

## Diclofenac - M01AB05

FANS. Inibitore reversibile della sintesi delle prostaglandine. Brevettato nel 1965.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 51 esposti nel 1° trimestre, 1 nati con difetti maggiori, 2 attesi: RR = 0.5 (IC 95%: 0.0-2.8).

### 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 15 esposti a diclofenac nel 1° trimestre, 577.730 controlli tra cui 1.362 esposti. OR = 1.3 (IC 95%: 0.8-2.2).

**Effetti fetoneonatali:** dopo la 34°-35° settimana di gravidanza può determinare chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo, con conseguente possibile ipertensione polmonare (ADRAC 1998, Zenker et al 1998, Mas e Menahem 1999, Rein et al 1999, Luchese et al 2003, Benini et al 2004, Siu e Lee 2004).

**Scheda tecnica:** "Il prodotto non deve essere usato in caso di gravidanza. Una gravidanza deve essere sempre esclusa prima dell'inizio del trattamento e, durante il trattamento stesso, si deve assicurare un'efficace copertura anticoncezionale. ... Gli studi effettuati non hanno mostrato alcun effetto mutageno, carcinogenico o teratogeno del diclofenac."

**Conclusioni:** Gli studi sull'uso del diclofenac nel primo trimestre della gravidanza sono limitati. È presumibile un suo ampio uso, che però non è accompagnato da una altrettanto ampia disponibilità di studi. Non è ipotizzabile un aumento del rischio riproduttivo di base in seguito al suo uso nel 1° trimestre della gravidanza umana. Il suo uso dopo la 34°-35° settimana di gravidanza può determinare chiusura precoce del dotto arterioso di Botallo, con conseguente possibile ipertensione polmonare.

## Bibliografia

- ADRAC (Adverse Drug Reaction Advisory Committee). Premature closure of the fetal ductus arteriosus after maternal use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Med J Aust* 1998;169:270-271.
- Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, Tato L. In utero exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004;19:232 – 234.
- Kallen B, Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17:255-261.
- Luchese S, Manica JL, Zielinsky P. Intrauterine ductus arteriosus constriction: analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arq Bras Cardiol* 2003;81;405-410.
- Mas C, Menahem S. Premature in utero closure of the ductus arteriosus following maternal ingestion of sodium diclofenac. *Aust New Zeland J Obstet Gynaecol* 1999;39:106-107.
- Rein AJ, Nadjari M, Elchalal U, Nir A. Contraction of the fetal ductus arteriosus induced by diclofenac. Case report. *Fetal Diagn Ther* 1999;14:24-25.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Siu KL, Lee WH. Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health* 2004;40:152-153.
- Zenker M, Klinge J, Krüger C, et al. Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of the ductus arteriosus following maternal treatment with diclofenac: a case report. *J Perinat Med* 1998;26:231-234.

Rivisto il 5-4-05  
Conclusioni  
Luchese et al 2003  
Benini et al 2004  
Siu e Lee 2004