

## Fluconazolo - J02AC01

Antimicotico per uso sistemico. Derivato bis-triazolico del propanolo. Disponibile in Italia dal 1989.

### Segnalazioni di casi

- Lee et al (1992): 1 nato con difetti simili a quelli riscontrabili nella sindrome di Antley-Bixler (brachicefalia, ipoplasia delle ossa nasali, craniosinostosi, palatoschisi, sinostosi radio-omerale, camptomelia femorale e frattura femore, anomalie digitali) autosomica recessiva esposto da prima del concepimento per tutta la gravidanza a 400 mg/die.
- Pursley et al (1996): 3 nati (2 fratelli) esposti nel 1° trimestre con difetti craniofacciali, scheletrici e cardiaci. Uno dei 3 era già stato descritto (Lee et al 1992), il fratello era stato esposto a 400 mg/die per 24 settimane (palatoschisi, tracheomalacia, dismorfismo facciale, frattura di clavicola, ossa sottili, aracnodattilia, difetto del setto intraventricolare, ipoplasia a. polmonare), il terzo nato era stato esposto a 800 mg/die per le prime 7 settimane di gestazione e dalla 9° al parto (brachicefalia, trigonocefalia, dismorfismo facciale, frattura di femore, ossa sottili, osteopenia diffusa, tetralogia di Fallot, ipoplasia arteria polmonare, dotto arterioso persistente, forame ovale).
- Rosa (1996), FDA: 1 nato con difetti congeniti multipli craniofacciali e scheletrici, esposto nel 1° trimestre a dosaggi elevati (800mg/die). 3 nati con palatoschisi, 1 feto con difetti scheletrici, 1 nato con idrocefalo, 1 con onfalocele, 1 con sordità.
- Aleck e Bartley (1997): 1 nato con difetti congeniti multipli craniofacciali e scheletrici, esposto nel 1° trimestre a 400 mg/die in 4° e 5° settimana e poi 800 mg/die fino alla 9°. (caso descritto anche da Rosa 1996).
- Sanchez e Moya (1998): 1 nato con encefalocele e difetti cardiaci, esposto al momento del concepimento a 150 mg.
- Lopez-Rangel et al (2005): 1 nato con craniosinostosi, anomalie facciali, sinostosi digitali, ipoplasia polmonare, esposto per tutta la gravidanza (eccetto il 5° mese) a 800 mg/die di fluconazolo, dal 5° mese fino al parto a efavirenz, nevirapina, metadone, pentamidina e cotrimoxazolo.

### Studi di coorte retrospettivi senza controlli

- Pfizer, (1991) ditta produttrice: 13 esposizioni: 6 nati sani, 1 aborto spontaneo, 6 IVG (un caso di anencefalia ma 3 gravidanze precedenti della donna erano esitate in 1 aborto spontaneo, 1 feto con anencefalia, 1 nato sano).

### Studi di coorte prospettici senza controlli

- Rubin et al (1992): 37 nati esposti in gravidanza a dose singola di 150 mg. 6 nati esposti in varie settimane (alcune del tutto incompatibili con un effetto teratogeno) con difetti congeniti: idronefrosi bilaterale; ipospadia lieve; ipospadia con scroto bifido; anomalie digitali; anencefalia; trisomia 18.
- Inman et al (1994): 44 nati sani esposti in periodi non specificati della gravidanza a dosaggi tra 50 mg e 300 mg.
- Wilton et al (1998): 37 nati sani esposti nel 1° trimestre a dose singola di 150 mg.
- Campomori e Bonati (1997), TIS Italia: 17 nati sani esposti ad un dosaggio medio dell'unica somministrazione di 291 mg.

### Studi di coorte retrospettivi con controlli interni

- Sorensen et al (1999), PEP Database North Jutland: 121 esposti nel 1° trimestre, 13.327 controlli. 4 nati esposti con difetti congeniti vs 697 nei controlli. OR = 0.7 (IC 95%: 0.2-1.8).
- Jick (1999), Seattle GHC: 234 esposizioni nel 1° trimestre a fluconazolo, 492 ad azolici topici, 88 ad altri azolici orali, 1.629 non esposti. OR per difetti congeniti in esposti a fluconazolo 1.1 (IC 95%: 0.4-3.3), per esposti ad azolici orali 2.1 (IC 95%: 0.7-6.8), azolici topici 0.6 (IC 95%: 0.2-1.6).

### Studi di coorte prospettici con controlli interni

- Mastroiacovo et al (1996), 3 TIS italiani: 226 esposizioni a fluconazolo nel 1° trimestre, dosaggio medio dell'unica somministrazione di 200 mg, 452 controlli (nati esposti a farmaci notoriamente non associati ad aumento di rischio di difetti congeniti). OR per difetti congeniti = 1.1 (IC 95%: 0.4-2.8), per aborto spontaneo = 1.2 (IC 95%: 0.7-2.2), per natimortalità = 0.4 (IC 95%: 0.0-3.9), prematurità = 1.7 (IC 95%: 0.6-5.0).

**Scheda tecnica:** "Non ci sono dati sufficienti relativi all'uso del fluconazolo in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale hanno evidenziato danni a carico del feto associati a tossicità materna solo quando il farmaco è stato utilizzato a dosaggi elevati. Tuttavia, ciò non si è verificato quando il farmaco è stato utilizzato ai dosaggi terapeutici. L'uso del prodotto durante la gravidanza deve comunque essere limitato ai casi di infezioni micotiche gravi quando, a giudizio del medico, i potenziali benefici superano i rischi possibili ... Il fluconazolo non ha influito sulla fertilità dei topi maschi o femmine trattati oralmente con dosi giornaliere di 5, 10 o 20 mg/kg o con dosi parenterali di 5, 25 o 75 mg/kg, anche se l'inizio del parto è stato leggermente ritardato con dosi di 20 mg/kg p.o. In uno studio perinatale nei ratti con somministrazione endovenosa a 5, 20 e 40 mg/kg, sono stati osservati distocia e prolungamento del parto in alcune ratte gravide a 20 mg/kg (circa 5-15 volte il dosaggio umano consigliato) e a 40 mg/kg, ma non a 5 mg/kg. Ai disturbi del parto ha fatto seguito un leggero aumento del numero dei nati morti e una diminuzione della sopravvivenza neonatale a questi dosaggi. Gli effetti sul parto dei ratti sono in linea con la proprietà specie-specifica di riduzione dell'estrogeno indotta da alti dosaggi di fluconazolo. Nelle donne sottoposte a terapia con fluconazolo non si è verificato un tale disturbo ormonale".

**Conclusioni:** Gli studi disponibili sull'esposizione a fluconazolo nel primo trimestre indicano per dosaggi elevati (400mg/die) e prolungati un'associazione, a dimensione di rischio non quantificabile, con un pattern malformativo specifico e simile a quello della sindrome di Antley-Bixler (craniostenosi, ipoplasia nasale, palatoschisi, fusioni ossee degli arti, cardiopatia). L'effetto teratogeno è compatibile anche con l'osservazione che alcuni casi della sindrome di Antley-Bixler possono essere attribuiti ad un difetto della biosintesi del colesterolo a livello del lanosterolo 14-alfa-demetilasi, che appunto è inibita dal fluconazolo (Kelley et al 2002). Recentemente in alcuni casi della sindrome sono state individuate mutazioni del gene POR che codifica per il citocromo P450 ossidoreduttasi (Fluck et al 2004).

### **Bibliografia**

- Aleck KA, Bartley DL. Multiple malformation syndrome following fluconazole use in pregnancy: report of an additional patient. *Am J Med Genet* 1997; 72: 253-6.
- Campomori A, Bonati M. Fluconazole treatment for vulvovaginal candidiasis during pregnancy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 118-119.
- Flück CE, Tajima T, Pandey AV, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nature Genetics* 2004; 36: 3: 228-230.
- Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1984; 46: 115-118.
- Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 221-222.
- Kelley RI, Kratz LE, Glaser RL, et al. Abnormal sterol metabolism in a patient with Antley-Bixler syndrome and ambiguous genitalia. *Am J Med Genet* 2002 110: 2; 95-102.
- Lee BE, Feinberg M, Abraham JJ, Murthy AR. Congenital malformations in an infant born to a woman treated with fluconazole. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1062-1064.
- Lopez-Rangel E, Can Allen MI. Prenatal exposure to fluconazole: An identifiable dysmorphic phenotype. *Birth Defects Res (Part A)* 2005; 73: 919-923.
- Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1645-1650.
- Pursley TJ, Blomquist IK, Abraham J, et al. Fluconazole-induced congenital anomalies in three infants. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 336-340.
- Rosa FW. Fluconazole. 9th Annual Meeting OTIS, Salt Lake City May 1996.
- Rubin PC, Wilton LV, Inman WHW. Fluconazole and pregnancy: results of a prescription event monitoring study. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 37: 25-27.
- SanchezJM, Moya G. Fluconazole teratogenicity. *Prenat Diagn* 1998; 18: 8; 862-863.
- Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen C, et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 234-238.
- Wilton LV, Pearce GL, Martin RM et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 882-889.