

## MO1A - Farmaci antinfiammatori/antireumatici, non steroidei

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono in gruppo eterogeneo di composti con lo stesso tipo di azione terapeutica e gli stessi effetti collaterali. Il loro meccanismo di azione si basa sull'inibizione della ciclo-ossigenasi, enzima responsabile della biosintesi delle prostaglandine. Il prototipo dei FANS è l'acido acetilsalicilico.

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Ostensen e Ostensen (1996): 49 nati esposti a FANS in vari periodi della gravidanza. 43 controlli non esposti. Non differenze tra i 2 gruppi per difetti congeniti, effetti negativi sui nati, durata della gestazione.
- Ericson e Kallen (2001), Swedish MBR: esposti nel 1° trimestre: 2.557 nati; controlli: 73.341 nati. Informazioni sull'esposizione raccolte routinariamente durante le visite prenatali, esiti accertati attraverso il registro dei nati, delle malformazioni e dei difetti cardiaci. 104 nati esposti con difetti congeniti. OR per ogni tipo di difetto = 1.0 (IC 95%:0.8-1.3). 37 difetti cardiovascolari isolati, OR = 1.9 (IC 95%:1.3-2.6), assenza di specificità con particolari FANS; 6 schisi orali tra cui 5 esposti a naproxene, OR per naproxene = 3.6 (IC 95%: 1.2-8.3). Risultati considerati dagli autori utili ipotesi da rivalutare in studi più approfonditi (vedi oltre).
- Nielsen et al (2001): esposti tra 30 giorni prima del concepimento e il parto: 1.462. Esposti nel 1° trimestre: 1.106; controlli: 17.259. Incidenza di difetti congeniti tra gli esposti nel 1° trimestre (42/1.106) = 4.2% (IC 95%: 3.0-5.3%) vs 564 su 17.259 controlli = 3.3% (IC 95%: 3.0-3.5%). OR per esposizione in qualsiasi periodo della gravidanza per difetti congeniti = 1.3 (IC 95%: 0.9-1.8), per basso peso neonatale = 0.8 (IC 95%: 0.5-1.4), per nascita pretermine = 1.0 (IC 95%: 0.8-1.4).

### Studio caso-controllo specifico

- Cleves et al (2004): casi: 168 nati con *difetti del setto interventricolare muscolare, isolati (133) associati ad altri difetti cardiaci minori (18) o associati ad altri difetti congeniti non cardiaci (17)*; controlli: 692 nati sani. AOR di DIV muscolare isolata per esposizione a FANS (di varie classi farmacologiche compresi i coxib) nel 1° trimestre = 1.1 (IC 95%: 0.7-1.8). Nessuna differenza tra casi isolati e totali, nessuna differenza tra esposti nel 1° mese prima del concepimento ed esposti nel 1° trimestre, e nessuna differenza tra esposti con e senza febbre.

### Studio caso-controllo specifico "annidato" nella coorte prospettica di tutti i nati

- Kallen e Otterblad Olausson (2003), Swedish MBR: casi 5.015 nati con *difetti cardiovascolari* (esclusi associati ad anomalie cromosomiche) tra cui 80 esposti a FANS nel 1° trimestre; 577.730 controlli tra cui 7.698 esposti. OR = 1.2 (IC 95%: 1.0-1.6). Questo studio ha confermato l'ipotesi formulata in precedenza.
- Kallen (2003), Swedish MBR: casi: 1044 nati con *LPS* non sindromiche tra cui 8 esposti a naproxene nel 1° trimestre; controlli (nati in totale) 576.873, tra cui 1.679 esposti. OR = 2.7 (IC 95%: 1.2-5.4).

**Effetti feto-neonatali:** Incremento di aborto spontaneo (Li et al 2003); ipertensione polmonare neonatale in esposti con OR = 21.5 (IC 95%: 7.1-64.7) (Alano et al 2001); oligoidramnios (Bavoux et al 1988; Durlin et al 1989), oliguria neonatale (Simeoni et al 1989).

**Conclusioni:** Le conoscenze sugli effetti legati all'uso degli inibitori delle prostaglandine nella gravidanza umana sono basate fundamentalmente su studi effettuati per la classe farmacologica in generale con specifiche disponibili solo per i farmaci più comuni (es.: ibuprofen e indometacina). Le conoscenze sui coxib sono ancora troppo limitate e richiedono un'attenzione maggiore nella prescrizione prospettiva.

Per quanto riguarda le esposizioni nel primo trimestre di gravidanza il presumibile ampio uso di FANS non è accompagnato da un'ampia disponibilità di studi. Il rischio di malformazioni in generale non è aumentato, ma due studi recenti di buona qualità e unici per potenza statistica nel poter studiare modesti rischi per specifiche malformazioni, suggeriscono un minimo aumento di rischio per cardiopatie e schisi orali (in particolare per il naproxene). Pur trattandosi di

osservazioni da confermare con studi indipendenti è opportuno che tali dati non siano trascurati e per un principio di massima precauzione: (a) evitare la prescrizione prospettiva, (b) consigliare ecografie in centri di terzo livello in caso di avvenuta esposizione.

Due studi recenti indicano un'associazione tra assunzione di FANS e aborto spontaneo (Nielsen et al 2001, Li et al 2003) nel secondo studio è stata stimato un RR di 1.8 (IC95%: 1.0-3.2) tenendo sotto controllo vari fattori confondenti ed è presente effetto dose (durata del trattamento) e effetto temporale (rischio maggiore per assunzioni più vicine al concepimento). L'effetto può essere mediato dall'inibizione dell'azione fisiologica delle prostanglandine. In questo studio, seppure limitato per la numerosità dei casi esposti, il paracetamolo non risulta associato a rischio di aborto spontaneo.

Tutti i FANS, seppure con una probabile variabilità non ancora completamente accertata, se somministrati dopo la 34°-35° settimana di gravidanza possono determinare la chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo, con conseguente possibile ipertensione polmonare del neonato. In caso di necessità di trattamento è opportuno monitorare regolarmente la circolazione fetale con metodiche ecodoppler.

### **Bibliografia**

- Alano MA, Ngougma E, Ostrea EM JR, et al. Analysis of nonsteroidal antiinflammatory drugs in meconium and its relation to persistent pulmonary hypertension of newborn. *Pediatrics* 2001;107:519-523.
- Bavoux et al 1988
- Cleves MA, Savell VH Jr, Raj S, et al.. Maternal use of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), and muscular ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:107-113.
- Durlin et al 1989
- Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371-375.
- Kallen B. Maternal drug use and infant cleft /palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:624-628.
- Kallen B, Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17:255-261.
- Li DK, Daling JR, Mueller BA, Hickok DE, Fantel AG, Weiss NS. Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Teratology* 1995;51:30-36.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ* 2001;322:266-270.
- Ostensen M, Ostensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996;23:1045-1049.
- Simeoni U, Messer J, Weisburd P, et al.. Neonatal renal dysfunction and intrauterine exposure to prostaglandin synthesis inhibitors. *Eur J Pediatr* 1989;148:371-373.