

## **Ibuprofene – M01AE01 – G02CC01 – M01AE51 – M02AA13 – R01BA52**

FANS. Derivato dell'acido propionico. Utilizzato anche come tocolitico. Brevettato nel 1961.

### **Studi di coorte senza controlli**

- Barry et al (1984), Upjohn ditta produttrice: 50 esposizioni in periodi non specificati della gravidanza. Non aumento di difetti congeniti nei nati.

### **Studi di coorte retrospettivi con controlli interni**

- Aselton et al (1985), Seattle GHC: Esposti nel primo trimestre: 51; 1 nato con difetto congenito. Controlli: 6509; 105 nati con difetti congeniti. RR=1.2 (IC 95%: 0.2-8.7).
- Rosa (1993), Michigan MSS: 3178 esposti nel primo trimestre, 143 nati con difetti maggiori, 129 attesi: RR=1.1 (IC 95%: 0.9-1.4).

### **Studi caso-controllo specifici**

- Werler et al (1992): casi: 76 nati con *gastroschisi*; controlli: 2.142 nati con altre malformazioni riconducibili ad difetti di vascolarizzazione. AOR di gastroschisi per esposizione nel primo trimestre = 1.3 (IC 95%: 0.4-3.7).
- Torfs et al (1996): casi: 110 nati con *gastroschisi*; controlli: 220 nati sani. AOR di gastroschisi per esposizione nel primo trimestre a ibuprofen o aspirina = 4.7 (IC 95%: 1.6-13.5).
- Shaw et al (1998): casi 538 nati con *difetto del tubo neurale*; controlli 539 nati sani. OR di DTN per esposizione nel primo trimestre = 0.9 (IC 95%: 0.5-1.7).

### **Studi caso-controllo specifici "annidati" 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 37 esposti a ibuprofene nel primo trimestre, 577.730 controlli tra cui 4.124 esposti. OR per difetti cardiovascolari = 1.1 (IC 95%: 0.8-1.5).

**Effetti feto-neonatali:** in esposti al termine di gravidanza: oligoidramnios (Kaplan et al 1994, Wiggins e Elliot 1990, Hendricks et al 1990), ipertensione polmonare (Alano et al 2001, Mosca et al 2002), chiusura precoce del Dotto Arterioso (Schiessl et al 2005).

**Scheda tecnica:** "Nelle donne in stato di gravidanza il prodotto va somministrato solo nel caso di assoluta necessità, sotto diretto controllo medico ... Ibuprofene non è teratogeno. Va però notato che la somministrazione di FANS a ratte gravide può determinare restrizione del dotto arterioso fetale".

**Conclusioni:** I dati disponibili in letteratura non sembrano indicare un aumento del rischio riproduttivo di base in seguito ad esposizione nel primo trimestre di gravidanza ad ibuprofene. 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. 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.
- Aselton P, Jick H, Milunsky A, et al. First trimester drug use and congenital disorders. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 451-455.
- Barry WS, Meininger MM, Howse CR. Ibuprofen overdose and exposure in utero: results from a postmarketing voluntary reporting System. *Am J Med* 1984; 77(1A):35-39.

- Hendricks SK, Smith JR, Moore DE, et al. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour. *Am J Obstet Gynaecol* 1990;97: 312-316.
- Kallen B, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17: 255-261.
- Kaplan BS, Restaino I, Raval DS, et al. Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol* 1994;8: 700-704.
- 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.
- Mosca F, Bray M, Stucchi I, et al. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002;360: 1023-1024.
- 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.
- Rosa FW. Michingan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Schiessl B, Schneider KT, Zimmermann A et al. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus – related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol* 2005;209: 65-68.
- Shaw GM, Todoroff K, Velie EM, Lammer EJ. Maternal illness, including fever and medication use as risk factors for neural tube defects. *Teratology* 1998;57: 1-7.
- Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, et al. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. *Teratology* 1996;54: 84-92.
- Werler MA, Mitchell AA, Shapiro S. First trimester maternal medication use in relation to gastroschisis. *Teratology* 1992;45: 361-367.
- Wiggins DA, Elliot JP. Oligohydramnios in each sac of a triplet gestation caused by Motrin – Fulfilling Kock's postulates. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 460-461.

Aggiornato

Novembre 2005

Schiessl 2005