

Nitrofurantoina – J01XE01

Antibatterico urinario, derivato sintetico del nitrofurano. Brevettato nel 1950.

Revisione sistematica

- Ben David et al (1995): revisione di studi reperibili su Medline ed altre fonti. Identificati 22 studi tra cui 4 di coorte, con un totale di 157 esposti, che rispondevano ai criteri di qualità stabiliti dagli autori (Nesbitt e Young 1957, Heinonen et al 1977, Heiley et al 1983, Pellegrini e Koren 1994). Risultati omogenei per i 4 studi: OR cumulativa per difetti congeniti = 1.3 (IC 95%: 0.3-6.6).

Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Yaris et al (2004): 12 nati sani esposti nel primo trimestre a nitrofurantoina.

Studi caso controllo aspecifici

- Czeizel et al (2001), Hungarian CCSCA: casi: 22.865 nati con difetti congeniti; controlli: (a) 38.151 nati sani e (b) 812 nati con sindrome di Down. 1.079 casi esposti vs 774 controlli sani: OR = 2.4 (IC 95%: 2.2-2.6), vs 23 controlli Down: OR = 1.7 (IC 95%: 1.1-2.7).

Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Rosa (1993), Michigan MSS: 1.292 esposti nel 1° trimestre, 52 nati con difetti maggiori, 55 attesi: RR = 0.9 (IC 95%: 0.7-1.2).

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 a anomalie cromosomiche) tra cui 30 esposti a nitrofurantoina nel 1° trimestre; 577.730 controlli tra cui 2.060 esposti. OR per difetti CVS = 1.7 (IC 95%: 1.2-2.4) con 2 casi di coartazione aortica vs 0.4 attesi. Risultato interpretato dall'autore come una possibile ipotesi da tenere in considerazione, data un'osservazione analoga emersa da uno studio svolto a Baltimora-Washington che suggeriva una debole associazione con coartazione aortica.
- Kallen e Robert-Gnasia (2005), Swedish MBR + Central-east France Registry: 398 nati con *craniostenosi*. 4 nati del Swedish MBR erano stati esposti a nitrofurantoina dopo il primo trimestre vs un atteso di 3.0 (RR = 1.3 ; IC 95%:0.8-3.4).

Effetti fetoneonatali: sono riferite 1.700 esposizioni in vari periodi della gravidanza senza effetti negativi per feto/neonato (Norwich-Eathon 1981).

Scheda tecnica: "Per il rischio di anemia emolitica da immaturità enzimatica (glucoso-6-fosfodeidrogenasi) la nitrofurantoina è controindicata nella gravidanza a termine. Altrimenti nelle donne in stato di gravidanza il prodotto deve essere usato solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo del Medico".

Conclusioni: Gli studi disponibili sono sufficienti a indicare che non esiste alcuna evidenza di una associazione tra uso di nitrofurantoina nella gravidanza umana e aumento del rischio riproduttivo di base. Utile rivalutare l'ipotesi sollevata nello studio svedese di un'associazione con difetti cardiovascolari. L'uso nell'ultimo periodo della gravidanza è sconsigliato per la possibilità di anemia emolitica da carenza di glucoso-6-fosfodeidrogenasi nel neonato (Powel et al 1963, Monkus et al 1969, Gait 1990, Bruel et al 2000).

Bibliografia

- Ben David S, Einarson T, Ben David Y et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:503-507.
- Bruel H, Guillemant V, Saladin-Thiron C, et al. Anémie hémolytique chez un nouveau-né après prise maternelle de nitrofurantoin en fin de grossesse. *Arch Pediatr* 2000;7:745-747.
- Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HAT, Olsen J. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;95:119-126.
- Gait JE. Hemolytic reactions to nitrofurantoin in patients with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: theory and practice. *DICP* 1990;24:1210-1213.
- Kallen B, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reproductive Toxicology* 2003;17:255-261.
- Kallen B, Robert-Gnasia E. Maternal drug use, fertility problems, and infant craniostenosis. *Cleft Palate Craniofacial J* 2005;42:589-593.

- Monkus E et al. Use of nitrofurans in neonates. *So Med J* 1969;61:1559.
- Powel RD, DeGowin RL, Alving AS. Nitrofurantoin-induced hemolysis. *J Lab Clin Med* 1963; 62:1002-1003.
- Rosa FW. Michingan Medicaid Surveillance Study 1993; in Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*. Ed Williams & Wilkins 2002.
- Yaris F, Kadioglu M, Kesim M et al. Urinary tract infections in unplanned pregnancies and fetal outcome. *Eur J Contracept Reprod Care* 2004;9:141-148.

Rivisto - Novembre 2005

Yaris 2004 ; Kallen e Robert-Gnasia 2005