose-risposta relazione tra miglioramento della lattazione e metoclopramide. *Lancet* 1981;1:1175–1177.
43. Toppare M, Laleli Y, Senses D, et al. Metoclopramide per la produzione di latte materno. *Nutr Res* 1994;14:1019–1029.
44. Ehrenkrantz R, Ackerman B. Metoclopramide effetto su vacillare la produzione di latte da madri di neonati prematuri. *Pediatrics* 1986;78:614.
45. Gupta AP, Gupta PK. Metoclopramide come un lattogogo. *Clin Pediatr* 1985;24:269–272.
46. Tolino A, Tedeschi A, Farace R, et al. La relazione tra metoclopramide e secrezione di latte nel puerperio. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1981;8:93–95.
47. Sewell CA, Chang CY, Chehab MM, et al. Domperidone per l'allattamento: cosa devono sapere gli operatori sanitari. *Obstet Gynecol* 2017;129:1054–1058.
48. Food and Drug Administration degli Stati Uniti. Come richiedere domperidone per l'uso ad accesso esteso. 2018. Disponibile all'indirizzo [www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm368736.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm368736.htm) (consultato il 21 aprile 2018).
49. Kim-Godwin Y. Credenze e pratiche postpartum tra culture non occidentali. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2003; 28:74–78.
50. Kim M-K, Shin J-S, Patel RA, et al. Gli effetti del consumo di zampe di maiale sull'allattamento. *Ecol Food Nutr* 2013;52: 223–238.
51. Thaweekul P, Thaweekul Y, Sritipsukho P. L'efficacia del programma alimentare ospedaliero come galattagoghi nel primo periodo di allattamento. *J Med Assoc Thai* 2014;97:478–482.
52. O'zalkaya E, Aslandog'du Z, O'zkorak A, et al. Effetto di una tisana galattagoga sulla produzione di latte materno e secrezione di prolattina da parte delle madri di bambini pretermine. *Niger J Clin Pract* 2018;21:38–42.
53. Mortel M, Mehta SD. Revisione sistematica dell'efficacia dei galattagoghi a base di erbe. *J Hum Lact* 2013;29:154–162.
54. Haastrup MB, Pottega'rd A, Damkier P. Alcol e allattamento al seno. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;114:168–173.
55. Koletzko B, Lehner F. Birra e allattamento al seno. *Adv Exp Biol* 2000;478:23–38.
56. Anderson PO. Uso a base di erbe durante l'allattamento. *Breastfeeding Med* 2017;12:507–509.
57. Tiran D. L'uso di fieno greco per le donne che allattano al seno. *Complemento Ther Nurs Midwifery* 2003;9:155–156.
58. Lawrence R, Lawrence R. Allattamento al seno: una guida per la professione medica, 8th ed. Filadelfia, PA: Elsevier Mosby, 2015.
59. Anderson PO. Il carrozzone galattogogo. *J Hum Lact* 2013;29:7–10.
60. Grzeskowiak LE, Amir LH. Gestione farmacologica della scarsa produzione di latte con domperidone: separare la realtà dalla finzione. *Med J Aust* 2014;201:257–258.
61. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, et al. Effetto del domperidone sulla composizione del latte materno umano pretermine. *Pediatrics* 2010;125:e107–e114.
62. Turkyılmaz C, Onal E, Hirfanoglu IM, et al. L'effetto della tisana galattagoga sulla produzione di latte materno e il recupero a breve termine del peso alla nascita nella prima settimana di vita. *J Altern Complement Med* 2011;17:139–142.
63. Damanik R, Wahlqvist ML, Wattanapenpaiboon N. Effetti del lattogogo di Torbangun, una cucina tradizionale Bataknese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:267–274.
64. Khan TM, Wu DB-C, Dolzhenko AV. Efficacia offenugreek come galattogogo: una meta-analisi di rete. *Phytother Res* 2018;32:402–412.
65. Reeder C, Legrand A, O'Connor-von SK. L'effetto offenugreek sulla produzione di latte e sui livelli di prolattina nelle madri di neonati pretermine. *Clin Lact* 2013;4:159–165.
66. Fieno greco. Lactmed 2018. Disponibile presso [https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/\\*jReBbc:1](https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/*jReBbc:1) (consultato il 13 marzo 2018).
67. Di Pierro F, Callegari A, Carotenuto D, Tapia MM. Efficacia clinica, sicurezza e tollerabilità di BIO-C (silimarina micronizzata) come galattogogo. *Acta Biomed* 2008;79:205–210.
68. Jellin J, Gregory P, Batz F, et al. Database completo di medicine naturali. Stockton, CA: Facoltà di ricerca terapeutica, 2009.
69. Serrao F, Corsello M, Romagnoli C, et al. L'efficacia a lungo termine di un galattogogo contenente Syllimarín-Phosfatidylseine e Galega sulla produzione di latte di madri di neonati pretermine. *Breastfeeding Med* 2018;13:67–69.

70. Zecca E, Zuppa A, D'Antuono A, et al. Efficacia di un galattogogo contenente silimarina-fosfatidilserina e galega nelle madri di neonati pretermine: uno studio controllato randomizzato. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:1151–1154.
71. Cane basso T. L'uso di prodotti botanici durante la gravidanza e l'allattamento. *Altern Ther Health Med* 2009;15:54–58.
72. Doyle M, Grossman M. Caso clinico: uso di Domperidone come agalattogogo con conseguenti sintomi di astinenza dopo l'interruzione. *Arch Womens Ment Health* 2017 [Epub prima della stampa]; DOI: 10.1007/s00737-017-0796-8.
73. Djeddi D, Kongola G, Lefaix C, et al. Effetto dell'intervallo QT domperidoneon nei neonati. *J Pediatr* 2008;153:663–666.

I protocolli ABM scadono 5 anni dalla data di pubblicazione.

Il contenuto di questo protocollo è aggiornato al momento della pubblicazione. Le revisioni basate sull'evidenza vengono effettuate entro 5 anni o prima se vi sono cambiamenti significativi nelle prove. Le versioni precedenti di questo protocollo sono state scritte da Nancy Powers e Anne Montgomery.

Il Comitato del protocollo dell'Accademia di medicina dell'allattamento al seno

*Sarah Reece-Stremtan, MD, Presidente*

*Larry Noble, MD, FABM, Presidente delle traduzioni*

*Dr.ssa Melissa Bartick*

*Dr.ssa Wendy Brodribb, FABM*

*Maya Bunik, MD, MSPH, FABM*

*Dr.ssa Sarah Dodd*

*Dr.ssa Megan Elliott-Rudder*

*Dr. Cadey Harrel*

*Ruth A. Lawrence, MD, FABM*

*Dr.ssa Kathleen A. Marinelli, FABM*

*Dr.ssa Katrina Mitchell*

*Casey Rosen-Carole, MD, MPH, MSEd*

*Dr.ssa Susan Rothenberg*

*Tomoko Seo, MD, FABM*

*Dr. Rose St. Fleur*

*Dr.ssa Adora Wonodi*

*Dr. Michal Young, FABM* Per

corrispondenza: [abm@bfmed.org](mailto:abm@bfmed.org)

*Traduzione di Katia Anna Micheletti IBCLC*

*Revisione di Silvia Colombini IBCLC*