

Aus dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Untersuchung zum teratogenen Potential von Fluorchinolonen
beim Menschen – eine Analyse der Embryotox-Datenbank**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephanie Padberg

aus Freiburg im Breisgau

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Arzneimittelstudien an Schwangeren.....	1
1.2.1	Spontanberichte	1
1.2.2	Fehlbildungsregister	2
1.2.3	Teratologische Beratungszentren	3
1.3	Bakterielle Infektionen in der Schwangerschaft	5
1.4	Fluorchinolone	5
1.4.1	Wirkmechanismus und Pharmakokinetik.....	6
1.4.2	Keimspektrum und Behandlungsindikationen	6
1.4.3	Nebenwirkungen	6
1.5	Anwendung von Fluorchinolonen in der Schwangerschaft	8
1.5.1	Tierexperimentelle Erfahrungen	8
1.5.2	Erfahrungen beim Menschen	9
1.6	Zielsetzung	11
1.7	Fragestellungen	11
1.7.1	Hauptfragestellungen	11
1.7.2	Nebenfragestellungen.....	13
2	Methodik	14
2.1	Studiendesign, Ethikvotum und Studienregistrierung.....	14
2.2	Fallrekrutierung und Datenerhebung	14
2.3	Studienkohorten	16
2.3.1	Fluorchinolonkohorte	16
2.3.2	Kontrollkohorte	17
2.4	Dokumentation	18
2.5	Klassifikation der Befunde.....	18
2.6	Statistische Auswertung	20
2.6.1	Mütterliche Charakteristika.....	21

2.6.2	Schwangerschaftsausgang	21
2.6.3	Charakteristika der Neugeborenen	23
2.6.4	Fehlbildungen.....	23
2.7	Hilfsmittel.....	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Größe der Kohorten.....	26
3.2	Charakteristika der Fluorchinolon-Exposition	29
3.3	Mütterliche Charakteristika.....	31
3.4	Schwangerschaftsausgang	34
3.4.1	Schwangerschaftsabbrüche	35
3.4.2	Spontanaborte.....	35
3.4.3	Totgeburten	37
3.4.4	Vergleichende Analyse des Schwangerschaftsausgangs in beiden Kohorten.....	37
3.5	Charakteristika der Neugeborenen	40
3.6	Fehlbildungen.....	42
3.6.1	Große Fehlbildungen unterteilt nach Organsystemen	45
3.6.2	Große Fehlbildungen nach Exposition mit spezifischen Fluorchinolonen	46
3.6.3	Subgruppenanalyse nach Expositionszeit innerhalb des 1. Trimenon	47
3.7	Einzelfallberichte außerhalb der prospektiven Studienkohorte	50
3.7.1	Retrospektive Fallberichte.....	50
3.7.2	Fluorchinolon-Exposition außerhalb des 1. Trimenon.....	50
4	Diskussion	51
4.1	Fehlbildungen.....	53
4.2	Schwangerschaftsausgang	60
4.3	Charakteristika der Neugeborenen	61
4.4	Diskussion der Methodik	61
4.5	Schlussfolgerung	67
5	Literaturverzeichnis.....	68

6	Anhang	76
	Abkürzungsverzeichnis	76
	Abbildungsverzeichnis	77
	Tabellenverzeichnis.....	78
	Erhebungsbögen des PVZ Embryonaltoxikologie	79
	Tabellarische Darstellung der beobachteten Fehlbildungen nach Fluorchinolon-Therapie.....	83
7	Eidesstattliche Versicherung.....	92
8	Lebenslauf	93
9	Komplette Publikationsliste	94
10	Danksagung.....	95

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Schwangere Frauen benötigen häufig auch während der Schwangerschaft eine Arzneimittel-Therapie. Bei der Wahl der richtigen Arzneistoffe müssen sowohl der Nutzen für die Schwangere, als auch die möglichen Folgen für das ungeborene Kind berücksichtigt werden. Leider ist die Datenlage zur Anwendung in der Schwangerschaft bei vielen Medikamenten unzureichend, so dass der Hersteller häufig vor einer Anwendung in der Schwangerschaft warnt und Arzt und Patientin oft auf einen Off-Label-Use angewiesen sind [1]. Diese Verunsicherung kann dazu führen, dass der Schwangeren eine notwendige Therapie vorenthalten wird oder sie aus Angst die Therapie ablehnt. Auch Schwangerschaftsabbrüche von gewünschten und intakten Schwangerschaften aufgrund einer falschen Risikobeurteilung sind mögliche Folgen.

1.2 Arzneimittelstudien an Schwangeren

Es sind vor allem ethische Vorbehalte, die gegen Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft sprechen und auf diese Weise den Informationsgewinn zu neuen Wirkstoffen erschweren. So sind randomisierte Studien zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft in der Regel nicht möglich. Tierexperimentelle Untersuchungen lassen sich nur begrenzt auf eine Anwendung beim Menschen übertragen. Im Wesentlichen werden daher Anwendungsbeobachtungen genutzt, um ein mögliches Risiko einer Arzneimittel-Exposition während der Schwangerschaft zu erkennen. Schwangerschaftsverlauf und Befinden des Kindes werden nach Einnahme von Medikamenten während der Schwangerschaft dokumentiert und ausgewertet. Auch die sogenannten „Post-Authorisation-Safety-Studies“ gehören zu den Beobachtungsstudien. Sie basieren auf unterschiedlichen methodischen Ansätzen.

1.2.1 Spontanberichte

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), inklusive Verdachtsfälle, werden gemäß der Berufsordnung für Ärzte an die zuständigen Behörden gemeldet. In Deutschland sind hierfür das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) verantwortlich, die auch Meldungen von Verbrauchern entgegennehmen. Der lange zeitliche Abstand zwischen einer vermuteten Schädigung in der Frühschwangerschaft und der

Diagnose nach der Geburt erschwert die retrospektive Medikamentenanamnese. Außerdem werden ausschließlich auffällige Ereignisse gemeldet, unkomplizierte Schwangerschaften mit gesunden Kindern werden üblicherweise nicht registriert. Infolgedessen können diese UAW-Meldungen nur eingeschränkt zur Abschätzung eines Risikos genutzt werden. Sie sind aber dennoch sehr wichtig, um mögliche Hinweise auf ein embryotoxisches Potential frühzeitig zu erkennen und diese Signale durch geeignete Studien weiter verfolgen zu können.

1.2.2 Fehlbildungsregister

Fehlbildungsregister dienen der systematischen Erfassung von Neugeborenen mit Fehlbildungen. Sie sollen Prävalenzen ermitteln und erlauben Aussagen zu zeitlichen und regionalen Unterschieden. Bei entsprechender Anamneseerhebung können Risikofaktoren für Fehlbildungen erkannt und Präventionsmaßnahmen überprüft werden. Man unterscheidet aktive und passive Erfassungssysteme. Bei der aktiven Erfassung untersuchen eigens hierfür geschulte Ärzte möglichst alle Neugeborene der entsprechenden Region, stellen die Diagnose und übernehmen die Klassifizierung, Codierung und Registrierung der Fehlbildungen. In Deutschland erfolgt eine solche aktive Registrierung z.B. in Mainz [2]. In passiven Registern werden Kinder mit Fehlbildungen von den Geburtskliniken gemeldet, wobei die Diagnose und weitere Informationen in der Regel einer Akte entnommen werden. Auf europäischer Ebene kooperieren Fehlbildungsregister seit 1979 in der European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) [3]. Bei den meisten Fehlbildungsregistern besteht das Problem, dass bei Diagnose der Fehlbildung die Medikamenteneinnahme schon längere Zeit zurückliegt und aufgrund der nachträglichen Erhebung Ungenauigkeiten bei der Angabe von Expositionszeitraum und Dosierung anzunehmen sind.

In Ländern, wie z.B. Schweden, die Krankheits- und Behandlungsdaten der Bevölkerung zentral erfassen, können verschiedene Register verknüpft werden. Befunde beim Kind werden mit Verordnungen für die Mutter während der Schwangerschaft abgeglichen. Aus Verordnungsprotokollen oder Rezepteinlösedaten wird jedoch nicht ersichtlich, wann oder ob überhaupt die Patientin den Wirkstoff eingenommen hat.

1.2.3 Teratologische Beratungszentren

In teratologischen Beratungszentren (englisch: Teratology Information Services, TIS) werden Laien und Fachkräfte zur Arzneimittelsicherheit in Schwangerschaft und Stillzeit beraten. Das European Network of Teratology Information Services (ENTIS) ist ein Zusammenschluss von überwiegend europäischen Zentren [4]. In Nordamerika besteht mit der Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) eine vergleichbare Struktur [5]. Die Beratung in diesen Zentren erfolgt größtenteils in der Frühschwangerschaft, bevor der Schwangerschaftsausgang bekannt ist. Anlässlich der Beratung wird mit Einverständnis der Patientin verabredet, den Schwangerschaftsausgang zu einem späteren Zeitpunkt abzufragen. Der Vorteil dieser Beratungs-assoziierten Verlaufsdocumentation ist, dass die Medikation zeitnah zu ihrer Anwendung erfasst wird. Nach dem errechneten Entbindungstermin werden der Schwangerschaftsverlauf und Angaben zum Kind erfragt. Diese Daten können dann in prospektive Kohortenstudien zum Medikamentenrisiko einfließen [6, 7].

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (PVZ Embryonaltoxikologie) gehört zum Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité-Universitätsmedizin und wird industrieunabhängig vom Land Berlin und dem Bundesministerium für Gesundheit über das BfArM finanziert. Das Institut wurde 1988 gegründet und ist mit derzeit jährlich 12.000 bis 14.000 Beratungen weltweit eine der größten Einrichtungen seiner Art [8].

Im PVZ Embryonaltoxikologie werden Schwangere bzw. deren Ärztinnen und Ärzte individuell zum Risiko von Medikamenten und zum geringeren Teil auch von Diagnostika, Drogen, Umweltgiften und beruflicher Exposition in der Schwangerschaft beraten. Exemplarisch sind in Abbildung 1.1 die Hauptindikationen für Anfragen im Jahr 2012 dargestellt. Von den 12.468 Beratungen waren 9.917 (79,5%) Anfragen zu einer Exposition während der Schwangerschaft, 2.204 (17,7%) betrafen die Stillzeit und 347 (2,8%) zu einer Anwendung beim werdenden Vater. Ungefähr die Hälfte der Beratungen erfolgte an medizinisches Fachpersonal, überwiegend Ärzte. Die andere Hälfte der Anfragen stammte von Laien, vor allem den Schwangeren bzw. Müttern, aber auch deren Angehörigen. Die am häufigsten nachgefragten Medikamente betrafen im Jahr 2012 wie in den Vorjahren die Behandlung psychiatrischer Erkrankungen. An zweiter Stelle standen mit ca. 16% die Anfragen zur Medikation bei Infektionen.

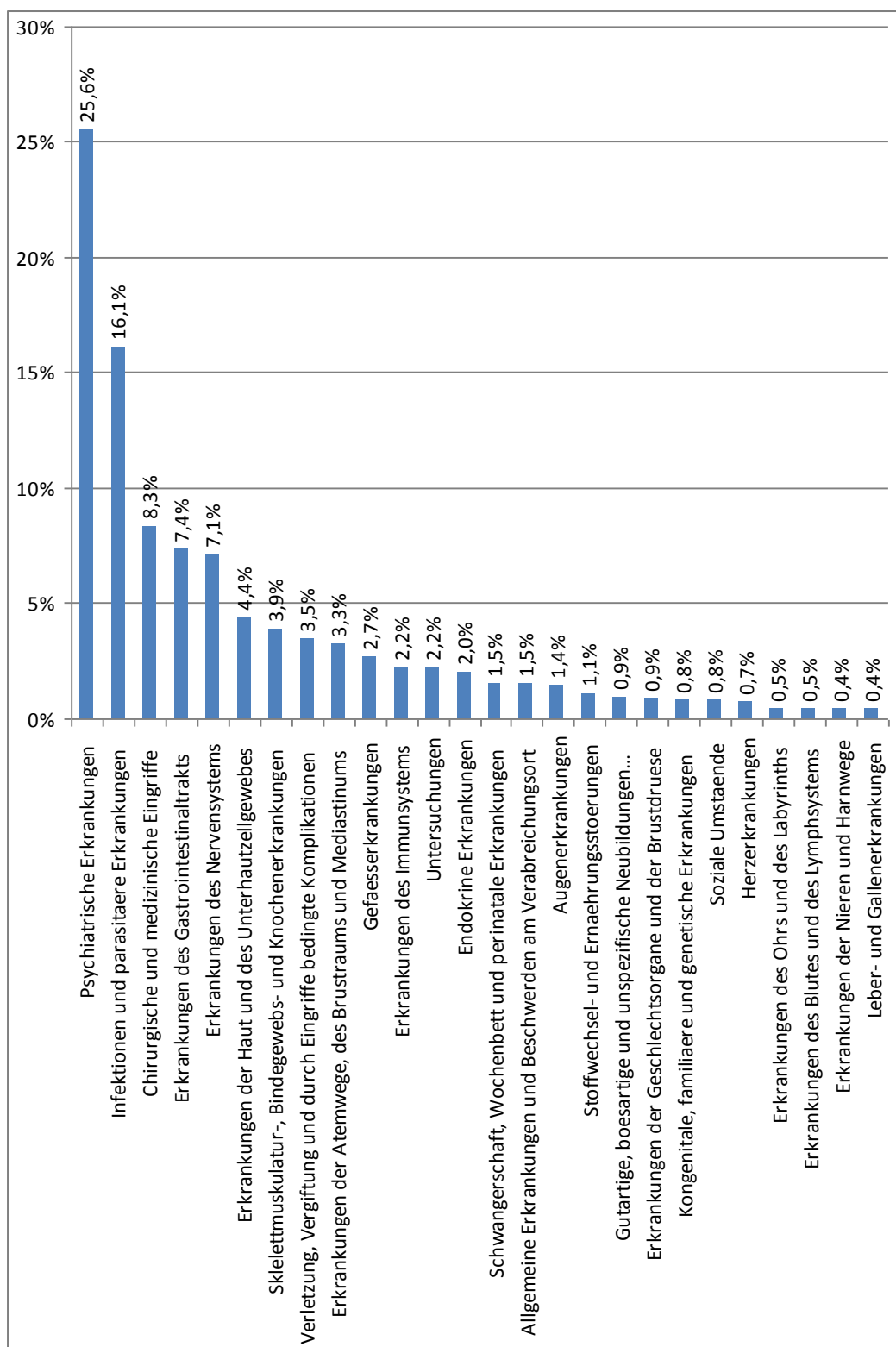


Abbildung 1.1 Hauptindikationen der Anfragen in 2012. Die Klassifizierung erfolgt nach den SOC¹-Begriffen des MedDRA²-Kataloges (Version 15.1).

¹ SOC: System Organ Class

² MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Mit Einverständnis der Patientinnen werden mittels standardisierter Fragebögen Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft nach der Geburt erhoben. Eine Auswertung dieser prospektiv erfassten Schwangerschaftsverläufe wird dann, wie in anderen klinisch-teratologischen Zentren, zur Häufigkeitsabschätzung aller Aspekte eines pathologischen Schwangerschaftsverlaufs einschließlich der Rate angeborener Fehlbildungen herangezogen [9].

1.3 Bakterielle Infektionen in der Schwangerschaft

Bakterielle Infektionen sind nicht nur für die schwangere Patientin ein Risiko, sondern auch für den Verlauf der Schwangerschaft und das ungeborene Kind. Infektionen können zu vorzeitigem Wehen oder vorzeitigem Blasensprung führen und dadurch das Risiko für Spontanaborte und Frühgeburten erhöhen [10]. Zusätzlich können bestimmte Erreger auf das ungeborene Kind übergehen und dieses direkt schädigen. Eine für Mutter und Kind gut verträgliche und effektive Antibiotika-Therapie ist daher in vielen Fällen unabdingbar. Gut untersucht sind beispielsweise Penicilline und länger eingeführte Cephalosporine. Sie gelten als sicher und sind Mittel der Wahl für die Schwangerschaft [11]. Aufgrund des Keimspektrums, zunehmender Resistenzen und Arzneistoffallergien müssen jedoch häufig Alternativen gefunden werden, um Mutter und Kind effektiv behandeln zu können.

1.4 Fluorchinolone

Chinolone, sogenannte Gyrasehemmstoffe bzw. Gyrasehemmer, sind antibakterielle Substanzen, die bakterizid wirken. Als erster Vertreter dieser Antibiotikagruppe wurde in den 60er Jahren das Chinolon Nalidixinsäure zugelassen, Pipemidsäure und andere folgten. Die Entwicklung von fluorierten Derivaten, den Fluorchinolonen, führte in den 1980er Jahren zu einem breiteren Wirkspektrum, einer deutlichen Verbesserung der Pharmakokinetik und einem günstigeren Nebenwirkungsprofil [12]. Heute werden von den Fluorchinolonen überwiegend Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin eingesetzt. Enoxacin, Norfloxacin und Ofloxacin sind ebenfalls in Deutschland zugelassen. Weitere Vertreter dieser Antibiotikagruppe werden nur lokal angewendet, wurden wegen allgemeiner Nebenwirkungen vom Markt genommen oder werden lediglich in der Veterinärmedizin eingesetzt. Insgesamt nahm die Verordnung von Fluorchinolonen in den letzten Jahrzehnten in den meisten Ländern deutlich zu [13, 14]. So stieg der Anteil von ambulant verordneten Chinolonen von 2003 bis 2008 um 34% [15].

1.4.1 Wirkmechanismus und Pharmakokinetik

Allen Gyrasehemmern gemein sind die Chinolon-Grundstruktur und der Wirkmechanismus. Sie hemmen die bakterielle DNA-Replikation und Transkription durch Hemmung der bakteriellen Topoisomerase II (DNA-Gyrase) und Topoisomerase IV. Die Aktivität beider Enzyme ist für die regelrechte Struktur und Funktion der bakteriellen DNA essentiell [16]. Ähnliche Topoisomerasen organisieren auch die Struktur und Funktion der DNA in Säugetierzellen, weswegen theoretisch ein mutagenes und kanzerogenes Potential diskutiert wird. Dass ein solches Risiko bisher nicht beobachtet wurde, liegt vermutlich daran, dass bei höheren Organismen die Typ-II-Topoisomerase eine andersartige Struktur und Funktionsweise hat und daher die Wirkung der Fluorchinolone im Wesentlichen auf Bakterien beschränkt ist. Erst bei mindestens 100-fach höheren Konzentrationen, als zur Blockade der bakteriellen Enzyme erforderlich, wirken sie auf eukaryontische Topoisomerasen [17].

Zu den vorteilhaften pharmakokinetischen Eigenschaften der Fluorchinolone zählen eine ausgezeichnete Bioverfügbarkeit und gute Gewebegängigkeit [18].

1.4.2 Keimspektrum und Behandlungsindikationen

Während ältere Gyrasehemmer überwiegend im aeroben gramnegativen Bereich wirksam sind, zeichnen sich die modernen Fluorchinolone durch ein deutlich verbreitertes Wirkspektrum auch auf grampositive aerobe Erreger und Anaerobier aus. Durch ihre pharmakokinetischen Eigenschaften sind Fluorchinolone auch bei intrazellulären Erregern gut wirksam. Typische Behandlungsindikationen sind Harnwegs- und Atemwegsinfektionen [19]. Die rasche Resistenzentwicklung gegenüber den Fluorchinolonen stellt inzwischen jedoch ein zunehmendes Problem dar. So ist z.B. der Anteil resistenter *Escherichia coli* Stämme von 1995 bis 2010 von 5,5% auf 32,1% angestiegen [20]. Daher sollten Fluorchinolone Probleminfektionen vorbehalten sein [21]. Trotz dieser Empfehlungen werden sie jedoch zunehmend auch bei unkomplizierten Infektionen verordnet [22].

1.4.3 Nebenwirkungen

Insgesamt zeichnen sich die Fluorchinolone durch gute Verträglichkeit aus. Bei etwa 4 bis 10% der behandelten Patienten treten jedoch unerwünschte Wirkungen auf [23]. Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale und zentralnervöse Symptome. Auch Hauterscheinungen, Nephrotoxizität, Kardiotoxizität und Hepatotoxizität sind beschrieben. Arthralgie und Tendinitis

bis hin zur Sehnenruptur sind seltenere, aber ebenfalls bekannte UAWs dieser Arzneistoffgruppe [24]. Die toxischen Wirkungen variieren zum Teil deutlich zwischen den verschiedenen Vertretern der Fluorchinolone, insbesondere das phototoxische Potential der einzelnen Wirkstoffe ist sehr unterschiedlich [12]. Einige Vertreter der Fluorchinolone wurden wegen relevanter Nebenwirkungen vom Markt genommen [25]. Die Anwendung von Temafloxacin war mit einem hämolytisch-urämischen Syndrom assoziiert, Trovafloxacin führte in einigen wenigen Fällen zu schwerwiegenden Leberschäden und unter Grepafloxacin führten schwere kardiale Nebenwirkungen zur Marktrücknahme.

Tierexperimentell beobachtete Chondrotoxizität

Bereits 1977 wurde tierexperimentell beobachtet, dass Chinolone den Gelenkknorpel junger Beagle Hunde, die nach der Geburt exponiert waren, irreversibel schädigen können [26, 27]. Auch nach Anwendung anderer Fluorchinolone fanden sich Blasen und Erosionen im Gelenkknorpel der gewichtstragenden Gelenke, so dass die Knorpelschädigung als Gruppeneffekt gewertet wird [28, 29]. Knorpelschäden wurden lediglich bei jungen Tieren gesehen, der reife Knorpel scheint nicht geschädigt zu werden. Wahrscheinlich ist das Risiko einer Knorpelschädigung dosisabhängig [30].

Der Pathomechanismus der Knorpelschädigung ist bisher nicht endgültig geklärt. Vermutet wird unter anderem ein Mangel an funktionell verfügbarem Magnesium im Knorpel als Folge einer Chelatkomplexbildung aus Magnesium und Chinolon [31]. Typische mikroskopische Merkmale dieser toxischen Effekte sind sowohl ein Verlust an Proteoglykanen und degenerative bzw. nekrotische Chondrozyten, als auch eine aufgelöste extrazelluläre Matrix [32-34]. Da vergleichbare Effekte bei allen untersuchten Primaten beobachtet werden konnten, lag die Vermutung nahe, dass Chinolone auch beim Menschen zu irreversiblen Knorpelschädigungen führen können [z.B. 35, 36].

Knorpelschädigung beim Menschen

Die klinische Relevanz einer möglichen Knorpelschädigung durch Chinolone beim Menschen ist bis heute nicht abschließend geklärt. Da die tierexperimentell ermittelten Dosierungen bzw. die korrespondierenden Plasmaspiegel relativ nah an den therapeutischen Dosierungen bzw. Konzentrationen beim Menschen liegen und die Schädigungen irreversibel sind, gelten Fluorchinolone bei Kindern, Jugendlichen und Schwangeren im Allgemeinen als kontraindiziert [23]. Die meisten Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern liegen zu Ciprofloxacin vor. In einem Review, das Daten von über 16.000 behandelten Kindern zusammenfasst, konnte kein

erhöhtes Risiko für bleibende Knorpelschäden beobachtet werden [37]. Als häufigste Nebenwirkungen im Kindesalter werden jedoch muskuloskelettale Symptome, überwiegend Arthralgien beschrieben. Die beschriebenen Symptome waren nach Absetzen des Medikamentes reversibel. Auch nach Anwendung von anderen Fluorchinolonen bei Kindern fanden sich reversible Arthralgien [38]. Ein Fallbericht beschreibt einen 17-jährigen mit einer destruktiven Arthropathie mehrerer Gelenke nach Behandlung mit Pefloxacin. Die Autoren halten einen Zusammenhang für möglich, wobei eine zugrunde liegende Gelenkerkrankung nicht völlig ausgeschlossen werden konnte [39]. Eine weitere Kasuistik berichtet von einem zwölfjährigen Kind, das nach Überdosierung von Moxifloxacin eine ausgeprägte inflammatorische Reaktion der Knie-, Ellbogen- und Handgelenke zeigte. Die Symptome waren vollständig reversibel [40]. Aufgrund der vorliegenden Erfahrungen empfiehlt die American Academy of Pediatrics die Behandlung bei Kindern auf ausgewählte Infektionen zu beschränken [41].

1.5 Anwendung von Fluorchinolonen in der Schwangerschaft

Fluorchinolone gelten wegen der oben beschriebenen Knorpeltoxizität im Allgemeinen als kontraindiziert in der Schwangerschaft. Da die Zahl der Chinolon-Verordnungen trotz zunehmender Resistenzen und bekannter Nebenwirkungen in den letzten Jahren eher zunimmt, werden auch mehr Patientinnen während einer Schwangerschaft mit einem Fluorchinolon behandelt [42]. Hierbei spielt vor allem die Einnahme vor Feststellung der Schwangerschaft eine Rolle. Die unzureichenden Erfahrungen zur Sicherheit von Fluorchinolonen in der Schwangerschaft können zu Irritationen, Ängsten und Fehlentscheidungen führen.

1.5.1 Tierexperimentelle Erfahrungen

Zusammengefasst fanden sich tierexperimentell keine Hinweise auf typische teratogene Effekte [43, 44]. Bei hohen Dosierungen zeigten sich in einigen Tierversuchen jedoch embryotoxische bzw. fetotoxische Effekte im Sinne eines verminderten Gewichts der Embryonen sowie Absterben der Embryonen bzw. Resorptionen [45]. Diese Effekte wurden bei Konzentrationen beobachtet, bei denen in der Regel auch maternotoxische Effekte vorlagen. Andere Untersuchungen fanden keine Erhöhung der Resorptionsrate [43]. Ebenfalls bei deutlich maternotoxischen Dosen wurde in einigen Studien eine verzögerte Ossifikation oder Variationen des Skelettsystems, wie zusätzliche Halsrippen und eine verkürzte 13. Rippe, beobachtet [46, 47]. Diese Auffälligkeiten deuten nicht auf teratogene Eigenschaften hin, sondern sind eher als

Folge der Toxizität bei den Muttertieren zu bewerten. Bei Rattenfetten fanden sich außerdem degenerative Leberzellschäden nach intrauteriner Exposition mit Ciprofloxacin [48]. Nach intrauteriner Exposition wurden Knorpelschäden im Tierversuch bisher nicht beschrieben.

1.5.2 Erfahrungen beim Menschen

Die Studienlage zur vorgeburtlichen Entwicklungstoxizität der Fluorchinolone beim Menschen ist unzureichend. Von den meisten Gyrasehemmern ist bekannt, dass sie über die Plazenta zum ungeborenen Kind gelangen [49-51]. Unter Moxifloxacin wurden durchschnittlich knapp 8% der mütterlichen Serumkonzentration in der Amnionflüssigkeit gemessen, bei Levofloxacin etwa 16% [52].

Der erste Fallbericht über ein gesundes Kind, dessen Mutter im 2. Trimenon Ofloxacin eingenommen hatte, wurde 1991 publiziert [53].

Berkovitch et al. veröffentlichten 1994 eine Studie mit 38 Schwangeren, die mit Fluorchinolonen behandelt worden waren, 35 davon im 1. Trimenon [54]. 28 der Frauen erhielten Norfloxacin und zehn Ciprofloxacin. Keines der Kinder hatte eine Fehlbildung. Mit Ausnahme eines höheren Geburtsgewichts unterschieden sich die Outcome-Parameter der Kinder nicht von denen einer Kontrollgruppe. Die Autoren diskutierten die wirksamere Therapie der zu Grunde liegenden Infektionserkrankung als mögliche Ursache des höheren Geburtsgewichts.

Das European Network of Teratology Information Services (ENTIS) führte die erste große prospektive Studie mit insgesamt 549 dokumentierten Schwangerschaften durch [55]. In insgesamt 10 europäischen Zentren wurden Schwangerschaften nach Chinolon-Exposition nachverfolgt. Norfloxacin war mit 318 exponierten Schwangeren am häufigsten vertreten, gefolgt von Ofloxacin (n = 93), Ciprofloxacin (n = 70) und Pefloxacin (n = 57). Eine methodische Schwäche dieser Studie ist die fehlende Kontrollgruppe. Die Raten an Aborten, Fehlbildungen, Frühgeburtlichkeit, postnatalen Symptomen und intrauteriner Wachstumsretardierung wichen nicht von anderweitig publizierten Prävalenzen ab. Weder in der Gesamtkohorte, noch in den einzelnen Substanzgruppen wurde ein spezifisches Fehlbildungsmuster beobachtet. Allerdings fand sich bei den lebend geborenen Kindern nach mütterlicher Ofloxacin-Exposition im 1. Trimenon mit 11,9% (7/59) ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko.

Keine Fehlbildungen wurden bei 21 Kindern einer Beobachtungsstudie gesehen, deren Mütter in der Schwangerschaft Ciprofloxacin (n = 5), Norfloxacin (n = 8) oder Ofloxacin (n = 8) erhalten hatten [56]. Eine weitere Studie mit 200 Schwangeren fand ebenfalls keine Hinweise auf Teratogenität nach intrauteriner Fluorchinolon-Exposition [57]. Eine japanische Studie verglich

194 mit einem Chinolon exponierte Schwangere mit einer Kontrollkohorte, die mit einem Cephalosporin oder Penicillin behandelt worden war [58]. Es konnte weder ein Risiko für den Schwangerschaftsverlauf noch für das ungeborene Kind beobachtet werden.

Eine Meta-Analyse wertete die bisher publizierten Erfahrungen aus [59]. Auf Basis von 984 Chinolon-Expositionen im 1. Trimenon, 318 davon Fluorchinolone, konnten die Autoren kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beim Menschen erkennen. Insbesondere wurden keine Gelenkknorpelschäden nach intrauteriner Exposition beobachtet.

Im Gegensatz zu diesen beruhigenden Erfahrungen haben einzelne Publikationen auch mögliche Risiken einer intrauterinen Fluorchinolon-Exposition beobachtet. Zwei Fallberichte mit Bauchwanddefekten nach Einnahme von Fluorchinolonen in der Frühschwangerschaft wurden als ernstzunehmendes Signal diskutiert. In dem ersten Fall wurde die Schwangere wegen eines Harnwegsinfekts von Schwangerschaftswoche (SSW) 3 bis 4 mit Norfloxacin behandelt. Die Schwangerschaft wurde wegen einer komplexen fetalen Fehlbildung abgebrochen. Beim Feten fanden sich eine große Bauchwandhernie, eine rudimentäre Nabelschnur, eine schwere Kyphoskoliose bei hypoplastischem Thorax, eine Ectopia cordis, sowie eine Analatresie, Diaphragma und Perikard waren nicht angelegt, die Harnblase war ebenfalls nicht auffindbar. Die zweite Kasuistik beschreibt eine Gastroschisis nach Behandlung mit Enoxacin in den ersten Wochen der Schwangerschaft, wobei der Expositionszeitraum nicht sicher eruiert werden konnte [60].

Wogelius et al. verknüpften Daten des dänischen Geburtenregisters mit Verordnungsprotokollen. Von 130 Frauen, die während des 1. Trimenon oder kurz vor der Schwangerschaft ein Fluorchinolon verschrieben bekommen hatten, gebaren vier ein Kind mit einer Fehlbildung. Drei dieser Fehlbildungen betraf das Skelett: Klumpfuß nach Ciprofloxacin, akzessorischer Zeh nach Fleroxacin und Plagiocephalus mit asymmetrischem Verschluss der Schädelnähte nach Ofloxacin. Bei unauffälliger Gesamtfehlbildungsrate sahen die Autoren Hinweise für ein erhöhtes Risiko für Skelettfehlbildungen. Aufgrund der geringen Fallzahl war dieses jedoch nicht signifikant [61]. Die dänischen Registerdaten waren bereits früher publiziert worden, wobei sich unter den bis dahin ausgewerteten Daten keine erhöhte Fehlbildungsrate nach Fluorchinolon-Therapie fand [62].

Im Zusammenhang mit Ciprofloxacin in der Schwangerschaft wurden auch von einem Hersteller Fälle mit Skelettfehlbildungen beobachtet. Bei 103 Schwangerschaften in der Datenbank der Firma Bayer fanden sich acht Kinder mit Fehlbildungen. Darunter waren drei Extremitäten-

defekte, eine Femuraplasie, eine Amelie des Unterarms und ein Femur-Fibula-Ulnar-Komplex [63].

Zusammengefasst ergeben die bisher verfügbaren Erfahrungen mit Fluorchinolonen in der Schwangerschaft keine eindeutigen Hinweise auf teratogene Effekte. Sie sind aber unzureichend, um die Sicherheit dieser Medikamentengruppe zu präzisieren. Knorpelschäden wurden in keiner der vorliegenden Publikationen beschrieben. Allerdings wurden Fluorchinolone hier überwiegend in der Frühschwangerschaft angewendet, d.h. möglicherweise vor der Entwicklung des Knorpelgewebes.

1.6 Zielsetzung

Das Risiko bzw. die Anwendungssicherheit von Fluorchinolonen in der Schwangerschaft bedarf einer präziseren Beschreibung. Da viele Schwangerschaften ungeplant entstehen und Fluorchinolone häufig verordnet werden, kommt es immer wieder zur unbeabsichtigten Exposition während einer noch nicht festgestellten Schwangerschaft. Andererseits erfordern Resistenzentwicklung und Unverträglichkeiten immer häufiger auch während der Schwangerschaft eine Anwendung von Antibiotika, die nicht als Mittel der Wahl gelten.

Die vorliegende Studie analysiert die Erfahrungen des PVZ Embryonaltoxikologie zur Anwendung von systemisch verabreichten Fluorchinolonen und soll dazu beitragen, die individuelle Risikoabschätzung und Risikokommunikation im Zusammenhang mit Fluorchinolonen in der Schwangerschaft zu optimieren.

1.7 Fragestellungen

1.7.1 Hauptfragestellungen

Fehlbildungen

- Ist die Gesamtrate grobstruktureller Fehlbildungen nach systemischer Anwendung von Fluorchinolonen im 1. Trimenon größer als in einer nicht exponierten Kontrollgruppe?
- Treten Fehlbildungen bestimmter Organsysteme häufiger auf als in einer nicht exponierten Kontrollgruppe?
- Treten bei einem speziellen Fluorchinolon Fehlbildungen häufiger auf als in einer nicht exponierten Kontrollgruppe?

- Gibt es innerhalb des 1. Trimenon Zeitfenster, in denen eine Fluorchinolon-Exposition die Fehlbildungshäufigkeit erhöht?

Für die Entstehung von Fehlbildungen ist das 1. Trimenon als Zeitraum der Organogenese relevant. Die verschiedenen Organsysteme werden zu unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb des 1. Trimenon angelegt, so dass auch von unterschiedlichen vulnerablen Phasen auszugehen ist (Abbildung 1.2). Beispielsweise ist nicht von einer Kausalität auszugehen, wenn eine teratogene Substanz in Schwangerschaftswoche 11 eingenommen wurde und das Kind einen Neuralrohrdefekt aufweist. Zwar war in diesem Fall das 1. Trimenon betroffen, das sensible Zeitfenster für einen Neuralrohrdefekt liegt aber mit Woche 6 deutlich vor dem Einnahmezeitraum. Bei einer zusammenfassenden Betrachtung aller im 1. Trimenon erfolgten Expositionen könnte ein teratogener Effekt übersehen werden, weil entweder keine der Schwangeren im eigentlichen empfindlichen Zeitraum exponiert war oder nur eine Minderheit, deren Beitrag auf das Gesamtergebnis nicht zu einem statistisch signifikanten Effekt beitragen kann. Diese Binnendifferenzierung des 1. Trimenon ist natürlich nur bei Kurzzeittherapien, wie einer antibakteriellen, erforderlich. Eine antihypertensive, antiepileptische oder psychiatrische Dauermedikation bedarf dieser kritischen Erwägungen nicht, weil das gesamte 1. Trimenon „abgedeckt“ ist.

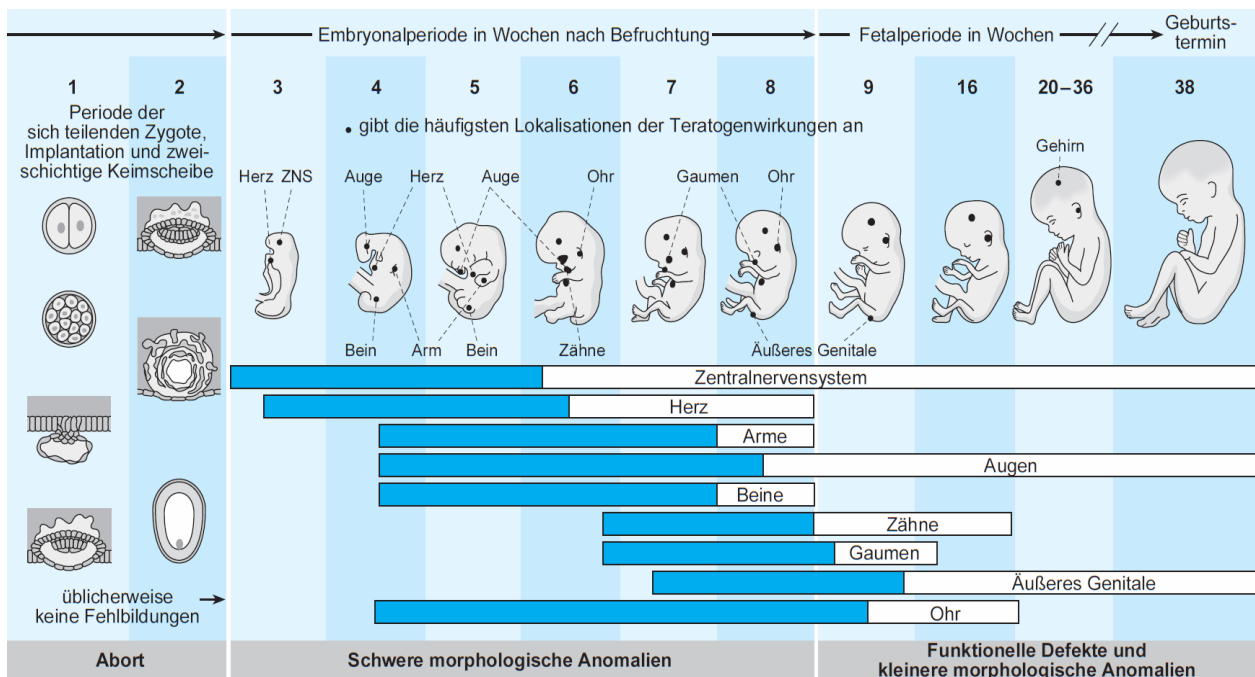


Abbildung 1.2 Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen: Änderung der Empfindlichkeit der wichtigsten Organsysteme des Embryos gegenüber entwicklungstoxischen Einflüssen [aus 64].

1.7.2 Nebenfragestellungen

Schwangerschaftsausgang

- Ist die Rate an Spontanaborten nach systemischer Anwendung von Fluorchinolonen im 1. Trimenon größer als in einer nicht exponierten Kontrollgruppe?
- Ist die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen nach systemischer Anwendung von Fluorchinolonen im 1. Trimenon größer als in einer nicht exponierten Kontrollgruppe?

Frühgeburtlichkeit

- Unterscheiden sich Frühgeburtlichkeit (Geburt vor Schwangerschaftswoche 37+0) bzw. die Schwangerschaftswoche bei Geburt nach systemischer Anwendung von Fluorchinolonen im 1. Trimenon von einer nicht exponierten Kontrollgruppe?

Geburtsgewicht

- Ist das Geburtsgewicht, korrigiert nach Schwangerschaftswoche und Geschlecht des Kindes, nach systemischer Anwendung von Fluorchinolonen im 1. Trimenon geringer als in einer nicht exponierten Kontrollgruppe?

2 Methodik

2.1 Studiendesign, Ethikvotum und Studienregistrierung

Die vorliegende Arbeit ist eine Kohortenstudie mit prospektiv erfassten Schwangerschaftsverlaufsdaten. Sie umfasst Fluorchinolon-exponierte Schwangere und eine zeitgleich erfasste nicht exponierte Vergleichsgruppe. Die Studie basiert auf bereits erhobenen und archivierten Beobachtungsdaten des PVZ Embryonaltoxikologie. Aufbereitung und Darstellung der Studienergebnisse folgten den STROBE³-Empfehlungen [65]. Allerdings unterliegen Beobachtungsstudien zum Schwangerschaftsverlauf einigen Besonderheiten. So erfolgt der Einschluss in die Studie zu unterschiedlichen Schwangerschaftszeitpunkten, je nachdem zu welchem Zeitpunkt der erste Kontakt mit der Schwangeren stattfand. Auch kann die Beratung durch das PVZ Embryonaltoxikologie möglicherweise die Therapie und den Verlauf der Erkrankung beeinflussen. Die Beratung kann also interventionellen Charakter haben, allerdings nicht aus methodisch-wissenschaftlichen Gründen sondern im Interesse der Patientin im Sinne einer Therapieoptimierung und Risikominimierung [66].

Das Studienkonzept wurde der Ethikkommission der Charité zur Prüfung vorgelegt und von dieser am 21.02.2013 mit einem positiven Votum versehen (Antragsnummer EA4/011/13). Die Registrierung der Studie erfolgte im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS-ID: DRKS00004864).

2.2 Fallrekrutierung und Datenerhebung

Der Studienzeitraum der vorliegenden Arbeit umfasst Schwangerschaften, die vom 01.01.1995 bis einschließlich 31.12.2012 anlässlich einer Beratung zum Medikamentenrisiko im PVZ Embryonaltoxikologie erfasst wurden. Vor 1995 dokumentierte Schwangerschaftsverläufe waren bereits in der Studie von Schaefer 1996 publiziert worden und sind in dieser Studie nicht inbegriffen. [55]. Entscheidend für die Studienaufnahme war, dass die Schwangerschaftsverläufe prospektiv dokumentiert wurden. Das heißt, dass die Schwangerschaften unbeeinflusst von deren Ausgang identifiziert wurden. Retrospektiv erfasste Schwangerschaften, die dem Institut nach einer Geburt, einem Spontanabort oder wegen auffälligen Befunden während der Schwangerschaft gemeldet wurden, wurden gesondert analysiert und bewertet.

³ STROBE: Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Der Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie erfolgte durch Schwangere, Angehörige, Hebammen oder Ärzte. Eine Kontaktaufnahme war per Telefon, Fax, Email und ab 2008 per Online-Fragebogen über das Internetportal www.embryotox.de [67] möglich. Neben Medikamenteneinnahmen waren andere potentiell toxischen Substanzen oder Einwirkungen Anlass zur Kontaktaufnahme. Üblicherweise wird das PVZ Embryonaltoxikologie nach einer Risikoeinschätzung der jeweiligen Exposition gefragt und gegebenenfalls auch nach therapeutischen Alternativen. Die Beratung wird von einem geschulten interdisziplinären Team aus Ärzten, Apothekern und Krankenschwestern durchgeführt. Wenn es sinnvoll erscheint, z.B. zur Diskussion möglicher Therapieoptionen, wird der Kontakt mit (weiteren) behandelnden Ärzten angestrebt. Der überwiegende Anteil der Anfragen und Beratungen erfolgt telefonisch.

Mit Einverständnis der Patientin wird nach der Beratung eine Nachverfolgung des Schwangerschaftsverlaufs vereinbart. Die Beratung erfolgt unabhängig davon, ob eine Einwilligung zur Nachverfolgung und Verwertung der Daten zu Studienzwecken erteilt wird. Die initiale Datenerhebung erfolgt mittels eines strukturierten Fragebogens zum Zeitpunkt der Beratung. Neben der aktuellen Anamnese und Medikation wird nach weiteren Expositionen und dem Konsum von Nikotin, Alkohol oder Drogen gefragt.

Essentiell ist die genaue Angabe der Schwangerschaftswoche (SSW) bei Anfrage. Es werden die vollendeten Wochen nach letzter Regelblutung (post menstruationem, p.m.) gezählt und, wenn bekannt, die darüber hinausgehenden Tage. Optimal ist die Angabe nach sonografisch gemessener Scheitel-Steiß-Länge. Wenn diese nicht vorliegt, wird die SSW nach der letzten Regelblutung berechnet. Zusätzlich wird der im Mutterpass vermerkte Geburtstermin erfragt. Details zu Konzeption und kontrazeptiven Maßnahmen werden, sofern bekannt, ebenfalls dokumentiert.

Als mütterliche Charakteristika werden Alter, weitere Erkrankungen, Gewicht und Größe vor Eintritt der Schwangerschaft, sowie Beruf und Bildungsabschluss erfragt. Bei der Dokumentation der Familienanamnese wird nach angeborenen Anomalien in der Familie gefragt sowie nach vorangegangene Schwangerschaften, Geburten und Aborten. Am auf die Beratung folgenden Werktag werden die zunächst in Papierform dokumentierten Daten von medizinischen Dokumentaren und Dokumentationsassistenten in eine spezielle Patienten-Datenbank eingegeben (siehe 2.4).

Zwei Monate nach dem errechneten Geburtstermin wird ein standardisierter Follow-Up-Fragebogen verschickt. In diesem Bogen wird nach dem weiterem Schwangerschaftsverlauf, Geburt und Kindsdaten inklusive der Ergebnisse der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchungen bis

zur U3 gefragt. Um die Expositionen während der Schwangerschaft möglichst vollständig zu erfassen, wird noch einmal explizit nach Medikations-Details gefragt.

Ein Fall wird als verloren gewertet, wenn nach dreimaliger schriftlicher oder telefonischer Anfrage, keine Antwort erfolgt. Sind Angaben unvollständig oder widersprüchlich, werden sie durch weitere Nachfragen vervollständigt.

Die Datenerhebung wurde seit 2009 deutlich erweitert. Diese Änderungen betrafen jedoch keine Parameter, die im Rahmen dieser Studie analysiert werden sollten. Im Anhang sind die Erhebungsbögen zur Ersterfassung und für das Follow-Up aus dem Jahr 2012 abgebildet (Abbildung 6.1 – 6.4).

Nach Eingabe der Daten in die Patienten-Datenbank erfolgte eine abschließende Beurteilung von Schwangerschaftsverlauf, Schwangerschaftsausgang und Befunden beim Kind durch entsprechend geschulte Ärzte. Angaben zu Fehlbildungen und anderen Auffälligkeiten wurden bewertet und gemäß ICD⁴, bzw. ab April 2009 gemäß MedDRA⁵ codiert.

Die Datensätze der Studien- und der Kontrollkohorte wurden in gleicher Weise erhoben und verarbeitet. Erhebung, Archivierung und Auswertung der Daten geschehen in Abstimmung mit den Datenschutzbeauftragten des Landes Berlin und der Charité-Universitätsmedizin.

2.3 Studienkohorten

2.3.1 Fluorchinolonkohorte

Die Fluorchinolonkohorte umfasst prospektiv im Studienzeitraum dokumentierte Schwangerschaften mit einer per os oder intravenös erfolgten Fluorchinolon-Behandlung zwischen Schwangerschaftswoche 2+0 und 12+6 nach letzter Regelblutung. Dabei war unerheblich, ob der Erstkontakt aufgrund der Fluorchinolon-Medikation erfolgte oder aus anderen Gründen. Systemische Anwendungen mit allen Wirkstoffen der Fluorchinolongruppe wurden unabhängig von Dosis und Einnahmedauer in die Studie eingeschlossen. Auch Kombinationen verschiedener Fluorchinolone bzw. mehrere Einnahmezeiträume waren möglich. Expositionen mit nicht fluorierten Chinolonen, zu denen die alten Gyrasehemmer Nalidixinsäure und Pipemidsäure gehören, wurden nicht in die Studie einbezogen, da diese Substanzen keine nennenswerte klinische Bedeutung mehr besitzen.

⁴ ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

⁵ MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities

Einschlusskriterien für die Fluorchinolonkohorte

- Anwendung eines Fluorchinolons
- Systemische Therapie (oral oder intravenös)
- Therapie zwischen SSW 2+0 und SSW 12+6 nach letzter Regelblutung

SSW: Schwangerschaftswoche

Bekannte Teratogene oder fetotoxische Arzneimittel wurden aus der Studiengruppe nicht ausgeschlossen, sondern im Falle auffälliger Schwangerschaftsergebnisse hinsichtlich ursächlicher Zusammenhänge einzeln diskutiert.

2.3.2 Kontrollkohorte

Die Kontrollkohorte enthält im gleichen Studienzeitraum prospektiv erfasste Schwangerschaften, die weder mit einem Fluorchinolon noch mit einem Teratogen oder fetotoxischen Wirkstoff exponiert waren. Zusätzlich wurden maligne Erkrankungen und Krampfanfälle als Ausschlusskriterien definiert, um eine Behandlung mit embryo- oder fetotoxischen Zytostatika oder Bestrahlungen im Rahmen einer Krebstherapie sowie potentiell teratogene Antiepileptika ausschließen zu können, auch wenn die genaue Exposition nicht bekannt war.

Ausschlusskriterien für die Kontrollkohorte

- Anwendung eines Fluorchinolons
- Anwendung von Acitretin, Carbamazepin, Isotretinoin, Lenalidomid, Methotrexat, Mycophenolat, Phenobarbital, Phenprocoumon, Phenytoin, Thalidomid, Valproat, Warfarin, AT1-Antagonisten (Sartane), ACE-Hemmstoffen
- Maligne oder unspezifizierte Tumoren oder malignitätsbedingte Erkrankungen
- Krampfanfälle außer Präeklampsie

Die Kontrollkohorte wurde per Zufallsverfahren aus den infrage kommenden Fällen ausgewählt. Dabei wurde ein Verhältnis von 4 : 1 (Kontrollfälle : Fluorchinolonfälle) angestrebt, um eine ausreichende statistische Aussagekraft zu erreichen. Um Veränderungen während des Beobachtungszeitraums, wie z.B. differenziertere pränatale oder postnatale Diagnostik zu berücksichtigen, wurden die Kohorten nach Jahrgängen „gematcht“.

2.4 Dokumentation

Bis März 2009 wurden die Daten in der für das PVZ Embryonaltoxikologie entwickelten Datenbank FETIS auf Microsoft-Access-Basis verwaltet [68]. Im April 2009 wurde die Pharmakovigilanz-Software VigilanceONE™ (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland) eingeführt und die bis dahin archivierten Daten in diese Datenbank überführt. Neben Datenerfassung und -verwaltung ermöglicht VigilanceONE™ auch die direkte Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an die Bundesoberbehörden. Die Software wurde an die entsprechenden Besonderheiten des PVZ Embryonaltoxikologie angepasst. Zur einheitlichen Dokumentation wurde ein hausinterner Standard etabliert.

Aus den archivierten Daten erfolgte die Identifizierung der für diese Studie relevanten Fälle über die Recherchefunktion von VigilanceONE™. Die so ermittelten Datensätze wurden Plausibilitätsprüfungen unterzogen und gegebenenfalls aufgedeckte Dokumentations-Fehler mit Hilfe der Beratungs- und Follow-Up-Fragebögen bereinigt. Datensätze, bei denen unvollständige Angaben vorlagen, wurden nur berücksichtigt, wenn die relevanten Informationen vorlagen. Zu den Mindestkriterien eines Datensatzes zählten die Angaben zur Medikamenten-Exposition und die Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt. Ebenso mussten eindeutige Angaben zum Ausgang der Schwangerschaft und zum Befinden des Neugeborenen vorliegen. Fallberichte, die diesen Mindestkriterien nicht entsprachen, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Abschließend wurden die Daten für die eigentliche Auswertung exportiert.

2.5 Klassifikation der Befunde

Die angeborenen Fehlbildungen wurden von zwei voneinander unabhängig vorgehenden Experten in große, kleine oder genetisch bedingte Fehlbildungen eingeteilt. Diese Experten sind Ärzte mit langjähriger Erfahrung im PVZ Embryonaltoxikologie. Große Fehlbildungen sind definiert als strukturelle Defekte des Körpers und/oder der Organe, die die Lebensfähigkeit beeinträchtigen und interventionsbedürftig sind [2]. Die Klassifikation erfolgte unter Berücksichtigung internationaler Standards [69-71].

Für die Einteilung lagen den Experten die ICD- bzw. MedDRA-Codierung vor, sowie weitere Angaben zum Schwangerschaftsverlauf, zur Geburt und zum Kind. Um eine Beeinflussung der Beurteilung durch Kenntnis der Medikation auszuschließen, waren die Expositionen und die Kohortenzugehörigkeit nicht bekannt. Bei unterschiedlicher Zuordnung wurde das Ergebnis diskutiert und ein Konsens gesucht.

Bei einigen angeborenen Anomalien wird kontrovers diskutiert, ob diese als große oder kleine Fehlbildungen anzusehen sind. Hierzu gehören z.B. die Pylorusstenosen. In dieser Arbeit wurde sich den Leitlinien von Rasmussen et al. angeschlossen und Pylorusstenosen als kleine Anomalie klassifiziert [70]. Auch wenn die Entstehung von Pylorusstenosen nicht vollständig geklärt ist, sind diese erst Wochen nach der Geburt manifest werdenden Anomalien kaum als teratogene Schäden mit Ursprung im 1. Trimenon zu werten. EUROCAT klassifiziert Pylorusstenosen ebenfalls als kleine Fehlbildungen, verweist aber darauf, dass es bei der überwiegenden Anzahl der Fälle Diskussionen darüber gibt, ob es sich überhaupt um „angeborene“ Fehlbildungen handelt [69].

Auch zu den Kindern mit Mikrozephalie gibt es immer wieder Diskussionen. Merks et al. definieren einen Mikrozephalus als einen Kopfumfang, der um mehr als zwei Standardabweichungen von den altersentsprechenden Werten abweicht. Ein so definierter Mikrozephalus wird von diesen Autoren als kleine Fehlbildung klassifiziert. Wenn allerdings ein massiv verminderter Kopfumfang Ausdruck einer pathologischen Gehirnentwicklung ist, sollte er als große Fehlbildung klassifiziert werden [71]. EUROCAT definiert eine Abweichung des Kopfumfanges um mehr als drei Standardabweichungen vom Durchschnitt bezogen auf Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit als große Fehlbildung. Da in Deutschland die Einteilung der Geburtsmaße nach Perzentilen erfolgt, wird im PVZ Embryonaltoxikologie ein Kopfumfang bezogen auf Gestationsalter und Geschlecht unter der 3er Perzentile als Mikrozephalus codiert und als kleine Anomalie klassifiziert. Bei bis zur dritten Vorsorgeuntersuchung anhaltender Auffälligkeit wird geprüft, ob die anhand der Geburtsmaße vorgenommene Codierung zutrifft. Analog wird eine Makrozephalie bei einem Kopfumfang über der 97er Perzentile als kleine Anomalie klassifiziert, sofern keine Hinweise auf zusätzliche Erkrankungen wie z.B. einen Hydrozephalus vorliegen.

Kavernöse Hämangiome und Hämangiome des Gesichts wurden als große Fehlbildung gewertet, sonstige Hämangiome als kleine Fehlbildungen. Ebenso wurde bei Hypospadien aufgrund des Grades in große (≥ 2 . Grades) oder kleine (1. Grades) Fehlbildungen unterschieden. Ein persistierender Ductus arteriosus (PDA) wurde nur bei Reifgeborenen (SSW bei Geburt \geq SSW 37+0) als kleine Fehlbildung gewertet, da er bei Frühgeborenen eine Normvariante darstellt.

2.6 Statistische Auswertung

Vorangestellt sei, dass seit 2007 im PVZ Embryonaltoxikologie gemeinsam mit Instituten für Biometrie und Medizinstatistik eine Arbeitsgruppe besteht, die für statistische Analysen im Rahmen von Schwangerschaftsverlaufs-Studien Entwicklungen vorantrieben und Standards definiert hat [72, 73].

In der jetzt vorgelegten Studie wurde der Vergleich von Exponierten mit Kontrollen für binäre Endpunkte (z.B. Fehlbildungen) mittels logistischer Regression und für Ereigniszeiten (z.B. Spontanaborte) mittels Cox-Regression durchgeführt.

Zur Vermeidung von Verzerrungen wurde mit Hilfe des Propensity Scores adjustiert. Durch den hiermit erreichten Ausschluss systematischer Unterschiede zwischen den Kohorten gelingt zumindest eine Annäherung an die bei Schwangeren nicht akzeptablen randomisierten Studien. Der Propensity Score ist ein Merkmal für die Chance einer Patientin, in eine bestimmte Behandlungsgruppe zu kommen. Es wird dabei analysiert wie stark der Einfluss potentieller Confounder auf die Zielgröße ist, d.h. ob z.B. eine Frau, die raucht, auch eine höhere Wahrscheinlichkeit entwickelt ein bestimmtes Medikament in der Schwangerschaft einzunehmen. Zusammengefasst kann man sagen, dass der Propensity Score die Darstellung der „Neigung zu einer bestimmten Gruppenzugehörigkeit“ unter Berücksichtigung der möglichen Confounder zulässt [74, 75].

Folgende Kovariablen wurden als potentielle Confounder bei der Adjustierung mittels Propensity Score berücksichtigt: Alter der Mutter, Nikotin- und Alkoholkonsum, vorangegangene Fehlgeburten, vorangegangene Geburten, vorherige Kinder mit angeborenen Auffälligkeiten. Alle Fälle der Studienkohorten wurden verwendet. Fehlende Werte der Kovariablen wurden mittels multipler Imputation geschätzt.

Für alle Berechnungen wurden jeweils Odds Ratio (OR) bzw. Hazard Ratio (HR) und dazugehörige 95% Konfidenzintervalle (KI) bestimmt und tabellarisch zusammengefasst. Als statistisch signifikant wurden Odds/Hazard Ratios betrachtet, deren 95%-Konfidenzintervalle den Wert „1“ nicht beinhalten.

2.6.1 Mütterliche Charakteristika

Bei der Darstellung der mütterlichen Charakteristika wurden fehlende Werte bei den Berechnungen nicht berücksichtigt. Die Anzahl der zur Berechnung verwendeten Fälle wird jeweils angegeben.

Für die maternalen Charakteristika Alter, BMI⁶ und Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt wurden Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum bestimmt. Für die Merkmale Bildungsabschluss, Folsäureeinnahme, Einstellung zur Schwangerschaft, Nikotin-, Alkohol- und Drogenkonsum werden absolute Häufigkeiten und relative Häufigkeiten angegeben. Auch für vorangegangene Schwangerschaften, Geburten, Aborte, Abbrüche und vorherige Kinder mit Fehlbildungen werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

2.6.2 Schwangerschaftsausgang

Schwangerschaften enden üblicherweise mit der Geburt eines lebenden Neugeborenen. Hierzu zählen alle Kinder unabhängig von der Schwangerschaftswoche, die nach der Geburt geatmet oder andere Lebenszeichen gezeigt haben. Andererseits kann es zu einem Verlust der Schwangerschaft kommen.

Ein Spontanabort, auch Fehlgeburt genannt, ist eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft mit oder ohne Ausstoßung eines verstorbenen Embryos oder Feten mit einem Gewicht unter 500 g. Überwiegend handelt es sich dabei um Frühaborte mit einem Verlust vor Schwangerschaftswoche 12.

Die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen kann im Zusammenhang mit einer Medikation erhöht sein. Dabei wird zwischen Abbrüchen aus psychosozialen Gründen, wegen der mütterlichen Erkrankung oder aufgrund der Diagnose einer kindlichen Fehlentwicklung unterschieden. Ängste vor einem erhöhten Fehlbildungsrisiko können zum Entschluss eines Schwangerschaftsabbruchs führen.

Die Geburt eines Kindes ohne erkennbare Lebenszeichen und einem Geburtsgewicht von mindestens 500 g wird in Deutschland als Totgeburt definiert. Fetotoxische Substanzen könnten zu Totgeburten führen. Auch wenn in dieser Studie lediglich Fluorchinolon-Anwendungen in der Frühschwangerschaft berücksichtigt wurden und daher fetotoxische Effekte nicht untersucht werden konnten, wurden der Vollständigkeit halber auch die Totgeburten betrachtet.

⁶ BMI: Body Mass Index

Spontanaborte, Schwangerschaftsabbrüche und Totgeburten mit pathologischen Befunden beim Embryo oder Feten wurden bei der Analyse der Fehlbildungsraten mit berücksichtigt.

Im Falle von Mehrlingsschwangerschaften wurden die lebend geborenen Kinder gezählt, sodass die Gesamtzahl der Schwangerschaftsergebnisse über der Zahl der in die Studie eingeschlossenen Schwangerschaften liegt. Auch Totgeburten bei Mehrlingsschwangerschaften wurden entsprechend der tot geborenen Kinder gezählt. Mehrlingsschwangerschaften mit unterschiedlichem Schwangerschaftsausgang, wie z.B. ein Abort und eine Lebendgeburt, wurden ebenfalls als zwei Outcomes gezählt.

Beobachtungsstudien zum Schwangerschaftsverlauf weisen einige Besonderheiten auf. So liegt der Zeitpunkt des Studieneintritts nicht zu Beginn der Schwangerschaft sondern deutlich später und variiert oft stark. Dadurch werden viele Spontanaborte nicht erfasst, da sie bereits vor einem möglichen Studieneintritt stattgefunden haben. Außerdem sind die möglichen Schwangerschaftsausgänge sich ausschließende Ereignisse. Zum Beispiel beeinflusst ein hoher Anteil an Schwangerschaftsabbrüchen den Anteil an Spontanaborten. Daher müssen zur Berechnung der Raten von der Spontanaborten, Schwangerschaftsabbrüchen und Totgeburten ereigniszeit-orientierte Methoden zum Einsatz kommen.

Der Einfluss der Fluorchinolone auf den Schwangerschaftsausgang wurde mittels Cox-Regression analysiert. Der Ansatz von Cox besteht darin, den Effekt von Kovariablen auf das Überleben mit Hilfe der Hazard Funktion auszudrücken [76]. Diese abhängige Variable wurde durch die Eintrittszeit, die Austrittszeit und den Ausgang der Schwangerschaft bestimmt. Fälle, bei denen die Exposition mit einem Fluorchinolon erst nach dem Studieneintritt erfolgte, wurden aufgeteilt und gingen zweimal in die Analyse ein. Von Studieneintritt bis zur Exposition wurde der Fall der Kontrollkohorte zugeordnet und von der Exposition bis zum Ausgang der Fluorchinolonkohorte. Adjustiert wurde nach den gleichen Variablen, wie unter Statistische Auswertung (siehe 2.6) für die Schätzung des Propensity Scores beschrieben (Alter der Mutter, Nikotin- und Alkoholkonsum, vorangegangene Geburten, vorangegangene Fehlgeburten und vorherige Kinder mit angeborenen Auffälligkeiten).

Zusätzlich wurde eine Analyse durchgeführt, bei der bestimmte Zeitfenster separat analysiert wurden. Die Fälle wurden dabei wie unter Abschnitt 2.6.4 beschrieben aufgrund der Expositionszeit einer bestimmten Gruppe zugeteilt. Für die so entstandenen Gruppen wurden die kumulativen Inzidenzen für die Schwangerschaftsausgänge bestimmt, um die Raten der jeweiligen Schwangerschaftsausgänge zu quantifizieren. Diese Form der Darstellung ermöglicht einen differenzierten Vergleich in offenen Kohortenstudien [73].

2.6.3 Charakteristika der Neugeborenen

Für die Charakteristika der lebend geborenen Kinder (Gestationsalter bei Geburt, Geburtsgewicht, Länge und Kopfumfang) wurden Median, Interquartilsabstand, Minimum und Maximum bestimmt. Für die Merkmale Geschlecht und Frühgeburtlichkeit werden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Fehlende Werte wurden nicht berücksichtigt. Die Anzahl der zur Berechnung verwendeten Fälle wird jeweils angegeben.

Als Frühgeborene werden Kinder bezeichnet, die vor der vollendeten Schwangerschaftswoche 37 entbunden wurden (Gestationsalter $<37+0$).

Das Geburtsgewicht ist ein entscheidender Wert zur Beurteilung des intrauterinen Wachstums. Maternale Einflüsse, wie z.B. Rauchen, können über eine verminderte intrauterine Versorgung des Kindes zu einem verminderten Geburtsgewicht führen [77]. Beim Vergleich der Geburtsgewichte beider Studienkohorten wurden Geschlecht und Gestationsalter berücksichtigt und die Perzentilwerte des deutschen Neugeborenenkollektivs zugrunde gelegt [78].

2.6.4 Fehlbildungen

Zur Berechnung der Fehlbildungsrate wurden alle Fehlbildungen in der Studienkohorte berücksichtigt. Neben den lebend geborenen Kindern mit Fehlbildungen wurden auch Fehlbildungen bei Schwangerschaftsverlusten, d.h. Schwangerschaftsabbrüchen, Spontanaborten und Totgeburten mit in die Analyse einbezogen. Bei Aborten und Schwangerschaftsabbrüchen mit Fehlbildungen wurde nur die Anzahl der Feten mit Fehlbildungen in Zähler und Nenner zu den Lebendgeborenen hinzu gezählt, weil zu den übrigen Aborten und Schwangerschaftsabbrüchen aufgrund fehlender routinemäßiger pathologischer Untersuchung keine definitive Aussage zu kindlichen Auffälligkeiten gemacht werden kann. Diese Vorgehensweise hat sich bei Beobachtungsstudien zum Schwangerschaftsausgang international bewährt. Jede Entität (Fetus oder Neugeborenes) wurde auch bei multiplen Fehlbildungen nur einmal berücksichtigt. Der Vergleich von Exponierten mit Kontrollen wurde mittels logistischer Regression durchgeführt. Es wurde, wie unter Statistische Auswertung (siehe 2.6) beschrieben, nach Propensity Score adjustiert. Zusätzlich wurden die Raten für große, kleine und genetisch bedingte Fehlbildungen gesondert in einer Subanalyse berechnet.

Große Fehlbildungen unterteilt nach Organsystemen

Alle in der Studie dokumentierten großen Fehlbildungen wurden Organsystemen zugeteilt. Im Allgemeinen wird zwischen isolierten und kombinierten bzw. multiplen Fehlbildungen unter-

schieden. Eine Fehlbildung wird als isoliert gewertet, wenn nur ein Organsystem betroffen ist. Kombinierte Fehlbildungen sind zwei oder mehr große Fehlbildungen, die weder zusammenhängen noch durch ein zugrunde liegendes Syndrom oder eine Sequenz erklärbar sind. Die Einteilung in die Gruppen erfolgte entsprechend der Klassifikation von EUROCAT⁷ in Kategorien [69]. Es werden jeweils die relativen und absoluten Häufigkeiten der betroffenen Organsysteme angegeben.

Große Fehlbildungen nach Exposition mit spezifischen Fluorchinolonen

Um zu prüfen, ob ein bestimmtes Fluorchinolon ein spezielles teratogenes Risiko besitzt, wurde zusätzlich nach Einzelwirkstoffen analysiert. Bei Behandlungen mit mehreren Fluorchinolonen wurde der jeweilige Fall mehrfach aufgeführt.

Subgruppenanalyse nach Expositionszeit innerhalb des 1. Trimenon

Für diese Zeitfenster-Analyse wurden lediglich Fälle berücksichtigt, bei denen die Expositionszeit maximal 14 Tage betrug. Wenn der genaue Einnahmezeitpunkt nicht bekannt war, wurde der Fall von der Analyse ausgeschlossen. Fälle mit durchgehender Exposition, wie z.B. bei zystischer Fibrose, wurden bei dieser Subgruppenanalyse ebenfalls ausgeschlossen.

Für die Zeitfenster-Analyse wurden die Fluorchinolon-Behandelten anhand der Schwangerschaftswoche bei Expositionsbeginn in Gruppen eingeteilt. Bei einer präkonzeptionellen Einnahme in das 1. Trimenon hinein wurde die erste Einnahme mit SSW 2+0 festgelegt. Bei mehreren Anwendungsintervallen wurden diese als ein Einnahmezeitraum gewertet. Dies galt sowohl für den gleichen Wirkstoff als auch für die Einnahme von zwei verschiedenen Fluorchinolonen.

Da Fluorchinolone in der Schwangerschaft als kontraindiziert gelten, werden sie bei Kenntnis der Schwangerschaft in der Regel nicht mehr eingesetzt. Dadurch ergab sich eine nicht lineare Verteilung der Expositionen innerhalb des 1. Trimenon und infolgedessen basiert die Subgruppen-Analyse nicht auf gleich großen Subkohorten. Bis SSW 8 waren die Gruppengrößen für eine Analyse ausreichend. Ab SSW 9 nahm die Anzahl deutlich an, so dass die Fälle mit Expositionen von SSW 8+0 bis 12+6 zu einer Gruppe zusammengefasst wurden. Der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Fehlbildungsrate wurde mittels logistischer Regression analysiert.

⁷ EUROCAT: European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins

Um zu prüfen, ob eventuell auch die Dauer der Einnahme einen Einfluss auf die Fehlbildungsrate hat, wurde die Einnahmedauer als zusätzliche unabhängige Variable in das Regressionsmodell aufgenommen. Dabei wurde zwischen einer Dauer von ein bis acht Tagen und von neun bis 14 Tagen unterschieden. Diese Auswertung, wie auch die Zeitfenster-Analyse, wurde nur für die Fluorchinolon-Exponierten durchgeführt.

2.7 Hilfsmittel

Zur Informationsbeschaffung und Literaturrecherche dienten PubMed [79] und die Institutsbibliothek des PVZ Embryonaltoxikologie mit zahlreichen Monographien und einem fortlaufend aktualisierten Bestand von ca. 14.000 Fachzeitschriftenaufsätzen zu Medikamenten und anderen Noxen in Schwangerschaft und Stillzeit. Zusätzlich standen mit Reprotox[®] [80] eine kommerzielle Informations-Datenbank mit ca. 5.000 Einträgen und Literaturbewertungen zur Risikobeurteilung von Substanzen in der Schwangerschaft zur Verfügung. Die Dokumentation der Falldaten, Plausibilitätstests und erforderliche Korrekturen erfolgten in der Datenbank VigilanceONE™ (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland), ebenso der Export der anonymisierten Daten. Die geblindeten Daten wurden in Microsoft Excel klassifiziert. Statistische Berechnungen wurden mit Hilfe von der General-Public-License Software „R“ [81] erstellt. Die Textbearbeitung erfolgte mit Microsoft Word. Für das Erstellen des Literaturverzeichnisses wurde der Reference Manager (Version 12, Thomson Reuters, New York, USA) verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Größe der Kohorten

Im Studienzeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2012 wurden im PVZ Embryonaltoxikologie insgesamt 146.489 Anfragen zu Arzneimitteln und anderen Expositionen in der Schwangerschaft oder Stillzeit beraten, von diesen betrafen 2.695 Fluorchinolone (Abbildung 3.1). 825 Anfragen waren nicht Studien-relevant, weil es sich um Anfragen zur Stillzeit (n = 605), allgemeine Anfragen (n = 194) oder Anfragen zur väterlichen Exposition (n = 26) handelte. Somit wurden im Studienzeitraum 1.870 Fälle identifiziert, bei denen eine Fluorchinolon-Exposition während oder kurz vor einer Schwangerschaft stattgefunden hat. In 499 Fällen wurde kein Follow-Up initiiert. Fälle mit lokaler Fluorchinolon-Therapie (n = 117), Exposition außerhalb des 1. Trimenon (n = 106) und retrospektiv gemeldete Fälle (n = 18) entsprachen nicht den Einschlusskriterien. Insgesamt verblieben 1.130 prospektiv dokumentierte Schwangerschaften mit systemischer Fluorchinolon-Exposition im 1. Trimenon. Von diesen war in 27 Fällen das Follow-Up noch nicht abgeschlossen. 153 initiierte Follow-Ups wurden als verloren gewertet, was einer sogenannten Lost-Rate von 13,5% entspricht. Die häufigsten Gründe für ein Scheitern der Nachverfolgung waren, dass der anfragende Arzt den Kontakt zur Patientin verloren hatte oder es keine Antworten auf schriftliche oder telefonische Anfragen gab (Tabelle 3.1). Ein weiterer Fall wurde aus der Fluorchinolonkohorte ausgeschlossen, da die Behandlung bereits vor der Konzeption beendet worden war. So konnten insgesamt 949 Schwangerschaften der Fluorchinolonkohorte zugeordnet werden.

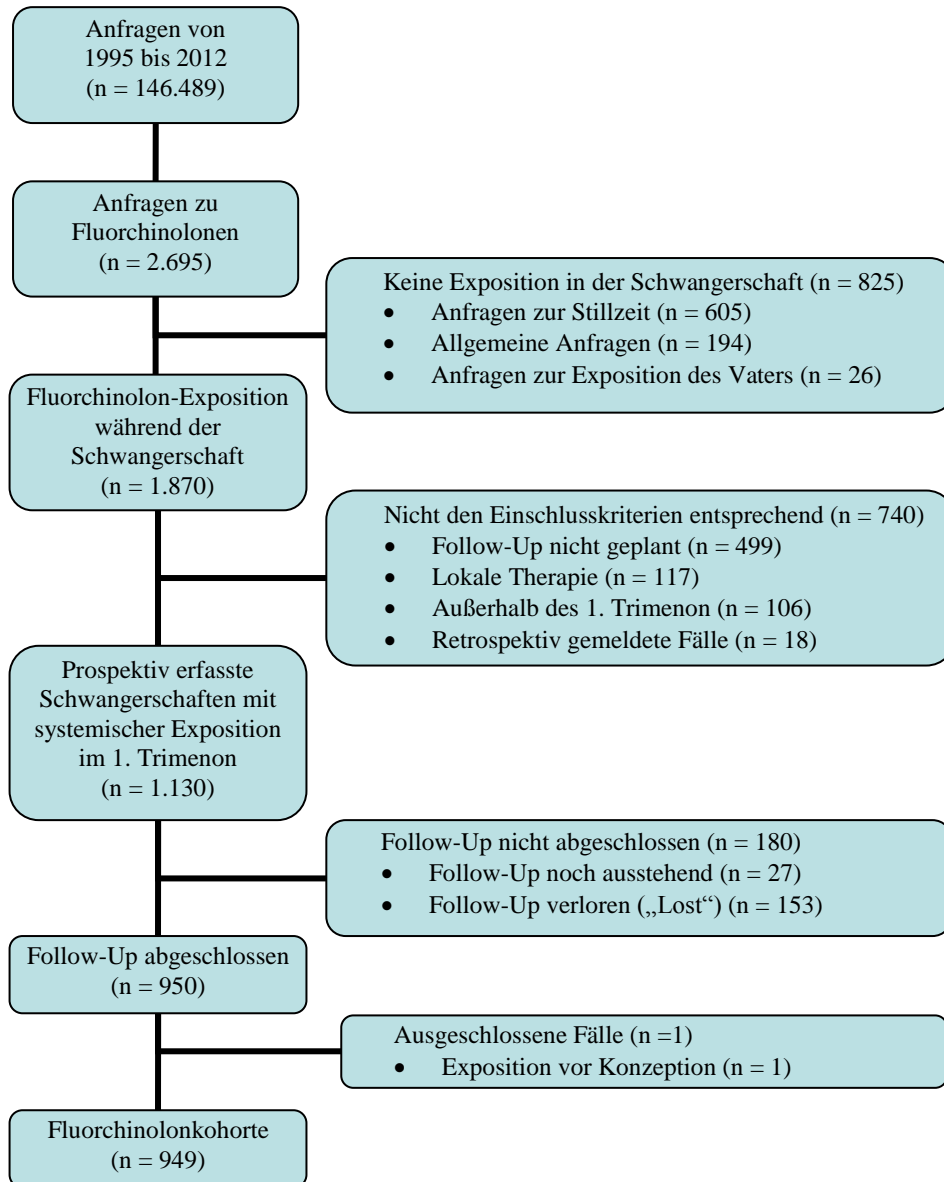


Abbildung 3.1 Übersicht über die Anzahl der Beratungen im PVZ Embryonaltoxikologie vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2012 und der daraus rekrutierten Fluorchinolonkohorte.

Von den 146.489 Anfragen im Studienzeitraum wurde in 38.951 Fällen mit mütterlicher Exposition ein prospektives Follow-Up initiiert. Die Lost-Rate lag hier bei 17,3% (Tabelle 3.1). Von den abgeschlossenen Follow-Ups erfüllten 25.373 Fälle die Kriterien der Kontrollkohorte. Um das im Studienprotokoll geforderte Verhältnis von 4 : 1 (Kontrollfälle : Fluorchinolonfälle) zu gewährleisten, wurde aus diesem Kollektiv nach einem Zufallsverfahren eine Kontrollgruppe von 3.796 Fällen so ausgewählt, dass die Jahre des Erstkontakts in beiden Kohorten gleich verteilt waren.

Tabelle 3.1 Gründe für Follow-Up-Verluste im Studienzeitraum.

	Initiierte Follow-Ups bei systemischer Fluorchinolon-Exposition im 1. Trimenon	Initiierte prospektive maternale Follow-Ups
Initiierte Follow-Ups n =	1.130	38.951
Verlorene Follow-Ups n =	153 (13,5%)	6.756 (17,3%)
Gründe für Follow-Up Verlust		
• Keine Antwort	59 (38,6%)	3.465 (51,3%)
• Arzt hat Kontakt zur Patientin verloren	54 (35,3%)	1.924 (28,5%)
• Patientin unbekannt verzogen	34 (22,2%)	1.003 (14,8%)
• Es bestand keine Schwangerschaft	3 (2,0%)	74 (1,1%)
• Widersprüchliche Daten	2 (1,3%)	5 (0,1%)
• Patientin verweigerte Auskunft	1 (0,7%)	222 (3,3%)
• Medikation wurde nicht eingenommen	–	43 (0,6%)
• Grund für Verlust unbekannt	–	20 (0,3%)

Abbildung 3.2 zeigt, dass der Erstkontakt in beiden Studienkohorten zu vergleichbaren Schwangerschaftszeiträumen stattfand.

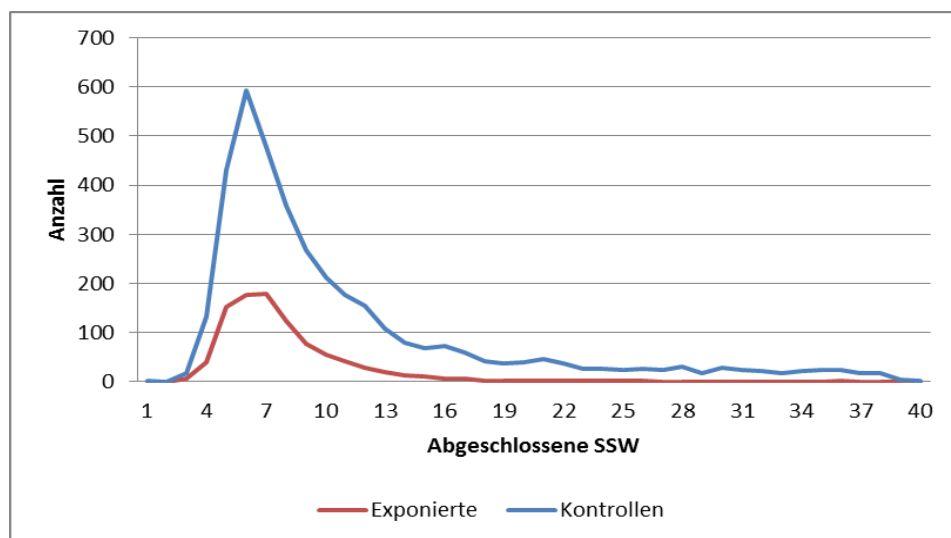


Abbildung 3.2 Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt in den Studienkohorten.

3.2 Charakteristika der Fluorchinolon-Exposition

In Abbildung 3.3 sind die Anzahl der Fluorchinolonfälle insgesamt und die Verteilung auf die einzelnen Wirkstoffe im Verlauf des Studienzeitraums dargestellt. Da viele Schwangerschaften aus dem Jahr 2012 noch nicht abgeschlossen waren, liegt die Zahl in diesem Jahr niedriger. Mit Abstand am häufigsten war Ciprofloxacin verwendet worden. Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über die Fallzahlen der jeweiligen Wirkstoffe in der Fluorchinolongruppe.

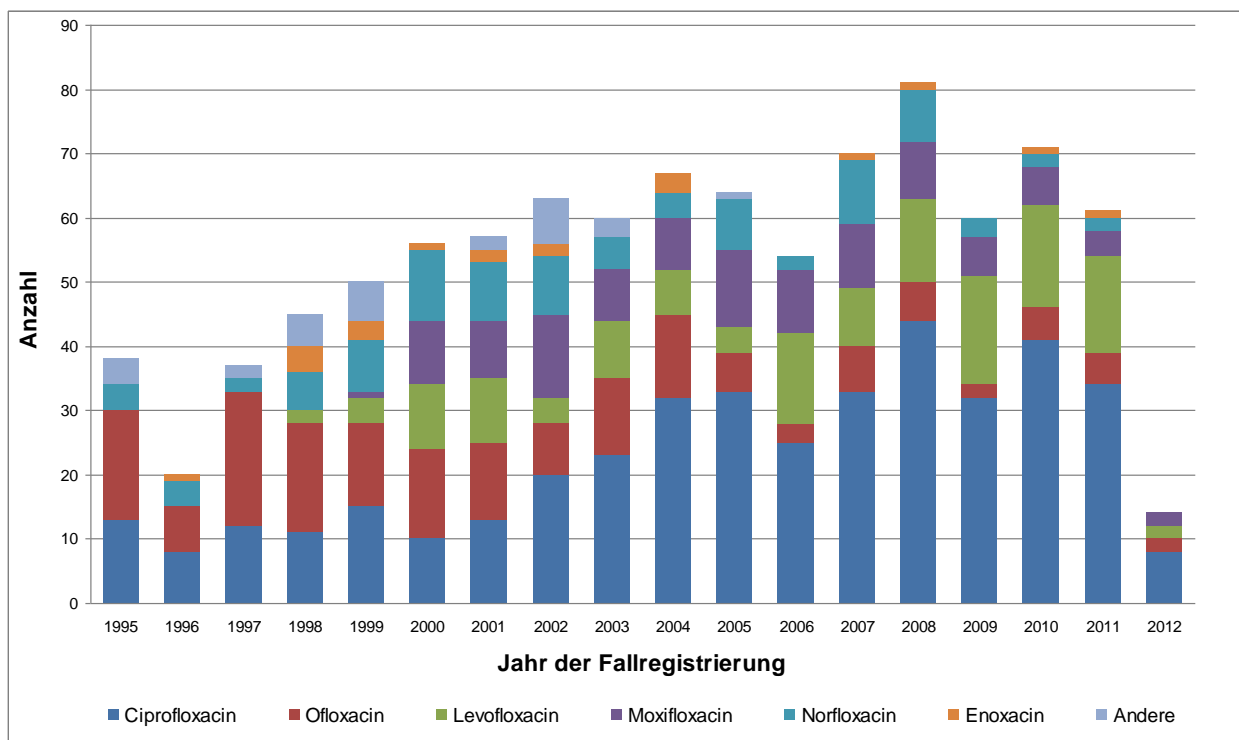


Abbildung 3.3 Verteilung der einzelnen Substanzen in der Fluorchinolonkohorte nach Jahr der Fallregistrierung. Eine Exposition mit mehreren Fluorchinolonen pro Schwangerschaft ist möglich.

Tabelle 3.2 Anzahl der Schwangerschaften nach Wirkstoffen geordnet. Eine Exposition mit mehreren Fluorchinolonen pro Schwangerschaft ist möglich.

Fluorchinolon n =	968	%
Ciprofloxacin	407	42,0%
Ofloxacin	170	17,6%
Levofloxacin	136	14,0%
Moxifloxacin	108	11,2%
Norfloxacin	97	10,0%
Enoxacin	20	2,1%
Gatifloxacin	12	1,2%
Fleroxacin	5	0,5%
Grepafloxacin	5	0,5%
Trovafloxacin	5	0,5%
Pefloxacin	2	0,2%
Lomefloxacin	1	0,1%

Die häufigsten Therapieindikationen für die Einnahme eines Fluorchinolons waren Harnwegs- und Atemwegsinfektionen (Tabelle 3.3). 84% der Frauen begannen die Fluorchinolon-Therapie in den ersten sechs Schwangerschaftswochen. Die Therapiedauer lag zwischen einem Tag und einer Dauertherapie bei einer Patientin mit Mukoviszidose. Lediglich 17% der Patientinnen nahmen das Fluorchinolon länger als sieben Tage ein. Es waren nur acht Schwangere intravenös behandelt worden, jeweils vier Frauen mit Ciprofloxacin und vier Frauen mit Levofloxacin. In allen anderen Fällen erfolgte die Exposition oral. 17 Patientinnen hatten zwei und eine Schwangere drei verschiedene Fluorchinolone im 1. Trimenon eingenommen. Bei 13 Patientinnen erfolgte eine Therapie in zwei voneinander unabhängigen Therapiezeiträumen innerhalb des 1. Trimenon.

Tabelle 3.3 Angabe der häufigsten Indikationen für eine Fluorchinolon-Therapie. Mehrere Indikationen pro Patientin sind möglich.

Indikation für Fluorchinolon-Therapie n =	951	%
Infektionen der Nieren und ableitenden Harnwege	479	50,4%
Atemwegsinfektionen	175	18,4%
Infektionen im HNO-Bereich	80	8,4%
Infektionen der Genitale und Geschlechtsorgane	37	3,9%
Gastrointestinale Infektionen	27	2,8%
Nicht näher bezeichnete bakterielle Infektionen	89	9,4%
Andere Indikationen	49	3,7%
Unbekannte Indikation	15	1,6%

3.3 Mütterliche Charakteristika

In Tabelle 3.4 werden die mütterlichen Charakteristika der Fluorchinolon- und Kontrollkohorte dargestellt. Relevante Unterschiede zwischen beiden Kohorten sind nicht erkennbar. Für die Variablen, die zur Berechnung des Propensity Scores gefordert waren, konnten wie erwartet ausreichend hohe Erfassungsquoten erreicht werden, so dass sie zur Adjustierung berücksichtigt werden konnten (siehe 2.6).

Tabelle 3.4 Mütterliche Charakteristika.

	Fluorchinolonkohorte	Kontrollkohorte
Fallzahl n =	949	3.796
Alter n =	937	3.732
Alter	31 ^a (26–34) ^b (14–44) ^c	31 ^a (27–35) ^b (14–50) ^c
BMI n =	434	1.721
BMI	22 ^a (20,3–25) ^b (15,9–49,6) ^c	22,5 ^a (20,5–25,1) ^b (14,5–52,1) ^c
Bildungsabschluss der Mutter n =	369	1.552
Kein Schulabschluss	4 (1,1%)	13 (0,8%)
Hauptschulabschluss	15 (4,1%)	105 (6,8%)
Mittlere Reife	131 (35,5%)	452 (29,1%)
Abitur	84 (22,8%)	371 (23,9%)
Studium	135 (36,6%)	611 (39,4%)
Rauchen n =	922	3.668
Nein	766 (83,1%)	2.982 (81,3%)
1-5 Zigaretten/d	57 (6,2%)	181 (4,9%)
> 5 Zigaretten/d	99 (10,7%)	505 (13,8%)
Alkohol n =	921	3.657
Nein	864 (93,8%)	3.452 (94,4%)
Maximal 1 Getränk/d	46 (5%)	128 (3,5%)
> 1 Getränk/d	11 (1,2%)	77 (2,1%)
Drogen n =	912	3.636
Nein	909 (99,7%)	3.552 (97,7%)
Ja	3 (0,3%)	84 (2,3%)
Folsäure n =	447	1.822
Ja	402 (89,9%)	1.673 (91,8%)
Nein	45 (10,1%)	149 (8,2%)
Schwangerschaft gewünscht n =	834	3.195
Ja	715 (85,7%)	2.845 (89%)
Nein	24 (2,9%)	62 (1,9%)
Indifferent	95 (11,4%)	288 (9%)

	Fluorchinolonekohorte	Kontrollkohorte
Vorangegangene Schwangerschaften n =	926	3.704
0	447 (48,3%)	1.673 (45,2%)
1	256 (27,6%)	1.117 (30,2%)
2	146 (15,8%)	537 (14,5%)
3 oder mehr	77 (8,3%)	377 (10,2%)
Vorangegangene Geburten n =	925	3.692
0	514 (55,6%)	1.986 (53,8%)
1	282 (30,5%)	1.151 (31,2%)
2	105 (11,4%)	409 (11,1%)
3 oder mehr	24 (2,6%)	146 (4%)
Vorangegangene Fehlgeburten n =	924	3.629
0	815 (88,2%)	3.108 (85,6%)
1	83 (9%)	389 (10,7%)
2 oder mehr	26 (2,8%)	132 (3,6%)
Vorangegangene Abbrüche n =	924	3.622
0	850 (92%)	3.335 (92,1%)
1	60 (6,5%)	233 (6,4%)
2 oder mehr	14 (1,5%)	54 (1,5%)
Vorherige Kinder mit Fehlbildung n =	924	3.615
0	908 (98,3%)	3.546 (98,1%)
1	15 (1,6%)	65 (1,8%)
2 oder mehr	1 (0,1%)	4 (0,1%)
SSW bei Erstkontakt n =	949	3.796
SSW bei Erstkontakt	7,1 ^a (6–9) ^b (3–36,3) ^c	8,1 ^a (6–13) ^b (0–40) ^c

^a Median; ^b Interquartilsabstand; ^c Minimum und Maximum
SSW: Schwangerschaftswoche.

3.4 Schwangerschaftsausgang

Der Schwangerschaftsausgang beider Kohorten wurde miteinander verglichen (Tabelle 3.5). In der Fluorchinolonekohorte gab es insgesamt neun Zwillingschwangerschaften, davon endeten sieben mit jeweils zwei Lebendgeborenen und zwei mit dem Spontanabort beider Feten. Die einzige Drillingschwangerschaft mit Fluorchinolone-Exposition endete mit dem Abort zweier Feten (SSW 7) und einem gesunden Lebendgeborenen. So ergeben sich aus den 949 Schwangerschaften der Fluorchinolonekohorte 957 Schwangerschaftsausgänge.

Unter den 3.796 Schwangerschaften in der Kontrollgruppe gab es 58 Mehrlingschwangerschaften, davon zwei Drillingschwangerschaften. Eine Zwillingschwangerschaft endete mit einer Totgeburt (SSW 25) und einer Lebendgeburt. In einer weiteren Zwillingschwangerschaft kam es zum Abort eines Zwillings und nachfolgendem Schwangerschaftsabbruch wegen Omphalozele beim zweiten Zwilling. Bei 54 Zwillingschwangerschaften und einer der Drillingschwangerschaften wurden alle Kinder lebend geboren. Die andere Drillingschwangerschaft endete mit der Totgeburt aller drei Kinder. Daraus ergeben sich 3.855 Schwangerschaftsergebnisse in der Kontrollkohorte. In der Fluorchinolonekohorte lag der Anteil an Spontanaborten und Schwangerschaftsabbrüchen etwas höher. Daher weist diese Gruppe einen geringeren Anteil an Lebendgeborenen auf.

Tabelle 3.5 Schwangerschaftsausgang.

	Fluorchinolonekohorte	Kontrollkohorte
Schwangerschaften	949	3.796
Schwangerschaftsergebnisse	957	3.855
Spontanaborte	87/855 ^a (10,2%)	292/3563 ^a (8,2%)
Schwangerschaftsabbrüche	94 (9,9%)	233 (6,1%)
Totgeburten	1	10
Totgeborene	1	12
Lebendgeburten	768 (80,9%)	3.262 (85,9%)
Lebendgeborene	775	3.318

^a nach Ausschluss der Schwangerschaftsabbrüche

3.4.1 Schwangerschaftsabbrüche

Die Gründe für Schwangerschaftsabbrüche und die Dauer der Schwangerschaften bis zum induzierten Abort sind in Tabelle 3.6 dargestellt. Die Schwangerschaftswochen beim Abbruch unterscheiden sich nicht bei beiden Kohorten. In der Fallgruppe kam es etwas häufiger zu einem Abbruch aus sozialer Indikation. Fehlbildungen beim Feten, die zum Schwangerschaftsabbruch führten, gehen zusammen mit den Fehlbildungen bei Lebendgeborenen in die Berechnung von Häufigkeiten ein und werden auch dort detailliert erörtert.

Tabelle 3.6 Zeitpunkt und Grund bei Schwangerschaftsabbrüchen.

	Fluorchinolonekohorte (n = 94)	Kontrollkohorte (n = 233)
Schwangerschaftswoche bei Abbruch n =	68	170
Schwangerschaftswoche bei Abbruch	10 ^a (8–12) ^b (5–27) ^c	10 ^a (8–12) ^b (5–25) ^c
Grund für Abbruch n =	94	233
Soziale Indikation	82 (87,2%)	196 (84,1%)
Kindliche Fehlbildung	7 (7,4%)	21 (9,0%)
Mütterliche Erkrankung	4 (4,3%)	12 (5,2%)
Grund unbekannt	1 (1,1%)	4 (1,7%)

^a Median; ^b Interquartilsabstand; ^c Minimum und Maximum

3.4.2 Spontanaborte

In beiden Kohorten ereigneten sich 86% aller Spontanaborte bis Schwangerschaftswoche 12. In der Fluorchinolonegruppe hatten zwölf Schwangere einen späten Abort, in der Kontrollgruppe 39 Frauen. Bei den späten Aborten in der Fluorchinolonekohorte erfolgte die Therapie zwischen Schwangerschaftswoche 2 und 7. In Abbildung 3.4 sind die Spontanaborte der Fluorchinolonekohorte, sowie die dazugehörigen Expositions- und Beobachtungszeiträume grafisch dargestellt. Unter den Spontanaborten der Fluorchinolonekohorte lag in einem Fall eine genetisch bedingte Fehlbildung vor. Dieser Fall geht zusammen mit den Fehlbildungen bei Lebendgeborenen in die Berechnung von Häufigkeiten ein und wird dort erörtert.

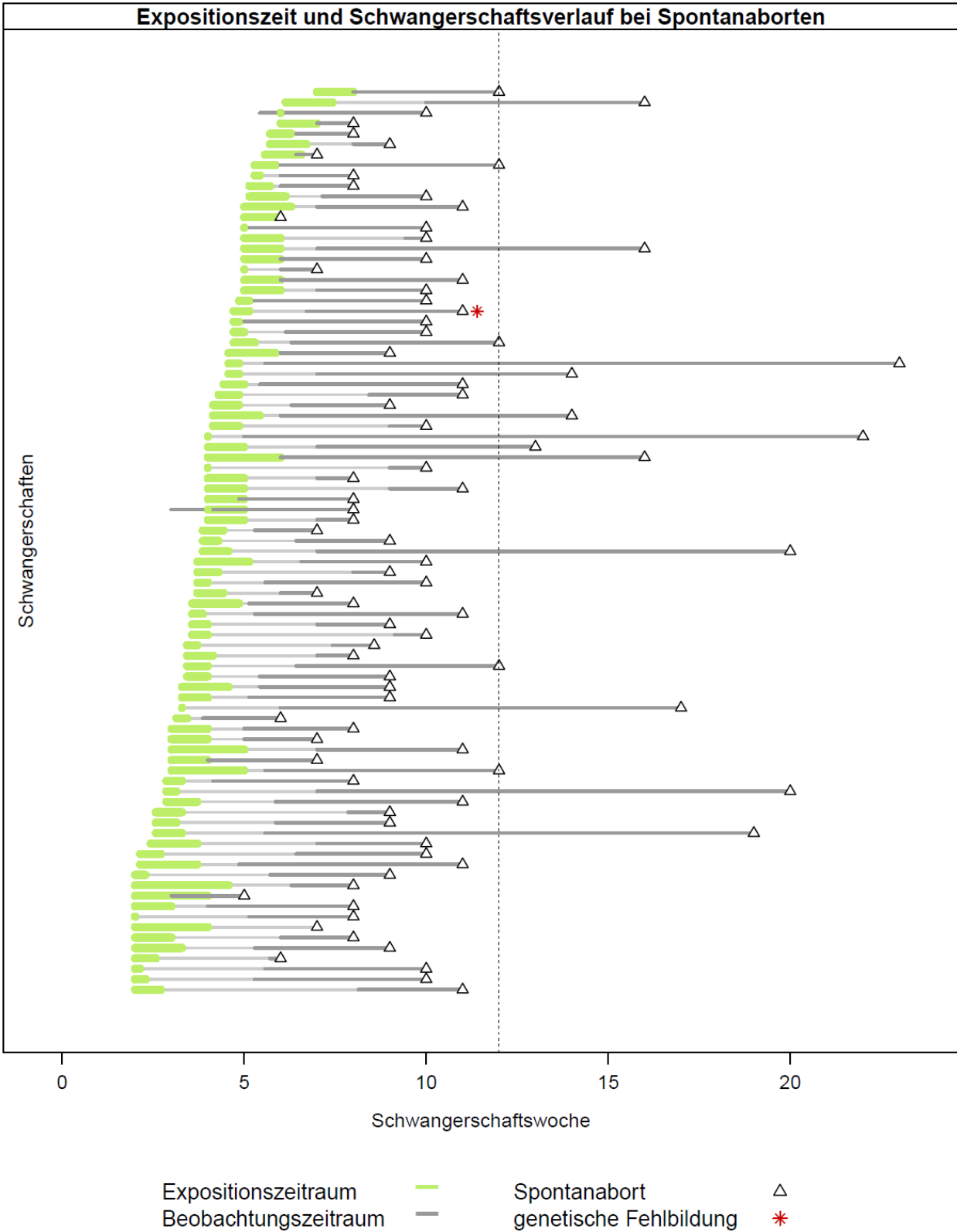


Abbildung 3.4 Spontanaborte in der Fluorchinolonkohorte.

3.4.3 Totgeburten

In der Fluorchinolonkohorte kam es zu einer und in der Kontrollgruppe zu zehn Totgeburten. In der Kontrollgruppe handelte es sich bei einer Totgeburt um eine Drillingschwangerschaft, bei der alle drei Kinder tot geboren worden waren, so dass sich für diese Gruppe zwölf tot geborene Kinder ergeben. Keines der Totgeborenen hatte eine Fehlbildung. Bei der Totgeburt in der Fluorchinolonkohorte hatte die Mutter wegen einer Zystitis von SSW 2 bis 3 Gatifloxacin eingenommen und anschließend 7 Tage Nitrofurantoin (Dosierungen nicht bekannt). Bei Beckenendlage kam es in SSW 28+2 zu einem intrauterinen Fruchttod nach Nabelschnurumschlingung. Das Kind wog 950 g, die Ursache des intrauterinen Fruchttods konnte pathologisch nicht gesichert werden.

3.4.4 Vergleichende Analyse des Schwangerschaftsausgangs in beiden Kohorten

In Tabelle 3.7 wird die Analyse der Schwangerschaftsausgänge mittels Cox-Regression dargestellt. Bei den Spontanaborten zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Kohorten. In der Fluorchinolongruppe ist die Rate der Schwangerschaftsabbrüche signifikant erhöht.

In der Fluorchinolonkohorte sind fünf Fälle enthalten, bei denen die Exposition erst nach dem Studieneintritt erfolgte. Wie unter Methodik (siehe 2.6.2) beschrieben, gehen diese Schwangerschaften doppelt in die Analyse ein – vom Studieneintritt bis zur Exposition als Kontrollfall und ab Exposition als Fluorchinolonfall.

Tabelle 3.7 Ergebnisse der Analyse für Spontanaborte, Schwangerschaftsabbrüche und Totgeburten.

	Hazard Ratio	95% Konfidenzintervall
Spontanaborte	1,01	0,79–1,29
Schwangerschaftsabbrüche	1,32	1,03–1,69
Totgeburten	0,36	0,05–2,77

Schwangerschaftsausgang nach Expositionszeit innerhalb des 1. Trimenon

Bei den Expositionen der Fluorchinolonekohorte handelte es sich überwiegend um eine kurzfristige Therapie, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Schwangerschaft angewendet wurde. Aufgrund dieser unterschiedlichen Expositionszeiten ist eine zusammenfassende Analyse mittels kumulativer Inzidenzen für die Gesamtkohorte nicht sinnvoll. Um zu untersuchen, ob der Schwangerschaftsausgang vom Zeitfenster der Exposition abhängt, wurden die Schwangeren anhand der Schwangerschaftswoche bei Expositionsbeginn in Gruppen eingeteilt. Für diese Zeitfenstergruppen wurden kumulative Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge berechnet (siehe 2.6.2).

19 Fälle wurden keinem Zeitfenster zugeordnet. Bei 18 dieser Fälle hatten die Schwangeren länger als 14 Tage ein Fluorchinolone eingenommen und in einem Fall war lediglich bekannt, dass die Exposition vor SSW 12 stattgefunden hatte. In Tabelle 3.8 werden die Schwangerschaftsausgänge geordnet nach Expositionszeitfenstern dargestellt.

Tabelle 3.8 Schwangerschaftsausgang nach Expositionszeit.

Expositionsbeginn (SSW)	Schwangerschaften	Spontanaborte	Abbrüche	Totgeborene	Lebendgeborene
2+0 bis 2+6	229	20/202 ^a (9,9%)	27 (11,8%)	1	182
3+0 bis 3+6	225	24/206 ^a (11,6%)	19 (8,4%)	–	187
4+0 bis 4+6	192	22/170 ^a (12,9%)	22 (11,5%)	–	149
5+0 bis 5+6	135	16/128 ^a (12,5%)	7 (5,2%)	–	113
Ab 6+0	149	4/135 ^a (3%)	14 (9,4%)	–	131

^a nach Ausschluss der Schwangerschaftsabbrüche
SSW: Schwangerschaftswoche.

Die kumulativen Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge in den jeweiligen Expositionszeitfenstern zeigt Tabelle 3.9. Die kumulativen Inzidenzen drücken die Wahrscheinlichkeit aus, dass ein bestimmtes Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt, hier das Ende der Schwangerschaft, eingetreten ist. Die kumulativen Inzidenzen in allen Gruppen befinden sich auf vergleichbarem Niveau. Es wurde also kein Effekt des Expositionszeitpunktes auf das Spontanabortrisiko gefunden.

Tabelle 3.9 Kumulative Inzidenzen mit 95% Konfidenzintervall für Spontanaborte, Schwangerschaftsabbrüche und Lebendgeborene nach Expositionszeit.

Expositionsbeginn (SSW)	Spontanaborte	Abbrüche	Lebendgeborene
2+0 bis 2+6	15% (8%–27%)	16% (10%–23%)	69% (60%–79%)
3+0 bis 3+6	15% (10%–22%)	10% (7%–16%)	75% (68%–81%)
4+0 bis 4+6	13% (9%–19%)	16% (10%–24%)	71% (63%–79%)
5+0 bis 5+6	22% (11%–42%)	14% (4%–39%)	64% (47%–81%)
Ab 6+0	7% (2%–22%)	15% (9%–24%)	79% (68%–88%)
Kontrollkohorte	16% (14%–18%)	10% (9%–12%)	74% (72%–76%)

SSW: Schwangerschaftswoche.

3.5 Charakteristika der Neugeborenen

Die Charakteristika der lebend geborenen Kinder sind in Tabelle 3.10 dargestellt. Die Details, wie Geschlecht der Kinder und Geburtsmaße, stellen sich in Fluorchinolon- und Kontrollkohorte ähnlich dar. Die Geschlechterverteilung mit einem höheren Anteil an männlichen Neugeborenen entspricht dem Verhältnis in der Normalbevölkerung.

Tabelle 3.10 Charakteristika der Neugeborenen.

	Fluorchinolonkohorte	Kontrollkohorte
Lebendgeborene n =	775 ^a	3.318 ^b
SSW bei Geburt n =	771	3.302
SSW bei Geburt	40 ^c (38–40) ^d (29+5–43+0) ^e	39 ^c (38–40) ^d (23+0–44+0) ^e
Frühgeborene	69 (8,9%)	316 (9,6%)
Reifgeborene	702 (91,1%)	2.986 (90,4%)
Geschlecht n =	765	3.279
weiblich	370 (48,4%)	1.582 (48,2%)
männlich	395 (51,6%)	1.697 (51,8%)
Gewicht n =	769	3.277
Gewicht [g]	3375 ^c (3060–3700) ^d (1025–5100) ^e	3340 ^c (2995–3680) ^d (500–5030) ^e
Länge n =	753	3.230
Länge [cm]	51 ^c (50–53) ^d (31–59) ^e	51 ^c (49–53) ^d (30–60) ^e
Kopfumfang n =	666	2.889
Kopfumfang [cm]	35 ^c (34–36) ^d (27–41) ^e	35 ^c (34–36) ^d (24,5–41) ^e

^a einschließlich 1 x Drillinge (2 abortierte Feten SSW 8), 7 Zwillingspaare

^b einschließlich 1 x Drillinge, 55 Zwillingspaare (1 Zwillingspaar tot geboren SSW 25)

^c Median; ^d Interquartilsabstand; ^e Minimum und Maximum

SSW: Schwangerschaftswoche.

Frühgeburtlichkeit

Für die Geburtsmaße sind keine nennenswerten Unterschiede zwischen Fluorchinolon- und Kontrollkohorte zu beobachten. Auch die Schwangerschaftswoche bei Entbindung war in der Fluorchinolongruppe nur geringfügig höher als in der Kontrollkohorte.

Insgesamt war der Anteil an Frühgeborenen in der Fluorchinolongruppe etwas geringer. Extrem Frühgeborene (vor SSW 28+0) gab es keine in dieser Gruppe. In der Kontrollkohorte waren 5 Kinder vor Schwangerschaftswoche 28 entbunden worden. Zwei dieser Kinder verstarben kurz nach der Geburt (SSW 23+0 und SSW 25+0), ein weiteres (SSW 26+5) verstarb am 2. Lebens- tag an einer intrakraniellen Blutung. Weitere postpartale Todesfälle wurden in den beiden Kohorten nicht beobachtet.

Geburtsgewicht

Das Geburtsgewicht war in der Fluorchinolonkohorte minimal höher als in der Kontrollkohorte. In Abbildung 3.5 sind die Geburtsgewichte beider Kohorten entsprechend ihrer Perzentilen- zugehörigkeit im Vergleich zur Normalbevölkerung dargestellt. Die Verteilung in beiden Kohorten entspricht im Wesentlichen den Verhältnissen in der Normalbevölkerung.

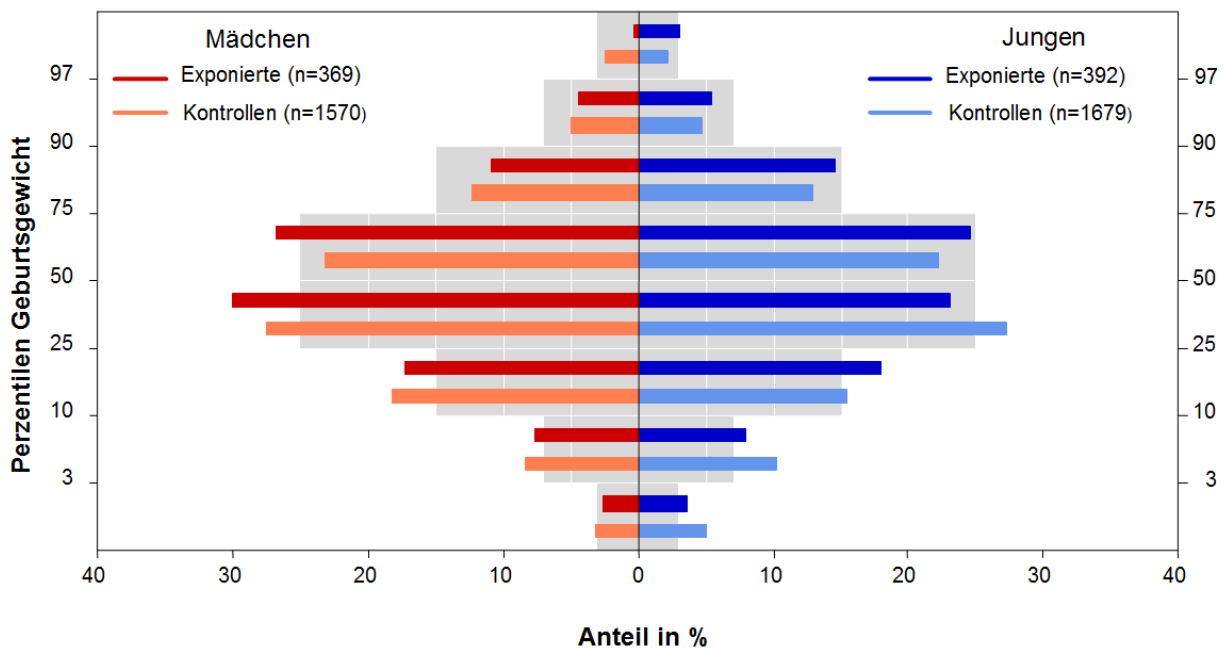


Abbildung 3.5 Geburtsgewicht in Perzentilen. Die grauen Balken stellen den Anteil der Geburtsgewichte in der Normalbevölkerung in den entsprechenden Perzentilen dar. Die farbigen Balken zeigen die in der Fluorchinolon- und Kontrollkohorte beobachteten Verhältnisse.

Die abschließenden Informationen zum Befinden der Kinder wurden in beiden Kohorten überwiegend zwischen der 8. und der 16. Lebenswoche gemeldet, wobei in beiden Gruppen eine deutliche Varianz erkennbar ist. Die Angaben wurden in der Kontrollkohorte häufiger von den Eltern übermittelt, wohingegen in der Fluorchinolonekohorte die Berichte häufiger von Ärzten stammten (Tabelle 3.11).

Tabelle 3.11 Alter des Kindes bei der abschließenden Informationsübermittlung und Angabe durch wen diese Information erfolgte.

	Fluorchinolonekohorte	Kontrollkohorte
Lebendgeborene n =	775	3.318
Alter des Kindes bei abschließender Information		
n =	769	3.276
Alter in Wochen	11 ^a (8–16) ^b (1–400) ^c	11 ^a (8–18) ^b (0–200) ^c
Abschließende Information übermittelt durch		
n =	770	3.287
Arzt	522 (67,8%)	1.768 (53,8%)
Eltern	243 (31,6%)	1.489 (45,3%)
Hebamme	3 (0,4%)	21 (0,6%)
Andere	2 (0,3%)	9 (0,3%)

^a Median; ^b Interquartilsabstand; ^c Minimum und Maximum

3.6 Fehlbildungen

In der Fluorchinolonekohorte wiesen 45 von 783 Kindern bzw. Feten eine Fehlbildung auf, in der Kontrollkohorte 227 von 3.343. Bei allen Fehlbildungen in der exponierten Kohorte hatte die Mutter das Fluorchinolone oral eingenommen. Ein Kind der Kontrollgruppe konnte keiner der oben genannten drei Kategorien (große, kleine oder genetisch bedingte Fehlbildung) zugeordnet werden. Das Reifgeborene hatte eine unklare Schilddrüsenerkrankung, einen Kopfumfang unter der 3er Perzentile (32cm) und nicht spezifizierte weitere Auffälligkeiten. Dieser Fall wurde bei der Berechnung der Gesamtfehlbildungsrate berücksichtigt, aber bei den weiteren Analysen ausgeschlossen.

Zur statistischen Auswertung wurde mit Hilfe des Propensity Scores adjustiert und der Vergleich zwischen Exponierten und Kontrollen mittels logistischer Regression durchgeführt. In Tabelle 3.12 sind die Häufigkeiten und die Odds Ratios der Fehlbildungen dargestellt. Dabei zeigt sich eine geringere Fehlbildungsrate in der Fluorchinolongruppe. Die Unterschiede sind jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 3.12 Fehlbildungsraten und Odds Ratios.

	Fluorchinolonkohorte	Kontrollkohorte	OR (95% KI)
Gesamte Fehlbildungen	45/783 ^a (5,7%)	227/3.343 ^e (6,8%)	0,89 (0,64–1,24)
Große Fehlbildungen	19/779 ^b (2,4%)	93/3.329 ^f (2,8%)	0,91 (0,55–1,51)
Kleine Fehlbildungen	17/775 ^c (2,2%)	106/3.318 ^g (3,2%)	0,70 (0,42–1,18)
Genetisch bedingte Fehlbildungen	9/779 ^d (1,2%)	27/3.332 ^h (0,8%)	1,73 (0,80–3,75)

Bezugsgröße sind jeweils Lebendgeborene plus Schwangerschaftsverluste mit entsprechender FB.

^a 775 Lebendgeborene + 7 Abbrüche + 1 Abort mit FB

^e 3.318 Lebendgeborene + 21 Abbrüche + 4 Aborte mit FB

^b 775 Lebendgeborene + 4 Abbrüche mit großer FB

^f 3.318 Lebendgeborene + 9 Abbrüche + 2 Aborte mit großer FB

^c 775 Lebendgeborene

^g 3.318 Lebendgeborene

^d 775 Lebendgeborene + 3 Abbrüche + 1 Abort mit genetischer FB

^h 3.318 Lebendgeborene + 12 Abbrüche + 2 Aborte mit genetischer FB

FB: Fehlbildung; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio.

In Abbildung 3.6 sind die Wirkstoffe, die Expositions- und Beobachtungszeiträume bei Fehlbildungen in der Fluorchinolonkohorte grafisch dargestellt. Ebenfalls erkennbar sind die Klassifikation in große, kleine oder genetisch bedingte Fehlbildungen, sowie der Schwangerschaftsausgang. Alle Fälle mit Fehlbildungen in der Fluorchinolonkohorte sind im Anhang detailliert aufgeführt (Tabellen 6.1 – 6.3). Neben der Fluorchinolon-Exposition und der Beschreibung der Fehlbildung sind dort auch die Komedikation einschließlich weiterer potentiell toxischer Expositionen zusammengefasst. Jeder Fall mit einer Fehlbildung erhält eine Nummer (#), so dass ein Bezug zwischen Text, Graphik und Tabellen hergestellt werden kann.

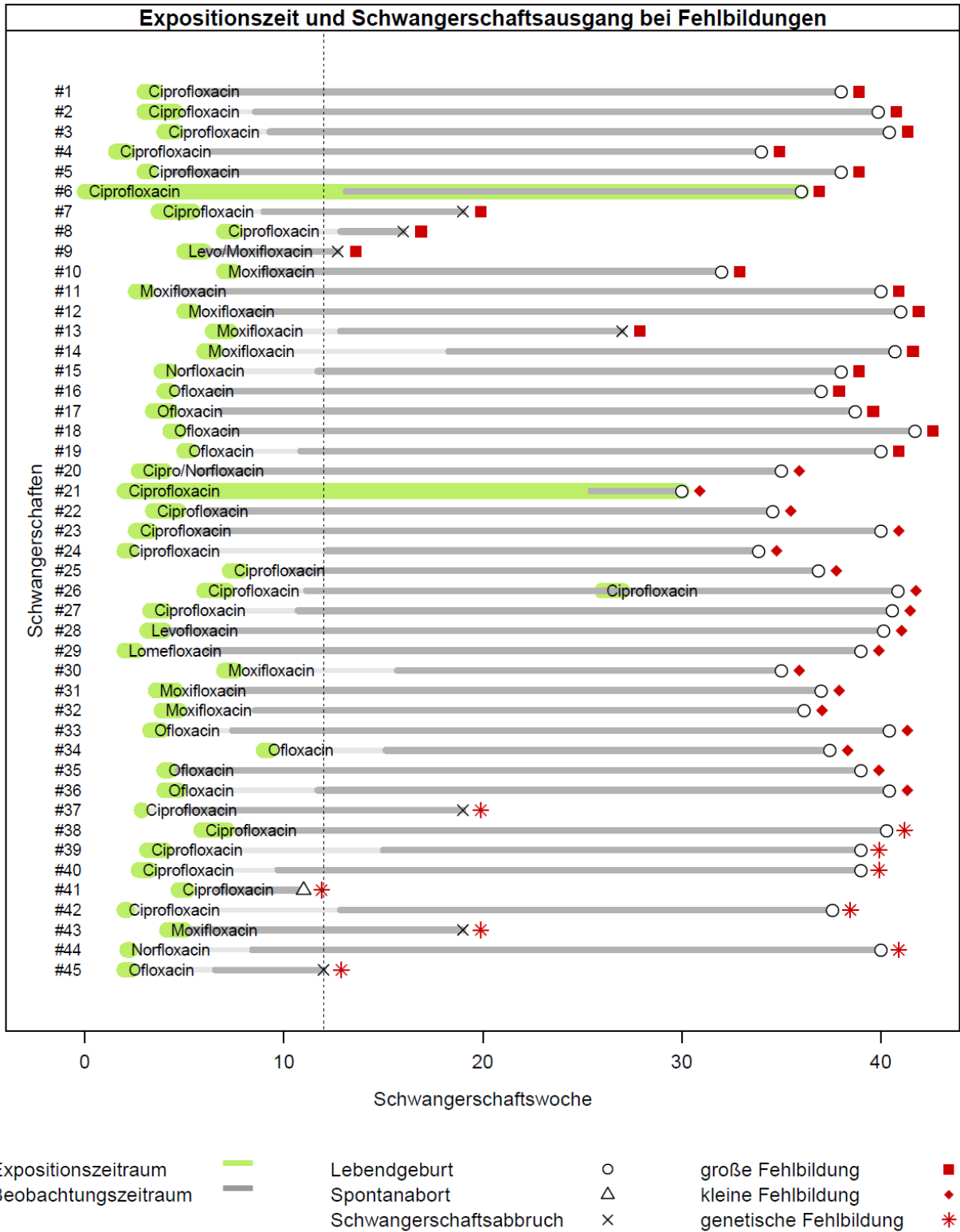


Abbildung 3.6 Fehlbildungen und Expositionszeitfenster der Fluorchinolonkohorte.

3.6.1 Große Fehlbildungen unterteilt nach Organsystemen

Wie unter 2.6.4 beschrieben wurden alle großen Fehlbildungen entsprechend der von EUROCAT verwendeten Klassifikation Organsystemen zugeordnet (Tabelle 3.13). Im Ergebnis finden sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Kohorten.

Tabelle 3.13 Große Fehlbildungen mit Zuordnung nach Organsystemen. Mehrere Fehlbildungen eines Organsystems werden nur einmal aufgeführt. Bei multiplen Fehlbildungen sind mehrere Organsysteme betroffen.

	Fluorchinolonekohorte (n = 779 ^a)		Kontrollkohorte (n = 3.329 ^b)	
Gesamtzahl großer Fehlbildungen n =	19	2,4%	93	2,8%
Fehlbildungen des Nervensystems	2	0,3%	4	0,1%
Fehlbildungen des Auges	–	–	1	0,03%
Fehlbildungen der Ohren, des Gesichtes und des Halses	–	–	–	–
Angeborene Herzfehler	9	1,2%	28	0,8%
Fehlbildungen des Respirationstrakts	–	–	1	0,03%
Orofaziale Spalten	1	0,1%	6	0,2%
Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts	–	–	6	0,2%
Bauchwanddefekte	1	0,1%	2	0,06%
Fehlbildungen der Harnwege und der Nieren	–	–	12	0,4%
Fehlbildungen der Genitalien	1	0,1%	1	0,03%
Extremitätenfehlbildungen	2	0,3%	9	0,3%
Andere Fehlbildungen und Syndrome	2	0,3%	9	0,3%
Multiple Fehlbildungen	1	0,1%	14	0,4%

Bezugsgröße sind jeweils Lebendgeborene plus Schwangerschaftsverluste mit großer Fehlbildung (FB).

^a 775 Lebendgeborene + 4 Abbrüche mit großer FB

^b 3.318 Lebendgeborene + 9 Abbrüche + 2 Aborte mit großer FB

3.6.2 Große Fehlbildungen nach Exposition mit spezifischen Fluorchinolonen

In Tabelle 3.14 sind die Häufigkeiten der großen Fehlbildungen nach Fluorchinolon-Wirkstoff aufgliedert. Eine Schwangerschaft, in der sowohl Moxifloxacin als auch Levofloxacin eingenommen worden war, wurde wegen einer großen Fehlbildung abgebrochen (#9). Dieser Fall wird dementsprechend doppelt unter den jeweiligen Substanzen gezählt. Bei den hier nicht genannten Fluorchinolon-Wirkstoffen traten in der Studienkohorte keine großen Fehlbildungen auf.

Nach Exposition mit Moxifloxacin wurde eine höhere Fehlbildungsrate als bei den anderen Fluorchinolonen gefunden. Die Fehlbildungen umfassen eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (Exposition in SSW 7 bis 8, #10) und eine Arnold-Chiari-Malformation mit Myelomeningozele (Exposition in SSW 6 bis 7, #13) sowie vier Kinder mit einem angeborenen Herzfehler: Ein atrioventrikulärer Kanal (SSW 5 bis 6, #9), ein Ventrikelseptumdefekt und Trikuspidalinsuffizienz (SSW 2 bis 3, #11), ein Ventrikelseptumdefekt und Foramen ovale (SSW 5, #12) und eine Fallot-Tetralogie (SSW 6 bis 7, #14).

Um zu prüfen, ob die höhere Fehlbildungsrate eine statistische Relevanz besitzt wurde eine Post-hoc-Analyse durchgeführt und Moxifloxacin mit der Kontrollkohorte verglichen. Das Ergebnis ist statistisch nicht signifikant (Odds Ratio 2,4; 95% Konfidenzintervall 0,84–5,63).

Tabelle 3.14 Große Fehlbildungen spezifiziert nach Fluorchinolon-Wirkstoffen. Bei Behandlung mit mehreren Fluorchinolonen wird die Fehlbildung entsprechend den Einzelsubstanzen mehrfach zugeordnet.

Fluorchinolon	Große Fehlbildungen	
Ciprofloxacin	8/336 ^a	2,4%
Moxifloxacin	6/93 ^b	6,5%
Ofloxacin	4/137 ^c	2,9%
Levofloxacin	1/112 ^d	0,9%
Norfloxacin	1/77 ^e	1,3%

Bezugsgröße sind jeweils Lebendgeborene plus Schwangerschaftsverluste mit großen Fehlbildungen (FB) nach Exposition mit dem jeweiligen Fluorchinolon.

^d 111 Lebendgeborene + 1 Abbruch mit großer FB

^e 77 Lebendgeborene

^a 334 Lebendgeborene + 2 Abbrüche mit großer FB

^b 91 Lebendgeborene + 2 Abbrüche mit großer FB

^c 137 Lebendgeborene

3.6.3 Subgruppenanalyse nach Expositionszeit innerhalb des 1. Trimenon

In dieser Analyse wurde untersucht, ob der Expositionszeitpunkt innerhalb des 1. Trimenon einen Einfluss auf die Fehlbildungsrate hat. Wie unter 2.6.4 beschrieben wurde dafür die Fluorchinolonkohorte in Subgruppen nach Beginn der Exposition unterteilt und der Einfluss der Gruppenzugehörigkeit auf die Fehlbildungsrate mittels logistischer Regression analysiert.

Für diese Analyse wurden 19 Fälle ausgeschlossen, da die Therapiedauer länger als 14 Tage ($n = 18$) oder der genaue Expositionszeitpunkt nicht bekannt war ($n = 1$). Von den 13 Lebendgeborenen dieser 19 ausgeschlossenen Fälle hatte ein Kind einen als große Fehlbildung zählenden Vorhofseptumdefekt (ASD). Die Mutter hatten wegen einer Mukoviszidose langfristig Ciprofloxacin und weitere Medikamente eingenommen, unter anderem auch Levofloxacin im 3. Trimenon (#6). Ein weiterer ausgeschlossener Fall wies eine kleine Fehlbildung auf (#21).

Abbildung 3.7 zeigt die Schwangerschaftswochen bei Beginn der Fluorchinolon-Therapie. Es ist erkennbar, dass die Größen der Subkohorten mit Voranschreiten der Schwangerschaft kleiner werden. In Tabelle 3.15 sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der Fehlbildungen in den jeweiligen Subgruppen angegeben.

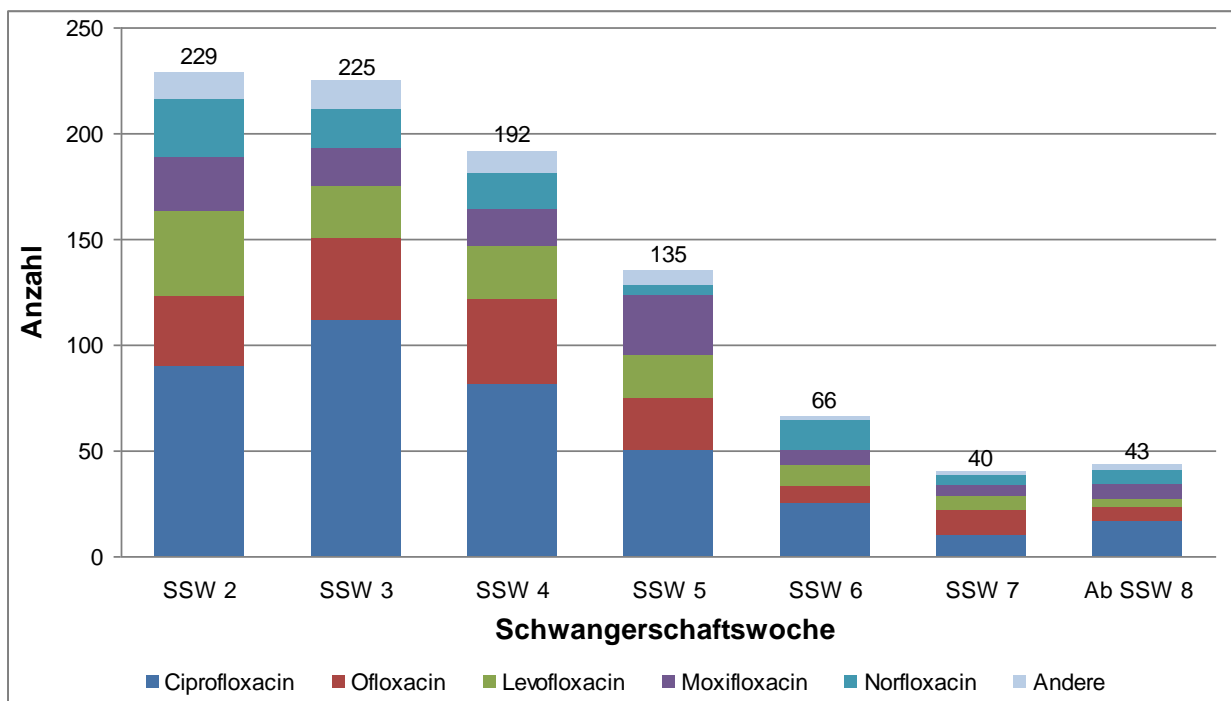


Abbildung 3.7 Schwangerschaftswoche bei Expositionsbeginn mit einem Fluorchinolon.

Tabelle 3.15 Fehlbildungsraten nach Expositionszeit. Bezugsgröße sind jeweils Lebendgeborene plus Schwangerschaftsverluste mit Fehlbildungen derselben Klassifikation.

Expositionsbeginn (SSW)	Schwangerschaften	Lebendgeborene	Gesamte FB	Große FB	Kleine FB	Genetisch bedingte FB
2+0 bis 2+6	229	182	11/184 (6,0%)	2/182 (1,1%)	4/182 (2,2%)	5/184 (2,7%)
3+0 bis 3+6	225	187	13/188 (6,9%)	6/188 (3,2%)	6/187(3,2%)	1/187(0,5%)
4+0 bis 4+6	192	149	7/151 (4,6%)	3/149 (2,0%)	2/149 (1,3%)	2/151 (1,3%)
5+0 bis 5+6	135	113	4/114 (3,5%)	3/114 (2,6%)	–	1/113 (0,9%)
6+0 bis 6+6	66	59	3/60 (5,0%)	2/60 (3,3%)	1/59 (1,7%)	–
7+0 bis 7+6	40	36	4/37 (10,8%)	2/37 (5,4%)	2/36 (5,6%)	–
Ab 8+0	43	36	1/36 (2,8%)	–	1/36 (2,8%)	–

FB: Fehlbildungen; SSW: Schwangerschaftswoche.

Abgesehen vom Beginn der Exposition wurde auch geprüft, ob die Dauer der Therapie einen Einfluss auf die Fehlbildungsrate hat. 818 Schwangere hatten bis zu acht Tagen ein Fluorchinolon eingenommen. Bei 112 Schwangeren war die Therapiedauer länger als acht Tage. Mittels logistischer Regression wurde geprüft, welchen Einfluss Expositionsbeginn und Therapiedauer auf die Fehlbildungshäufigkeit haben. Weder für den Expositionsbeginn noch für die Dauer der Behandlung ergab sich ein signifikanter Effekt auf die Rate an Fehlbildungen. Dies gilt sowohl für die großen Fehlbildungen als auch für die Gesamtrate aller Fehlbildungen. In Tabelle 3.16 sind die jeweiligen Odds Ratios und dazugehörige Konfidenzintervalle dargestellt.

Tabelle 3.16 Fehlbildungsrisiken nach Expositionszeit (Odds Ratios und Konfidenzintervalle).

Expositions- beginn (SSW)	Gesamte Fehlbildungen		Große Fehlbildungen	
	Odds Ratio	KI (95%)	Odds Ratio	KI (95%)
2+0 bis 2+6	0,92	0,49–1,72	0,4	0,10–1,64
3+0 bis 3+6	1,09	0,61–1,96	1,20	0,52–2,78
4+0 bis 4+6	0,70	0,32–1,52	0,74	0,23–2,36
5+0 bis 5+6	0,54	0,20–1,47	0,98	0,31–3,16
6+0 bis 6+6	0,78	0,24–2,53	1,26	0,30–5,27
7+0 bis 7+6	1,81	0,64–5,18	2,10	0,50–8,89
Ab 8+0	0,44	0,06–3,24	–	–

KI: Konfidenzintervall; SSW: Schwangerschaftswoche.

In Abbildung 3.8 sind die Fehlbildungsraten der Zeitfenstergruppen grafisch dargestellt. Wie auch in Tabelle 3.16 erkennbar, liegt die Fehlbildungsrate im Falle eines Expositionsbeginns in Schwangerschaftswoche 7+0 bis 7+6 höher als in den anderen Zeitfenstergruppen. Allerdings ist dieser Effekt statistisch nicht signifikant.

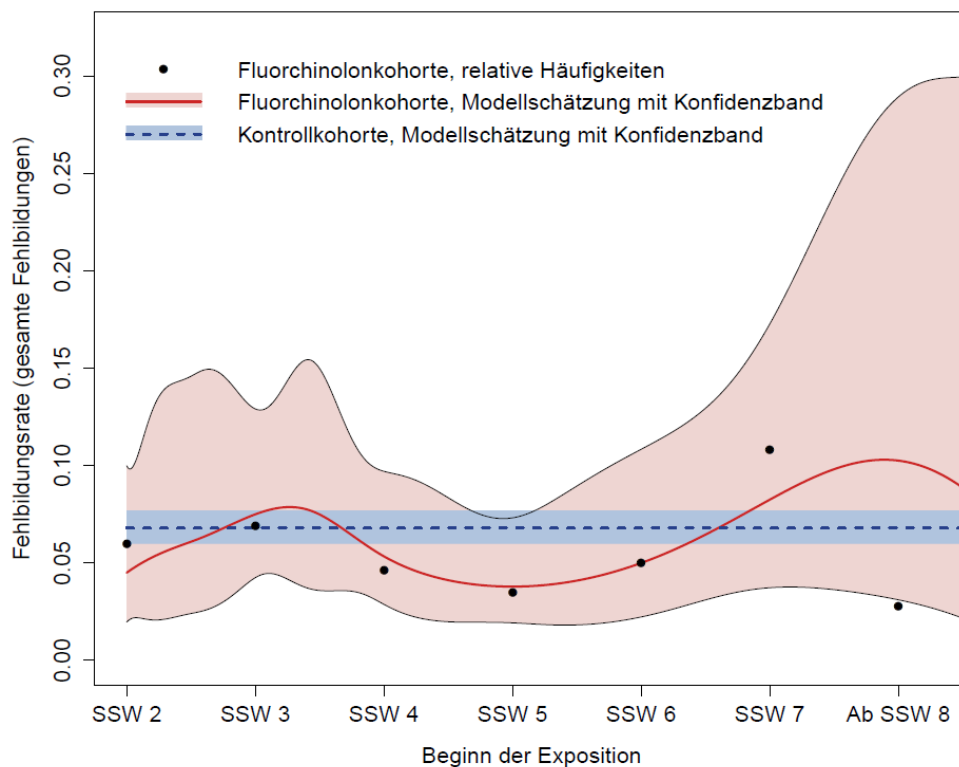


Abbildung 3.8 Gesamt-Fehlbildungsrate in den verschiedenen Expositionszeitfenstern.

3.7 Einzelfallberichte außerhalb der prospektiven Studienkohorte

Zusätzlich zur prospektiven Fluorchinolonkohorte, wurde die Datenbank des PVZ Embryonaltoxikologie nach retrospektiven Fallberichten und Fällen mit systemischer Exposition außerhalb des 1. Trimenon durchsucht, die Hinweis auf ein entwicklungstoxisches Potential von Fluorchinolonen geben könnten. Fallberichte vor 1995 wurden nicht berücksichtigt, da diese in der Arbeit von Schaefer bereits publiziert worden waren [55].

3.7.1 Retrospektive Fallberichte

Bei retrospektiven Fällen ist das Kind bei der Anfrage bzw. Meldung an das PVZ Embryonaltoxikologie bereits geboren oder es liegt ein pathologischer Schwangerschaftsverlauf, wie z.B. ein Spontanabort oder ein pathologisches Ergebnis bei der pränatalen Diagnostik vor.

Im Studienzeitraum waren dem Institut insgesamt 18 Schwangerschaften unter systemischer Fluorchinolon-Therapie retrospektiv gemeldet worden. In vier dieser Fälle war es zum Spontanabort im 1. Trimenon gekommen. Eine Schwangerschaft wurde wegen einer Arnold-Chiari-Malformation abgebrochen (#48), eine weitere bei Trisomie 21 (#54). In einem Fall kam es zu Totgeburt eines Kindes mit Fetopathie im Zusammenhang mit ebenfalls eingenommenen ACE⁸-Hemmern (#55). Von den 11 Lebendgeborenen hatten acht Kinder Auffälligkeiten, drei Kinder waren gesund geboren und hatten keine Fehlbildungen. Alle retrospektiv gemeldeten Fälle mit Fehlbildungen sind im Anhang in Tabelle 6.4 detailliert aufgeführt.

3.7.2 Fluorchinolon-Exposition außerhalb des 1. Trimenon

Innerhalb des Studienzeitraums wurden 106 Schwangerschaftsverläufe dokumentiert, bei denen Fluorchinolone außerhalb des 1. Trimenon systemisch angewendet wurden. Von diesen Fällen konnte in 85 Fällen ein Follow-Up abgeschlossen werden. Davon waren 26 Frauen präkonzeptionell und 59 nach dem 1. Trimenon exponiert gewesen. In drei Fällen wurden große Fehlbildungen beobachtet (siehe Anhang Tabelle 6.5).

⁸ ACE: Angiotensin Converting Enzyme

4 Diskussion

Fluorchinolone gelten aufgrund der bei Jungtieren experimentell ermittelten Chondrotoxizität als in der Schwangerschaft kontraindiziert. Bisher gibt es beim Menschen jedoch keinerlei Hinweise, dass eine intrauterine Exposition mit Fluorchinolonen zu einer Schädigung des Knorpels beim Kind führen kann. Obwohl Fluorchinolone bei unkomplizierten Infektionen nicht als Mittel der ersten Wahl gelten, stiegen die Verordnungszahlen in den letzten Jahren deutlich an. Es gibt Situationen, wie z.B. Pseudomonas-Pneumonien, bei denen eine Fluorchinolone-Therapie auch in der Schwangerschaft indiziert sein kann. Dabei zeichnen sich die Fluorchinolone durch eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit aus. Die Erfahrungen beim Menschen zur Therapiesicherheit für das Ungeborene sind jedoch sehr begrenzt. Tabelle 4.1 gibt einen Überblick über bisher publizierte Fallserien und Studien. Zusammengefasst ergeben sich aus diesen Publikationen ca. 1.100 Schwangerschaftsverläufe nach Fluorchinolone-Exposition im 1. Trimenon. Die hier vorgelegte Arbeit ist die mit Abstand größte Untersuchung zur Frage der Teratogenität von Fluorchinolonen beim Menschen.

Tabelle 4.1 Fallberichte und Studien zur Verträglichkeit von Fluorchinolonen in der Schwangerschaft.

Studie	Studiendesign	Trimenon (Fallzahl)	Substanzen (Fallzahl)	Ergebnisse
Peled Y, 1991 [53]	Fallbericht	2. (1)	Ofloxacin (1)	Keine FB
Bomford JAL, 1993 [63]	Retrospektive Fallberichte an den Hersteller	1. (87) 2./3. (10) k.A. (6)	Ciprofloxacin (103)	8 FB, davon 3 Extremitätendefekte
Berkovitch M, 1994 [54]	Prospektive Kohortenstudie	1. (35) 2./3. (3)	Ciprofloxacin (10) Norfloxacin (28)	Keine FB
Bach C, 1995 [60]	Fallberichte	1. (2)	Enoxacin (1) Norfloxacin (1)	Gastroschisis Body-Stalk-Anomalie
Schaefer C, 1996 [55]	Prospektive Kohortenstudie	1. (509) 2./3. (22) k.A. (18)	Ciprofloxacin (70) Norfloxacin (318) Ofloxacin (93) Pefloxacin (57) Enoxacin (1) Cinoxacin (2)	19 FB nach Exposition im 1. Trimenon (4,8%), davon 7 FB nach Ofloxacin (11,9%)
Wilton LV, 1996 [56]	Verordnungsstudie	1. (21)	Ciprofloxacin (5) Norfloxacin (8) Ofloxacin (8)	Keine FB
Loebstein R, 1998 [57]	Prospektive Kohortenstudie	1. (136) 2. (34) 3. (30)	Ciprofloxacin (105) Norfloxacin (93) Ofloxacin (2)	3 FB nach Exposition im 1. Trimenon (2,2%), 2 VSD, 1 PDA
Wogelius P, 2005 [61]	Verordnungsstudie	prec. bzw. 1. (130) k.A. (87)	k.A.	4 FB (3,1%), davon 3 Skelettfehlbildungen
Watanabe O, 2013 [58]	Prospektive Kohortenstudie	1. (194)	Garenoxacin (39) Levofloxacin (100) Tosufloxacin (16)	2 FB (1,2%), 1 VSD, 1 Koronarfstel

FB: Fehlbildung; k.A.: keine Angabe; PDA: persistierender Ductus arteriosus; prec.: präkonzeptionell; VSD: Ventrikelseptumdefekt.

4.1 Fehlbildungen

In der vorliegenden Arbeit zur systemischen Fluorchinolon-Therapie im 1. Trimenon wurden bei 949 exponierten Schwangeren im Vergleich zu 3.796 Schwangeren einer Kontrollgruppe weder ein erhöhtes Gesamtfehlbildungsrisiko noch ein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen ermittelt. Das Fehlbildungsrisiko ist in der Fluorchinolonkohorte sogar geringfügig niedriger als in der Kontrollgruppe, allerdings statistisch nicht signifikant.

Die in der vorliegenden Studie ermittelten Fehlbildungsraten entsprechen den von Fehlbildungsregistern beobachteten Prävalenzen. Diese unterscheiden sich aufgrund von verschiedenen Erfassungsmethoden und werden mit einer Spannbreite von 2% bis 7% angegeben [2, 82, 83].

Große Fehlbildungen unterteilt nach Organsystemen

Betrachtet man die großen Fehlbildungen nach Zuordnung zu Organsystemen gemäß EUROCAT, ist auch kein erhöhtes Risiko für spezielle Fehlbildungen zu erkennen. Tabelle 4.2 gibt die von EUROCAT angegebenen Häufigkeiten spezieller Fehlbildungen im Vergleich zur Studiengruppe an. Dieser Vergleich gilt jedoch nur zur groben Orientierung. Die bei EUROCAT registrierten Daten stammen aus unterschiedlichen Ländern, anderen Erfassungszeiträumen und werden auch anders erhoben, als die prospektiv dokumentierten Schwangerschaften in dieser Studie. Daher muss man etwaige Unterschiede vorsichtig interpretieren. In der Fluorchinolonkohorte ist die Prävalenz von Herzfehlbildungen, Fehlbildungen des Nervensystems und Bauchwanddefekten geringfügig höher als bei den von EUROCAT registrierten Fehlbildungen.

Tabelle 4.2 Prävalenzen großer Fehlbildungen unterteilt nach Organsystemen aus dem EUROCAT Register und den Studienkohorten [modifiziert nach 82].

	EUROCAT	Fluorchinolonkohorte	Kontrollkohorte
	2007-2011	1995-2012	1995-2012
Gesamtzahl großer Fehlbildungen	1,8%	2,4%	2,8%
Fehlbildungen des Nervensystems	0,2%	0,3%	0,1%
Fehlbildungen des Auges	0,03%	–	0,03%
Fehlbildungen der Ohren, des Gesichtes und des Halses	0,02%	–	–
Angeborene Herzfehler	0,6%	1,2%	0,8%
Fehlbildungen des Respirationstrakts	0,05%	–	0,03%
Orofaziale Spalten	0,1%	0,1%	0,2%
Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts	0,1%	–	0,2%
Bauchwanddefekte	0,05%	0,1%	0,06%
Fehlbildungen der Harnwege und der Nieren	0,3%	–	0,4%
Fehlbildungen der Genitalien	0,2%	0,1%	0,03%
Extremitätenfehlbildungen	0,3%	0,3%	0,3%

In der Fluorchinolonkohorte liegt die Prävalenz von angeborenen Herzfehlern etwas höher als in der Kontrollkohorte oder bei EUROCAT. Insgesamt haben neun Kinder nach mütterlicher Therapie mit Fluorchinolonen einen angeborenen Herzfehler. In fünf von diesen Fällen handelt es sich um einen unkomplizierten Ventrikel- bzw. Vorhofseptumdefekt. Vier kardiale Fehlbildungen traten nach Exposition mit Ciprofloxacin auf, eine nach Ofloxacin und vier nach Moxifloxacin (davon ein Fall zusätzlich mit Levofloxacin). Die Fluorchinolon-Einnahme lag in diesen neun Fällen mit kindlichen Fehlbildungen zwischen SSW 2+4 und SSW 8+0, bzw. betraf eine Dauertherapie bei Mukoviszidose. In einem Fall mit Fallot-Tetralogie hatte die Schwangere zusätzlich Ramipril eingenommen (#14). Cooper et al. diskutierten ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildung nach intrauteriner Exposition mit ACE-Hemmern [84]. Dieser Zusammenhang wird allerdings kontrovers diskutiert bzw. in anderen Studien nicht beobachtet [z.B. 85, 86].

Kardiale Fehlbildungen gehören zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen. In den letzten Jahren gab es bei mehreren Studien zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Herzfehlbildungen [z.B. 87, 88]. Dabei muss offenbar das

methodische Problem bedacht werden, dass bei suspekten Medikamenten die Kinder nach der Geburt oder die Mütter bereits während der Schwangerschaft eine erweiterte Diagnostik angeboten bekommen. Durch genauere Ultraschalluntersuchungen werden insbesondere Herzseptumdefekte und andere weniger gravierende kardiale Anomalien häufiger diagnostiziert. Dieses Phänomen kann im Sinne eines Detektionsbias erhöhte Fehlbildungsraten gegenüber einer weniger intensiv untersuchten Kontrollgruppe vortäuschen [89]. Das Risiko für angeborene Herzfehler liegt in der vorgelegten Arbeit bei 1,2%. Die Prävalenz in Deutschland wird mit etwa 1% angegeben [90]. Diese Fehlbildungsraten sind durchaus vergleichbar, so dass aus der geringfügig höheren Häufigkeit für Herzfehlbildungen nach intrauteriner Fluorchinolon-Exposition kein ernsthaftes Risiko abgeleitet werden kann.

Bach et al. [60] hatten zwei Kinder nach intrauteriner Fluorchinolon-Exposition mit Bauchwanddefekten beschrieben. In der vorliegenden Studie gibt es lediglich ein Kind mit einer Gastroschisis, dessen Mutter in SSW 1+4 bis 2+1 Ciprofloxacin eingenommen hatte (#4). Dieses frühe Expositionszeitfenster spricht gegen einen kausalen Zusammenhang, da die Bauchwandentwicklung in der Embryogenese erst etwa sechs Wochen nach der letzten Regelblutung stattfindet. Die hier beobachteten Zahlen sprechen also gegen eine Assoziation von Bauchwanddefekten und Fluorchinolon-Exposition.

Wogelius et al. [61] hatten ein erhöhtes Risiko für Skelettfehlbildungen thematisiert, das jedoch kein Signifikanzniveau erreichte. Ein Hersteller diskutierte im Zusammenhang mit Fallberichten Hinweise auf Extremitätendefekte nach Ciprofloxacin-Exposition [63]. In der Fluorchinolonkohorte fanden sich zwei Extremitätendefekte. Im ersten Fall hatte das Kind nach Ciprofloxacin-Einnahme in SSW 3 bis 4 eine Polydaktylie (#2). Beim zweiten Kind fehlten die Knochenanlagen der Finger II bis V an der linken Hand, der Daumen war vorhanden, aber zu klein angelegt. Die Mutter hatte in SSW 4 Ofloxacin eingenommen (#16). Außerdem lag bei einem Kind mit Poland-Syndrom eine Beteiligung des Skelettsystems vor. Die Mutter hatte in SSW 4 Ofloxacin eingenommen. Das Kind hatte eine Hypoplasie des Musculus pectoralis major mit verkürztem Unterarm links. Die linke Hand wies eine Hypoplasie im Bereich der Nagelanlage des Digitus IV und eine fehlende Mesophalanx Digitus V auf (#18). Weder im Vergleich zur Kontrollkohorte noch zu den EUROCAT-Daten ist die Rate von Extremitätendefekten nach Fluorchinolon-Einnahme auffällig. Auch spricht der frühe Expositionszeitraum gegen einen kausalen Zusammenhang bei den oben beschriebenen Kindern.

In einer Studie mit dem alten Chinolon Nalidixinsäure wurde ein erhöhtes Risiko für Pylorusstenosen nach Exposition in der Spätschwangerschaft diskutiert [91]. Wie unter Methoden erörtert, wird die Zuordnung von Pylorusstenosen als große oder kleine Anomalie unterschiedlich gehandhabt. In der Fallgruppe gibt es zwei Kinder mit Pylorusstenosen (#20, #22) und in der Kontrollgruppe vier Kinder. Daraus lässt sich kein Risiko durch eine Fluorchinolon-Exposition im 1. Trimenon ableiten. Allerdings erlaubt diese Arbeit aufgrund ihres Untersuchungsansatzes keine Aussage zum Risiko einer Exposition in der Spätschwangerschaft.

Schwierig bleibt auch die Beurteilung des Risikos von Knorpelschäden nach Fluorchinolon-Exposition in der Schwangerschaft. Weder in der Studienkohorte noch in den retrospektiven Fallberichten der Embryotox-Datenbank wurden Hinweise auf Gelenkknorpelschäden nach intrauteriner Exposition gefunden. Aus theoretischen Erwägungen wäre Knorpelschäden auch eher bei Anwendung entsprechender Noxen in der späteren Schwangerschaft zu erwarten. Auch die 59 Schwangerschaftsverläufe mit systemischer Fluorchinolon-Exposition nach dem 1. Trimenon haben keine diesbezüglichen Hinweise erbracht. Allerdings würde man einen Knorpelschaden statisch belasteter Gelenke (wie im Tierversuch beobachtet) kaum in der Neonatalperiode diagnostizieren sondern jenseits des Untersuchungszeitraumes dieser Studie, der auf die ersten drei pädiatrischen Vorsorgeuntersuchung U1 – U3 bis zum Alter von vier bis sechs Wochen beschränkt.

Große Fehlbildungen nach Exposition mit spezifischen Fluorchinolonen

In der vorliegenden Studie wurden große Fehlbildungen im Zusammenhang mit Ciprofloxacin, Moxifloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin und Norfloxacin beobachtet. Da es zu den anderen Fluorchinolonen insgesamt nur 50 Fälle gab, kann die Abwesenheit von großen Fehlbildungen nicht als Beweis für die Abwesenheit eines Risikos interpretiert werden. Die betreffenden Substanzen werden heute allerdings kaum noch verwendet.

Beim Vergleich der einzelnen Wirkstoffen fällt auf, dass bei Moxifloxacin die Rate für große Fehlbildungen mit 6,5% höher als bei den anderen Fluorchinolonen ist. Angesichts der vergleichsweise geringen Anzahl (n = 93) Moxifloxacin-exponierter Schwangerschaften ist der Unterschied beim Fehlbildungsrisiko nicht statistisch signifikant. Insbesondere Herzfehlbildungen (4/93; 4,3%) waren bei Moxifloxacin häufiger. Außerdem wurden eine Arnold-Chiari-Malformation (#13) und eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (#10) beobachtet. Bei einem Kind

mit Ventrikelseptumdefekt und Trikuspidalinsuffizienz nach Exposition in SSW 2+4 bis SSW 3+1 ist ein kausaler Zusammenhang nicht plausibel (#11). In den anderen Fällen erfolgte die Exposition zwischen den Schwangerschaftswochen 5+0 und 8+0. Bei Berücksichtigung einer gewissen Fehlertoleranz bei der Expositionszeitangabe ist eine Übereinstimmung mit der Entstehungsphase der berichteten Fehlbildungen gegeben. Ein kausaler Zusammenhang ist damit allerdings keineswegs belegt. Auf die Möglichkeit, dass ein Detektionsbias bei Exposition mit suspekten Medikamenten die relative Häufigkeit insbesondere nicht-komplexer Herzfehler erhöhen kann, wurde im vorangehenden Abschnitt eingegangen.

Zu bedenken ist, dass Moxifloxacin aufgrund seiner Pharmakodynamik bei anderen Infektionen verordnet wird, als z.B. Ciprofloxacin. Während die älteren Fluorchinolone vorwiegend bei Harnwegsinfekten zum Einsatz kommen, wird Moxifloxacin vor allem bei Infekten der Atemwege eingesetzt. So könnte möglicherweise auch die Ausprägung der behandelten Erkrankung einen Einfluss auf die vorgeburtliche Entwicklung haben. Auch die Pharmakokinetik unterscheidet sich bei Moxifloxacin. So ist die Halbwertszeit mit ca. zwölf Stunden etwa doppelt so lang wie die von Ciprofloxacin oder Levofloxacin. In wie weit diese Eigenschaften Einfluss auf das teratogene Potential nehmen, ist schwer zu beurteilen. Optimal wäre eine Untersuchung mit größeren Fallzahlen und einer Kontrollgruppe mit gleicher Behandlungsindikation. In den bisher publizierten Studien liegen keine Berichte zu Auswirkungen einer intrauterinen Exposition mit Moxifloxacin auf das Kind vor. Zusammengefasst kann mit den hier vorliegenden Fallzahlen ein gering erhöhtes Risiko für kardiale Fehlbildungen nach Moxifloxacin nicht ausgeschlossen werden.

Die von Schaefer et al. [55] beobachtete Fehlbildungsrate von 11,9% nach Exposition mit Ofloxacin im 1. Trimenon können in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. In der vorliegenden Studie liegt das Fehlbildungsrisiko bei Ofloxacin bei 2,9% und somit im normalen Bereich. Auch bei den anderen Fluorchinolonen ist das Fehlbildungsrisiko nicht erhöht.

Subgruppenanalyse nach Expositionszeit innerhalb des 1. Trimenon

Diese Analyse sollte prüfen, ob die Fehlbildungsrate vom Zeitpunkt der Exposition innerhalb des 1. Trimenon beeinflusst wird. Da Fluorchinolone für Schwangere nicht empfohlen werden, fanden sich in der Studienkohorte erwartungsgemäß die meisten Anwendungen in den ersten Wochen der Schwangerschaft, also dann, wenn diese noch gar nicht bekannt war. Ab SSW 6 nahm die Anzahl der Fluorchinolon-Exponierten deutlich ab. Langzeitanwendungen wurden von der Zeitfensteranalyse ausgeschlossen.

Auffallendes Ergebnis ist, dass die Fehlbildungsrate besonders hoch ist, wenn die Mütter ihre Fluorchinolon-Behandlung zwischen SSW 7+0 und 7+6 begonnen hatten. Die Gesamtfehlbildungsrate liegt in dieser Subgruppe bei 10,8% und die Rate großer Fehlbildungen bei 5,4%. Dieses Ergebnis beruht jedoch nur auf 2/37 Fällen, so dass kein Signifikanzniveau beim Vergleich mit der Kontrollgruppe erreicht wird (Odds Ratio 1,91, 95% KI 0,67–5,45). Die beiden großen Fehlbildungen bei Expositionsbeginn zwischen SSW 7+0 und 7+6 sind ein uni-ventrikuläres Herz nach Ciprofloxacin-Therapie (#8) und eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte nach Einnahme von Moxifloxacin (#10).

Betrachtet man alle Fälle mit Expositionsbeginn zwischen SSW 5+0 und 12+6, fällt auf, dass Moxifloxacin deutlich häufiger vertreten ist. Von den sieben Kindern bzw. Feten mit großen Fehlbildungen, deren Mütter frühestens in SSW 5+0 ein Fluorchinolon eingenommen hatten, betreffen fünf Moxifloxacin. Jeweils eine große Fehlbildung mit Expositionsbeginn ab SSW 5+0 trat nach Einnahme von Ciprofloxacin und Ofloxacin auf. Diese Verteilung ist insofern auffällig, da ein Therapiebeginn ab SSW 5+0 mit Moxifloxacin nicht häufiger war, als nach anderen Fluorchinolonen (Ciprofloxacin n = 102; Ofloxacin n = 51; Moxifloxacin n = 47; Levofloxacin n = 40, Norfloxacin n = 31). Bereits bei der Diskussion zur Wirkstoff-Spezifität bei den großen Fehlbildungen wurde diskutiert, ob Moxifloxacin das Risiko für angeborene Fehlbildungen erhöht. Wenn auch die geringe Fallzahl in den hier vorliegenden Subgruppen eine verlässliche Risikoabschätzung nicht zulässt, sollte zumindest in weiteren Studien besondere Aufmerksamkeit auf Moxifloxacin gelegt werden.

Beim Vergleich der Therapiedauer über oder bis zu acht Tagen konnten keine Unterschiede bei der Fehlbildungshäufigkeit festgestellt werden. Insofern scheint bei einer längerfristigen Therapie kein erhöhtes Risiko zu bestehen. Allerdings basiert diese Analyse der länger als acht Tage exponierten Schwangeren auf einer relativ kleinen Fallzahl (n = 112). Langzeitanwendungen über 14 Tage wurden bei dieser Analyse nicht betrachtet. Bei Fällen mit Langzeittherapie muss als Confounder auch die gegebenenfalls schwere Grunderkrankung, insbesondere Mukoviszidose, berücksichtigt werden. Neben der Grunderkrankung erschwert die umfangreiche Komedikation die Interpretation derartiger Schwangerschaftsverläufe.

Einzelfallberichte außerhalb der prospektiven Studienkohorte

Von besonderem Interesse ist auch, ob unter den retrospektiven Berichten, die das PVZ Embryonaltoxikologie als UAW⁹ erreichten, spezielle Fehlbildungen gehäuft erscheinen, insbesondere auch solche, die im Verlauf dieser Arbeit diskutiert wurden. Erwähnenswert ist, dass keine Berichte zu Knorpelschäden, Bauchwanddefekte oder Pylorusstenosen vorliegen (siehe Anhang Tabelle 6.4). Fehlbildungen des Skelettsystems sind Gegenstand von vier retrospektiven Berichten. Im ersten Fall (#47) hatte das Kind eine Dismelie mit Klumpfuß links und eine Hexadaktylie am rechten Fuß. Die Mutter gab an, von SSW 12 bis 18 wegen einer Vulvovaginitis Ciprofloxacin eingenommen zu haben, wobei eine Einnahme über sechs Wochen bei dieser Indikation nicht den allgemeinen Therapieempfehlungen entspricht. Ein weiteres Kind hatte nach Ciprofloxacin von SSW 4 bis 5 eine Fehlbildung der Halswirbelsäule (Halbwirbel des 7. Halswirbelkörpers) und mehrere weitere Anomalien, wobei die behandelnden Ärzte ein zu Grunde liegendes Syndrom vermuteten (#49). Ein totgeborenes Kind wies nach Norfloxacin beidseits Klumpfüße auf, die aber als Folge des Oligohydramnion anzusehen sind, das sich infolge einer Komedikation mit ACE-Hemmern nach dem 1. Trimenon entwickelte (#55). Das vierte Kind mit Fehlbildung des Skelettsystems hatte einen proximalen fokalen Femurdefekt nach intravenöser mütterlicher Ofloxacin-Therapie in SSW 4 bis 5 (#56). Zumindest bei einem Teil dieser Kinder würde der Expositionszeitraum nicht gegen einen ursächlichen Zusammenhang sprechen.

Bei Betrachtung der Fälle mit Exposition außerhalb des 1. Trimenon fanden sich keine signalgebenden Fehlbildungen, auch keine Knorpelschäden oder Pylorusstenosen (siehe Anhang Tabelle 6.5).

Zusammengefasst ergeben weder die Studienergebnisse noch die Einzelfallberichte Hinweise auf spezielles Fehlbildungsbild. Die relative Häufigkeit der Skelettanomalien unter den retrospektiven Meldungen verdient Aufmerksamkeit, auch wenn sie sich in der prospektiven Studienkohorte nicht wiederfindet. Da die Chondrotoxizität der Fluorchinolone bekannt ist, ist zu vermuten, dass bei Fehlbildungen der Gelenke oder Knochen häufiger an einen Zusammenhang mit einer Fluorchinolon-Exposition gedacht und dieser dann an das PVZ Embryonaltoxikologie berichtet wird. Es könnte sich also um einen sogenannten Melde-Bias handeln.

⁹ UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung

4.2 Schwangerschaftsausgang

Schwangerschaftsabbrüche

Die Rate an elektiven Schwangerschaftsabbrüchen ist in der Fluorchinolonkohorte mit 9,9% höher als in der Kontrollgruppe. In der Analyse zeigt sich, dass das Ergebnis signifikant ist (HR 1,32; 95% KI 1,03-1,69). Allerdings kommen mütterliche Erkrankungen oder eine in der Pränataldiagnostik gefundene Fehlbildung als Grund für den Schwangerschaftsabbruch in der Kontrollgruppe häufiger vor als bei den Fluorchinolonen. Lediglich Abbrüche aus sozialer Indikation sind in der Fluorchinolonkohorte zahlreicher. Die Motive für einen Abbruch aus sozialer Indikation wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Ein möglicher Grund für die erhöhte Abbruchrate könnte sein, dass einige der Frauen die Schwangerschaft nicht geplant hatten. So war der Anteil an gewünschten Schwangerschaften in der Kontrollgruppe höher. Vermutlich spricht auch der Einsatz eines Fluorchinolons gegen die Planung einer Schwangerschaft. In der Regel verordnen behandelnde Ärzte keine für die Schwangerschaft kontraindizierten Medikamente, wenn Kinderwunsch besteht und besser erprobte Alternativen zur Verfügung stehen. Ein weiterer Grund für eine erhöhte Abbruchrate könnte die Sorge vor einer teratogenen Schädigung sein.

Spontanaborte

Das Abortrisiko nach Feststellung einer Schwangerschaft wird mit etwa 15% angegeben [92, 93]. Mit Fortschreiten der Schwangerschaft sinkt die Gefahr, das Ungeborene zu verlieren. In beiden Studienkohorten fand der Erstkontakt nicht direkt mit Schwangerschaftsbeginn, sondern in einer späteren Schwangerschaftswoche statt, in der das Risiko für einen Spontanabort bereits geringer war. Daher liegen die hier ermittelten Abortraten beider Kohorten deutlich unter der üblichen Rate von 15%. Ein signifikant erhöhtes Risiko für Spontanaborte nach Fluorchinolon-Exposition ist nicht zu erkennen. Zusätzlich wurde analysiert, ob der Zeitpunkt der Exposition einen Einfluss auf das Spontanabortrisiko hat. Für diese Analyse wurde die Darstellung der kumulativen Inzidenzen gewählt (siehe 2.6.2). Das kumulative Risiko für Spontanaborte liegt methodengemäß deutlich höher als die Abortrate auf der Basis von Rohdaten. Doch auch beim kumulativen Risiko findet sich kein Effekt durch Fluorchinolone.

Totgeburten

In der Fluorchinolonkohorte wurde ein Kind nach Nabelschnurumschlingung tot geboren. Die Gatifloxacin-Therapie der Mutter in SSW 2 kann schon aufgrund der zeitlichen Konstellation nicht Ursache der Totgeburt sein.

4.3 Charakteristika der Neugeborenen

Frühgeburtlichkeit

Die Schwangerschaftswoche bei Geburt ist in beiden Kohorten vergleichbar. Weder Frühgeborene noch extrem Frühgeborene kamen in der Fluorchinolonkohorte häufiger vor.

Geburtsgewicht

Die Geburtsgewichte sind ebenfalls in beiden Studiengruppen vergleichbar. Berkovitch et al. hatten in ihrer Studie ein höheres Geburtsgewicht nach Fluorchinolon-Therapie beobachtet und dies als Erfolg der wirksameren Antibiotika-Therapie diskutiert [54]. Diese Beobachtung lässt sich mit den hier vorliegenden Daten nicht bestätigen. Da die Ergebnisse für die Geburtsgewichte auch im Vergleich mit der Normalbevölkerung unauffällig waren, wurde darauf verzichtet, eine Analyse der Gewichte nach Ausschluss der Frühgeborenen durchzuführen, wie es in einigen Studien üblich ist. Ein Einfluss auf das Geburtsgewicht ist bei Exposition im 1. Trimenon auch nicht zu erwarten.

4.4 Diskussion der Methodik

Beobachtungsstudien auf der Basis von Daten aus teratologischen Beratungszentren unterliegen einigen Besonderheiten. Neben den Vorteilen zeitnaher Expositionsdocumentation im 1. Trimenon gibt es auch kritische Diskussionen zur Qualität der Daten [4, 94, 95]. In den folgenden Abschnitten werden die möglichen Fehlerquellen und methodische Einschränkungen der vorliegenden Arbeit diskutiert.

Studiendesign

Da sich aus ethischen Gründen randomisierte Studien zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft in der Regel verbieten, sind Beobachtungsstudien im Sinne prospektiver Kohortenstudien oder retrospektiver Fall-Kontrollstudien geeignete Alternativen. Die hier vorgelegte prospektive Kohortenstudie wendet dieselben Erfassungsprozeduren bei exponierter

und Kontrollkohorte an. Dennoch sind Unterschiede zwischen den Kohorten nicht auszuschließen, unter anderem weil keine Randomisierung vorlag. Um Verzerrungen durch eventuell bestehende Differenzen zu reduzieren, wurde die Adjustierung mittels Propensity Score durchgeführt. Mit dieser Methode wird versucht, die optimalen Bedingungen einer randomisierten Studie nachzuahmen und eine verzerrungsärmere Abschätzung des Vergleiches beider Studienkohorten zu ermöglichen [74]. Fehlende Werte bei den Kovariablen wurden mittels multipler Imputation geschätzt. Da bei dieser Methodik nur die bekannten Unterschiede zwischen den Kohorten ausgeglichen wurden, bleiben Unsicherheiten in Bezug auf nicht beobachtete Differenzen bestehen.

Zusätzlich musste berücksichtigt werden, dass die Schwangerschaftswoche bei Beratung und damit der Studieneintritt stark variierten. Daher kamen zur Analyse der Rate an Spontanaborten, Fehlgeburten und Totgeburten zusätzlich ereigniszeitorientierte Methoden zum Einsatz.

Eine dritte Schwierigkeit bestand in den unterschiedlichen Einnahmezeiträumen der Fluorchinolone. Hierfür wurden die Fälle nach dem Zeitpunkt der ersten Einnahme in Subgruppen eingeteilt und gesondert analysiert. Diese Methode bietet den Vorteil, ein spezifisches Zeitfenster einzeln zu betrachten. Von Nachteil ist, dass die statistische Aussagekraft (Power) der Analyse aufgrund der verminderten Fallzahl abnimmt.

Mit der in diese Studie eingeschlossenen Kohorte wird für die Hauptfragestellung, ob die Gesamtrate grobstruktureller Fehlbildungen nach systemischer Anwendung von Fluorchinolonen im 1. Trimenon größer ist als in einer Kontrollgruppe, eine ausreichende Teststärke erreicht, um Effekte von einem relativen Risiko von 1,5 bis 2 zu entdecken.

Confounder

Mögliche Confounder wie das Alter der Mutter, Alkohol-, Nikotinkonsum, vorangegangene Fehlgeburten, Geburten und Kinder mit Fehlbildungen wurden als potentielle Störfaktoren bei der Berechnung berücksichtigt. Angaben zum BMI und zum Bildungsabschluss der Mutter mussten als mögliche Confounder unberücksichtigt bleiben, da die Angaben hierzu nicht vollständig genug über den gesamten Studienzeitraum hinweg erhoben werden konnten. Es ist jedoch nicht anzunehmen, dass es durch diese Faktoren zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse gekommen ist.

Eine Möglichkeit der Verzerrung besteht auch durch die unterschiedlichen Ausschlusskriterien in beiden Studienkohorten. In der Kontrollkohorte wurden Schwangerschaften mit teratogenen und fetotoxischen Substanzen ausgeschlossen. In der Studienkohorte wurde auf einen solchen Ausschluss verzichtet und damit das Risiko für ein den Fluorchinolonen fälschlicherweise

zugerechnetes Fehlbildungsrisiko in Kauf genommen. Grund für dieses Vorgehen war, keine Fehlbildung nach Fluorchinolon-Exposition zu übersehen, weil diese auch in Anwesenheit eines bekannten Teratogens Fluorchinolon-induziert hätte sein können. Da in der Fluorchinolonkohorte kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beobachtet wurde und lediglich eine Fehlbildung in Assoziation mit einer Komedikation vorliegt, die zu den Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe gehört (#14), ist nicht von einer systematischen Verzerrung aufgrund der unterschiedlichen Ausschlusskriterien auszugehen.

Eine Verzerrung der Ergebnisse durch weitere, nicht suspekte Komedikation oder die Grunderkrankung der Schwangeren ist nicht auszuschließen, aber aufgrund des methodisch gleichen Vorgehens in beiden Kohorten unwahrscheinlich.

Studienzeitraum

Der Studienzeitraum erstreckt sich über insgesamt 18 Jahre. In diesem Zeitraum fanden im PVZ Embryonaltoxikologie zahlreiche Veränderungen statt. Neben einer Optimierung der Erhebungs- und Follow-Up-Fragebögen, wurde auch die Datenerfassung durch bessere Personalausstattung und aufgrund der Erfahrungen mit anderen Studien verbessert. Gleichzeitig kam es im Studienzeitraum zu Fortschritten bei der (pränatalen) Diagnostik von Fehlbildungen. Einem Einfluss dieser Veränderungen auf das Studienergebnis wirkt zumindest tendenziell die zeitliche Zuordnung Studien- und Kontrollfälle nach Jahrgängen entgegen.

Vollständigkeit der Daten

Einschlusskriterium für die vorliegende Studie war die Angabe zur Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt. Für alle Variablen, die für die Adjustierung nach Propensity Score benötigt wurden, war die Vollständigkeit der Erfassung ausreichend. Das Alter der Schwangeren war nur in wenigen Fällen nicht bekannt (Fallgruppe 1,3%, Kontrollgruppe 1,7%). Bei Nikotin- oder Alkoholkonsum fehlten bei 2,8% bis 3,6% der Fälle die Angaben. Die Anamnese zu vorangegangenen Spontanaborten, Geburten und vorherigen mit Fehlbildungen geborenen Kindern war in 2,4% bis 4,8% der Fälle unvollständig. Es gab zwischen den Kohorten keine wesentlichen Unterschiede bezüglich der Vollständigkeit bei der Erfassung maternaler Charakteristika.

Optimal wäre gewesen, wenn man beim Adjustieren mittels Propensity Score auch den BMI der Patientinnen hätte nutzen können. Da diese Angabe aber zu Beginn des Studienzeitraums noch nicht regelmäßig erfasst wurde, fehlen diese Angaben in der Fallgruppe bei 54% und in der Kontrollgruppe bei 55%. Daher musste dieser potentielle Confounder unberücksichtigt bleiben. Gleiches galt für den Bildungsabschluss der Mutter. Da sich aber bei den vollständigen

Datensätzen keine nennenswerten Unterschiede zwischen den Kohorten fanden, ist nicht zu erwarten, dass Unterschiede in den fehlenden Werten zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Fälle bei denen nicht bekannt war, ob das Kind eine angeborene Fehlbildung hatte, wurden als nicht-abgeschlossenes Follow-Up von der Analyse ausgeschlossen. Daher ist diese Angabe in der Studienkohorte vollständig. Angaben zur Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geschlecht, Geburtsgewicht und Länge des Kindes fehlten in 0,5% bis 2,8% aller Fälle. Dabei lagen keine nennenswerten Unterschiede zwischen beiden Gruppen vor. Angaben zum Kopfumfang des Neugeborenen fehlten bei 13,9% in der Fluorchinolongruppe und bei 12,7% in der Kontrollgruppe. Dies könnte daran liegen, dass im Gegensatz zu Gewicht und Körperlänge der Kopfumfang im Geburtsprotokoll oft nicht vermerkt ist und daher bei einem Follow-Up über den behandelnden Frauenarzt eventuell unvollständige Angaben resultieren.

Qualität der erhobenen Daten

Die erhobenen Daten wurden in der Regel telefonisch erhoben und konnten nicht auf ihre Korrektheit überprüft werden. Einarson et al. beschreiben die Schwächen dieser Methodik [96]. So ist z.B. nicht auszuschließen, dass für die Anfragenden weniger wichtige oder auch problematische Angaben wie z.B. zum Nikotin- oder Alkoholkonsum inkorrekt mitgeteilt werden.

Der Anteil der Fälle, bei denen ein Follow-Up initiiert – aber nicht abgeschlossen werden konnte, betrug in der Fluorchinolonekohorte 13,5%. Für die gesamte Anzahl an prospektiv initiierten Follow-Ups im Studienzeitraum lag diese „Lost“-Rate mit 17,3% höher. Es ist möglich, dass die intensiveren Bemühungen um eine Rückverfolgung der Fälle bei nicht gut dokumentierten Medikamenten zu dieser erhöhten Rate an erfolgreichen Follow-Ups geführt haben.

Der Ausgang der Schwangerschaft wurde zwei Monate nach dem errechneten Geburtstermin durch einen standardisierten Fragebogen erhoben. Zu diesem Zeitpunkt liegen den Eltern in der Regel die Ergebnisse der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchung U3 vor. Allerdings werden einige Fehlbildungen erst später diagnostiziert. So kam eine Studie des australischen Geburtenregisters zu dem Ergebnis, dass bei einem von acht Kindern mit angeborenen Fehlbildungen die Diagnose erst nach dem ersten Lebensjahr gestellt wurde [97].

Manche Diagnosen werden von Laien falsch verstanden oder nicht korrekt übermittelt. Daneben kann es zu übertriebener Diagnosestellung bei stationären Aufenthalten kommen, weil die Kostenabrechnung in der Regel über sogenannte diagnosebezogene Fallgruppen erfolgt.

Zusätzlich können Fehler beim Ausfüllen des Fragebogens vorliegen. Solche Fehlangaben, wie z.B. die Angabe der Länge als Kopfumfang, sind eine mögliche Erklärung für unglaubwürdige Werte. Um solche Fehler zu minimieren, wurden die Angaben bei Unstimmigkeiten oder Unklarheiten durch gezielte Rückfragen an die Eltern und behandelnden Ärzte verifiziert und gegebenenfalls korrigiert.

Die durch das PVZ Embryonaltoxikologie erhobenen Informationen zu den Kindern kamen aus verschiedenen Quellen. So lag der Anteil an Rückmeldungen durch Ärzte in der Fluorchinolongruppe mit 67,8% über dem Anteil in der Kontrollgruppe von 53,8%. In der Fluorchinolongruppe erfolgt jedoch auch der erste Kontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie häufiger durch die Ärzte. Diese Tendenz ist bei einem Off-Label-Use plausibel, da die Ärzte sich bei der Verordnung rückversichern möchten. Der höhere Anteil an medizinischem Fachpersonal sowohl beim Erstkontakt als auch bei der Rückmeldung zum Schwangerschaftsverlauf kann zu Vollständigkeits- und Qualitätsunterschieden zwischen beiden Kohorten führen. Einerseits können Ärzte einen medizinischen Sachverhalt differenzierter darstellen und einschätzen als Laien. Andererseits sind Schwangere oft wesentlich detaillierter in der Dokumentation ihrer Medikation und Befunde, als ein Arzt, der teilweise nur auf Akteneinträge zurückgreift. Nach Erfahrung des PVZ Embryonaltoxikologie ist eine eindeutige Höherbewertung der einen oder anderen Quelle nicht gerechtfertigt. Im Falle fragwürdiger oder komplexer Befunde wurden ohnehin alle verfügbaren Quellen zur Qualitäts- und Plausibilitätskontrolle genutzt.

Verlässlichkeit der Expositionsdaten

Bei den Angaben der Medikamenteneinnahme kann es zu Übertragungsfehlern kommen. In der Regel war die Medikation bei Anfrage in nahem zeitlichem Zusammenhang. Dadurch waren die Angaben hierzu relativ zuverlässig. Zusätzlich wurde beim Follow-Up erneut nach der Medikation gefragt, um die bei der Ersterfassung erhobenen Angaben zu verifizieren und spätere Behandlungen nachzuerfassen.

Schwierig war es auch, genaue Angaben zu Beginn und Dauer der Therapie zu erfassen. Oft lag nur die Angabe der Schwangerschaftswoche vor. Um diese Angaben möglichst genau für die Zeitfenster-Analyse zu erheben, wurden alle Fälle noch einmal individuell auf Plausibilität der Therapiedauer bei den entsprechenden Behandlungsindikationen überprüft und im Einzelfall vor dem Export der Daten korrigiert.

Eine Dosisabhängigkeit wird bei teratogenen Substanzen immer wieder beschrieben [z.B. 98]. In den hier untersuchten Schwangerschaften lagen etwa bei zwei Dritteln der Fälle Angaben zur

Dosierung vor. Da die Dosierungen der einzelnen Substanzen jedoch relativ unterschiedlich sind, wurde auf eine Analyse verzichtet.

Ungenügend waren zum Teil auch die Angaben zur Behandlungsindikation. Häufig wurde nur „bakterielle Infektion“ angegeben. Details der Erkrankung, wie Ort der Infektion, Schweregrad der Erkrankung, begleitendes Fieber oder Erreger, wurden leider nur in Einzelfällen erfasst. Daher konnte die vorliegende Arbeit nicht etwaige Einflüsse der Krankheit auf den Schwangerschaftsausgang prüfen.

Klassifikation der Befunde

Alle Fehlbildungen wurden von zwei Experten, unabhängig voneinander und in Unkenntnis der Kohortenzugehörigkeit als große, kleine oder genetisch bedingte Anomalien klassifiziert. Beide Experten waren auch nicht an den vorangegangenen Plausibilitätsprüfungen der Fälle beteiligt. Die Klassifikation erfolgte unter Berücksichtigung internationaler Standards [69-71]. Die Vergleichbarkeit mit anderen Studien ist jedoch eingeschränkt, da die Klassifizierung von Fehlbildungen sehr unterschiedlich gehandhabt wird.

Wenn der Kopfumfang bei Geburt unter der 3er Perzentile bezogen auf Geschlecht und Gestationsalter lag, wurde dies als Mikrozephalus gewertet und, falls keine weiteren Auffälligkeiten vorlagen, als kleine Anomalie klassifiziert. Häufig wird der Kopfumfang bei Geburt ungenau gemessen. Gegebenenfalls wurde versucht, auffällige Werte ohne explizite Diagnose „Mikrozephalus“ durch Erfragen der Kontrollmessung bei der Vorsorgeuntersuchung U2 im Alter von drei bis zehn Tagen zu verifizieren. Zusätzlich wurden Befunde der Vorsorgeuntersuchung U3 einbezogen. In keinem der in dieser Studie als Mikrozephalus bewerteten Fälle wich der Kopfumfang bei Geburt um mehr als drei Standardabweichungen vom Durchschnitt ab, was nach der EUROCAT-Klassifizierung als große Fehlbildung gewertet werden würde [69]. Da auch hinsichtlich Mikrozephalie-Klassifizierung in beiden Studienkohorten nach denselben Kriterien verfahren wurde und nach EUROCAT keines der Kinder die Kriterien für eine große Fehlbildung erfüllte, muss bei aller Unsicherheit der Kopfumfang-Ermittlung nicht mit einem nennenswerten Bias hinsichtlich der Rate großer Fehlbildungen gerechnet werden.

Zusammengefasst stellt die vorliegende Studie trotz der in diesem Abschnitt diskutierten Einschränkungen einen wesentlichen Fortschritt in der Analyse der Auswirkungen von Fluorchinolonen im 1. Trimenon dar. Es ist die mit Abstand umfangreichste Kohortenstudie zu dieser Medikamentengruppe beim Menschen. Die angewendete Methodik geht deutlich über die

üblichen Standards bei Schwangerschaftsverlaufsstudien hinaus. Es wurde der bei Beobachtungsstudien unvermeidbare verspätete Studieneintritt statistisch berücksichtigt und die konkurrierenden Möglichkeiten des Schwangerschaftsausgangs. Schließlich wurde die bei Kurzzeittherapien problematische Pauschalzuordnung zum Expositionszeitraum „1. Trimenon“ durch eine differenzierte Zeitfensterung innerhalb des 1. Trimenon ergänzt. Auf diese Weise konnte das Risiko, falsch negative Ergebnisse bei den Fehlbildungsraten zu ermitteln, gesenkt werden.

4.5 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie, der bisher umfangreichsten zum teratogenen Risiko von Fluorchinolonen beim Menschen, sprechen gegen ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko oder andere negative Effekte auf den Schwangerschaftsverlauf durch eine Fluorchinolon-Therapie im 1. Trimenon. Es wurden auch keine Hinweise auf spezielle Fehlbildungen beobachtet, wie z.B. Skelett- oder Bauchwanddefekte. Allerdings erlaubt das methodische Vorgehen keine differenzierte Prüfung des Risikos für Knorpelschäden an statisch belasteten Gelenken, weil diese eher nach dem 1. Trimenon induziert und im späteren Kindesalter diagnostiziert werden.

Der bei Aufschlüsselung nach Fluorchinolon-Wirkstoffen auffallende Trend für eine höhere Fehlbildungsrate bei Moxifloxacin verdient Aufmerksamkeit. Weitere Studien mit größerer Fallzahl zu Moxifloxacin wären wünschenswert, um diesen Hinweisen im Detail nachgehen können.

Insgesamt tragen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zur Therapiesicherheit von Fluorchinolonen in der Schwangerschaft bei. Ein Schwangerschaftsabbruch aufgrund einer Fluorchinolon-Therapie ist in keinem Fall gerechtfertigt. Infektionen, bei denen besser für die Schwangerschaft untersuchte Antibiotika wie Penicilline, Cephalosporine oder Makrolide nicht wirksam sind oder aus anderen Gründen keine Option darstellen, dürfen auch in der Schwangerschaft mit einem Fluorchinolon behandelt werden. Wenn nicht Erkrankung oder Keimspektrum dagegen sprechen, sollte Ciprofloxacin als der am besten untersuchte Wirkstoff bevorzugt werden. Im Falle einer Moxifloxacin-Therapie im 1. Trimenon empfehlen wir eine weiterführende Ultraschalluntersuchung zur Bestätigung der normalen Entwicklung des Feten.

5 Literaturverzeichnis

- 1 Schaefer C, Weber-Schoendorfer C. Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. Internist (Berl) 2009;50:455-65.
- 2 Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. Dtsch Arztebl 2006;103:2464-71.
- 3 Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, de Walle HE, Armstrong NC, de Jong-van den Berg LT. The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006;15:675-82.
- 4 Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy--15 years experience of ENTIS. Reprod Toxicol 2005;20:331-43.
- 5 Leen-Mitchell M, Martinez L, Gallegos S, Robertson J, Carey JC. Mini-review: history of organized teratology information services in North America. Teratology 2000;61:314-7.
- 6 Elefant E, Boyer M, Boyer P, Galliot B, Roux C. Teratogenic Agent Information Centre: fifteen years of counseling and pregnancy follow-up. Teratology 1992;46:35-44.
- 7 Schaefer C. Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. Congenit Anom (Kyoto) 2011;51:6-11.
- 8 Schaefer C. Arzneimittelprojekt Embryotox - Sicherheit für Mutter und Kind. Dtsch Arztebl 2013;110:1048.
- 9 Schaefer C, Oppermann M, Wacker E, Weber-Schoendorfer C. Arzneimitteltherapie-sicherheit in der Schwangerschaft - das Embryotox-Projekt. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 2012;106:723-8.
- 10 Friese K, Brüning A, Mylonas I. Erreger, Transmission und Infektabwehr. In: Friese K, Mylonas I, Schulze A, eds. Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen. 3rd ed. Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer, 2013:11-30.
- 11 Padberg S. Antiinfektiva. In: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C, eds. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8th ed. München, Deutschland: Elsevier Urban & Fischer, 2012:110-64.
- 12 Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999;28:352-64.

- 13 Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *Am J Med* 2005;118:259-68.
- 14 Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:423-7.
- 15 GERMAP 2010 - Antibiotika-Resistenz und -Verbrauch. Deutschland: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Infektiologie Freiburg, 2011. (Accessed October 29, 2013, at http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/08_PresseInfothek/Germap_2010.pdf.)
- 16 Stahlmann R, Lode H. Chinolone. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F B, Starke K, eds. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 11th ed. München, Deutschland: Elsevier Urban & Fischer, 2013:791-7.
- 17 Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Ruth P, Schäfer-Korting M. Fluorchinolone und Analoge (Gyrasemmer). In: Mutschler *Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 9th ed. Stuttgart, Deutschland: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2008:834-8.
- 18 Van Bambeke F, Michot JM, Van EJ, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:256-80.
- 19 Brodt HR. Chinolone (Gyrase-Hemmer). In: *Stille - Antibiotika-Therapie*. 12th ed. Stuttgart, Deutschland: Schattauer, 2013:110-34.
- 20 Situation im Antibiotikaverbrauch und Erregerresistenz in der Humanmedizin. Erlangen, Deutschland: Kresken M, 2012. (Accessed October 29, 2013, at http://www.lgl.bayern.de/aus_fort_weiterbildung/veranstaltungen/kongresse_veranstaltungen/doc/symposium_antibiotikaresistenz_kresken_verb.pdf.)
- 21 Fiegen HJ, Sielk M, Brockmann S, Altiner A. Wie häufig werden bei akutem Husten "Reserveantibiotika" verordnet? *Z Allg Med* 2005;81:372-6.
- 22 Velasco E, Noll I, Espelage W, Ziegelmann A, Krause G, Eckmanns T. A survey of outpatient antibiotic prescribing for cystitis. *Dtsch Arztebl Int* 2012;109:878-84.
- 23 Stahlmann R, Lode H. Nebenwirkungen der neueren Fluorchinolone. *Chemother J* 1998;7:107-16.
- 24 Stahlmann R, Lode HM. Risks associated with the therapeutic use of fluoroquinolones. *Expert Opin Drug Saf* 2013;12:497-505.
- 25 Stahlmann R. Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones. *Toxicol Lett* 2002;127:269-77.

- 26 Ingham B, Brentnall DW, Dale EA, McFadzean JA. Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acids. *Toxicol Lett* 1977;1:21-6.
- 27 Gough A, Barsoum NJ, Mitchell L, McGuire EJ, de la Iglesia FA. Juvenile canine drug-induced arthropathy: clinicopathological studies on articular lesions caused by oxolinic and pipemidic acids. *Toxicol Appl Pharmacol* 1979;51:177-87.
- 28 Simon C. Im Tierexperiment beobachtete Knorpelschädigung durch Chinolone. *Fortschritte der antimikrobiellen und antineoplastischen Chemotherapie* 1984;3-5:785-8.
- 29 Gough AW, Kasali OB, Sigler RE, Baragi V. Quinolone arthropathy--acute toxicity to immature articular cartilage. *Toxicol Pathol* 1992;20:436-49.
- 30 von Keutz E, Ruhl-Fehlert C, Drommer W, Rosenbruch M. Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. *Arch Toxicol* 2004;78:418-24.
- 31 Stahlmann R, Förster C, Shakibaei M, Kociok K, Vormann J, Günther T, Stürje H, Baumann-Wilschke I, Merker HJ. Joint cartilago lesions induced by ofloxacin treatment or magnesium-deficiency during postnatal development of rats. In: Vogel R, Fanghänel J, Giebel J, eds. *Proceedings on the Teratology Symposium (9th)*. 1st ed. Marburg, Deutschland: Tectum Verlag, 1996:146-9.
- 32 Sendzik J, Lode H, Stahlmann R. Quinolone-induced arthropathy: an update focusing on new mechanistic and clinical data. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:194-200.
- 33 Simonin MA, Gegout-Pottie P, Minn A, Gillet P, Netter P, Terlain B. Proteoglycan and collagen biochemical variations during fluoroquinolone-induced chondrotoxicity in mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:2915-21.
- 34 Yabe K, Satoh H, Ishii Y, Jindo T, Sugawara T, Furuhashi K, Goryo M, Okada K. Early pathophysiologic feature of arthropathy in juvenile dogs induced by ofloxacin, a quinolone antimicrobial agent. *Vet Pathol* 2004;41:673-81.
- 35 Kato M, Onodera T. Morphological investigation of osteochondrosis induced by ofloxacin in rats. *Fundam Appl Toxicol* 1988;11:120-31.
- 36 Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by pipemidic acid and ciprofloxacin. *Fundam App Toxicol* 1995;28:59-65.
- 37 Adefurin A, Sammons H, Jacqz-Aigrain E, Choonara I. Ciprofloxacin safety in paediatrics: a systematic review. *Arch Dis Child* 2011;96:874-80.
- 38 Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1196-204.

- 39 Chevalier X, Albengres E, Voisin MC, Tillement JP, Larget-Piet B. A case of destructive polyarthropathy in a 17-year-old youth following pefloxacin treatment. *Drug Saf* 1992;7:310-4.
- 40 Torres JR, Bajares A. Severe acute polyarthrititis in a child after high doses of moxifloxacin. *Scand J Infect Dis* 2008;40:582-4.
- 41 Bradley JS, Jackson MA. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2011;128:e1034-e1045.
- 42 Santos F, Sheehy O, Perreault S, Ferreira E, Berard A. Trends in anti-infective drugs use in pregnancy. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2012;19:e460-e465.
- 43 Schluter G. Ciprofloxacin: toxicologic evaluation of additional safety data. *Am J Med* 1989;87:37S-9S.
- 44 Corrado ML, Struble WE, Peter C, Hoagland V, Sabbaj J. Norfloxacin: review of safety studies. *Am J Med* 1987;82:22-6.
- 45 Cukierski MA, Prahalada S, Zacchei AG, Peter CP, Rodgers JD, Hess DL, Cukierski MJ, Tarantal AF, Nyland T, Robertson RT, . Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys: I. Teratology studies and norfloxacin plasma concentration in pregnant and nonpregnant monkeys. *Teratology* 1989;39:39-52.
- 46 Takayama S, Watanabe T, Akiyama Y, Ohura K, Harada S, Matsuhashi K, Mochida K, Yamashita N. Reproductive toxicity of ofloxacin. *Arzneimittelforschung* 1986;36:1244-8.
- 47 Watanabe T, Fujikawa K, Harada S, Ohura K, Sasaki T, Takayama S. Reproductive toxicity of the new quinolone antibacterial agent levofloxacin in rats and rabbits. *Arzneimittelforschung* 1992;43:374-7.
- 48 Channa MA, Janjua MZ. Effects of ciprofloxacin on foetal hepatocytes. *J Pak Med Assoc* 2003;53:448-50.
- 49 Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G, Gazis J, Aravantinos D, Sfikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989;87:49S-51S.
- 50 Casey B, Bawdon RE. Ex vivo human placental transfer of trovafloxacin. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;8:228-9.
- 51 Polachek H, Holcberg G, Sapir G, Tsadkin-Tamir M, Polachek J, Katz M, Ben-Zvi Z. Transfer of ciprofloxacin, ofloxacin and levofloxacin across the perfused human placenta in vitro. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:61-5.
- 52 Ozyuncu O, Beksac MS, Nemutlu E, Katlan D, Kir S. Maternal blood and amniotic fluid levels of moxifloxacin, levofloxacin and cefixime. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36:484-7.

- 53 Peled Y, Friedman S, Hod M, Merlob P. Ofloxacin during the second trimester of pregnancy. *DICP* 1991;25:1181-2.
- 54 Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:535-8.
- 55 Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, Ornoy A, Garbis H, Robert E, Rodriguez-Pinilla E, Pexieder T, Prapas N, Merlob P. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;69:83-9.
- 56 Wilton LV, Pearce GL, Mann RD. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:277-84.
- 57 Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Moretti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336-9.
- 58 Watanabe O, Nakajima K, shii M, Yakuwa N, Murashima A. Pregnancy Outcome after First Trimester Exposure to Quinolones. *Birth Defects Res (Part A)* 2013;97:367.
- 59 Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones--a meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;143:75-8.
- 60 Bach C, López E, Sabriá J. Defectos congénitos de la pared abdominal poco frecuentes. A propósito de dos casos en los que se constata la exposición embrionaria precoz a las quinolonas. *Progresos Diagnóstico Prenatal* 1993;5:13-7.
- 61 Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Schonheyder HC, Sorensen HT. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:323-6.
- 62 Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC, Olesen C, Sorensen HT. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:259-62.
- 63 Bomford JAL, Ledger JC, O'Keeffe BJ, Reiter C. Ciprofloxacin use during pregnancy. *Drugs* 1993;45:461-2.
- 64 Schaefer C. Gesetzmäßigkeiten der Arzneimittelwirkung in der Schwangerschaft. In: Schaefer C, Spielmann H, Weber-Schöndorfer C, Vetter K, eds. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8th ed. München, Deutschland: Elsevier Urban & Fischer, 2012:11-6.

- 65 von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet* 2007;370:1453-7.
- 66 Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome--methodological considerations. *Reprod Toxicol* 2008;26:36-41.
- 67 Embryotox. Berlin, Deutschland: Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie Charité-Universitätsmedizin, 31-5-2013. (Accessed October 29, 2013, at www.embryotox.de.)
- 68 Schaefer C, Vennewald F. FETIS - a documentation and follow up program for cooperation between Teratology Information Services. *Teratology* 1993;47:435.
- 69 EUROCAT Guide 1.3 and reference documents - Instructions for the Registration and Surveillance of Congenital Anomalies. Ulster, UK: EUROCAT Central Registry, 2005. (Accessed October 29, 2013, at <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>.)
- 70 Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppler-Noreuil KM, Moore CA. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:193-201.
- 71 Merks JH, van Karnebeek CD, Caron HN, Hennekam RC. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A* 2003;123A:211-30.
- 72 Oppermann M, Fritzsche J, Weber-Schoendorfer C, Keller-Stanislawski B, Allignol A, Meister R, Schaefer C. A(H1N1)v2009: a controlled observational prospective cohort study on vaccine safety in pregnancy. *Vaccine* 2012;30:4445-52.
- 73 Meister R, Schaefer C. Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies--analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives. *Reprod Toxicol* 2008;26:31-5.
- 74 Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983;70:41-55.
- 75 Braitman LE, Rosenbaum PR. Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores. *Ann Intern Med* 2002;137:693-5.
- 76 Schumacher M, Schulgen G. Analyse von Ereigniszeiten - Teil II. In: *Methodik klinischer Studien*. 2nd ed. Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer, 2007:95-112.
- 77 Källén B. Intrauterine growth retardation. In: *Epidemiology of human reproduction*. 1st ed. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press Inc, 1988:37-43.

- 78 Voigt M, Rochow N, Hesse V, Olbertz D, Schneider KT, Jorch G. Kurzmitteilung zu den Perzentilwerten für die Körpermaße der Neugeborenen. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2010;214:24-9.
- 79 PubMed - US National Library of Medicine. USA: National Institutes of Health, 2013. (Accessed October 29, 2013, at [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/))
- 80 REPROTOX[®] - An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development. Washington D.C., USA: Reproductive Toxicology Center, 2013. (Accessed October 29, 2013, at [http://www.reprotox.org/.](http://www.reprotox.org/))
- 81 The R Project for Statistical Computing. Vienna, Austria: The R Foundation for Statistical Computing, 2013. (Accessed October 29, 2013, at [http://www.r-project.org/.](http://www.r-project.org/))
- 82 EUROCAT Prevalence Data Tables. Ulster, UK: EUROCAT Central Registry, 2011. (Accessed October 29, 2013, at
- 83 International Clearinghouse for Birth defects Surveillance and Research - Annual report 2011 with data for 2009. Rome, Italy: The international centre on birth defects - ICBDSR Centre, 2011. (Accessed October 29, 2013, at
- 84 Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443-51.
- 85 Scialli AR, Lione A. ACE inhibitors and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2006;355:1280.
- 86 Diav-Citrin O, Shechtman S, Halberstadt Y, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, Arnon J, Di GE, Clementi M, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Reprod Toxicol* 2011;31:540-5.
- 87 Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbruck F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, Meister R, Schaefer C. Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:453-62.
- 88 Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2008;83:68-76.

- 89 Scialli AR. Paroxetine exposure during pregnancy and cardiac malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:175-7.
- 90 Häufigkeit der angeborenen Herzfehler nach Angaben in der Literatur. Berlin, Deutschland: Kompetenznetz Angeborene Herzfehler e.V., 2013. (Accessed October 29, 2013, at <http://www.kompetenznetz-ahf.de/angeborene-herzfehler/haeufigkeit/>.)
- 91 Czeizel AE, Sorensen HT, Rockenbauer M, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nalidixic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:221-8.
- 92 Wilcox AJ, Treloar AE, Sandler DP. Spontaneous abortion over time: comparing occurrence in two cohorts of women a generation apart. *Am J Epidemiol* 1981;114:548-53.
- 93 Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
- 94 Martinez-Frias ML, Rodriguez-Pinilla E. Problems of using data from Teratology Information Services (TIS) to identify putative teratogens. *Teratology* 1999;60:54-5.
- 95 Johnson KA, Weber PA, Jones KL, Chambers CD. Selection bias in Teratology Information Service pregnancy outcome studies. *Teratology* 2001;64:79-82.
- 96 Einarson A, Ahmed SF, Gallo M, Einarson TR, Koren G. Reproducibility of medical information obtained via the telephone vs personal interview. *Vet Hum Toxicol* 1999;41:397-400.
- 97 Bower C, Rudy E, Callaghan A, Quick J, Nassar N. Age at diagnosis of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:251-5.
- 98 Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, Kerr L, Kini U, Kuzmyshcheva L, Lucas SB, Wyatt L, Clayton-Smith J. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010;19:112-9.

6 Anhang

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ASD	Vorhofseptumdefekt
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
ERCP	endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
EUROCAT	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins
FB	Fehlbildung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
HR	Hazard Ratio
HWK	Halswirbelkörper
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
OR	Odds Ratio
OTIS	Organization of Teratology Information Specialists
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PFO	persistierendes Foramen ovale
p.m.	post menstruationem
prec.	präkonzeptionell
PVZ Embryonaltoxikologie	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
SOC	System Organ Class
SSW	Schwangerschaftswoche (post menstruationem)
STROBE	The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TIS	Teratology Information Service
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VSD	Ventrikelseptumdefekt

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1	Hauptindikationen der Anfragen in 2012.....	4
Abbildung 1.2	Kritische Phasen der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen.	12
Abbildung 3.1	Anzahl der Beratungen und der daraus rekrutierten Fluorchinolonkohorte.....	27
Abbildung 3.2	Schwangerschaftswoche bei Erstkontakt in den Studienkohorten.	28
Abbildung 3.3	Verteilung der einzelnen Substanzen in der Fluorchinolonkohorte	29
Abbildung 3.4	Spontanaborte in der Fluorchinolonkohorte.....	36
Abbildung 3.5	Geburtsgewicht in Perzentilen.	41
Abbildung 3.6	Fehlbildungen und Expositionszeitfenster der Fluorchinolonkohorte.	44
Abbildung 3.7	Schwangerschaftswoche bei Expositionsbeginn mit einem Fluorchinolon.	47
Abbildung 3.8	Gesamt-Fehlbildungsrate in den verschiedenen Expositionszeitfenstern.	49
Abbildung 6.1	Anamnesebogen in der Schwangerschaft Vorderseite.....	79
Abbildung 6.2	Anamnesebogen in der Schwangerschaft Rückseite.	80
Abbildung 6.3	Follow-Up-Bogen Vorderseite.....	81
Abbildung 6.4	Follow-Up-Bogen Rückseite.....	82

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1	Gründe für Follow-Up-Verluste im Studienzeitraum.	28
Tabelle 3.2	Anzahl der Schwangerschaften nach Wirkstoffen geordnet.	30
Tabelle 3.3	Angabe der häufigsten Indikationen für eine Fluorchinolon-Therapie.....	31
Tabelle 3.4	Mütterliche Charakteristika.....	32
Tabelle 3.5	Schwangerschaftsausgang.....	34
Tabelle 3.6	Zeitpunkt und Grund bei Schwangerschaftsabbrüchen.....	35
Tabelle 3.7	Ergebnisse der Analyse für Schwangerschaftsausgänge.....	37
Tabelle 3.8	Schwangerschaftsausgang nach Expositionszeit.....	38
Tabelle 3.9	Kumulative Inzidenzen für Schwangerschaftsausgänge nach Expositionszeit..	39
Tabelle 3.10	Charakteristika der Neugeborenen.....	40
Tabelle 3.11	Alter des Kindes bei der abschließenden Informationsübermittlung.....	42
Tabelle 3.12	Fehlbildungsraten und Odds Ratios.....	43
Tabelle 3.13	Große Fehlbildungen mit Zuordnung nach Organsystemen..	45
Tabelle 3.14	Große Fehlbildungen spezifiziert nach Fluorchinolon-Wirkstoffen.....	46
Tabelle 3.15	Fehlbildungsraten nach Expositionszeit.....	48
Tabelle 3.16	Fehlbildungsrisiken nach Expositionszeit.....	49
Tabelle 4.1	Fallberichte und Studien zur Verträglichkeit von Fluorchinolonen.....	52
Tabelle 4.2	Prävalenzen großer Fehlbildungen unterteilt nach Organsystemen.....	54
Tabelle 6.1	Große Fehlbildungen in der Fluorchinolonkohorte.....	83
Tabelle 6.2	Kleine Fehlbildungen in der Fluorchinolonkohorte.....	86
Tabelle 6.3	Genetisch bedingte Fehlbildungen in der Fluorchinolonkohorte.....	88
Tabelle 6.4	Retrospektiv gemeldete Fehlbildungen.....	89
Tabelle 6.5	Große Fehlbildungen nach Fluorchinolonen außerhalb des 1. Trimenon.....	91

Erhebungsbögen des PVZ Embryonaltoxikologie

Schwangerer Anamnese

E 2012 /

Datum: F (maternal) M (paternal)

Pro Retro GI

» ANRUFER

Frau Herr
 Straße:
 PLZ: Ort: Bundesland:
 Telefon: Mobil/Fax:

» PATIENTIN

LR/KT/ET: SSW: Geb.:
 Name: Vorname:
 Straße:
 PLZ: Ort: Bundesland:
 Telefon: Mobil/Fax:

» ARZT

Frau Herr Gynäkologie Neuro/Psych Pädiatrie
 Name: Vorname:
 Straße:
 PLZ: Ort: Bundesland:
 Telefon: Mobil/Fax:

» AKTUELLE ANAMNESE

.....

» ANDERE ERKRANKUNGEN

.....

» FAMILIENANAMNESE (Beide Eltern)

.....

»

Beruf: Ausbildung:
 Größe: Gewicht: (am Schwangerschaftsbeginn)
 Siehe auch Fallnummer:

Patientin Angehörige

 Praxis Allgemein
 Klinik Gynäkol.
 andere Genetik
 Pädiatrie
 Innere
 Neuro/Psy

 Internet Apotheke
 E-Mail Hebamme

Nikotin
 Nein ≤ 5 > 5
Alkohol
 Nein ≤ 1 > 1
Drogen
 Nein Ja

Kontrazeption
 Nein Ja

Sterilitätsbehandlung
 Nein Ja

Kinderwunsch
 Ja/geplant Ja/akzeptiert
 indifferent Nein

Frühere Schwangerschaften
 Nein Ja

1. Geburten:
 2. Gesunde Kinder:
 3. Aborte:
 4. Extrauterin gravid.:
 5. Totgeburten:
 6. Abbrüche:
 7. Kranke Kinder:
 Details zu 3-7:

Follow up Nein
 Einverständnis Patientin
 Kontrollfall
 Brief Telefon/Email/Fax
 Anrufer Patientin Arzt
 To Do:
 LOST:

Abbildung 6.1 Anamnesebogen in der Schwangerschaft Vorderseite.

Fragebogen C

Geschäftszeichen:

» **PATIENTIN**

Name: Vorname: Geb.:

Name des Anfragenden: Fachrichtung:

Medikament / Impfung / Substanz	Behandlungsgrund	Darreichung (oral, i.v. etc.)	Zeitraum der Anwendung von... bis...	Dosis

» **IMPfung**

Impfung in der Schwangerschaft (welche): Nein Ja

Falls ja: Impfstoff (Name): Impfdatum: Chargennr.:

Nebenwirkungen an der Impfstelle (Rötung, Schwellung, etc.): Nein Ja

Allgemeine Nebenwirkungen nach Impfung: Nein Ja

Wenn Sie eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet haben, bitten wir Sie um nähere Informationen, z.B. wann und wie lange welche Beschwerden auftraten und wie sie ggf. behandelt wurden:

.....

» **Schwangerschaftsverlauf**

Errechneter Geburtstermin:

Rauchen; falls ja, bitte unten angeben wie viel und wie lange: Nein Ja

Alkohol; falls ja, bitte unten angeben wann (zuletzt), wie häufig und wie viel: Nein Ja

Folsäure: von: bis: Produktname: Nein, keine

Schwangerschaftsdiabetes: Nein Ja

Präeklampsie (EPH-Gestose, „Schwangerschaftsvergiftung“): Nein Ja

Fieber über 38,5°C in der Schwangerschaft: Nein Ja

Weitere Erkrankungen/Infektionen, sofern nicht unter Medikamente erfasst: Nein Ja

Wenn Sie eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet haben, bitten wir Sie um nähere Informationen, z.B. wann und wie lange welche Erkrankungen auftraten und wie sie ggf. behandelt wurden:

.....

Abbildung 6.3 Follow-Up-Bogen (8 Wochen nach Entbindungstermin) Vorderseite.

Geschäftszeichen:

» **NOCH SCHWANGERSCHAFTSVERLAUF**

Ultraschall: unauffällig auffällig

Details:

Fruchtwasserpunktion/Chorionzottenbiopsie: Nein Ja

Ergebnis:

Fehlgeburt Schwangerschaftsabbruch Nein Ja

Falls ja: Datum: Schwangerschaftswoche:

Bitte ggf. Befunde angeben:

.....

» **GEBURT**

unauffällig auffällig

spontan eingeleitet/assistiert Kaiserschnitt

PDA Vollnarkose

Details:

» **KIND**

männlich weiblich Schwangerschaftswoche bei Entbindung:

Name: Vorname: Geb.:

Geburtsgewicht: Körperlänge: Kopfumfang:

Apgar-Werte (nach 1, 5, 10 Minuten): Nabelschnur-pH:

Auffälligkeiten beim Kind: Nein Ja

Welche und wann diagnostiziert (Bitte ggf. Befunde beilegen):

.....

.....

Datum der Krankenhausentlassung:

U3 (Vorsorge mit 4-6 Wochen): steht noch aus unauffällig auffällig

Details:

Alter des Kindes bei der letzten Untersuchung:

Voll gestillt: Nein Ja → bis wann:

Teil gestillt: Nein Ja → von-bis:

» **KINDERARZT/ÄRZTIN**

(Anschrift und Telefonnummer):

.....

.....

» **DATENSCHUTZ**

Diesem Fragebogen liegt ein Informationsbogen zum Datenschutz und Ihren Rechten nach §7 Berliner Datenschutzgesetz bei.

Für Fachkreise: Bitte reichen Sie diesen an Ihre Patientin weiter.

Ich bestätige die Richtigkeit der oben gemachten Angaben.

Ort/Datum: Unterschrift: ggf. Stempel

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
Charité Universitätsmedizin Berlin
Spandauer Damm 130, Haus 10 - 14050 Berlin
Tel.: 030-303081-11, Fax: 030-303081-22, E-Mail: embryotox@charite.de

2/2 01|12

Abbildung 6.4 Follow-Up-Bogen (8 Wochen nach Entbindungstermin) Rückseite.

Tabellarische Darstellung der beobachteten Fehlbildungen nach Fluorchinolon-Therapie

Tabelle 6.1 Große Fehlbildungen in der Fluorchinolonkohorte. Die Angabe der SSW bei Geburt und Exposition erfolgt immer in vollendeten SSW. Dosierung und Expositionsdauer der Fluorchinolon-Therapie sind nur angegeben, soweit bekannt.

Nr.	SSW bei Geburt	Fehlbildung	Substanz (Dosis)	SSW bei Exposition (Dauer in Tagen)
#1	38	Ventrikelseptumdefekt	Ciprofloxacin (2 x 250 mg/d)	3 – 4 (5)
			Salbutamol	4 – 6
			Folsäure	6 – 38
#2	39	Polydaktylie (Duplikatur der Endphalanx beider Daumen), Mikrozephalie	Ciprofloxacin	3 – 4 (12)
			Ibuprofen	3 – 4
			Clindamycin	4
			Röntgen des Kopfes	5
			Nikotin	0 – 39
#3	40	Ventrikelseptumdefekt	Ciprofloxacin (2 x 250 mg/d)	4 – 5 (5)
			Ibuprofen	4
			Folsäure	7 – 12
#4	34	Gastroschisis	Ciprofloxacin (2 x 500 mg/d)	1 – 2 (5)
			Doxycyclin, Ambroxol	0 – 1
			Folsäure	0 – 12
#5	38	Hypospadie (Grad nicht bekannt, Operation empfohlen)	Ciprofloxacin (500 mg/d)	3 (3)
			Aciclovir, Erythromycin	0 – 1
			Budesonid (nasal)	0 – 4
			Oxytetracyclin, ätherische Öle	2 – 4
			Nikotin	0 – 38
#6	36	Vorhofseptumdefekt	Ciprofloxacin (2 x 500 mg/d)	0 – 36
			Levofloxacin	3. Trimenon
			Azithromycin, Aztreonam	0 – 36
			Fenoterol, Ipratropiumbromid	0 – 36
			Colistin, Pancreatin Salbutamol	0 – 36
			Vitamin K	0 – 36
			Insulin	18 – 36
			Ceftazidime	30 – 36
			Ivacaftor, Meropenem	31 – 36
			Folsäure	6 – 36

#7	Abbruch SSW 19	Spina bifida occulta mit Hydrocephalus	Ciprofloxacin (500 mg/d) Metamizol	3 – 5 (13) 3 – 5
#8	Abbruch SSW 15	univentrikuläres Herz	Ciprofloxacin Penicillin Folsäure	7 – 8 1. Trimenon 5 – 12
#9	Abbruch SSW 12	atrioventrikulärer Kanal	Levofloxacin (500 mg/d) Moxifloxacin (400 mg/d) Glatiramer Cortison	5 – 6 (5) 5 (1) 0 – 13 1. Trimenon
#10	32	Lippen-Kiefer- Gaumenspalte	Moxifloxacin Ibuprofen Nikotin	7 – 8 (4) 6 – 7 0 – 32
#11	40	Ventrikelseptumdefekt, Trikuspidalinsuffizienz	Moxifloxacin Folsäure	2 – 3 (5) 0 – 40
#12	41	Ventrikelseptumdefekt, PFO	Moxifloxacin (400 mg/d) Nifuratel (topisch) Hexetidin (topisch) Milchsäure (topisch) Folsäure	5 (4) 6 – 7 13 – 14 14 – 41 0 – 41
#13	Abbruch SSW 27	Arnold-Chiari- Malformation, Myelomeningozele	Moxifloxacin (400 mg/d) Röntgen Thorax Myrtol Folsäure	6 – 7 (7) 7 8 – 12 5 – 12
#14	40	Fallot-Tetralogie	Moxifloxacin Ramipril Xipamid	6 – 7 0 – 11 2 – 15
#15	38	Hämangiom an der Stirn	Norfloxacin Clotrimazol (topisch)	3 – 4 (4) 12 – 13
#16	37	Digitus II-V linke Hand ohne Knochenanlage, Daumen angelegt, aber zu klein	Ofloxacin Dequaliniumsalze (topisch) Ampicillin, Corticoide Fenoterol, Metoprolol	4 (3) 7 – 8 3. Trimenon 3. Trimenon
#17	38	Hydronephrose, Hautanhängsel an beiden Kleinfingern	Ofloxacin (400mg/d) i.v. Pyelogramm mit Kontrastmittel	3 – 4 (7) 3

#18	41	Poland-Syndrom	Ofloxacin (100 mg/d)	4 (4)
			Beclomethason, Salbutamol	0 – 41
			Clemastin	10 – 12
			Folsäure	6 – 41
#19	40	Aortenisthmusstenose, persistierende linke obere Hohlvene, Ventrikelseptumdefekt, Vorhofseptumdefekt, PDA	Ofloxacin Citalopram Ibuprofen Arbutin Amoxicillin, Aciclovir (topisch) Folsäure	5 – 6 (3) 0 – 6 0 – 7 2 6 – 7 11 – 12

PDA: persistierender Ductus arteriosus; PFO: persistierendes Foramen ovale; SSW: Schwangerschaftswoche

Tabelle 6.2 Kleine Fehlbildungen in der Fluorchinolonkohorte. Die Angabe der SSW bei Geburt und Exposition erfolgt immer in vollendeten SSW. Dosierung und Expositionsdauer der Fluorchinolon-Therapie sind nur angegeben, soweit bekannt.

Nr.	SSW bei Geburt	Fehlbildung	Substanz (Dosis)	SSW bei Exposition (Dauer in Tagen)
#20	35	Pylorusstenose, Leistenhernie	Ciprofloxacin (500 mg/d)	3 – 4 (3)
			Norfloxacin (500 mg/d)	2 – 3 (7)
			Cefpodoxim	2
			Roxithromycin	4
#21	30	Makrozephalie	Ciprofloxacin (750-0-500 mg/d)	0 – 30
			Ceftazidim	23 – 25
			Ursodeoxycholsäure	0 – 25
			Azithromycin, Colistin, Insulin	0 – 30
			Pankreasenzyme, Tobramycin	0 – 30
			Co-Trimoxazol	0 – 30
			Meropenem	1 – 3
#22	34	Pylorusstenose	Ciprofloxacin (2 x 500 mg/d)	3 – 4 (10)
			Spinalanästhesie, Paracetamol	2
			Diclofenac, Codein	2 – 3
			Acetylcystein, Formoterol	3 – 4
			Nitrofurazon (topisch)	3 – 4
			Folsäure	5 – 34
#23	40	Leistenhernie (mit 8 Wochen operiert)	Ciprofloxacin (250 mg/d)	2 – 3 (5)
			Folsäure	0 – 40
#24	33	Kleines Hämangiom (am rechten Oberbauch, 3x5 mm)	Ciprofloxacin (3 x 250 mg/d)	Vor 6 (3)
			Tacrolimus, Prednisolon	0 – 33
			Alfacalcidol	0 – 33
			Torasemid, Omeprazol	0 – 5
			Amlodipin, Bisoprolol	0 – 5
			Methyldopa	5 – 33
			Fenoterol, Propranolol	3. Trimenon
			Folsäure	5 – 30
#25	36	Makrozephalie	Ciprofloxacin (250 mg/d)	7 (5)
			Folsäure	5 – 12

#26	40	Mikrozephalie	Ciprofloxacin	6 – 7 (9)
			Ciprofloxacin	26
			Co-trimoxazol	4 – 5
			Paracetamol	26
			Folsäure	8 – 40
#27	40	Mikrozephalie	Ciprofloxacin (250 mg/d)	3 – 4 (5)
			Chlormadinon	4 – 7
			Acetylcystein	6 – 7
			Folsäure	5 – 18
#28	40	Mikrozephalie	Levofloxacin (1000 mg/d)	3 – 4 (5)
			Co-trimoxazol	2
#29	39	Makrozephalie	Lomefloxacin (400 mg/d)	2 – 3
#30	35	Sichelfüße beidseits, Leistenhoden links	Moxifloxacin (400 mg/d)	7 – 8
#31	37	knöchernen Vorwölbung am linken lateralen Orbitarand	Moxifloxacin (400 mg/d)	3 – 4 (8)
			Montelukast, Cefuroxim	4 – 5
			Prednisolon	5 – 6
#32	36	Hydrocele testis, Fehlhaltung der Kleinzehen	Moxifloxacin (400 mg/d)	3 – 4 (7)
			Amitriptylin, Tramadol	0 – 4
			Paracetamol	0 – 4
			Aciclovir	2 – 4
			Pregabalin, Metamizol	3 – 4
			Betamethason	33
			Nifedipin, Cefazolin	33 – 34
			Cefuroxim	34 – 35
Folsäure	4 – 36			
#33	40	Ohranhängsel rechts, 4-Fingerfurche links	Ofloxacin (100 mg/d)	3 (5)
			Itraconazol, Terbinafin (topisch)	1 – 2
#34	37	Hackenfüße beidseits (Redressionstherapie)	Ofloxacin	9 – 11 (3)
			Ampicillin	36 – 37
#35	39	leichte Hackenfüße beidseits (im Alter von 4 Wochen normalisiert)	Ofloxacin (200 mg/d)	4 (3)
			Progesteron	23 – 36
			Folsäure	4 – 16
#36	40	Mikrozephalie	Ofloxacin (400 mg/d)	4 (5)
			Folsäure	8 – 12

SSW: Schwangerschaftswoche.

Tabelle 6.3 Genetisch bedingte Fehlbildungen in der Fluorchinolonkohorte. Die Angabe der SSW bei Geburt und Exposition erfolgt immer in vollendeten SSW. Dosierung und Expositionsdauer der Fluorchinolon-Therapie sind nur angegeben, soweit bekannt.

Nr.	SSW bei Geburt	Fehlbildung	Substanz (Dosis)	SSW bei Exposition (Dauer in Tagen)
#37	Abbruch SSW 19	Trisomie 21	Ciprofloxacin (500 mg/d)	2 (1)
			Roxithromycin	3 – 4
#38	40	Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel	Ciprofloxacin (2 x 750 mg/d)	5 – 7 (10)
			Narkose, Ceftriaxon	6
			Diclofenac, Flurbiprofen	6 – 7
			Gentamicin, Röntgen	6 – 7
			Folsäure	7 – 40
#39	39	Trisomie 21, PFO	Ciprofloxacin (250 mg/d)	3 – 4 (7)
			Hydrocortison (topisch)	0 – 39
			Clobetasol (topisch)	0 – 39
			Erythromycin (topisch)	0 – 39
			Folsäure	9 – 12
#40	39	Trisomie 2 (Mosaik, Kind unauffällig)	Ciprofloxacin (2 x 250 mg/d)	2 – 3 (5)
			Naproxen	4
#41	Abort SSW 11	Trisomie 18	Ciprofloxacin (200 mg/d)	Vor 4 – 5 (4)
			Nikotin	0 – 7
			Folsäure	5 – 11
#42	37	Trisomie 21	Ciprofloxacin	1 – 2 (3)
			Metformin	0 – 14
			Ascorbinsäure (topisch)	0 – 30
			Lactobacillus (topisch)	0 – 37
			Insulin	15 – 37
			Retinol (topisch),	32 – 33
			Tocopherol (topisch)	32 – 33
Folsäure	0 – 37			
#43	Abbruch SSW 19	Triple-X-Syndrom	Moxifloxacin (400 mg/d)	4 – 5 (7)
			Folsäure	5 – 12
#44	40	Phenylketonurie	Norfloxacin (800 mg/d)	2 – 6 (2)
#45	Abbruch SSW 12	Turner Syndrom	Ofloxacin	2 – 3 (3)

PFO: persistierendes Foramen ovale; SSW: Schwangerschaftswoche.

Tabelle 6.4 Retrospektiv gemeldete Fehlbildungen nach systemischer Fluorchinolon-Therapie. Die Angabe der SSW bei Geburt und Exposition erfolgt immer in vollendeten SSW. Dosierung und Expositionsdauer der Fluorchinolon-Therapie sind nur angegeben, soweit bekannt.

Nr.	SSW bei Geburt	Fehlbildung	Substanz (Dosis)	SSW bei Exposition (Dauer in Tagen)		
#46	40	Pierre-Robin-Sequenz,	Ciprofloxacin (500 mg/d)	8 – 9		
		Möbius-Sequenz,	Gemesprost (topisch)	8		
		Lisenzephalie,	Cefaclor	14		
		Gaumenspalte (große Fehlbildung)	Ketotifen	15		
#47	41	Dysmelie (3 Zehen) und Klumpfuß links, Hexadaktylie (rechts), Doppelnieren (große Fehlbildung)	Ciprofloxacin Metronidazol	12 – 18 Präkonzeptionell		
#48	Abbruch SSW 22	Arnold-Chiari-Malformation mit spina bifida und Hydrozephalus (große Fehlbildung)	Ciprofloxacin (250 mg/d) Fluoxetin Paracetamol Amoxicillin Folsäure	8 – 9 (3) 0 – 7 4 – 5 13 – 14 7 – 13		
		#49	40	Analatresie, Choledochusstenose, Halbwirbel HWK 7 links, Vena cava inferior Aplasie, Nystagmus und Amlyopie bei kongenitaler Ptosis (große Fehlbildung)	Ciprofloxacin Metamizol, Pethidin, ERCP	4 – 5 SSW 5
		#50	35	Inversion Chromosom 17 (genetische Fehlbildung)	Ciprofloxacin	1. Trimenon (10)
		#51	k.A.	Makrozephalie, Strabismus, Entwicklungsverzögerung (kleine Fehlbildung)	Enoxacin	2 – 3
#52	k.A.	Fallot-Pentalogie (große Fehlbildung)	Moxifloxacin	2 – 3		

#53	39	Vesikouretraler Reflux, Krampfanfälle, Faziale Dysmorphie, Tracheomalazie, Nabelhernie (große Fehlbildung)	Moxifloxacin	1. Trimenon
#54	Abbruch k.A. SSW	Trisomie 21 (genetische Fehlbildung)	Moxifloxacin	2 – 3 (7)
#55	Totgeburt SSW 30	ACE-Fetopathie, Thrombose der Vena cava inferior und beider Nierenvenen (große Fehlbildung)	Norfloxacin Olmesartan Nebivolol Folsäure	4 – 5 (5) 0 – 30 0 – 30 0 – 12
#56	38	Dysmeliesyndrom (proximaler fokaler Femurdefekt) (große Fehlbildung)	Ofloxacin (intravenös) Diclofenac Diazepam (intravenös)	4 – 5 (10) 5 5

ERCP: Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie; HWK: Halswirbelkörper; k.A.: keine Angabe; SSW: Schwangerschaftswoche.

Tabelle 6.5 Große Fehlbildungen nach Fluorchinolon-Therapie außerhalb des 1. Trimenon. Die Angabe der SSW bei Geburt und Exposition erfolgt immer in vollendeten SSW. Dosierung und Expositionsdauer der Fluorchinolon-Therapie sind nur angegeben, soweit bekannt.

Nr.	SSW bei Geburt	Fehlbildung	Substanz (Dosis)	SSW bei Exposition (Dauer in Tagen)
#57	37	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	Ciprofloxacin (500 mg/d)	14 – 15 (5)
			Ethinylestradiol	0 – 15
			Levonorgestrel	0 – 15
#58	38	Hämangiom am Kopf, PFO, Hydrocele testis	Ciprofloxacin (500 mg/d)	18
			Fluoxetin, Perazin	0 – 7
			Amoxicillin	11 – 14
			Cefuroxim	15
			Nikotin	0 – 18
#59	35	Vorhofseptumaneurysma, Kleine zerebrale Zyste in kaudothalamischer Grube, Vd.a. Hämangiom am Kopf, Maldescensus testis links	Ciprofloxacin	25
			Levofloxacin	23 – 26
			Lenograstim	2 – 30
			Enoxaparin	2 – 35
			Acetylsalicylsäure	2 – 35
			Nifedipin	SW 19 – 32
			Bethamethason	23 – 35
			Cefuroxim	30
Folsäure	2 – 12			

PFO: persistierendes Foramen ovale; SSW: Schwangerschaftswoche; Vd.a.: Verdacht auf.

7 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stephanie Padberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Untersuchung zum teratogenen Potential von Fluorchinolonen beim Menschen – eine Analyse der Embryotox-Datenbank“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, den 11.11.2013

8 Lebenslauf

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

9 Komplette Publikationsliste

Oppermann M, Padberg S, Kayser A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Angiotensin-II-receptor-1-antagonist fetopathy - Risk assessment, critical time period, and vena cava thrombosis as a possible new feature. *Br J Clin Pharmacol* 2013;75:822-30.

Oppermann M, Padberg S, Schaefer C. Angiotensin II-receptor 1-antagonists during 2nd or 3rd trimester: Evaluation of a case series from the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy (Abstract). *Reprod Toxicol* 2011;31: 264.

Hoeltzenbein M, Weber-Schoendorfer C, Padberg S, Borisch C, Schaefer C. Paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine - Experience of Berlin TIS (Abstract). *Reprod Toxicol* 2010;30: 238-9.

Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Lamotrigine during lactation (Abstract). *Reprod Toxicol* 2008;26:70-71.

Buchbeiträge

Padberg S, Schaefer C. Antiinfektiva während der Schwangerschaft und im Wochenbett. In: Friese K, Mylonas I, Schulze A, eds. *Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen*. 3rd ed. Berlin Heidelberg, Deutschland: Springer, 2013:109-125.

In: Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C, eds. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8th ed. München, Deutschland: Elsevier Urban & Fischer, 2012.

Padberg S, Feiterna-Sperling C. *Antiinfektiva*. S. 110-64.

Schaefer C, Padberg S. *Dermatika und Lokaltherapeutika*. S. 434-57.

Padberg S, Abou-Dakn M, Feiterna-Sperling C. *Antiinfektiva in der Stillzeit*. S. 627-44.

Schaefer C, Padberg S. *Dermatika und Lokaltherapeutika in der Stillzeit*. S. 722-27.

10 Danksagung

Ich danke meinem Doktorvater PD Dr. Christof Schaefer für die Überlassung des Themas, seine wertvollen Anregungen und die intensive Betreuung dieser Arbeit.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie in Berlin danke ich für ihre Unterstützung sowie für die Beratungs- und Dokumentationstätigkeit, die Grundlage für diese Arbeit waren. Mein Dank gilt insbesondere Frau Dr. Evelin Wacker und Frau Mary Panse.

Bei Eugen Salzmann und Prof. Dr. Reinhard Meister von der Beuth-Hochschule bedanke ich mich für ihre Unterstützung bei der Datenanalyse. Dr. Jan Padberg sei Dank für seine konstruktive Kritik und das Korrekturlesen.

Ohne all die schwangeren Frauen, die über ihre Schwangerschaften und Kinder berichteten, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Dafür danke ich ihnen herzlich!