

Ketoprofene - M01AE03 – A01AD11 – M02AA10 – M01AE53

FANS. Inibitore reversibile delle prostaglandine. Brevettato nel 1967.

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 112 esposti nel 1° trimestre, 3 nati con difetti maggiori, 5 attesi. RR = 0.6 (IC 95%: 0.1-1.8).

Effetti feto-neonatali: in esposti al termine di gravidanza: oligoidramnios e ipertensione polmonare (Netter et al 1990), oliguria (Simeoni et al 1989), insufficienza renale acuta (Gouyon et al 1991, Llanas et al 1996, Bannwarth et al 1999, Fieni et al 2004).

Scheda tecnica: "La somministrazione di ketoprofene, anche se sperimentalmente non ha fatto osservare tossicità embriofetale per posologie rapportabili a quelle previste per l'uso clinico, non è consigliabile in gravidanza, durante l'allattamento e nell'infanzia. L'uso del farmaco in prossimità del parto determina il ritardo del parto stesso; inoltre, se somministrato in tale periodo, può provocare alterazioni dell'emodinamica del piccolo circolo del nascituro con gravi conseguenze per la respirazione. ... Dopo somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei, in femmine di ratto gravide, è stata osservata una restrizione del dotto arterioso fetale".

Conclusioni: Due studi recenti di buona qualità e unici per potenza statistica a studiare modesti rischi per specifiche malformazioni, suggeriscono un modesto aumento di rischio per cardiopatie e schisi orali in seguito all'uso nel primo trimestre di gravidanza di naproxene, anch'esso un derivato dell'acido proprionico come il ketoprofene. Pur trattandosi di osservazioni da confermare con studi indipendenti, sul singolo farmaco, 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 prostaglandine. 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

- Bannwarth B, Lagrange F, Pehourcq F, et al. Keptoprofen accumulation in premature neonate with renal failure who were exposed to the race mate during pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 459-460.
- Fieni S, Gramellini D, Vadora E. Oligohydramnios and fetal renal sonographic appearances related to prostaglandin synthetase inhibitors. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 224-227.
- Gouyon JB, Petion AM, Sandre D, et al. Neonatal kidney insufficiency and intrauterine exposure to ketoprofen. *Arch Fr Pediatr* 1991; 48: 347-348
- Llanas B, Cavert MH, Apere H, Demarquez JL. Les effets secondaires du kétoprofène après exposition intra-utérine. Intérêt du dosage plasmatique. *Arch Pediatr* 1996; 3: 248-253.
- Netter JC, Choulot JJ, Dagues Bie M, et al. Oligohydramnios and persistent neonatal pulmonary arterial hypertension after use of keptoprofen during pregnancy. *Sem Hop* 1990; 66: 1953-1954.
- Rosa FW. Michigan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- 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.

Rivisto il 5-4-05
Conclusioni
Fieni et al 2004