Ibuprofen

Charakterisierung

IUPAC (englisch): 2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid
Summenformel: $C_{13}H_{18}O_2$
MG: 206.3 g/mol
Pharmakologische Wirkstoffklasse: Nicht-steroidales Antirheumatikum (NSAR) (Non-Steroidal Antiinflammatory Drug (NSAID))

Wirkungsweise

Ibuprofen wirkt durch die unspezifische Hemmung der Cyclooxygenasen 1 und 2 (COX-1 und COX-2) und die daraus resultierende verringerte Prostaglandin-Synthese in Dosen ab 200 mg schmerzstillend und fiebersenkend und ab 300 mg durch reversible Bindung an die COX-1 vorübergehend auch gerinnungshemmend [1]. Die Entzündungshemmung entfaltet sich erst mit höheren Dosen (400-600 mg) [2]. Ibuprofen bewirkt durch die Hemmung des Prostaglandineinflusses im nicht-schwangeren Uterus eine Relaxation des Myometriums [3].

Pharmakokinetik

Nichtschwangere

Absorption: Ibuprofen wird peroral verabreicht schnell und zu mehr als 80% absorbiert. Maximale Blut- (Plasma-/Serum-)spiegel werden mit nicht retardierten Dosen durchschnittlich nach 1-2 Std. erreicht. Distribution: Das Verteilungsvolumen wird mit 0.15 l/kg und die Proteinbildung mit 90<<99% angegeben. Metabolismus: In der Leber wird Ibuprofen zu einem grossen Teil (50-60%) in zwei inaktive Metaboliten sowie deren Konjugate metabolisiert. Elimination: Ibuprofen und seine Metaboliten werden mit einer Halbwertszeit von ca. 2 Std. vornehmlich über die Niere ausgeschieden (80% als Metaboliten, 10-15% unverändert) [1,3,4].

Schwangerschaft

Angaben zur Pharmakokinetik von Ibuprofen bei der schwangeren Frau existieren nicht. Es ist aber belegt, dass Plasmaproteine bei Schwangeren vermindert sind [5]. Daher muss damit gerechnet werden, dass bei Schwangern die freie Fraktion und das Verteilungsvolumen von Ibuprofen erhöht, sowie die Halbwertszeit erniedrigt sind. Aufgrund der molekularen Eigenschaften von Ibuprofen ist ein plazentarer Übertritt ins **fetale** Blut zu erwarten; Kinetikdaten dazu fehlen.

Stillzeit, gestillte Neugeborene/Kinder

Die Konzentrationen in der **Muttermilch (M**) sind minimal: Erst nach multiplen Dosen von 400 mg wurden maximale Konzentrationen in der Muttermilch von 181 ng/ml gemessen [6]. Der M/P-Quotient für Ibuprofen beträgt durchschnittlich 0,008 und die Blut- (Plasma-/Serum)konzentration von gestillten Kindern entspricht weniger als 0.0008% der mütterlichen Blutkonzentration [6]. Bei Früh- und Neugeborenen ist die Eliminationshalbwertszeit stark verlängert (abhängig vom postpartalen Alter bis > 40 Std.) [7,8].

Anwendung

-In der Schwangerschaft als **Antirheumatikum** (z.B. Migräne, Morbus Bechterew) [9,10], bei chirurgischen oder medizinischen Aborten [11], postpartal in Kombination mit Paracetamol bei Dammbeschwerden oder nach Sektio [3,12].

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

-Bei Frühgeborenen zur Schliessung des **persistierenden Ductus arteriosus Botalli**: Ibuprofen beweist die gleich gute Effizienz wie Indomethacin bei tieferen Serum-Kreatinin-Werten sowie einem höheren Urin-Output [13,14].

Dosierung
-Als Antirheumatikum in Einzeldosen von 200-800 mg; maximale Tagesdosis für Erwachsene: 2400 mg [4]. Auch lokal als Pflaster.
-Zum Verschluss des Ductus arteriosus B. bei Frühgeborenen: Initialdosis von 10 mg/kg, gefolgt von 5 mg/kg alle 24 Std. (insgesamt 3 Dosen) [13].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Schwangerschaftsunspezifisch
Häufig gastrointestinale Toxizität (Ulzerationen, Übelkeit, Verstopfung, Durchfall) und Kopfschmerzen.
Schwangere
-Spontanabort, Fehlgeburt: Es existieren keine Metaanalysen. Zwei grosse Beobachtungsstudien mit 4268 resp. 1055 schwangeren Frauen belegen eine Assoziation zwischen NSAR (inkl. Ibuprofen) Exposition und Spontanabort (linear steigende Odds Ratios mit abnehmendem Intervall zwischen Einnahme und Geburtstermin) [15,16].
-Wehenhemmung, Verlängerung der Schwangerschaft: Mehrere Fallberichte erwähnen den Einsatz von Ibuprofen als Tokolytikum. Dabei soll die Ibuprofen-Gabe eine Hemmung der Wehen bzw. eine Schwangerschaftsverlängerung bewirkt haben [17-19].
Embryo/Fetus
-Kongenitale Fehlbildungen: Epidemiologische Untersuchungen in Kollektiven mit grösseren Fallzahlen NSAR exponierter Schwangeren (eine norwegische Kohortenstudie aus dem Jahre 2013 mit n=6511 [20] und eine finnische Studie mit n= 2557 [21]) im ersten Trimenon finden in der gepoolten Analyse kein generell erhöhtes Risiko für Fehlbildungen. Immer wieder Anlass zu Diskussionen geben widersprüchliche Befunde zu kardialen Defekten: Kein erhöhtes Risiko wurde in der norwegischen Studie gefunden [20]. In einem Unterkollektiv der finnischen Kohorte [21] wird allerdings ein erhöhtes Risiko für kardiale (N=36; OR 1.86; 95%CI 1.32–2.62) und orofaziale (N=6; OR 2.61; 95%CI 1.01–6.78) Defekte beschrieben. In zwei Fall-Kontroll-Studien wird das Risiko für kongenitale Fehlbildungen (v.a. kardiale) nach einer Exposition im 1. Trimester unterschiedlich bewertet, einmal soll es erhöht sein [22] und einmal nicht [23]. Eine weitere Fall-Kontroll-Studie mit 110 Ibuprofen-exponierten Fällen findet ein signifikant erhöhtes Risiko für Gastroschisis (N=6; OR 4.0; 95%CI 1.0–16.0) [24].
-Daten speziell zu Ibuprofen aus der norwegischen Studie [20] zeigen nach Anwendung im 2. Semester eine Assoziation mit einem erniedrigten Geburtsgewicht und nach Anwendung im 2. und 3. Trimenon ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Asthma beim Kleinkind.
-Vorzeitiger Verschluss des Ductus arteriosus B.: Eine Metaanalyse kommt zum Schluss, dass die (auch kurzfristige) Anwendung von NSAR inkl. Ibuprofen im dritten Trimenon mit einem signifikant erhöhten Risiko für einen vorzeitigen Verschluss des Ductus arteriosus verbunden ist [25]. Gemäss theoretischen Berechnungen soll dies auch der Fall sein nach Anwendung von lokalen dermatologischen Pflastern mit Ibuprofen im 3. Trimenon [26]. Es wurde ausserdem mehrfach belegt, dass Ibuprofen

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

beim Fetus eine Nierenfunktionsstörung auslösen kann (verringerter Urin-Output sowie erhöhte Serum-Kreatinin-Spiegel) [27,28].
Ein aktueller Cochrane Review, der die Therapie des persistierenden offenen Ductus arteriosus B. mit Ibuprofen bzw. Indomethacin vergleicht, zeigt unter Ibuprofen bei gleich guter Effizienz der Therapie signifikant tiefere Serum-Kreatinin-Spiegel und kleinere Raten von Oligurie [13]. Die Ergebnisse sind deckungsgleich mit denjenigen einer älteren Metaanalyse [14]. Bei der Evaluation der Fälle von „Chronic Lung Disease“ (CLD, definiert als Sauerstoff-Bedarf 28 Tage postpartal) deutet die Metaanalyse auf ein signifikant höheres Risiko für die Entstehung einer CLD unter Ibuprofen hin, währenddem der Cochrane Review nur eine Tendenz dazu findet [13,14]. Eine neuere Studie zeigt ein erhöhtes Risiko für eine persistierende pulmonale Hypertonie [29]. Dies wurde auch in Fallberichten von Neugeborenen beschrieben, die im dritten Trimenon nahe am Geburtstermin NSAR exponiert waren [13,30,31].

Gestillte Neugeborene/Kinder

Über Nebenwirkungen beim gestillten Kind wurde nicht berichtet. Die American Academy of Pediatrics (AAP) klassifiziert Ibuprofen als mit dem Stillen kompatibel [32].

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit auf Ibuprofen oder andere Arylpropionsäurederivate. Präeklampsie bzw. Eklampsie aufgrund des nephrotoxischen Potentials von Ibuprofen.

Interaktionen

Erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen in Kombination mit Azetylsalizylsäure, NSAR, SSRI, Glukokortikoiden; Verdrängung aus Proteinbindung (Digoxin/Phenytoin); möglicherweise wird die Hypertoniebehandlung bei Präeklampsie durch Ibuprofen beeinträchtigt.

Empfehlungen

Fachgesellschaften

- **American Academy of Family Physicians (AAFP):** Lehnt Ibuprofen in den letzten 6 Wochen der SS ab, lässt es aber in der Stillzeit zu [33].
- **American Academy of Pediatrics (AAP):** Kompatibel mit dem Stillen [32].
- **Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG):** Empfiehlt Ibuprofen lediglich nach der Geburt zur Schmerztherapie bei einem „third- or fourth-degree tear during childbirth” als 2. Wahl (1. Wahl: Paracetamol) [34].

Fachorganisation

- **Motherisk Program, Toronto:** Eine Metaanalyse kommt zum Schluss: “a 15-fold increased risk of ductal constriction after brief (up to 48 hours) exposure to NSAIDs near term. No such risk seems to exist with use of NSAIDs during the first two trimesters. These data suggest a cautious approach, as it is likely that chronic use of NSAIDs in high doses, such as is necessary in the treatment of RA, is associated with an increased risk of adverse fetal effects” [35].

Nicht verfügbar: ACOG, CNGOF, College of Family Physicians Canada, DGGG, OEGGG, SOCG, SGGG
Embryotox, ENTIS, European Teratology Society, Reprotox®

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Empfehlung der SAPP
Schwangerschaft: In Reserve bei speziellen Indikationen (z.B. Morbus Bechterew, Migraene) kurzzeitig und nicht im letzten Trimenon. Ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen ist in grösseren Fallzahlanalysen nicht gegeben. Ibuprofen sollte Indomethacin für die Schliessung des persistierenden Ductus arteriosus vorgezogen werden. Die Tokolyse und Behandlung eines Polyhydramnions mit Ibuprofen werden nicht empfohlen. Stillzeit: Kompatibel (keine Dauertherapie!)

Literatur

Cochrane Database Review
[13] Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan 23;(1):CD003481.

Metaanalysen
[14] Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. Eur J Pediatr 2005;164:135-40.
[25] Koren G, Florescu A, Costei AM, Boskovic R, Moretti ME. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. Ann Pharmacother 2006;40:824-9.

Randomisierte, klinische Studien (RCT)
[11] Livshits A, Machtinger R, David LB, Spira M, Moshe-Zahav A, Seidman DS. Ibuprofen and paracetamol for pain relief during medical abortion: a double-blind randomized controlled study. Fertil Steril 2009;91:1877-80.
[27] Allegaert K, Rayyan M, Anderson BJ. Impact of ibuprofen administration on renal drug clearance in the first weeks of life. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2006;28:519-22.

Klinische Studien
[17] Hickok DE, Hollenbach KA, Reilley SF, Nyberg DA. The association between decreased amniotic fluid volume and treatment with nonsteroidal anti-inflammatory agents for preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1989;160:1525–31.
[19] Hennessy MD, Livingston EC, Papagianos J, Killam AP. The incidence of ductal constriction and oligohydramnios during tocolytic therapy with ibuprofen (abstract). Am J Obstet Gynecol 1992;166:324.
[28] Vida VL, Lago P, Salvatori S, Boccuzzo G, Padalino MA, Milanesi O, Speggiorin S, Stellin G. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants? Ann Thorac Surg 2009;87:1509-15.

Epidemiologische Beobachtungsstudien und Fall-Kontroll-Studien
[15] 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. Br Med J 2001;322:266–70.
[16] Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. Br Med J 2003;327:368–71.
[20] Nezvalová-Henriksen K, Spigset O, Nordeng H. Effects of ibuprofen, diclofenac, naproxen, and piroxicam on the course of pregnancy and pregnancy outcome: a prospective cohort study. BJOG 2013;120:948-59.
[21] Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. Reprod Toxicol 2001;15:371–5.
[22] Ofori B, Oraichi D, Blais L, Rey E, Bérard A. Risk of congenital anomalies in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a nested case-control study. Birth Defects Res (Part B) 2006;77:268–79.
[23] Kallen BAJ, Olausson PO. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. Reprod Toxicol 2003;17:255–61.

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

[24] Torfs CP, Katz EA, Bateson TF, Lam PK, Curry CJR. Maternal medications and environmental exposures as risk factors for gastroschisis. Teratology 1996;54:84–92.
[29] Kim SY, Shin SH, Kim HS, Jung YH, Kim EK, Choi JH. Pulmonary arterial hypertension after ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. J Pediatr 2016;179:49-53.

Fallberichte

[18] Wiggins DA, Elliott JP. Oligohydramnios in each sac of a triplet gestation caused by Motrin—fulfilling Kock's postulates. Am J Obstet Gynecol 1990;162:460–1.
[30] Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. Semin Perinatol 1980;4:35–44.
[31] Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A, Epstein MF. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. Pediatrics 1996;97:658–63.

Pharmakokinetik

[5] Sonnenschein C, Bonsing E, Jorgensen J, Hemmingsen L. alpha1-acid glycoprotein and albumin in the spinal fluid of pregnant women. Int J Obstet Anesth. 1996;5;165-7.
[6] Walter K, Dilger C. Ibuprofen in human milk. Br J Clin Pharmacol 1997;44:211–2.
[7] Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJ, Kearns GL, van den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Clin Pharmacol Ther. 2001;70:336-43.
[8] Aranda JV, Varvarigou A, Beharry K, Bansal R, Bardin C, Modanlou H, Papageorgiou A, Chemtob S. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant. Acta Paediatr. 1997;86:289-93.
[26] Tanaka S, Hori S, Satoh H, Sawada Y. Prediction of fetal ductus arteriosus constriction by systemic and local dermatological formulations of NSAIDs based on PK/PD analysis. Int J Clin Pharmacol Ther 2016;54:782-94.
[32] Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776.

Reviews

[3] Davies EF, Avery GS. Ibuprofen: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic disorders. Drugs. 1971;2:416-46.
[9] Pfaffenrath V, Rehm M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? Drug Saf 1998;19(:383-8.
[10] Gran JT, Husby G. Ankylosing spondylitis. Current drug treatment. Neurology1999;53(4 Suppl 1):26-8.

Fachbücher

[1] Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2001.
[2] Allgemeine & spezielle Pharmakologie u. Toxikologie. 10. Auflage. München: Urban & Fischer; 2009.

Fachinformationen

[4] Arzneimittelinformation der Schweiz. https:// compendium.ch; www.swissmedicinfo.ch
[12] Hausbuch der Unifrauenklinik Basel:
http://www.ufk-basel.ch/Hausbuch/HAUSBUCH%20MASTER-September%202009-Kapitel%20B.pdf

Empfehlungen

[33] AAFP: Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAID prescribing precautions. Am Fam Physician 2009;80:1371-8 (Practice Guideline von AAFP)
[34] ROCG: A third- or fourth-degree tear during Childbirth.
http://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/third-or-fourth-degree-tear-during-childbirth
[35] Motherisk Program: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis during pregnancy
http://www.motherisk.org/prof/updatesDetail.jsp?content_id=729

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.

Die den Aussagen in der Monographie zugrundeliegende Literatur kann in ihrer **Evidenz** graduiert werden, z.B. in Evidenzlevel 1-5 nach der Skala des Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford
http://www.cebm.net/?o=1025
https://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford

Datum
10.2.2017 (3. Version, 2. Revision). Bisherige AutorInnen (chronologisch): SS, UM

© 2017 SAPP. Es können keine Haftungsansprüche an den Herausgeber gestellt werden. Die SAPP hat gemäss URG Art.10 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk verwendet wird und gemäss URG Art.11 das ausschliessliche Recht zu bestimmen, ob, wann und wie das Werk geändert werden darf.