

Krankenhaus St. Elisabeth der Oberschwabenklinik
Ravensburg

Professor Dr. F. Stoz

Antibiotika-Therapie in der Schwangerschaft:
Teratogene Risiken von Makroliden,
Doxycyclin und Cotrimoxazol

Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin
(Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Christiane Imhof
aus Wilhelmshaven

2005

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Frank Stoz

2. Berichterstatter: PD Dr. Rainer Mucbe

Tag der Promotion: 20. Juli 2006

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Angeborene Entwicklungsstörungen – Definition und Ursachen	3
1.2	Wege zur Einschätzung teratogener Risiken von Medikamenten	4
1.2.1	Tierexperimente	4
1.2.2	Erfahrungen beim Menschen	5
1.3	Charakterisierung der untersuchten Substanzen	7
1.3.1	Makrolid-Antibiotika	7
1.3.2	Doxycyclin	9
1.3.3	Cotrimoxazol	10
1.4	Ziel der Arbeit	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Datenerhebung	12
2.2	Studienkollektiv	14
2.3	Kontrollkollektiv	15
2.4	Variablenauswahl und Definition	15
2.5	Statistische Methoden	16
2.5.1	Deskription	17
2.5.2	Kontingenztafel-Analysen	17
3	Ergebnisse	18
3.1	Erythromycin	18
3.2	Roxithromycin	22
3.3	Clarithromycin	28
3.4	Azithromycin	33
3.5	Doxycyclin	38
3.6	Cotrimoxazol	44

4 Diskussion	50
4.1 Makrolid-Antibiotika	51
4.1.1 Erythromycin	51
4.1.2 Roxithromycin	54
4.1.3 Clarithromycin	57
4.1.4 Azithromycin	60
4.2 Doxycyclin	63
4.3 Cotrimoxazol	67
4.4 Grenzen der Arbeit	71
5 Zusammenfassung	74
Literaturverzeichnis	76

Abkürzungsverzeichnis

C	Kohlenstoff
KI	Konfidenz-Intervall
d	Tag
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
et al.	et alter
EUROCAT	European Registry of Congenital Anomalies and Twins
FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
HCCSCA	Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities
ICBDMS	International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring Systems
ICD 10	International Code of Diseases 10
LGA	Large for Gestational Age
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
n	absolute Häufigkeit
OR	Odds-Ratio
p	Irrtumswahrscheinlichkeit des zugehörigen Tests
p. c.	post conceptionem
SAS	Statistic Analysis System
SIDS	Sudden Infant Death Syndrome
SGA	Small for Gestational Age
SSW	Schwangerschaftswoche
U ₃	Vorsorgeuntersuchung Nr. 3
vs.	versus

1 Einführung

In den 1980er Jahren haben rund die Hälfte bis zwei Drittel aller schwangeren Frauen in den USA im ersten Trimenon wenigstens ein Medikament eingenommen (6, 48). In Schottland wurde in einer prospektiven Studie im selben Zeitraum ermittelt, dass 35% der teilnehmenden Frauen in der Schwangerschaft Medikamente einnahmen. Dabei wurden 154 verschiedene Substanzen aus 35 Gruppen angewendet, davon etwa ein Viertel als Selbstmedikation (49). Im von Spielmann und Kollegen verfassten Handbuch „Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit“, einem der Standardwerke zu diesem Thema in Deutschland, wird von durchschnittlich 3 bis 8 verschiedenen Medikamenten gesprochen, die eine Frau während der Schwangerschaft einnimmt (57). Eine im Jahr 1996 veröffentlichte Studie umfasst 20 248 Neugeborene im Raum Mainz und kommt auf eine Rate von 10,9% aller Schwangeren, die aus akutem Anlass ein Medikament im ersten Trimenon erhalten haben, 5% erhielten eine Monotherapie als Dauermedikation (43).

Unter den verwendeten Präparaten steht die Gruppe der Antibiotika an einer der ersten Stellen (4, 11, 38, 43, 49).

In Deutschland scheint eine zurückhaltendere Einstellung gegenüber einer Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft vorzuherrschen als in anderen Ländern. Nachdem aufgrund der weit verbreiteten Thalidomid-Verordnung in den späten fünfziger und frühen sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts in Deutschland und anderen Ländern tausende Kinder mit schweren Fehlbildungen der Gliedmaßen und anderer Organe geboren wurden, ist das Risiko fruchtschädigender Wirkungen durch die Einnahme von Medikamenten ins Bewusstsein der Bevölkerung gelangt.

Viele Schwangerschaften sind nicht geplant, in Nordamerika etwa die Hälfte aller Schwangerschaften (35). So findet eine Medikamentenexposition oft in einer Zeit statt, in der die Schwangerschaft noch nicht bekannt ist, und es stellt sich die Frage der nachträglichen Risikoabschätzung. Verunsichert durch Darstellungen in der Laienpresse und durch die Arzneimittelinformationen der Hersteller, die vielfach aufgrund fehlender Erkenntnisse beim Menschen von einer Einnahme während der Schwangerschaft abraten, ziehen nicht wenige Frauen eine

Beendigung ihrer Schwangerschaft, die ursprünglich erwünscht gewesen war, in Betracht (34).

Die Informationen, die den behandelnden Ärzten in diesem Fall zur Verfügung stehen, sind nicht viel aussagekräftiger. Die „Use-in-Pregnancy-Ratings“ der FDA (US Food and Drug Administration) stellen eine Kategorisierung aufgrund tierexperimenteller und epidemiologischer Studien dar, die als Hilfe bei der Abwägung der geeigneten Medikation in der Schwangerschaft gedacht ist, nicht jedoch für eine nachträgliche Risikoabschätzung, für die sie inzwischen aber auch verwendet werden (60). Auch die 11 Chiffren der Roten Liste, Gr (Gravidität) 1 - 11, nach ähnlichen Kriterien definiert, greifen bei der zweiten Fragestellung zu kurz. Sie dienen nur zur Orientierung, Hinweise auf Art und Ausmaß einer Gefährdung fehlen. Immerhin finden sich zunehmend Informationen im Klartext zu einzelnen Substanzen bzw. Substanzgruppen (45). Hinter den Angaben der Hersteller stehen außerdem Bestrebungen, sich gegen Haftungsansprüche abzusichern. So kann eine Kontraindikation sowohl ein ernstzunehmendes teratogenes Risiko bedeuten als auch lediglich die Tatsache, dass keine Erkenntnisse vorliegen, widerspiegeln. Die Einschätzung des individuellen postexpositionellen Risikos müsste von der Therapieempfehlung streng getrennt werden und durch spezifische und ausformulierte Risikobewertungen untermauert werden (57, 60).

Eine Studie in Kanada ergab, dass schwangere Frauen, die ein nicht teratogenes Medikament eingenommen hatten, ihr Risiko, ein schwer fehlgebildetes Kind zu bekommen, auf durchschnittlich 24% einschätzten. Das Risiko in der Allgemeinbevölkerung für eine solche Fehlbildung wurde dagegen mit 5,6% annähernd richtig eingestuft. Nach eingehender Beratung durch speziell geschultes Personal wurden bei erneuter Befragung signifikant geringere Werte für das Fehlbildungsrisiko und für die Tendenz, die Schwangerschaft abubrechen, angegeben, obgleich das Risiko immer noch höher eingeschätzt wurde als das allgemeine Basisrisiko (34).

Dies Beispiel zeigt, dass eine umfassende Beratung durch ein speziell geschultes Team bei der realistischen Einschätzung des persönlichen teratogenen Risikos eine große Hilfe ist.

1.1 Angeborene Entwicklungsstörungen - Definition und Ursachen

Embryo-/fetotoxische Effekte können sich als Fehlbildungen, Abort oder intrauteriner Fruchttod, intrauterine Wachstumsretardierung, funktionelle Störungen sowie Verhaltensauffälligkeiten manifestieren. Fehlbildungen sind als strukturelle oder funktionelle Abnormitäten eines oder mehrerer Organe zu verstehen, die auf eine Störung der intrauterinen Entwicklung zur Zeit der Organogenese zurückzuführen sind (51). Hinsichtlich der Ursachen sind exogene Noxen, zu denen Medikamentenexposition, Genussmittelkonsum und Umwelteinflüsse gehören, für etwa 3% der Fehlbildungen als verantwortlich anzusehen. Weitere 3% werden durch mütterliche Erkrankungen, einschließlich Infektionen wie Röteln, Toxoplasmose usw., hervorgerufen. Endogene Entwicklungsstörungen wie genetische Störungen und chromosomale Aberrationen stellen etwa 25% der Fehlbildungsursachen dar. Zwei Drittel aller Fehlbildungen aber sind ihrer Herkunft nach unbekannt. Man geht von einer multifaktoriellen Entstehung aus (57). Beeinflussen lässt sich das teratogene Risiko der Medikamenten- und Genussmittelexposition und das der mütterlichen Erkrankungen. Im ersten Fall hilft eine sorgfältige Indikationsstellung und die Fortbildung und Information behandelnder Ärzte und Frauen in gebärfähigem Alter. Auch auf die mögliche Gefahr einer Selbstmedikation sollte hingewiesen werden. Im zweiten Fall kann die Auswahl geeigneter und möglichst sicherer Medikamente unerlässlich sein, um die Erkrankung selbst nicht zum größeren Risiko für das Kind werden zu lassen. Gerade Infektionserkrankungen stehen im Verdacht, intrauterine Infektionen und vorzeitige Wehen hervorzurufen, einige Erreger, z.B. Rötelnviren, Toxoplasmen und *Treponema pallidum*, betreffen das Ungeborene direkt.

Neben dem Abort bzw. intrauterinen Fruchttod kann auch die Wachstumsretardierung Ausdruck einer pränatalen Schädigung sein. Das Wechselspiel zwischen Wachstum und Differenzierung unterliegt einer fein abgestimmten Regulation und kann in der Teratogenese gestört sein (20, 51). Bekannte exogene Faktoren, die zu Wachstumsverzögerungen führen, sind u. a. Alkohol, Rauchen, Vitamin-A-Mangel oder -Überschuss, metabolische Entgleisungen, ionisierende Strahlung, Coffein und Pharmaka wie z.B. Cyclophosphamid und Chloramphenicol (51).

1.2 Wege zur Einschätzung teratogener Risiken von Medikamenten

Thalidomid weist eine Fehlbildungsrate von 20 bis 30 Prozent und ein charakteristisches Fehlbildungsmuster auf, das bis zum Auftreten der Thalidomid-Embryopathie selten beobachtet worden war. Trotzdem dauerte es sechs Jahre, bis der Verdacht auf Teratogenität aufkam (33). Seitdem sind knapp 30 Medikamente entdeckt worden, die in klinisch gängiger Dosierung teratogen wirken, deren Fehlbildungsraten in den meisten Fällen jedoch wesentlich geringer sind. Auch finden sich nicht immer solch charakteristische Syndrome wie die der Thalidomid-Embryopathie. Dies macht den Nachweis teratogener Risiken schwierig und erfordert umfangreiche Studien.

1.2.1 Tierexperimente

Erste Anhaltspunkte über mögliche Risiken für das Ungeborene erhält man durch tierexperimentelle Studien. Nahezu alle Medikamente, die sich als teratogen herausgestellt haben, zeigten bereits im Tierversuch entsprechende Wirkungen, bevor sie beim Menschen beobachtet wurden. Warfarin und fatalerweise Thalidomid bilden die Ausnahmen.

Bei der Extrapolation teratogener Effekte von Tieren auf den Menschen ist Vorsicht angebracht. Es ist höchst unwahrscheinlich, dass man ein Tier findet, das Pharmaka im selben Ausmaß und in der selben Weise metabolisiert und ausscheidet wie der Mensch und für Experimente im Labor geeignet ist. Sowohl die Fehlbildungsmuster als auch die dafür erforderlichen Dosen unterscheiden sich stark von Spezies zu Spezies (40, 51). Indem aber die speziesspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede herausgearbeitet und ihr Einfluss auf die Teratogenität erforscht werden, lassen sich die Extrapolationstechniken verbessern. Welcher pharmakokinetische Parameter, z.B. die Gesamtdosis, repräsentiert durch die Fläche unter der Plasma Konzentration-Zeit-Kurve, oder die Spitzen-Plasma-Konzentrationswerte, für den Vergleich geeignet ist, muss dabei zuerst herausgefunden werden, ansonsten führen die Resultate möglicherweise in eine falsche Richtung (40).

Ebenso wie die Gefahr falsch negativer Ergebnisse besteht, gibt es etliche Beispiele falsch positiver Testergebnisse. Zum Beispiel haben hohe Dosen von

Glukokortikoiden bei Tieren Kiefer-/Gaumenspalten hervorgerufen, in therapeutischen Dosen beim Menschen bestätigten sich diese Effekte nicht (35, 57).

Womöglich wird die Aussagekraft experimenteller Daten unterschätzt, da ihre Interpretation schwierig ist (52). Die endgültige Klarheit jedoch, ob ein Agens teratogen auf den Menschen wirkt, muss beim Menschen gesucht werden (51).

1.2.2 Erfahrungen beim Menschen

Fall-Berichte

Wird ein Medikament auf den Markt gebracht, so liegen Daten zur Pränataltoxikologie beim Menschen in aller Regel nicht vor. Dass sich eine klinische Prüfung an schwangeren Frauen aus ethischen Gründen verbietet, versteht sich von selbst. Erste Anzeichen für Teratogenität ergeben sich manchmal aus Fall-Berichten. Diese können in die richtige Richtung weisen, wenn ein Medikament nur von wenigen Frauen eingenommen wird oder es eine sehr seltene und spezifische Fehlbildung hervorruft. Handelt es sich jedoch um ein häufig angewandtes Pharmakon, so kann eine Anzahl von Fallberichten, die lediglich die spontane Fehlbildungsrate in der Allgemeinbevölkerung widerspiegelt, irrtümlich zu der Meinung führen, es handele sich um eine teratogene Substanz (18, 35).

Epidemiologische Studien

Retrospektiver Ansatz

Wesentlich besser eignen sich epidemiologische Studien, um embryo-/fetotoxische Risiken von Medikamenten aufzudecken. Hier gibt es die Möglichkeit, retrospektiv mithilfe von regionalen oder nationalen Fehlbildungsregistern, die Gruppe der Kinder mit angeborenen Fehlbildungen mit einer gesunden Kontrollgruppe in Bezug auf Medikamentenexposition in der Schwangerschaft zu vergleichen (Fall-Kontroll-Studien). Ein solches Fehlbildungsregister existiert zum Beispiel in Ungarn („Hungarian Case-Control Surveillance of congenital Abnormalities“ (HCCSCA)) oder in Schweden. Auf europäischem Gebiet kooperieren diese Erfassungssysteme als EUROCAT (European Registry of

Congenital Anomalies and Twins) und weltweit als „International Clearinghouse for Birth Defect Monitoring Systems“ (ICBDMS). Bei dieser Methode ist man zur Erhebung der Daten zur Exposition in den meisten Fällen auf die Erinnerung der Mutter angewiesen. Die Zeitspanne zwischen Exposition und der Befragung der Mutter umfasst in der Regel mehrere Monate. Dadurch besteht die Möglichkeit, dass die erhobenen Daten unvollständig oder fehlerhaft sind; man spricht vom sogenannten „recall bias“. Ein Vergleich zwischen Angaben, die Frauen anlässlich eines Beratungsgesprächs wegen einer Exposition mit Medikamenten, Chemikalien oder Strahlung während oder kurz nach der Expositionszeit gemacht haben, und Angaben derselben Frauen, die mehrere Monate nach dem errechneten Geburtstermin erfragt wurden, zeigte, dass postpartal noch zwei Drittel der Substanzen richtig identifiziert wurden. Bezüglich des Expositionszeitraums und der Dosierung stimmten nur noch ein Drittel bzw. ein Viertel der Angaben mit den ursprünglichen überein. Die Anzahl der eingenommenen Medikamente und das Alter der Mutter korrelierten negativ mit der Genauigkeit der Erinnerung. Der Verdacht, der immer wieder erhoben wird, dass Mütter, die fehlgebildete Kinder zur Welt gebracht haben, sich genauer an ihre Exposition erinnern, hat sich in dieser Studie allerdings nicht bestätigt und konnte auch in anderen Untersuchungen nicht eindeutig bewiesen werden (21, 63).

Prospektiver Ansatz

In prospektiven Kohorten-Studien geht es um die Frage, ob Mütter, die in einer sensiblen Phase der Schwangerschaft ein bestimmtes Medikament angewendet haben, häufiger fehlgebildete Kinder zur Welt bringen als nicht exponierte Mütter. Dabei werden der Verlauf der Schwangerschaft und der Zustand des Neugeborenen nach Einnahme eines Medikaments beobachtet, d.h. der Ausgang der Schwangerschaft ist zum Zeitpunkt der Erfassung nicht bekannt. Der zeitliche Abstand der Erhebung zur Exposition ist dabei gering und die Genauigkeit der Daten in aller Regel größer als bei retrospektiven Untersuchungen. Das Risiko des „recall bias“ wird minimiert.

Seit den achtziger Jahren hat sich in Europa und in Nordamerika eine Vielzahl pränataltoxikologischer Beratungsstellen, so genannter „Teratology Information Services“, entwickelt, die es sich zur Aufgabe gemacht haben, schwangere

Frauen bzw. deren behandelnde Ärzte in Bezug auf embryo-/fetotoxische Risiken chemischer oder physikalischer Expositionen während der Schwangerschaft einerseits und optimale medikamentöse Behandlungen andererseits zu beraten. Indem die betroffenen Schwangerschaften, wie oben beschrieben, beobachtet und dokumentiert werden, ergibt sich hier eine gute - und oftmals die einzige - Möglichkeit zur prospektiven Erforschung des teratogenen Potentials von Medikamenten.

In Nordamerika und in Europa haben sich diese Beratungs- und Forschungsstellen zu Netzwerken zusammengeschlossen. Diese Vereinigungen tauschen sich aus, diskutieren über Forschungsergebnisse und weitere Forschungsprogramme und können in Zusammenarbeit Studien von genügend großem Umfang auch zu selten angewendete Substanzen durchführen.

Generell ist zu sagen, dass prospektive Untersuchungen wegen der kontrollierbaren Beobachtungsqualität verlässlichere Ergebnisse erbringen als retrospektive und der experimentellen Situation am nächsten kommen.

1.3 Charakterisierung der untersuchten Substanzen

1.3.1 Makrolid-Antibiotika

Die Grundstruktur der Makrolide besteht aus einem Laktoring, dessen Größe zwischen 14 und 16 Gliedern variiert. Das Erythromycin und dessen semisynthetische Abkömmlinge Clarithromycin und Roxithromycin haben je 14 Kohlenstoff-Atome in ihrem Ring, Azithromycin besteht aus 15 C-Atomen.

Das erste klinisch verwendete Makrolid-Antibiotikum war das Erythromycin. Es wurde 1952 aus *Streptomyces erythreus* isoliert. Es wird gegen ein weites Spektrum von Erregern eingesetzt, z. B. gegen Streptokokken, Mykoplasmen und *Chlamydia trachomatis*, und als Alternative bei Penicillinallergie. Erythromycin passiert die Placenta, die Konzentration im fetalem Blut bleibt jedoch mit etwa 5 bis 20% der mütterlichen Plasmakonzentration gering (12, 24, 56).

Durch Modifikation an der C9-Position entstand das erste Derivat: Roxithromycin. Dieses weist eine größere Säurestabilität auf als die Muttersubstanz, die In-vitro-

Aktivität scheint jedoch nicht verändert zu sein. Roxithromycin hat gegenüber Erythromycin eine höhere Bioverfügbarkeit.

Beim Clarithromycin ist am C6-Atom die Hydroxyl- durch eine Alkylgruppe ersetzt. Höhere Säurestabilität und weniger gastrointestinale Nebenwirkungen sind die Folge. Dem aktiven 14-Hydroxyl-Metaboliten ist die erhöhte antibakterielle Aktivität gegen *Haemophilus influenzae* zu verdanken. Eine weitere Indikation ist die *Helicobacter- pylori*- assoziierte Gastritis.

Azithromycin gehört zu den Azaliden, einer Subklasse der Makrolide. Die Struktur der Azalidmoleküle besteht aus einem 15-gliedrigen Ring, der sich aus Kohlenstoff, Sauerstoff und Stickstoff zusammensetzt. Die Addition von Stickstoff führt zu einem dibasischen Molekül, das sich von den monobasischen Makroliden durch seine verstärkte zelluläre Akkumulation, verbunden mit einer niedrigeren Eliminierungsrate und einer stark verlängerten Halbwertszeit auszeichnet, wodurch eine einmalige Dosis zur Therapie genügt. Außerdem bietet Azithromycin, das zuerst entwickelte Azalid, ein breiteres Wirkspektrum, bessere Verträglichkeit sowie ein besseres Interaktionsprofil als Erythromycin (2).

Erythromycin wurde nach jahrzehntelanger Anwendung übereinstimmend als Mittel der Wahl in der Schwangerschaft empfohlen (56), allerdings haben in letzter Zeit einige Studien Zweifel an seiner Unbedenklichkeit aufkommen lassen (30, 31).

Zu den neueren Substanzen liegen wenige Daten vor. Außer zu Clarithromycin wurden keine prospektiven Untersuchungen durchgeführt. Bei Tierversuchen mit Clarithromycin in hohen Dosen fanden sich erhöhte Raten von kardiovaskulären Fehlbildungen, Kiefer-Spalten und Fehlgeburten, sodass der Hersteller einen besonderen Warnhinweis bezüglich der Anwendung in der Schwangerschaft herausgab. Eine daraufhin durchgeführte prospektive Studie mit 157 Fällen ergab keine erhöhten Fehlbildungsraten. Weitere Untersuchungen werden empfohlen (18).

Azithromycin ist bisher in mehreren Arbeiten auf seine Wirkung auf *Chlamydia trachomatis*, auch bei Schwangeren, untersucht worden. Im Vergleich zu Erythromycin ist bei Azithromycin die Nebenwirkungsrate geringer. Die Verabreichung in einer Dosis verbessert zudem die Compliance und damit auch die Effektivität (7, 62). Tierexperimente mit Ratten und Mäusen ergaben keinen

Anhalt für Embryo-/ Fetotoxizität. Mit der Frage nach teratogenen Wirkungen beim Menschen haben sich dagegen noch keine Studien befasst.

Zu Roxithromycin liegt lediglich eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie mit 9 Fällen und 16 Kontrollen vor, die keine Zusammenhänge zwischen Exposition und ungünstigen Schwangerschaftsausgängen aufdeckte. Bei der geringen Fallzahl ließen sich jedoch keine verbindlichen Aussagen machen (14).

Da diese neueren Substanzen zunehmend häufiger verordnet werden, was auch an der Zunahme der Zahl von Anfragen in den pränataltoxikologischen Beratungsstellen zu dieser Medikamentengruppe sichtbar wird, sind prospektive Untersuchungen von großem Belang.

1.3.2 Doxycyclin

Die Substanz Doxycyclin (6-deoxy-5-oxytetracyclin) wurde 1962 entwickelt. Sie zeichnet sich durch eine höhere Absorptionsrate aus als ihre Vorgänger und kann auch bei Niereninsuffizienz angewendet werden, weil sie direkt über den Darm ausgeschieden wird. Nach wie vor stellen die Tetracycline eine der am häufigsten verschriebenen Antibiotikagruppen in der Welt dar. Unter ihnen ist Doxycyclin aufgrund seiner überlegenen pharmakokinetischen Eigenschaften, seiner geringeren Toxizität und seiner niedrigen Kosten das Mittel der Wahl (55).

Während in den fünfziger Jahren Tetrazykline routinemäßig in der Schwangerschaft, auch in der Spätschwangerschaft, angewandt wurden (5, 19), beobachteten in den sechziger Jahren verschiedene Untersucher die Einlagerung von Tetrazyklinen in kindliche Knochen und Zähne, die sich durch eine Gelbbraunfärbung der Zähne und gelb-goldene Fluoreszenz mineralisierter Knochen ausdrückt. Aus diesen Gründen sind Tetrazykline ab der 16. Schwangerschaftswoche, d.h. mit Beginn der Kalzifizierung fetaler Zähne und Knochen, kontraindiziert (56).

Tetrazykline sind in die FDA-Kategorie D eingeordnet, d.h. es gibt Anhaltspunkte für fetale Risiken, und die Einnahme in der Schwangerschaft sollte vermieden werden, außer lebensbedrohliche Zustände machen diese notwendig.

Einzelne Fehlbildungen sind in Bezug auf Tetrazyklinexposition diskutiert worden, umfangreiche retrospektive Studien konnten Zusammenhänge nicht bestätigen

(5). Prospektive Erhebungen über die Exposition mit Doxycyclin im ersten Trimenon liegen nicht vor.

Aufgrund der widersprüchlichen Einschätzungen des embryo-/fetotoxischen Potentials von Doxycyclin, ist eine prospektive Untersuchung angebracht.

1.3.3 Cotrimoxazol

Die Kombination aus Sulfamethoxazol und Trimethoprim ist 1969 auf den Markt gekommen und zur Therapie unkomplizierter Harnwegsinfekte weit verbreitet. Heilungsraten von 65 bis 100% in der Schwangerschaft sind beobachtet worden. Etwa 30% der Schwangeren mit asymptomatischer Bakteriurie bekommen unbehandelt eine Pyelonephritis, verbunden mit den Risiken vorzeitiger Wehen, vorzeitigem Blasensprungs, Frühgeburt, niedrigen Geburtsgewichtes, erhöhter perinataler Mortalität und Präeklampsie (61). Die Therapie der asymptomatischen Bakteriurie in der Schwangerschaft wird dringend empfohlen (22, 61).

Sulfonamide erreichen im Feten 50-90% der mütterlichen Plasmakonzentration. Sie verdrängen Bilirubin aus der Plasmaeiweißbindung, weswegen sie zum Ende der Schwangerschaft nicht angewendet werden sollen, um das Risiko eines Kernikterus nicht zu erhöhen.

Tierexperimente zur Teratogenität haben widersprüchliche Ergebnisse gebracht. So wurden embryotoxische Wirkungen bei Ratten festgestellt, nicht jedoch eindeutig teratogene Effekte. Epidemiologische Studien zeigten ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse (4, 9, 25). In einer retrospektiven Untersuchung der Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies wird ein diskreter Zusammenhang zwischen Cotrimoxazol-Exposition und einigen angeborenen Fehlbildungen nicht ganz ausgeschlossen, wobei diese Beobachtung auch auf die Grunderkrankung, zumeist Harnwegs- oder Atemwegserkrankungen, zurückgeführt werden könnte. Die Notwendigkeit der weiteren Beobachtung eventueller teratogener Effekte und möglicher Zusammenhänge zwischen mütterlicher Erkrankung und Cotrimoxazol-Einnahme in der Schwangerschaft wird betont (9). Ob Folsäureantagonisten, unter ihnen auch Trimethoprim, ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte, kardiovaskuläre Anomalien und Defekte des Harntraktes mit sich bringen, wird zurzeit diskutiert (15, 25). Widersprüchliche Studienergebnisse verlangen weiterführende Untersuchungen dieses Themas.

1.4 Ziel der Arbeit

In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie sollen hier mögliche embryo-/fetotoxische Effekte einer Behandlung mit den Makroliden Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin und Erythromycin, sowie Doxycyclin und Cotrimoxazol untersucht werden.

Folgende Fragen stellen sich:

1. Haben die Frauen, die im ersten Trimenon ihrer Schwangerschaft, also in der für Fehlbildungen sensiblen Phase der Organogenese, eines der oben genannten Medikamente eingenommen haben, häufiger Kinder mit angeborenen Fehlbildungen als Frauen einer Kontrollgruppe, die in der selben Phase nicht oder unbedenklich exponiert waren?
2. Ist die Abortrate bei diesen Frauen höher als beim Kontrollkollektiv?
3. Hat die Exposition mit diesen Substanzen eine Wachstumsretardierung als Ausdruck von Embryo-/ Fetotoxizität zur Folge? Oder wirkt sich die Behandlung einer mütterlichen Infektion im Gegenteil positiv auf das kindliche Wachstum aus?
Um dieser Frage nachzugehen, soll das Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt zwischen Fall- und Kontrollgruppe verglichen werden.
4. Schließlich soll die Frage, wie sich eine Exposition mit Antibiotika auf die Einstellung zur Schwangerschaft auswirkt, anhand der Abruption-Rate untersucht werden: Ist die Rate der Schwangerschaftsabbrüche aus psychosozialer Indikation in der Fallgruppe höher als in der Kontrollgruppe?

Material und Methoden

Die Grundlage dieser Arbeit bildet die prospektive Datensammlung aus Anfragen nach Medikamentenexposition in der Schwangerschaft der Beratungsstelle der Universitätsfrauenklinik Ulm und dem daraus hervorgegangenen Institut für Reproduktionstoxikologie am Krankenhaus St. Elisabeth der Oberschwabenklinik in Ravensburg (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Ulm). Seit 1987 werden die betreffenden Fälle gespeichert und zum Zweck statistischer Analysen in Verlauf und Ausgang beobachtet.

Die Beratungsstelle ist seit 1992 Mitglied des „European Network of Teratology Information Services“, kurz ENTIS. Dieses Netzwerk wurde 1990 gegründet, damit die einzelnen Beratungsstellen Daten und Erkenntnisse austauschen und gemeinsam epidemiologische Studien mit ausreichend großen Fallzahlen erstellen können. Für ENTIS wurde das Datenerfassungsprogramm „FETIS“ entwickelt, mit dem seit 1995 in der Beratungsstelle gearbeitet wird.

Die hier gestellten Anfragen stammen vor allem aus dem süddeutschen Raum und aus dem angrenzenden Ausland, vor allem aus Österreich und Italien.

2.1 Datenerhebung

Die Ratsuchenden waren zum größten Teil Gynäkologen betroffener Frauen. Eine weitere größere Gruppe bildeten die Schwangeren selber. Dazu kamen niedergelassene Ärzte und Klinikärzte anderer Fachrichtungen.

Die meisten Anfragen gingen telefonisch ein, manche per Telefax, einige schwangere Frauen stellten sich auch persönlich in der Abteilung für Pränataldiagnostik der Universitätsfrauenklinik Ulm vor.

Dabei wurden die persönlichen Daten der Schwangeren, u. a. ihr Alter, Angaben zur aktuellen Schwangerschaft sowie zu vorangegangenen Schwangerschaften aufgenommen und mit den Angaben zur Exposition, also Name des Medikaments, Darreichungsform, Dosierung, Einnahmezeit und Indikation auf einem strukturierten Fragebogen niedergelegt.

Das Gestationsalter wurde, wo möglich, nach sonographischer Messung ermittelt, andernfalls nach der letzten Periode, und die Expositionszeit darauf bezogen. Ob die Einstellung der Frau zu ihrer Schwangerschaft positiv, indifferent oder negativ war, wurde ebenfalls erfragt.

Nach telefonischer Beratung, eventuell mit zusätzlichen schriftlichen Informationen, wurde der Fall in die Datenbank aufgenommen und mit einer Code-Nummer verschlüsselt. Daraufhin ging ein Schreiben an den Anfragenden, in dem er gebeten wurde, das beigelegte Rückmeldeformular über Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft und das Befinden des Neugeborenen etwa sechs Wochen nach Geburt (also nach der Vorsorgeuntersuchung U3) ausgefüllt zurückzuschicken. Ein Informationsblatt über die Ziele dieser Datenerhebung und die Arbeitsweise der Beratungsstelle wurde beigelegt.

Bei Ausbleiben der Rückmeldung wurde sechs Wochen nach dem errechneten Geburtstermin ein erstes, nach weiteren sechs Wochen ein zweites Mahnschreiben abgesandt. Schließlich versuchte man telefonisch Auskunft über den Ausgang der Schwangerschaft einzuholen. Ein Fall musste als verloren angesehen werden, wenn die Patientin die Auskunft verweigerte, unbekannt verzogen war, oder wenn der Kontakt zum anfragenden Arzt abgebrochen war.

Die Rückmeldung setzt sich zusammen aus einem mütterlichen und einem kindlichen Teil:

Die Anamnese der Mutter umfasst das Geburtsdatum, die Zahl der vorangegangenen Schwangerschaften und Geburten, chronische Erkrankungen, Fehlbildungen in der Familie, den Beruf während der Schwangerschaft, außerdem die Frage nach Alkoholkonsum, Rauchen und Drogenmissbrauch.

Zur Medikamentenanwendung in der Schwangerschaft werden nochmals die Handelsnamen der Präparate, die Anwendungsdauer, sowohl mit kalendarischem Datum als auch bezogen auf das Gestationsalter, die Tagesdosis und die Indikation erfragt.

Den Schwangerschaftsverlauf betreffen Fragen nach Abort oder Abruption mit Angabe der Schwangerschaftswoche, bei einer Abruption zusätzlich nach der Indikation. Ultraschalluntersuchungen und weitere pränataldiagnostische Maßnahmen und deren Befunde werden ebenso erfragt wie Komplikationen, zu

denen z. B. Blutungen, vorzeitige Wehen, Infektionen und die Gestose zu rechnen sind.

Angaben zur Geburt leiten zum kindlichen Teil der Rückmeldung über. Dazu gehören das Gestationsalter bei Geburt, die Kindslage, der Geburtsweg und Komplikationen.

Es folgen Geburtsdatum, Geschlecht, Länge, Gewicht und Kopfumfang des Neugeborenen, außerdem der Apgar-Score und der Nabelarterien-pH. Schließlich sollen angeborene Anomalien und postnatale Störungen notiert werden.

Die Einschätzung der weiteren Entwicklung des Kindes mit dem Datum der letzten Beurteilung und dem Namen und der Funktion des Untersuchers steht am Schluss der Erhebung.

2.2 Studienkollektiv

Aufgenommen in diese Untersuchung sind alle Fälle, bei denen eine Exposition mit den Antibiotika Azithromycin, Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin, mit Cotrimoxazol oder Doxycyclin im ersten Trimenon stattgefunden hat und deren errechneter Geburtstermin vor dem 1. Januar 2004 lag. Aborte mit einem späteren Geburtstermin, deren Rückmeldung aber schon eingetroffen war, wurden ausgeschlossen, da sonst die Abortrate des Studienkollektivs fälschlich zu hoch ausgefallen wäre. Als Stichtag für die statistische Auswertung wurde der 31. Dezember 2004 festgelegt.

Ausgeschlossen wurden Fälle, in denen die Exposition nach dem ersten Trimenon, d.h. nach Schwangerschaftswoche 13+2, oder präkonzeptionell stattgefunden hat. Weitere Ausschlusskriterien waren: fehlende Angaben zum mütterlichen Alter, zum Gestationsalter bei Anfrage oder zum Zustand des Neugeborenen.

Die meisten Anfragen sind zur Risikoabschätzung gestellt worden, bis auf wenige Anfragen zu Erythromycin, bei denen es um die verträglichste Behandlung ging.

2.3 Kontrollkollektiv

In die Kontrollgruppe wurden eingeschlossen: Schwangerschaften ohne Exposition, solche mit präkonzeptioneller Exposition, bei der eine Wirkung auf die Schwangerschaft unter Berücksichtigung der Halbwertszeit ausgeschlossen werden konnte, solche mit nicht-systemischer Exposition und Expositionen des Kindsvaters, die erwiesenermaßen nicht mutagen sind.

Dass es nicht zu einer Exposition in der Schwangerschaft kam, konnte daran liegen, dass eine Behandlung zwar geplant und die Beratung dazu in Anspruch genommen, dann aber doch nicht eingeleitet wurde.

2.4 Variablenauswahl und Definition

- Alter der Mutter in Jahren
- Gestationsalter bei Anfrage (abgeschlossene SSW + Tage),
ermittelt nach Sonographie oder wenn nicht anders möglich, nach Datum der letzten Periode
- Alkoholkonsum ja/ nein/ nicht bekannt
- Rauchen ja/ nein/ nicht bekannt
- Indikation für die Medikamentenexposition nach ICD 10
- Abort /intrauteriner Fruchttod ja / nein,
- Abruptio ja / nein:
 - a) aus embryopathischer Indikation → wird zu den angeborenen Anomalien gezählt
 - b) aus psycho-sozialer Indikation
- angeborene Anomalie ja / nein,
definiert als strukturelle oder funktionelle Anomalie, die pränatal sonographisch oder perinatal diagnostiziert wurde
- Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt:
 - a) Large for gestational age (LGA) / Hypertrophie = Geburtsgewicht über der 90. Perzentile
 - b) Small for gestational age (SGA) / Hypotrophie = Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile

Die Perzentilen-Kurven beruhen auf den Kriterien von Yudkin et al., die auch dem pränatalen Ultraschall-Diagnose-System der Universitätsfrauenklinik Ulm zugrunde liegen (66)

2.5 Statistische Methoden

Die aufgelisteten Variablen von Studien- und Kontrollkollektiv wurden in das Statistikprogramm SAS eingelesen.

Aus diesen beiden Gruppen wurden „matched pairs“ im Verhältnis 1:1 nach dem Alter der Mutter mit einer Spanne von ± 3 Jahren und dem Gestationsalter bei Anfrage mit einer Spanne von ± 1 Schwangerschaftswoche gebildet. Dadurch sollte das mütterliche Alter als ein wichtiger Einflussfaktor auf das Fehlbildungsrisiko kontrolliert werden.

Bei Ungleichverteilung des Gestationsalters bei Anfrage würde die Abortrate beeinflusst, denn je später ein Fall in die Untersuchung aufgenommen wird, desto geringer wird das Risiko einer Fehlgeburt. Auch das Alter der Mutter hat Einfluss auf das Abortrisiko. Beide Zusammenhänge wurden durch eine Untersuchung an einer Population mit niedrigem Risiko für eine Fehlgeburt bestätigt: Mit zunehmendem mütterlichem Alter stieg die Abortrate an von 2,94% bei unter 20jährigen, über 3,20% bei 20 – 24jährigen bis zu 50% bei 40 – 45jährigen Frauen. Ebenso fand man eine klare Korrelation mit dem Gestationsalter: das Risiko für eine Fehlgeburt sinkt, je höher das Gestationsalter ist (26).

Für die Fälle, die im ersten Durchgang keinen Partner erhalten haben, wurde der Matching-Rahmen auf ± 5 Jahre und auf ± 2 SSW erweitert. Auf diese Weise konnten alle Fälle in die Analyse eingeschlossen und die größtmögliche Aussagekraft erlangt werden.

Wegen der begrenzten Anzahl an Kontrollen ist jede Substanzgruppe in einem eigenen Durchgang gematcht und einzeln analysiert worden.

2.5.1 Deskription

Zunächst wurde die Verteilung des mütterlichen Alters sowie des Gestationsalters bei Anfrage in der Fall- und der Kontrollgruppe aufgezeigt. Ermittelt wurden die Gesamtzahl, der maximale und minimale Wert, der Mittelwert, der Median und die Interquartilsdistanz (Spanne zwischen dem 75%-Quartil und dem 25%-Quartil).

Die Indikationen wurden in übergeordnete Gruppen zusammengefasst, z. B. Atemwegsinfekt oder Harnwegsinfekt, und die absoluten Häufigkeiten in einer Tabelle aufgelistet.

Die absoluten Häufigkeiten von Rauchen versus Nichtrauchen und Alkoholkonsum versus Alkoholabstinenz wurden ebenfalls tabellarisch dargestellt.

Absolute Häufigkeiten für Aborte, Abruptiones (ausschließlich aus sozialer Indikation), Anomalien und Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt wurden ebenfalls tabellarisch gezeigt und die jeweiligen Raten in Prozent einander gegenübergestellt.

2.5.2 Kontingenztafel-Analysen

Da in dieser Arbeit das embryo- bzw. fetotoxische Risiko einer Medikamentenexposition und nicht ein potentiell protektiver Effekt untersucht werden sollte, wurde die Fragestellung einseitig formuliert.

Für die Untersuchung des Geburtsgewichts bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt wurde die zweiseitige Fragestellung verwendet. Die Wachstumsretardierung gilt als Ausdruck embryo- / fetotoxischer Effekte (51). Möglicherweise behindern auch mütterliche Infektionen Wachstum und Entwicklung des Kindes. Andererseits könnte die Behandlung der Infektion das Wachstum des Kindes fördern.

Als Testverfahren wurden der Chi-Quadrat-Test und bei zu niedrigen erwarteten Häufigkeiten pro Zelle der Fisher`s Exact Test angewandt (50).

Das Signifikanzniveau wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% festgelegt.

3 Ergebnisse

Im Beobachtungszeitraum vom 1. Oktober 1987 bis zum 31. Dezember 2004 wurden 1415 Fälle zu den untersuchten Substanzen abgeschlossen, deren errechneter Entbindungstermin vor dem 1. Januar 2004 lag. 184 dieser Fälle wurden wegen lückenhafter Angaben, Exposition außerhalb des ersten Trimenons oder nicht-systemischer Exposition ausgeschlossen. Entsprechend wurden 1231 Fälle in die Analyse eingeschlossen.

Analysiert wurden 440 Fälle zur Exposition mit Makroliden, 356 Fälle zur Exposition mit Cotrimoxazol und 435 Fälle zur Exposition mit Doxycyclin.

Die Kontrollgruppe umfasste 790 Schwangerschaften, aus der, nach Alter der Mutter und Gestationsalter bei Anfrage gematcht, jeweils eine Kontrolle einem Fall zugeordnet wurde.

Die Ergebnisse werden im Folgenden für jede Substanzgruppe einzeln vorgestellt. Das Gestationsalter wird angegeben in vollendeten Schwangerschaftswochen plus Tage der folgenden Schwangerschaftswoche, z. B. SSW 8 + 4.

3.1 Erythromycin

3.1.1 Deskription der Kollektive

Zur Exposition mit Erythromycin lagen 124 Fälle vor, von denen 83 ausgeschlossen werden mussten. Der häufigste Grund hierfür war, dass die Exposition nicht im ersten Trimenon stattgefunden hatte. In die Analyse gingen 41 Fälle ein mit einem mütterlichen Alter zwischen 15 und 39 Jahren. In dieser Gruppe beträgt der Mittelwert 28 Jahre, der Median liegt bei 28 Jahren, die Interquartilsdistanz reicht von 25 bis zu 31 Jahren.

Bei den 41 Kontrollen liegt das mütterliche Alter zwischen 20 und 39 Jahren. Der Mittelwert beträgt 28,9 Jahre, der Median liegt bei 29 Jahren (Interquartilsdistanz 26 -33).

Das Gestationsalter bei Anfrage liegt in der Fallgruppe zwischen SSW 1+2 und SSW 38+5. Der Mittelwert beträgt 10 +2 SSW, der Median liegt bei SSW 8+3 (5+6 – 10+6).

In der Kontrollgruppe liegt das Gestationsalter zwischen SSW 1+3 und SSW 39+4. Der Mittelwert beträgt 10+2 SSW, der Median liegt bei SSW 8+4 (6+0 – 10+6).

Die Exposition fand in der Regel mit einer Dosis von 1000 - 2000 mg täglich über 6 bis 14 Tage statt.

Tabelle 1: Erythromycin: absolute Häufigkeiten [n] der Indikationen für die Einnahme von Erythromycin in der Fallgruppe

Indikation	Anzahl der Patientinnen
Infektion des Urogenitaltraktes	17
Infektion der Atemwege	15
sonstige	5
unbekannt	4
gesamt	41

Tabelle 2: Erythromycin: absolute Häufigkeiten [n] für Alkoholkonsum (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Alkoholkonsum	Kontrollen	Fälle
ja	1	1
nein	30	34
unbekannt	10	6
gesamt	41	41

Tabelle 3: Erythromycin: absolute Häufigkeiten [n] für Rauchen (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Rauchen	Kontrollen	Fälle
ja	5	3
nein	27	31
unbekannt	9	7
gesamt	41	41

3.1.2 Kontingenztafel-Analysen

Vergleich der Abortraten

Im exponierten Kollektiv sind nicht signifikant mehr Aborte aufgetreten als im Kontrollkollektiv (9,8 % versus 4,9 %, $p = 0,34$).

Tabelle 4: Erythromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Aborten in Kontroll- und Fallgruppe

Abort	Kontrollen	Fälle
ja	2	4
nein	39	37
gesamt	41	41

Vergleich der Abruption-Raten

In der Fallgruppe wurden nicht mehr Schwangerschaften abgebrochen als in der Kontrollgruppe (2,4 % versus 4,9 %, $p = 0,88$).

Tabelle 5: Erythromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Abruptiones in Kontroll- und Fallgruppe

Abruptio	Kontrollen	Fälle
ja	2	1
nein	39	40
gesamt	41	41

Vergleich der Anomalie-Raten

In der Fallgruppe beträgt die Anomalie-Rate 8,3 %. In der Kontrollgruppe trat keine Anomalie auf. Es besteht kein signifikanter Unterschied ($p = 0,11$).

Tabelle 6: Erythromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Anomalien in Kontroll- und Fallgruppe

Anomalie	Kontrollen	Fälle
ja	0	3
nein	37	33
gesamt	37	36

Die Anomalien im Einzelnen:

1. Junge mit Ventrikelseptumdefekt, geboren in SSW 39+1;

Mutter: 25 Jahre, III. Gravida, II. Para,

Exposition mit Erythromycin 650 mg / d über 8 Tage von SSW 8+3 bis SSW 9+3, zusätzlich bis SSW 7+5 Ranitidin 300 mg / d und von SSW 8+3 bis 10+3 Cimetidin (Dosierung unbekannt), Indikation: Gastritis;

Alkohol und Rauchen: keine Angaben

2. Junge mit Hydronephrose links, geboren in SSW 40+5;

Mutter: 31 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Erythromycin über 10 Tage von SSW 13+1 bis SSW 14+3, Dosis unbekannt, Indikation: Harnwegsinfekt; zusätzlich Clotrimazol SSW 31+5 bis 32+4, Dosis unbekannt, Indikation unklar;

kein Alkohol, kein Rauchen

3. Junge mit therapiebedürftiger Hüftdysplasie links, geboren SSW 42+0, LGA;

Mutter: 35 Jahre, IV. Gravida, I. Para, 2 Aborte,

Exposition mit Erythromycin 2 g / d über 3 Tage von SSW 12+6 bis SSW 13+1, zusätzlich Roxithromycin 300 g / d von SSW 13+1 bis 14+0, Indikation: Chlamydieninfektion des unteren Genitaltraktes; zusätzlich Methyl-Dopa Langzeitexposition, Indikation: primäre Hypertonie;

kein Alkohol, kein Rauchen;

Amniozentese unauffällig

Vergleich von Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt

Im exponierten Kollektiv waren 13,8 % der Neugeborenen hypertroph, weitere 2,7% der Kinder waren hypotroph. In der Kontrollgruppe waren 10,8% der Kinder hypertroph, weitere 16,2% hypotroph.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied bei den Gewichtsauffälligkeiten zwischen Fällen und Kontrollen ($p = 0,18$).

Tabelle 7: Erythromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Gewichtsauffälligkeiten bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt in Kontroll- und Fallgruppe

Geburtsgewicht	Kontrollen	Fälle
unauffällig	27	30
LGA	4	5
SGA	6	1
gesamt	37	36

LGA = large for gestational age, SGA = small for gestational age

3.2 Roxithromycin

3.2.1 Deskription der Kollektive

Zur Exposition mit Roxithromycin lagen 187 Fälle vor, von denen 24 ausgeschlossen werden mussten. In die Analyse gingen also 163 Fälle ein mit einem mütterlichen Alter zwischen 19,5 und 41 Jahren. Der Mittelwert beträgt 29,9 Jahre, der Median liegt bei 30 Jahren (Interquartilsdistanz 26 – 33).

Bei den 163 Kontrollen bewegt sich das mütterliche Alter zwischen 19 und 43 Jahren. Der Mittelwert beträgt 30,0 Jahre, der Median liegt bei 30 Jahren (26–33).

Das Gestationsalter bei Anfrage liegt in der Fallgruppe zwischen SSW 2+0 und SSW 25+0. Der Mittelwert beträgt 8+5 SSW, der Median liegt bei SSW 7+4 (6+2 – 10+2).

In der Kontrollgruppe liegt das Gestationsalter bei Anfrage zwischen SSW 1+5 und 26+0. Der Mittelwert beträgt 8+5 SSW, der Median liegt bei SSW 7+6 (6+1 – 10+3).

Die Exposition fand bis auf wenige Ausnahmen mit 300 mg pro Tag statt.

Tabelle 8: Roxithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] der Indikationen für die Einnahme von Roxithromycin in der Fallgruppe

Indikation	Anzahl der Patientinnen
Infektion der Atemwege	133
Infektion der Urogenitalorgane	11
sonstige	8
unbekannt	11
gesamt	163

Tabelle 9: Roxithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] für Alkoholkonsum (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Alkoholkonsum	Kontrollen	Fälle
ja	4	2
nein	115	103
unbekannt	44	58
gesamt	163	163

Tabelle 10: Roxithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] für Rauchen (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Rauchen	Kontrollen	Fälle
ja	10	12
nein	111	98
unbekannt	42	53
gesamt	163	163

3.2.2 Kontingenztafel-Analysen

Vergleich der Abortraten

Zwischen Fall- und Kontrollgruppe besteht kein signifikanter Unterschied (11,7% versus 8,6%, $p = 0,23$).

Tabelle 11: Roxithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Aborten in Kontroll- und Fallgruppe

Abort	Kontrollen	Fälle
ja	14	19
nein	149	144
gesamt	163	163

Vergleich der Abruptio-Raten

In der Fallgruppe wurden nicht signifikant mehr Schwangerschaften abgebrochen als in der Kontrollgruppe (6,1% vs. 4,3%, $p = 0,23$).

Tabelle 12: Roxithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Abruptiones in Kontroll- und Fallgruppe

Abruptio	Kontrollen	Fälle
ja	7	10
nein	156	153
gesamt	163	163

Vergleich der Anomalie-Raten

Unter den 133 Neugeborenen in der Fallgruppe sind 10 Kinder mit einer Fehlbildung. Dazu kommt ein Kind, das wegen einer schweren Blasen- und Nieren-Fehlbildung aus embryopathischer Indikation in der 17. SSW abgetrieben wurde. Die Anomalie-Rate im Studienkollektiv beträgt 8,2% und unterscheidet sich nicht signifikant von der des Kontrollkollektivs (3,5%). Allerdings lässt sich eine Tendenz zur Signifikanz erkennen ($p = 0,08$).

Tabelle 13: Roxithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Anomalien in Kontroll- und Fallgruppe

Anomalie	Kontrollen	Fälle
ja	5	11
nein	137	123
gesamt	142	134

Die Anomalien im Einzelnen:

1. Junge mit Hüftgelenksdysplasie II a links, geboren in SSW 40+4;

Mutter: 36 Jahre, II. Grav., I. Para, Familienanamnese: Spina bifida bei Großtante; Exposition mit Roxithromycin 300 mg/d über 10 Tage von SSW 3+0 bis 4+2, zusätzlich Codein von SSW 3+0 bis 4+0 (Dosierung unbekannt), Indikation: Keuchhusten;

Rauchen: bis zu 5 Zigaretten / d, Alkohol: keine Angaben.

Amniozentese unauffällig

2. Mädchen mit Ohranhängsel, geboren in SSW 37+0;

Mutter: 22 Jahre, I. Gravida, Asthma bronchiale,

Exposition mit Roxithromycin 300 mg/d über 15 Tage von SSW 10+0 bis 12+0, Indikation: akute Bronchitis; zusätzlich Kortikoide inhalativ von SSW 10+0 bis 18+0 und Chlormadinon 1 mg d und Ethinylestradiol 0,05 mg/d bis SSW 18 zur Kontrazeption;

Rauchen: > 5 Zigaretten / d, kein Alkohol

Schwangerschaftsverlauf: Amniozentese unauffällig, EPH-Gestose

3. Kind (Geschlecht nicht angegeben) mit Hydronephrose links, geboren in SSW 39+0;

Mutter: 35 Jahre, III. Gravida, II. Para,

Exposition mit Roxithromycin über 6 Tage von SSW 5+5 bis 6+3, Dosierung unbekannt, Indikation: grippaler Infekt;

kein Alkohol, kein Rauchen

4. Mädchen mit Sichelfuß, geboren in SSW 41+3;

Mutter: 31 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Roxithromycin 300 mg/d über 8 Tage von SSW 3+6 bis 4+6, zusätzlich Dihydrocodein 15 mg/d von SSW 2+0 bis 3+0, Paracetamol 1000 mg/d, Etilefrin 10 mg/d, Butetamat 40 mg/d und Chlorphenamin 4 mg/d von SSW 2+0 bis 3+6, Indikation: grippaler Infekt;

Alkohol und Rauchen: keine Angaben

5. Mädchen mit behandlungsbedürftiger Hüftgelenksdysplasie, Therapie mit Abspreizschiene für ½ Jahr, geboren in SSW 40+6;

Mutter: 37 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Roxithromycin 300 mg/d über 11 Tage von SSW 2+3 bis 3+6, Indikation: akute Bronchitis;

kein Alkohol, kein Rauchen

6. Junge mit Tortikollis spasticus, geboren in SSW 37+3;

Mutter: 33 Jahre, IV. Gravida, III. Para,

Exposition mit Roxithromycin 300 mg/d über 3 Tage von SSW 7+3 bis 7+5, Indikation: akute Bronchitis; zusätzlich Cefuroxim 500 mg/d von SSW 8+4 bis 11+1 und Clarithromycin 500 mg/d von SSW 11+1 bis 12+3, Indikation: Pneumonie;

kein Alkohol, kein Rauchen;

Amniozentese unauffällig

7. Junge mit Holoprosenzephalie-Syndrom, geboren in SSW 41+3;

Mutter: 27 Jahre, III. Gravida, II. Para

Exposition mit Roxithromycin 300 mg/d über 7 Tage von SSW 6+4 bis 7+3, zusätzlich Acetylcystein und Dihydrocodein im selben Zeitraum (Dosierung unbekannt), Indikation: akute Bronchitis

kein Alkohol, kein Rauchen;

Schwangerschaftsverlauf: Oligohydramnion

8. Mädchen mit Pierre-Robin-Syndrom, geboren in SSW 37+5;

Mutter: 20 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Roxithromycin 300 mg/d über 5 Tage von SSW 9+0 bis 9+4,
Indikation: grippaler Infekt; zusätzlich Metoclopramid 20 mg/d von SSW 8+2 bis
10 +2, Indikation: Gastritis;
kein Alkohol, kein Rauchen;
Amniozentese: unauffällig

9. Mädchen mit Ureterstenose und Hydronephrose, geboren in SSW 40+6;
Mutter: 22 Jahre, I. Gravida,
Exposition mit Roxithromycin 300 mg/d über 7 Tage von SSW 5+5 bis 6+4,
Indikation: akute Bronchitis;
Alkohol und Rauchen: keine Angaben

10. Kind mit Blasen- und Nierenfehlbildung, Abruptio aus embryopathischer
Indikation in SSW 17;
Mutter: 28 Jahre, I. Gravida,
Exposition mit Roxithromycin 450 mg/d über 1 Tag: SSW 6+0, Indikation
unbekannt;
Alkohol und Rauchen: keine Angaben

11. Junge mit behandlungsbedürftiger Hüftgelenksdysplasie (breite Wickelung),
geboren in SSW 42 + 0 (siehe auch unter Erythromycin);
Mutter: 35 Jahre, IV. Gravida, I. Para, 2 Aborte;
Exposition mit Roxithromycin 300 mg/d über 7 Tage von SSW 13+1 bis 14+0,
zusätzlich Erythromycin 2 g/d von SSW 12+6 bis 13+1, Indikation:
Chlamydieninfektion des unteren Genitaltraktes; zusätzlich Langzeitexposition mit
 α -Methyldopa ab SSW 6+1, Indikation: Hypertonie;
kein Alkohol, kein Rauchen;
Amnionzentese: unauffällig

Vergleich von Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt

Von 133 Neugeborenen im Studienkollektiv waren 17,3% hypertroph, weitere 6,8% waren hypotroph. Im Kontrollkollektiv waren von 142 Neugeborenen 14,1% hypertroph und 12,7% hypotroph.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied bei den Gewichtsauffälligkeiten ($p = 0,22$).

Tabelle 14: Roxithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Gewichtsauffälligkeiten bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt in Kontroll- und Fallgruppe

Geburtsgewicht	Kontrollen	Fälle
unauffällig	104	101
LGA	20	23
SGA	18	9
gesamt	142	133

LGA = large for gestational age, SGA = small for gestational age

3.3 Clarithromycin

3.3.1 Deskription der Kollektive

Zur Exposition mit Clarithromycin lagen 146 Fälle vor, von denen 15 ausgeschlossen werden mussten. Das Studienkollektiv umfasst somit 131 Fälle mit einem mütterlichen Alter zwischen 16 und 39 Jahren. Der Mittelwert beträgt 29,5 Jahre, der Median liegt bei 30 Jahren (Interquartilsdistanz 26 – 33).

Bei den 131 Kontrollen liegt das mütterliche Alter zwischen 18 und 41 Jahren, der Mittelwert beträgt 29,2 Jahre, der Median liegt wiederum bei 30 Jahren (26 - 3).

Das Gestationsalter bei Anfrage liegt in der Fallgruppe zwischen SSW 3+6 und 26+1. Der Mittelwert beträgt 7 + 3 SSW, der Median liegt bei SSW 7+1 (6+0 – 9+1).

In der Kontrollgruppe liegt das Gestationsalter zwischen SSW 3+6 und SSW 26+4, der Mittelwert beträgt 8 + 4 SSW, der Median liegt wiederum bei SSW 7+1 (5+6 – 9+3).

Die Exposition fand in der Regel mit einer Dosierung von 500 (250 -750) mg pro Tag über 5 bis 10 Tage statt. Im Falle einer Helicobacter-Eradikation wurde meistens eine Tagesdosis von 1000 mg über einen Zeitraum von 8 bis 10 Tagen eingenommen.

Tabelle 15: Clarithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] der Indikationen für die Einnahme von Clarithromycin in der Fallgruppe

Indikation	Anzahl der Patientinnen
Helicobacter-pylori-Infektion	32
Atemwegsinfekt	79
sonstige	13
unbekannt	7
gesamt	131

Tabelle 16: Clarithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] für Alkoholkonsum (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Alkoholkonsum	Kontrollen	Fälle
ja	4	1
nein	83	82
unbekannt	44	48
gesamt	131	131

Tabelle 17: Clarithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] für Rauchen (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Rauchen	Kontrollen	Fälle
ja	8	8
nein	82	75
unbekannt	41	48
gesamt	131	131

3.3.2 Kontingenztafel-Analysen

Vergleich der Abortraten

Die Abortrate beträgt in beiden Gruppen 9,9 % ($p = 0,58$).

Tabelle 18: Clarithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Aborten in Kontroll- und Fallgruppe

Abort	Kontrollen	Fälle
ja	13	13
nein	118	118
gesamt	131	131

Vergleich der Abruptio-Raten

In der Fallgruppe wurden signifikant mehr Schwangerschaften abgebrochen als in der Kontrollgruppe (10,7% vs. 1,5%, $p = 0,0016$).

Tabelle 19: Clarithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Abruptiones in Kontroll- und Fallgruppe

Abruptio	Kontrollen	Fälle
ja	2	14
nein	129	117
gesamt	131	131

Vergleich der Anomalie-Raten

Im exponierten Kollektiv sind von 104 Neugeborenen 6,7% mit einer Anomalie aufgefallen gegenüber 6,0% von 116 Neugeborenen im Kontrollkollektiv. Die Raten unterscheiden sich nicht signifikant voneinander ($p = 0,52$).

Tabelle 20: Clarithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Anomalien in Kontroll- und Fallgruppe

Anomalie	Kontrollen	Fälle
ja	7	7
nein	109	97
gesamt	116	104

Die Anomalien im Einzelnen:

1. Mädchen mit Hüftdysplasie beidseits, geboren in SSW 39+0;
Mutter: 33 Jahre, III. Gravida, I. Para, 1 Abort (Leukodystrophie);
Exposition mit Clarithromycin 500 mg/d über 6 Tage von SSW 12+1 bis SSW 12+6, Indikation: Atemwegsinfekt;
Alkohol und Rauchen: keine Angaben
Amniozentese unauffällig

2. Junge mit Nondescensus testis links, geboren in SSW 40+3;
Mutter: 28 Jahre, I. Gravida,
Exposition mit Clarithromycin 200 mg/d über 10 Tage von SSW 2+2 bis 3+4,
zusätzlich Codein 30 mg/d und Phenytoxin 10 mg/d und Terbutalin
0,75 mg/d im selben Zeitraum, Indikation: akute Bronchitis;
kein Alkohol, kein Rauchen

3. Junge mit Rhabdomyom im linken Ventrikel, geboren in SSW 40+0, SIDS 28
Tage post partum;
Mutter: 35 Jahre, II. Gravida, I. Para,
Exposition mit Clarithromycin 500 mg/d über 3 Tage von SSW 3+3 bis 3+5,
Indikation: Atemwegsinfekt;
kein Alkohol, kein Rauchen

4. Junge mit Sichelfuß, geboren in SSW 35+4;
Mutter: 24 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Clarithromycin über 6 Tage von SSW 9+1 bis 9+6, Dosierung unbekannt, zusätzlich Amoxicillin, Clavulansäure und Metronidazol im selben Zeitraum und eine Röntgenuntersuchung in SSW 9+1, Indikation unbekannt

Alkohol und Rauchen: keine Angaben

Schwangerschaftsverlauf: EPH-Gestose, Oligohydramnion

5. Junge mit Tortokollis spastikus, geboren in SSW 37+3;

Mutter: 33 Jahre, IV. Gravida, III. Para,

Exposition mit Clarithromycin 500 mg/d über 10 Tage von SSW 11+1 bis SSW 12+3, zusätzlich Roxithromycin 300 mg/d von SSW 7+3 bis 7+5,

Cefuroxim 500 mg/d von SSW 8+4 bis 11+1, Indikation: Pneumonie;

kein Alkohol, kein Rauchen;

Amniozentese unauffällig

6. Junge mit kardiovaskulärer Fehlbildung: Vorhofseptum-Defekt, Lungenvenen-Fehleinmündung und persistierende Vena cava superior links, geboren in SSW 39+2;

Mutter: 34 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Clarithromycin 500 mg/d über 5 Tage von SSW 8+2 bis 8+6,

Indikation: akute Bronchitis;

kein Alkohol, kein Rauchen

7. Mädchen mit Ventrikelseptum-Defekt, geboren in SSW 38+0;

Mutter: 28 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Clarithromycin 500 mg/d über 5 Tage von SSW 2+5 bis 3+2,

Indikation: Sinusitis;

kein Alkohol, kein Rauchen

Vergleich von Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt

Im exponierten Kollektiv waren 24% der Neugeborenen hypertroph, weitere 4,8% waren hypotroph.

Im Kontrollkollektiv waren 17,2% hypertroph, weitere 12,1% waren hypotroph.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied bei den Gewichtsauffälligkeiten ($p = 0,10$).

Tabelle 21: Clarithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Gewichtsauffälligkeiten bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt in Kontroll- und Fallgruppe

Geburtsgewicht	Kontrollen	Fälle
SGA	14	5
LGA	20	25
unauffällig	82	74
gesamt	116	104

LGA = large for gestational age, SGA = small for gestational age

3.4 Azithromycin

3.4.1 Deskription der Kollektive

Zur Exposition mit Azithromycin lagen 115 Fälle vor, von denen 10 ausgeschlossen werden mussten. Die Fallgruppe umfasst somit 105 Fälle mit einem mütterlichen Alter zwischen 16 und 42 Jahren. Der Mittelwert beträgt 30,5 Jahre, der Median liegt bei 31 Jahren (Interquartilsdistanz 28 – 33).

In der Kontrollgruppe liegt das mütterliche Alter zwischen 19 und 42 Jahren. Der Mittelwert beträgt 30,6 Jahre, der Median liegt bei 30 Jahren (28 – 33).

Das Gestationsalter bei Anfrage liegt in der Fallgruppe zwischen SSW 4+3 und 21+0. Der Mittelwert beträgt 8+4 SSW, der Median liegt bei SSW 7+3 (6+2 – 9+6).

In der Kontrollgruppe liegt das Gestationsalter bei Anfrage zwischen SSW 4+4 und SSW 20+4. Der Mittelwert beträgt 8+4 SSW, der Median liegt ebenfalls bei SSW 7+3 (6+3 – 9+6).

Die Exposition fand in den meisten Fällen in der üblichen Dosierung von 500 mg pro Tag über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen statt.

Tabelle 22: Azithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] der Indikationen für die Einnahme von Azithromycin in der Fallgruppe

Indikation	Anzahl der Patientinnen
Atemwegsinfekt	77
Infektion des Urogenitaltraktes	10
sonstige	2
unbekannt	16
gesamt	105

Tabelle 23: Azithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] für Alkoholkonsum (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Alkoholkonsum	Kontrollen	Fälle
ja	0	3
nein	65	61
unbekannt	40	41
gesamt	105	105

Tabelle 24: Azithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] für Rauchen (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Rauchen	Kontrollen	Fälle
ja	4	4
nein	63	61
unbekannt	38	40
gesamt	105	105

3.4.2 Kontingenztafel-Analysen

Vergleich der Abortraten

Im exponierten Kollektiv sind nicht mehr Aborte aufgetreten als im Kontrollkollektiv (7,6 % vs. 8,6%, $p = 0,69$).

Tabelle 25: Azithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Aborten in Kontroll- und Fallgruppe

Abort	Kontrollen	Fälle
ja	9	8
nein	96	97
gesamt	105	105

Vergleich der Abruption-Raten

Im Studienkollektiv wurden nicht signifikant mehr Schwangerschaften abgebrochen als im Kontrollkollektiv (8,6% vs. 3,8%, $p = 0,13$).

Tabelle 26: Azithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Abruptiones in Kontroll- und Fallgruppe

Abruptio	Kontrollen	Fälle
ja	4	9
nein	101	96
gesamt	105	105

Vergleich der Anomalie-Raten

Von 87 Neugeborenen in der Fallgruppe fielen 3 Kinder mit einer Anomalie auf. Dazu kommt ein Kind, das wegen kaudaler Regression in der 19. SSW abgetrieben wurde. Die Anomalie-Rate der Fallgruppe ist nicht signifikant höher als die der Kontrollgruppe (4,6 % vs. 4,4 %, $p = 0,61$).

Tabelle 27: Azithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Anomalien in Kontroll- und Fallgruppe

Anomalie	Kontrollen	Fälle
ja	4	4
nein	88	84
gesamt	92	88

Die Anomalien im Einzelnen:

1. Mädchen mit Muskelhypertonie und Strabismus mit Sonnenuntergangsphänomen, geboren in SSW 37+0;

Mutter: 34 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Azithromycin 500 mg/d über 5 Tage von SSW 4+1 bis SSW 4+5, zusätzlich Acetylcystein (Dosierung unbekannt), Dihydrocodein 15 mg/d im selben Zeitraum und Budesonid (Dosierung unbekannt) und Ceftributen 400 mg/d von SSW 5+0 bis 5+5, Indikation: akute Bronchitis;

Rauchen: max. 5 Zigaretten / d, kein Alkohol

Schwangerschaftsverlauf: Blutungen und vorzeitige Wehen nach SSW 24+0 bei Plazenta prävia

2. Junge mit Hydronephrose rechts, geboren in SSW 40+2;

Mutter: 26 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Azithromycin 500 mg/d über 3 Tage von SSW 3+2 bis SSW 3+4, zusätzlich Acetylcystein und Dihydrocodein (Dosierung unbekannt) von SSW 3+0 bis 4+0, Indikation: akute Bronchitis;

Alkohol und Rauchen: keine Angaben;

Amniozentese unauffällig

3. Kind mit Analatresie und kaudaler Regression, Abruptio aus embryopathischer Indikation SSW 19;

Mutter: 31 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Azithromycin 500 mg/d über 3 Tage von SSW 8+5 bis SSW 9+0, zusätzlich Acetylcystein 600 mg/d im selben Zeitraum, Indikation: Atemwegsinfekt; zusätzlich Sumatriptan (Dosierung unbekannt) von SSW 4+5 bis 8+5, Indikation: Migräne;

Alkohol: bis zu 20 g/d, kein Rauchen

4. Junge mit Vorhofseptum-Defekt, geboren in SSW 39+5;

Mutter: 34 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Azithromycin 500 mg/d über 4 Tage von SSW 5+1 bis SSW 5+4, Indikation nicht bekannt,

kein Alkohol, kein Rauchen

Vergleich von Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt

Im exponierten Kollektiv waren 26,1% der Neugeborenen hypertroph, 6,8% der Kinder waren hypotroph. Im Kontrollkollektiv waren 19,6% der Neugeborenen hypertroph, 7,6% waren hypotroph.

Es war kein signifikanter Unterschied bei den Gewichtsauffälligkeiten festzustellen ($p = 0,58$).

Tabelle 28: Azithromycin: Absolute Häufigkeiten [n] von Gewichtsauffälligkeiten bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt in Kontroll- und Fallgruppe

Geburtsgewicht	Kontrollen	Fälle
SGA	7	6
LGA	18	23
unauffällig	67	59
gesamt	92	88

LGA = large for gestational age, SGA = small for gestational age

3.5 Doxycyclin

3.5.1 Deskription der Kollektive

Zur Exposition mit Doxycyclin lagen 457 Fälle vor, von denen 22 ausgeschlossen werden mussten. Die Fallgruppe umfasst somit 435 Fälle mit einem mütterlichen Alter zwischen 18 und 47 Jahren. Der Mittelwert beträgt 28,6 Jahre, der Median liegt bei 28 Jahren (Interquartilsdistanz 25 – 32).

In der Kontrollgruppe liegt das mütterliche Alter zwischen 17 und 43 Jahren. Der Mittelwert beträgt 28,9 Jahre, der Median liegt bei 29 Jahren (26 – 32).

Das Gestationsalter bei Anfrage liegt in der Fallgruppe zwischen SSW 2+4 und SSW 20+6. Der Mittelwert beträgt 8 SSW + 0 d, der Median liegt bei SSW 7+1 (5+6 – 9+1).

In der Kontrollgruppe liegt das Gestationsalter bei Anfrage zwischen SSW 1+5 und SSW 21+4. Der Mittelwert beträgt 8+1 SSW, der Median liegt ebenfalls bei SSW 7+1 (5+6 – 9+3).

Die Exposition fand in der Regel in einer Dosierung von 100 oder 200 mg pro Tag, in seltenen Fällen auch mit 300 oder 500 mg pro Tag statt.

Tabelle 29: Doxycyclin: Absolute Häufigkeiten [n] der Indikationen für die Einnahme von Doxycyclin in der Fallgruppe

Indikation	Anzahl der Patientinnen
Infektion der Atemwege	231
Infektion Urogenitalsystem	94
sonstige	60
unbekannt	50
gesamt	435

Tabelle 30: Doxycyclin: Absolute Häufigkeiten [n] für Alkoholkonsum (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Alkoholkonsum	Kontrollen	Fälle
ja	6	4
nein	284	263
unbekannt	145	168
gesamt	435	435

Tabelle 31: Doxycyclin: Absolute Häufigkeiten [n] für Rauchen (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Rauchen	Kontrollen	Fälle
ja	34	42
nein	264	231
unbekannt	137	162
gesamt	435	435

3.5.2 Kontingenztafel-Analysen

Vergleich der Abort-Raten

Die Abort-Rate beträgt in beiden Gruppen 11,0% ($p = 0,54$).

Tabelle 32: Doxycyclin: Absolute Häufigkeiten [n] von Aborten in Kontroll- und Fallgruppe

Abort	Kontrollen	Fälle
ja	48	48
nein	387	387
gesamt	435	435

Vergleich der Abruptio-Raten

Im exponierten Kollektiv wurden signifikant mehr Schwangerschaften abgebrochen als im Kontrollkollektiv (10,3% vs. 3,5%, $p < 0,0001$).

Tabelle 33: Doxycyclin: Absolute Häufigkeiten [n] von Abruptiones in Kontroll- und Fallgruppe

Abruptio	Kontrollen	Fälle
ja	15	45
nein	420	390
gesamt	435	435

Vergleich der Anomalie-Raten

Im exponierten Kollektiv wurden nicht mehr Anomalien festgestellt als im Kontrollkollektiv (2,9% vs. 3,8%, $p = 0,80$). Zu den 9 Neugeborenen, die mit Anomalien auffielen, kommt 1 Kind, das wegen einer Body-Stalk-Anomalie in der 18. SSW abgetrieben wurde.

Tabelle 34: Doxycyclin: Absolute Häufigkeiten [n] von Anomalien in Kontroll- und Fallgruppe

Anomalie	Kontrollen	Fälle
ja	14	10
nein	358	332
gesamt	372	342

Die Anomalien im Einzelnen:

1. Junge mit Sichelfuß beidseits, geboren in SSW 41+5;

Mutter: 29 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Doxycyclin 100 mg/d über 7 Tage von SSW 3+5 bis 4+4, Indikation: Adnexitis;

kein Alkohol, kein Rauchen

2. Junge mit braunem Milchzahn, geboren in SSW 40+0;

Mutter: 25 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Doxycyclin 200 mg/d über 10 Tage von SSW 3+4 bis SSW 4+6, zusätzlich Dihydrocodein 7,5 mg/d im selben Zeitraum, Indikation: Sinusitis;

kein Alkohol, kein Rauchen

3. Junge mit Hypospadie, geboren in SSW 33+0, SGA;

Mutter: 35 Jahre, I. Gravida, Faktor-V-Leiden-Mutation, Asthma bronchiale;

Exposition mit Doxycyclin 200 mg/d über 10 Tage von SSW 5+1 bis SSW 6+3, Indikation: akute Bronchitis,

zusätzlich Salbutamol und Budesonid inhalativ von SSW 4+1 bis 6+2 und Betamethason i.m. von SSW 28+4 bis 28+5, Indikation: Asthma bronchiale,

zusätzlich Metoclopramid, Dosierung unbekannt, von SSW 6+4 bis 7+0, Indikation: Übelkeit, und Aluminium- und Magnesiumhydroxid von SSW 24+0 bis

25+0, Indikation: Ösophagitis, schließlich Magnesium von SSW 16+0 bis SS-Ende und Fenoterol 15 mg/d von SSW 22+0 bis 27+0, Indikation: vorzeitige Wehen;

kein Alkohol, Rauchen;

Schwangerschaftsverlauf: Amniozentese unauffällig; Präekklampsie, vorzeitige Wehen, Plazentainsuffizienz, Sectio caesarea in SSW 33+0

4. Mädchen mit Ohranhängsel links, geboren in SSW 40+4;

Mutter: 35 Jahre, IV. Gravida, II. Para, 1 Abort,

Exposition mit Doxycyclin 200 mg/d über 3 Tage von SSW 3+6 bis SSW 4+1, zusätzlich Tetanus-Immunsierung und Prilocain in SSW 2+4 und Lidocain in SSW 3+4, Indikation: infizierte Schnittwunde;

kein Alkohol, kein Rauchen

5. Mädchen mit Steißbeinfistel, operiert im sechsten Lebensmonat, geboren in SSW 38+0;

Mutter: 34 Jahre, III. Gravida, I. Para, 1 Abruption, inkompletter Querschnitt L₁, Familienanamnese: Kind der Schwester mit geistiger Behinderung, keine näheren Angaben;

Exposition mit Doxycyclin 200 mg/d über 6 Tage von SSW 3+1 bis SSW 3+6, zusätzlich Vollnarkose in SSW 3+1, Indikation: operative Abszess-Spaltung bei Bartholinitis;

Alkohol: bis zu 20 g/d, kein Rauchen;

Schwangerschaftsverlauf: vorzeitige Wehen

6. Kind mit Body-Stalk-Anomalie (Enzephalozele, Gastroschisis, Herzvitium, Skelettfehlbildung und Kopf-Rumpf-Dysproportionierung), Abruption aus diesem Grund in SSW 18;

Mutter: 26 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Doxycyclin, Dosierung unbekannt, über 8 Tage von SSW 2+4 bis SSW 3+4, zusätzlich Ambroxol im selben Zeitraum, Indikation: Atemwegsinfekt; Levothyroxin 150 µg/d Langzeitexposition, Indikation: Hypothyreose, und 1 Tablette Ecstasy in SSW 4+4;

kein Alkohol, kein Rauchen;

Amniozentese: Chromosomensatz normal

7. Junge mit Trisomie 21, geboren in SSW 41+5;

Mutter: 34 Jahre, I. Gravida, chronische Polyarthritis;

Exposition mit Doxycyclin 100 mg/d von SSW 3+0, Dauer nicht bekannt, Indikation nicht bekannt, zusätzlich Diclofenac 75 mg/d von SSW 4+2 bis 5+5, Indikation: rheumatoide Arthritis;

kein Alkohol, kein Rauchen

8. Junge mit hypertrophischer Pylorusstenose, Operation nach dem 1. Lebensmonat, geboren in SSW 41+0;

Mutter: 30 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Doxycyclin 300 mg/d über 11 Tage von SSW 2+1 bis SSW 3+4, zusätzlich Acetylsalicylsäure 1,5 g/d, Ambroxol 225 mg/d und Xylometazolin nach Bedarf im selben Zeitraum, Indikation: Atemwegsinfekt;

kein Alkohol, Rauchen: mehr als 5 Zigaretten täglich

9. Mädchen mit Hüftdysplasie rechts Grad II a, Spreizhosenbehandlung, geboren in SSW 40+0;

Mutter: 30 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Doxycyclin 100 mg/d über 7 Tage von SSW 5+1 bis SSW 6+0, zusätzlich Ambroxol 75 mg/d im selben Zeitraum, Indikation: akute Bronchitis; kein Alkohol, kein Rauchen

10. Junge mit Hydronephrose, geboren in SSW 40+0;

Mutter: 23 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Doxycyclin 100 mg/d über 5 Tage von SSW 8+0 bis SSW 8+4, zusätzlich Ambroxol 75 mg/d im selben Zeitraum, Indikation: Atemwegsinfekt; kein Alkohol, kein Rauchen

Vergleich von Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt

Im exponierten Kollektiv waren 16,6% der Neugeborenen hypertroph, weitere 10,2% waren hypotroph. Im Kontrollkollektiv waren 17,9% der Kinder hypertroph, weitere 10,1% waren hypotroph.

Es besteht kein signifikanter Unterschied bei den Gewichtsauffälligkeiten ($p = 0,90$).

Tabelle 35: Doxycyclin: Absolute Häufigkeiten [n] von Gewichtsauffälligkeiten bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt in Kontroll- und Fallgruppe

Geburtsgewicht	Kontrollen	Fälle
SGA	36	34
LGA	64	55
unauffällig	258	243
gesamt	358	332

LGA = large for gestational age, SGA = small for gestational age

3.6 Cotrimoxazol

3.6.1 Deskription der Kollektive

Zur Exposition mit Cotrimoxazol lagen 386 Fälle vor, von denen 30 ausgeschlossen werden mussten. Die Fallgruppe umfasst somit 356 Fälle mit einem mütterlichen Alter zwischen 15 und 46 Jahren. Der Mittelwert beträgt 28,8 Jahre, der Median liegt bei 29 Jahren (Interquartilsdistanz 25,75 – 32).

In der Kontrollgruppe liegt das mütterliche Alter zwischen 17 und 44 Jahren. Der Mittelwert beträgt 29,1 Jahre, der Median liegt bei 29,75 Jahren (26 -32).

Das Gestationsalter bei Anfrage liegt in der Fallgruppe zwischen SSW 2+4 und SSW 39+6. Der Mittelwert beträgt 8+0 SSW, der Median liegt bei SSW 7+1 (6+0 – 9+0).

In der Kontrollgruppe liegt das Gestationsalter zwischen SSW 3+3 und SSW 38+4. Der Mittelwert beträgt 8+0 SSW, der Median liegt ebenfalls bei SSW 7+1 (6+0 – 9+2).

Das Kombinationspräparat wurde in der Mehrzahl der Fälle in der Dosierung 1600mg Sulfamethoxazol / 320mg Trimethoprim pro Tag eingenommen. Eine weitere häufige Dosierung war 800mg Sulfamethoxazol und 160mg Trimethoprim pro Tag.

Indikation war überwiegend der Harnwegsinfekt.

Tabelle 36: Cotrimoxazol: Absolute Häufigkeiten [n] der Indikationen für die Einnahme von Cotrimoxazol in Kontroll- und Fallgruppe

Indikation	Anzahl der Patientinnen
Harnwegsinfekt	274
Infektion der Atemwege	34
sonstige	27
unbekannt	21
gesamt	356

Tabelle 37: Cotrimoxazol: Absolute Häufigkeiten [n] für Alkoholkonsum (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Alkoholkonsum	Kontrollen	Fälle
ja	7	7
nein	225	234
unbekannt	124	115
total	356	356

Tabelle 38: Cotrimoxazol: Absolute Häufigkeiten [n] für Rauchen (ohne Mengenangabe) in Kontroll- und Fallgruppe

Rauchen	Kontrollen	Fälle
ja	22	32
nein	216	214
unbekannt	118	110
gesamt	356	356

3.6.2 Kontingenztafel-Analysen

Vergleich der Abortraten

Im exponierten Kollektiv sind nicht mehr Aborte aufgetreten als im Kontrollkollektiv (7,9% vs. 11,2%, $p = 0,95$).

Tabelle 39: Cotrimoxazol: Absolute Häufigkeiten [n] von Aborten in Kontroll- und Fallgruppe

Abort	Kontrollen	Fälle
ja	40	28
nein	316	328
gesamt	356	356

Vergleich der Abruption-Raten

In der Fallgruppe wurden signifikant mehr Schwangerschaften abgebrochen als in der Kontrollgruppe (11,8% vs. 2,8%, $p < 0,0001$)

Tabelle 40: Cotrimoxazol: Absolute Häufigkeiten [n] von Abruptiones in Kontroll- und Fallgruppe

Abruptio	Kontrollen	Fälle
ja	10	42
nein	346	314
gesamt	356	356

Vergleich der Anomalie-Raten

In der Fallgruppe sind nicht signifikant mehr Anomalien aufgefallen als in der Kontrollgruppe (4,2% vs. 4,9%, $p = 0,73$).

Tabelle 41: Cotrimoxazol: Absolute Häufigkeiten [n] von Anomalien in Kontroll- und Fallgruppe

Anomalie	Kontrollen	Fälle
ja	15	12
nein	291	274
gesamt	306	286

Die Anomalien im Einzelnen:

1. Junge mit Klumpfuß beidseits, geboren in SSW 38+5;

Mutter: 31 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Sulfamethoxazol 1600 mg/d und Trimethoprim 320 mg/d über 2 Tage von SSW 2+0 bis SSW 2+1, Indikation: Harnwegsinfekt; zusätzlich Metoprolol 100 mg/d, Clenbuterol 0,06 mg/d und Magnesium von SSW 27+4 bis

37+0, Indikation: vorzeitige Wehen, und Mezlocillin 4 g/d i.v. im 3. Trimenon,
Indikation: Pyelonephritis;

Alkohol: bis zu 20 g/d, Rauchen: bis zu 5 Zigaretten / d

2. Junge mit Leistenhernie, geboren in SSW 41+0;

Mutter: 31 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Sulfamethoxazol 1600 mg/d und Trimethoprim 320 mg/d über 5
Tage, Indikation unklar.

Alkohol und Rauchen: keine Angaben

3. Junge mit akzessorischer Niere und Ureterdoppelung links, geboren in SSW
39+0;

Mutter: 31 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Sulfamethoxazol 1600 mg/d und Trimethoprim 320 mg/d über 6
Tage von SSW 2+2 bis SSW 3+0, Indikation: Pyelonephritis;

Alkohol und Rauchen: keine Angaben

4. Junge mit Naevus flammeus an Stirn und Nacken, geboren in SSW 41+0, LGA;

Mutter: 32 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Sulfamethoxazol 2400 mg/d und Trimethoprim 480 mg/d in SSW
4+1, zusätzlich Ofloxacin 400 mg/d von SSW 4+2 bis 5+1, Indikation:
Harnwegsinfekt;

kein Alkohol, kein Rauchen

5. Mädchen mit solitärer Nierenzyste links, geboren in SSW 38+0;

Mutter: 27 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Sulfamethoxazol 1600 mg/d und Trimethoprim 320 mg/d über 7
Tage von SSW 6+5 bis SSW 7+4, Indikation: Harnwegsinfekt;

kein Alkohol, kein Rauchen

6. Mädchen mit einer Dermoidzyste über dem linken Auge, geboren in SSW 38+0;

Mutter: 26 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Sulfamethoxazol 800 mg/d und Trimethoprim 160 mg/d über 11 Tage von SSW 1+4 bis 3+0, weiterhin Trimethoprim 50 mg/d über 18 Tage von SSW 3+1 bis SSW 5+4, Indikation: Harnwegsinfekt;

kein Alkohol, kein Rauchen;

Schwangerschaftsverlauf: Zervixinsuffizienz, vorzeitige Wehen

7. Junge mit Hydrozele beidseits und diskreter Vorfuß-Adduktion beidseits, geboren in SSW 41+0;

Mutter: 30 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Sulfamethoxazol 800 mg/d und Trimethoprim 160 mg/d über 3 Tage von SSW 3+1 bis SSW 3+3, Indikation: Harnwegsinfekt;

kein Alkohol, kein Rauchen;

Amniozentese: unauffällig

8. Junge mit angeborener Hypothyreose, geboren in SSW 37+6;

Mutter: 32 Jahre, III. Gravida, I. Para, 1 Abort, Vater: multiple Sklerose, Azathioprin bis 3 Monate vor Konzeption;

Exposition mit Sulfamethoxazol und Trimethoprim, Dosierung unbekannt, über 5 Tage von SSW 4+4 bis SSW 5+1, Indikation: Harnwegsinfekt; zusätzlich Dihydroergotamin von SSW 27+0 bis 38+0, Indikation unklar;

kein Alkohol, kein Rauchen

9. Mädchen mit Turner-Syndrom, aus diesem Grund Abortio in SSW 11;

Mutter: 27 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Sulfamethoxazol 1600 mg/d und Trimethoprim 320 mg/d über 10 Tage von SSW 1+4 bis SSW 2+6, Indikation: Adnexitis;

Alkohol und Rauchen: keine Angaben

10. Junge mit Sichelfuß rechts, geboren in SSW 41+2;

Mutter: 26 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Sulfamethoxazol 1600 mg/d und Trimethoprim 320 mg/d über 5 Tage von SSW 2+1 bis SSW 2+5, Indikation: Zystitis;

kein Alkohol, kein Rauchen

11. Mädchen mit longitudinalem Reduktionsdefekt rechte Hand, geboren in SSW 39+5;

Mutter: 21 Jahre, I. Gravida,

Exposition mit Sulfamethoxazol 2400 mg/d und Trimethoprim 480 mg/d über 6 Tage von SSW 5+2 bis SSW 6+0, zusätzlich Metoclopramid 30 mg/d im selben Zeitraum, Indikation: Gastroenteritis;

Alkohol und Rauchen: keine Angaben

12. Mädchen mit Turner-Syndrom, Abruptio in SSW 15;

Mutter: 32 Jahre, II. Gravida, I. Para,

Exposition mit Sulfamethoxazol 1600 mg/d und Trimethoprim 320 mg/d im 1. Trimenon, genauer Zeitraum unbekannt, Indikation: Zystitis;

Alkohol und Rauchen: keine Angaben

Vergleich von Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt

Im exponierten Kollektiv waren 15,7% der Neugeborenen hypertroph, weitere 10,8% waren hypotroph. Im Kontrollkollektiv waren 18,0% hypertroph, weitere 8,8% waren hypotroph.

Es besteht kein signifikanter Unterschied bei den Gewichtsauffälligkeiten ($p = 0,59$).

Tabelle 42: Cotrimoxazol: Absolute Häufigkeiten [n] von Gewichtsauffälligkeiten bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt in Kontroll- und Fallgruppe

Geburtsgewicht	Kontrollen	Fälle
SGA	27	31
LGA	55	45
unauffällig	224	210
gesamt	306	286

LGA = large for gestational age, SGA = small for gestational age

4 Diskussion

Bei der Einschätzung teratogener Risiken für den Menschen sind drei Regeln von besonderer Bedeutung: Erstens muss die Exposition in der Entwicklungsphase eines Organs, der so genannten kritischen Phase, stattgefunden haben, um eine Fehlbildung dieses Organs hervorzurufen. Allgemein wird die Entstehungsphase der großen Fehlbildungen im ersten Trimenon, vor allem im zweiten und dritten Schwangerschaftsmonat, angesiedelt. Dies wurde durch Queißer-Luft et al. erneut bestätigt, die die Medikamentenexposition im ersten Trimenon mit großen Fehlbildungen assoziiert fanden, im Gegensatz zur Exposition im zweiten und dritten Trimenon, die keine signifikanten Assoziationen zeigte (43). In der vorliegenden Arbeit wurde dieser Umstand berücksichtigt: nur Fälle mit Exposition im ersten Trimenon wurden ausgewählt.

Außerdem führt nach dem Alles-oder-Nichts-Gesetz eine Fruchtschädigung in der ersten und zweiten Woche post conceptionem, also in der Präimplantationsphase, entweder zum Abort oder die geschädigte, noch pluripotente Zelle wird ersetzt und die Frucht kann sich unbeschadet weiterentwickeln. Allerdings ist die absolute Gültigkeit dieser Regel in letzter Zeit in Zweifel gezogen worden (57).

Die zweite Regel ist die der Spezifität einer Noxe. Ein Indiz für Teratogenität ist das Auftreten von bestimmten Fehlbildungen im Zusammenhang mit der Exposition mit einer speziellen Substanz (13).

Und drittens verursachen nahezu alle Teratogene multiple Fehlbildungen, deren Zusammensetzung ein spezifisches Muster aufweist, so z.B. das fetale Alkohol-, das Hydantoin- und das Rubella-Syndrom (13, 35).

Zahlreiche Studien beschränken sich auf die so genannten großen Fehlbildungen. Für die Unterscheidung zwischen großen und kleinen Fehlbildungen gibt es verschiedene Ansätze, und die Klassifikation einzelner Fälle ist oft schwierig und erfordert willkürliche Entscheidungen (39). Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit nicht zwischen schweren und leichten Anomalien unterschieden, sondern es wurden alle angeborenen Anomalien in die Analyse aufgenommen.

Die Ergebnisse sollen im Folgenden für jede Substanzgruppe einzeln diskutiert werden.

4.1 Makrolid-Antibiotika

Untersuchungen an menschlichen Plazenten mit den Makroliden Erythromycin, Roxithromycin und Azithromycin ergaben einen Plazentatransfer von weniger als 5%. Die einzelnen Makrolide unterschieden sich nicht signifikant voneinander. Der mittlere transplazentale Transfer, gerechnet als Quotient aus der Steady-State-Konzentration des fetalen venösen und des mütterlichen arteriellen Blutes, betrug für Erythromycin 3,0%, für Roxithromycin 4,3% und für Azithromycin 2,6%. Dies lässt nach Meinung der Autoren auf eine geringe Effektivität der Substanzen bei einer fetalen Infektion schließen. Andererseits scheint die Plazenta eine wirksame Barriere gegen eine unerwünschte Exposition des Feten bei Behandlung einer mütterlichen Infektion darzustellen (24).

Für Clarithromycin kommen Witt et al. auf einen Plazenta-Transfer von 6,1 %. Aufgrund dieses etwas höheren Wertes ziehen die Autoren die Substanz als Therapiemöglichkeit für die genitalen Infektionen mit Mykoplasmen und Ureaplasmen im 2. und 3. Trimenon in Betracht (65).

Källen et al. untersuchten in einer Fall- Kontroll-Studie mögliche Zusammenhänge zwischen mütterlicher Medikamenteneinnahme in der Frühschwangerschaft und kardiovaskulären Anomalien. Sie fanden bei den Makroliden und speziell bei Erythromycin erhöhte Odds-Ratios (1,79 (95%-Konfidenzintervall: 1,33 – 2,79) für alle Makrolide bzw. 1,91 (95%-KI: 1,30 -2,80) für Erythromycin). Diese Ergebnisse beruhen auf 29 bzw. 27 exponierten Fällen im Vergleich zu insgesamt 1677 bzw. 1588 Exponierten. Da für über 50 verschiedene Substanzen getestet wurde, kann dieses Ergebnis jedoch auch zufällig zustande gekommen sein (31).

4.1.1 Erythromycin

Erythromycin wird in der Schwangerschaft als Mittel der Wahl bei Chlamydia-trachomatis-Infektion und als Alternative bei Penicillinallergie verwendet (24, 56). Aus Versuchen an Ratten und Mäusen mit Erythromycin in ähnlichen Dosen wie bei Anwendung am Menschen ergaben sich keine Hinweise auf Embryo-/Fetotoxizität (12).

Zur Exposition des Menschen existiert ein Fall-Bericht, der einen möglichen Zusammenhang zwischen Erythromycin-Behandlung und einem Gliedmaßen-Defekt diskutiert. Allerdings war die Schwangere auch gegenüber anderen Medikamenten exponiert, sodass eine Verbindung zu Erythromycin kaum herzustellen ist (12).

Epidemiologische Studien ließen zunächst keine teratogenen Effekte erkennen: Unter 79 Kindern, deren Mütter in den ersten vier Schwangerschaftsmonaten exponiert waren, war weder die Gesamtrate an großen Fehlbildungen noch die einzelner Fehlbildungsgruppen höher als erwartet ebenso wenig wie unter 230 Kindern, deren Mütter zu irgendeiner Zeit der Schwangerschaft exponiert waren (12).

Jick et al. untersuchten 6837 Schwangerschaften anhand von Datenbanken, in denen Arzneiverordnungen und Untersuchungsbefunde von Neugeborenen einer definierten Gemeinschaft gespeichert sind. 80 Neugeborene (1,2%) wiesen bei Geburt eine große Fehlbildung auf. Je nach der Anzahl der Frauen, die ein bestimmtes Medikament verschrieben bekommen hatten, wurden verschiedene Gruppen gebildet und in diesen die Häufigkeiten von Anomalien bestimmt. Erythromycin wurde einer Gruppe von 100 bis 199 Frauen verordnet, zwei Kinder aus dieser Gruppe wiesen Anomalien auf. Diese Rate ist nicht signifikant erhöht (29).

Eine Fall-Kontroll-Studie des „Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Abnormalities“ mit Daten von 22 865 Fällen mit angeborener Anomalie und 38 151 gesunden Kontrollen aus der Zeit zwischen 1980 bis 1996 erbrachte ebenfalls keine Hinweise auf ein erhöhtes teratogenes Risiko. Jeweils 0,5% der Schwangeren waren mit Erythromycin behandelt worden (OR: 1,1, 95%-KI: 0,9 - 1,4). Vitamine, Eisen und Kalzium-Derivate wurden von der Analyse ausgeschlossen, trotzdem gab es nur 8 Fälle und 14 Kontrollen, die Erythromycin als einziges Medikament eingenommen hatten. Bis auf ein Präparat war die Verteilung der zusätzlich eingenommenen Medikamente in beiden Gruppen jedoch gleich. Weder die Fall-Kontroll-Paar-Analyse noch der Vergleich der Erythromycin-Exposition im zweiten und dritten Schwangerschaftsmonat, der kritischen Periode für große Fehlbildungen, zwischen einzelnen Fehlbildungsgruppen und der Kontrollgruppe als ganzer konnte ein erhöhtes

teratogenes Risiko zeigen. Auch die Untersuchung der 10 Fälle mit multiplen Fehlbildungen ließ kein spezifisches Muster erkennen (12).

In einer Beobachtungsstudie der „Michigan Medicaid“, eines medizinischen Services für Bedürftige im US-Bundesstaat Michigan, zwischen 1985 und 1992 waren die Mütter von 6972 Neugeborenen im ersten Trimenon mit Erythromycin exponiert. 320 (4,6%) große Fehlbildungen wurden gezählt, 292 waren erwartet worden. Die Analyse in sechs Fehlbildungsgruppen ergab kein erhöhtes Risiko bei Erythromycin-Exposition.

Unter 398 Kindern, deren Mütter im zweiten und dritten Trimenon im Rahmen einer kontrollierten Studie zur Antibiotikatherapie vaginaler Infektionen mit Erythromycin behandelt worden waren, fand sich keine erhöhte Rate an großen Fehlbildungen. Weitere therapeutische Studien im zweiten und dritten Trimenon ließen ebenfalls keine Auffälligkeiten erkennen (12).

Dieselben Autoren, die in Zusammenhang mit Makroliden bzw. Erythromycin ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Defekte gefunden haben (31), stellten in einer prospektiven Studie zur Teratogenität von Erythromycin wiederum ein leicht erhöhtes Risiko fest: Von 1844 in der Frühschwangerschaft exponierten Kindern hatten 103 (5,6%) eine angeborene Anomalie, bei Penicillin-V-Exponierten waren es 4,7%, in der Gesamtbevölkerung 4,6%, Odds-Ratio 1,24 (95 %-KI: 1,01 – 1,51). Unter den Fehlbildungen fand man mehr kardiovaskuläre Anomalien und mehr Pylorus-Stenosen als erwartet und als unter Penicillin beobachtet. Stärke der Studie ist die große Fallzahl und dass bei Fällen und Kontrollen ähnliche Grunderkrankungen bestanden. So konnte der einseitige Einfluss einer mütterlichen Infektion weitgehend ausgeschaltet werden. Allerdings kann auch dieses Ergebnis zufällig aufgrund multipler Testung zustande gekommen sein, zumal es auf nahezu denselben Daten wie die Vorgängerstudie basiert. Eine unabhängige umfangreiche Untersuchung muss erfolgen, bevor Schlüsse gezogen werden können (30).

In der vorliegenden Arbeit ließ sich kein erhöhtes embryo-/fetotoxisches Risiko im Zusammenhang mit einer Exposition mit Erythromycin im ersten Trimenon feststellen. Weder die Fehlbildungsrate ($p=0,11$) noch die Abortrate ($p=0,34$) ist gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die Fallzahl in dieser Untergruppe ist mit 41 Schwangerschaften allerdings gering, da Anfragen zur Risiko-Abschätzung von Erythromycin vergleichsweise selten gestellt werden. Es

war bisher in der Schwangerschaft als Mittel der Wahl allgemein anerkannt. Somit ist die Aussagekraft in diesem Punkt gering.

Unter 36 Neugeborenen befinden sich 3 mit einer Fehlbildung: Ventrikelseptum-Defekt, Hydronephrose links und behandlungsbedürftige Hüftdysplasie links. Alle drei Anomalien sind relativ häufig. Ob nach Erythromycin-Exposition das Risiko für kardiovaskuläre Fehlbildungen erhöht ist, lässt sich anhand dieser Zahlen weder bestätigen noch widerlegen. Multiple Fehlbildungen sind nicht aufgetreten, was eher gegen teratogene Effekte spricht.

Die Häufigkeiten von hypertrophen und hypotrophen Kindern unterscheiden sich ebenfalls nicht signifikant in Fall- und Kontrollgruppe ($p = 0,18$). Betrachtet man die relativen Häufigkeiten im Studienkollektiv „mit bloßem Auge“, so fällt die geringe Zahl an Hypotrophien gegenüber den Hypertrophien auf. Dagegen sind im Kontrollkollektiv die Gewichtsauffälligkeiten relativ gleichmäßig verteilt. Allerdings lässt auch hier die geringe Fallzahl keine Schlüsse zu.

Als letztes soll die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche verglichen werden: Auch in diesem Punkt unterscheiden sich Fall- und Kontrollgruppe nicht signifikant voneinander.

Insgesamt gesehen weisen diese Ergebnisse nicht auf ein erhöhtes teratogenes Risiko von Erythromycin hin, jedoch ist die Aussagekraft dieser Zahlen gering. Umfangreichere Untersuchungen sollten folgen, insbesondere da kürzlich von einem leicht erhöhten Risiko berichtet worden ist (30).

4.1.2 Roxithromycin

Bisher sind bis auf eine kleine retrospektive Fall-Kontrollstudie mit 9 Fällen keine epidemiologischen Studien zum teratogenen Risiko von Roxithromycin veröffentlicht worden (14). In der Roten Liste ist zu lesen, dass beim Menschen keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. In entsprechenden Untersuchungen bei verschiedenen Tierspezies seien keine teratogenen oder fetotoxischen Effekte beobachtet worden (46).

In der oben genannten Studie zur Teratogenität von Spiramycin, Roxithromycin, Oleandomycin und Josamycin wurde kein erhöhtes teratogenes Risiko dieser Substanzen entdeckt. Unter den 22865 Fällen mit einer kongenitalen Anomalie

wurde bei 0,136% eine Exposition mit einer der Substanzen festgestellt, im Vergleich zu 0,089% von 38151 gesunden Kontrollen. Diese Werte unterscheiden sich nicht signifikant. Auch in den einzelnen Fehlbildungsgruppen unterschieden sich die beobachteten Häufigkeiten nicht von den auf die Bevölkerung bezogenen erwarteten Häufigkeiten. Die Studie hat jedoch mit 31 exponierten Fällen und 34 exponierten Kontrollen insgesamt und 9 versus 16 speziell mit Roxithromycin exponierten Schwangerschaften eine sehr geringe Aussagekraft.

In der vorliegenden Arbeit wurden wiederum zunächst die Abort-Raten von exponiertem und Kontrollkollektiv verglichen: Das Abortrisiko nach Roxithromycin-Exposition war gegenüber Nicht-Exponierten nicht signifikant erhöht ($p = 0,23$).

Die Anomalie-Rate der Fallgruppe unterscheidet sich ebenfalls nicht signifikant von der der Kontrollgruppe, allerdings lässt sich eine Tendenz zur Signifikanz erkennen (8,2% versus 3,5%, $p = 0,08$).

Unter den 11 Anomalien finden sich 3 komplexe Fehlbildungen: ein Holoprosenzephalie-Syndrom, ein Pierre-Robin-Syndrom und eine Nieren- und Blasen-Fehlbildung. Einfache Anomalien sind bei den übrigen 8 Kindern festgestellt worden: 2 Kinder fielen mit Hydronephrose auf, 4 Kinder hatten eine behandlungsbedürftige Hüftdysplasie, eines von ihnen zusätzlich einen Sichelfuß, schließlich 1 Kind mit Torticollis spasticus und 1 Kind mit einem Ohranhängsel.

Die Hüftdysplasie stellt mit 75% aller angeborenen Anomalien vermutlich den am häufigsten diagnostizierten Defekt des Neugeborenen dar. Zur Inzidenz finden sich sehr unterschiedliche Angaben von 4,4/1000 bis 518,5/1000 sonographisch nach Graf untersuchter Neugeborener. Die Zahl der tatsächlich pathologischen und behandlungsbedürftigen Hüften wird in einer Untersuchung aus Israel auf ca. 5/1000 geschätzt (3). In der oben erwähnten Studie von Gzeizel et al. mit den Daten des HCCSCA wurden durch Ortolani-Klick diagnostizierte Hüft(sub)luxationen ausgeschlossen. Diese Zahlen verdeutlichen, wie uneinheitlich die Diagnosestellung ist (33). Es existieren unterschiedliche Diagnosekriterien, und die Therapierichtlinien werden ständig überarbeitet. Jedenfalls handelt es sich um einen sehr unspezifischen Defekt. Als Ursache wird eine Kombination endogener, z.B. die mütterliche Hormonkonstellation zur Lockerung des Beckenringes, und exogener Faktoren, z.B. die Zwangslage in utero, vor allem bei Beckenendlage, angesehen. Die Entwicklung des Hüftgelenks findet zwischen der 6. und 9. Woche post conceptionem statt (58).

In drei Fällen mit Hüftdysplasie fand die Medikamentenexposition in der 2. bis 3. Woche p.c. statt, im vierten Fall in der 12. Woche p.c. Diese Diskrepanz zwischen Expositionszeit und sensibler Phase spricht gegen einen Zusammenhang von Anomalie und Medikamentenexposition. Außerdem wurden in drei der vier Fälle noch weitere Medikamente eingenommen.

Es sind jedoch auch drei komplexe Fehlbildungen aufgetreten: Nach tierexperimentellen Untersuchungen zur Pierre-Robin-Sequenz wird nicht ausgeschlossen, dass diese Fehlbildung auch exogen ausgelöst werden könnte. Es handelt sich um die Trias Mikrogenie, weiche Gaumenspalte und Glossoptose als Folge früher mandibulärer Hypoplasie, ev. kombiniert mit anderen Syndromen (36). Die Mutter des betroffenen Kindes hatte neben Roxithromycin (8. Woche p. c.) auch Metoclopramid (7. - 9. Woche p. c.) eingenommen, das als weiterer exogener Faktor zumindest theoretisch infrage kommt.

Beim Holoprosenzephalie-Syndrom handelt es sich um eine Kombination von Hirn- und Gesichtsfehlbildungen mit meist schwerer geistiger Behinderung. Entstehungsphase ist die Blastogenese, d. h. die ersten 4 Wochen der Embryonal-Entwicklung. Es tritt normalerweise sporadisch auf, die Ursache ist unbekannt. Bei Chromosomopathien wurde es ebenso beobachtet wie im Rahmen autosomal-rezessiver Syndrome. Es ist auch bei Kindern diabetischer Mütter aufgetreten (32); Phenhydan und Salicylat-Exposition während der Schwangerschaft werden als weitere Ursachen diskutiert. Im Zusammenhang mit der Einnahme von Antibiotika während der Schwangerschaft ist es bisher nicht genannt worden (37). Im vorliegenden Fall fand die Exposition in der 5./ 6. Woche p. c. statt, also eigentlich zu spät, um für dieses Fehlbildungssyndrom verantwortlich gemacht werden zu können.

Von dem Kind mit schwerer Blasen-Nieren-Fehlbildung ist nichts weiter bekannt, sodass der Defekt schwer einzuordnen ist.

Wenn sich auch in den einzelnen Fällen die angeborenen Anomalien schwerlich auf die Exposition mit Roxithromycin zurückführen lassen, so kann man die tendenziell signifikante Häufung von Auffälligkeiten, besonders von komplexen Fehlbildungen, doch nicht übergehen. Unbedenklichkeit kann der Substanz Roxithromycin bis auf weiteres nicht bescheinigt werden, solange diese Ergebnisse nicht in ausführlicheren Studien überprüft worden sind. Bei einer Therapieplanung sollte auf altbewährte Antibiotika zurückgegriffen werden.

Bezüglich der Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen Studien- und Kontrollkollektiv feststellen. Für das Gestationsalter zu leichte und zu schwere Kinder sind in beiden Gruppen in etwa gleich verteilt, so dass man hier keinen Anhalt für negative oder auch positive Auswirkungen einer Roxithromycin-Behandlung hat.

Die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche ist im Studienkollektiv nicht signifikant höher als im Kontrollkollektiv ($p = 0,23$).

4.1.3 Clarithromycin

In Tierversuchen zeigte sich nach Clarithromycinexposition in hohen Dosen während der Organogenese eine erhöhte Rate an kardiovaskulären Fehlbildungen bei Ratten und an Kieferspaltanomalien bei Mäusen (17). Diese Ergebnisse führten zu einer Einstufung der Substanz in die „Pregnancy Category C“ der FDA, d.h. Risiken können nicht ausgeschlossen werden. Clarithromycin soll in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer wenn eine alternative Therapie nicht zur Verfügung steht, so zu lesen im „Compendium of Pharmaceuticals and Specialties 1998“ von Kanada und dem entsprechenden Werk in den USA (18). Die „Rote Liste“ fordert für Clarithromycin eine strenge Indikationsstellung, da noch keine Ergebnisse über die Anwendung von Clarithromycin vorliegen. Deshalb sollten Schwangere insbesondere während der ersten drei Monate der Schwangerschaft Clarithromycin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung durch den Arzt einnehmen (46).

Eine Übersichtsarbeit präklinischer und klinischer Studien bei Kaninchen, Mäusen, Ratten und Makaken konnte hingegen keine ungünstigen Effekte auf Fertilität, perinatale oder postnatale Reproduktion aufzeigen. In mehreren in-vitro und in-vivo-Studien fanden sich auch keine Hinweise auf mutagenes Potential (23).

Ein Bulletin der FDA berichtete 1996 von sechs Neugeborenen mit großen Fehlbildungen, deren Mütter in der Frühschwangerschaft mit Clarithromycin behandelt worden waren. Spezifische Fehlbildungsmuster ließen sich nicht erkennen (18).

Daraufhin wurde 1998 eine Untersuchung mit 157 exponierten Frauen, die eine der beteiligten teratologischen Beratungsstellen in Kanada, den USA oder Italien kontaktiert hatten, veröffentlicht. Jede Schwangere wurde einer Frau zugeordnet, die sich wegen der Exposition mit einem anderen, nicht teratogenen Antibiotikum hatte beraten lassen. Nach mütterlichem Alter und Zigaretten- und Alkoholkonsum wurden „matched pairs“ gebildet. Studien- und Kontrollgruppe wiesen keine signifikant unterschiedlichen Raten für große und kleine Fehlbildungen auf. Die Untersucher betonen, dass anders als in den erwähnten Tierversuchen keine Häufung spezieller Anomalien zu erkennen war.

Im Studienkollektiv waren jedoch signifikant mehr Aborte vorgekommen und mehr Schwangerschaften abgebrochen worden als im Kontrollkollektiv. Da die Patientinnen in Bezug auf Art und Zeitpunkt der Infektion und auch in Bezug auf das Gestationsalter zu Beobachtungsbeginn nicht gematcht werden konnten, sind hier mögliche, nicht kontrollierte Einflussfaktoren auf das Fehlgeburtsrisiko zu suchen. Außerdem wird in Betracht gezogen, dass manche Frau aus Furcht vor gesellschaftlicher Ablehnung einen Schwangerschaftsabbruch als Fehlgeburt ausgegeben haben könnte. Die signifikant höhere Abtreibungsrate der Studiengruppe ist möglicherweise dadurch zu erklären, dass etliche Patientinnen aufgrund der Warnhinweise auf Teratogenität so beunruhigt waren, dass sie die Schwangerschaft abgebrochen haben.

Insgesamt liefert diese Studie keine Hinweise auf teratogene Effekte von Clarithromycin (18).

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurden 143 Mütter erfasst, deren 149 Kinder in einer Frist von 270 Tagen nach einer Clarithromycin-Verordnung geboren wurden. Die Rate für große Fehlbildungen betrug 3,4% und unterschied sich nicht signifikant von der erwarteten Rate von 2,8%. Die Aussagekraft wird dadurch eingeschränkt, dass es sich um eine nicht kontrollierte Beobachtungsstudie handelt und dass sie sich auf Arzneiverordnungen, nicht auf die tatsächlichen Expositionen, bezieht. Auch wurden Frühaborte als möglicher Ausdruck für Embryotoxizität nicht in die Untersuchung mit einbezogen (17).

In der vorliegenden Arbeit konnte im Gegensatz zur oben vorgestellten prospektiven Studie keine erhöhte Abortrate in Zusammenhang mit Clarithromycin festgestellt werden ($p = 0,58$). Zwar konnte der Einfluss der Grundkrankheit nicht kontrolliert werden, doch herrschen bezüglich des Beobachtungsbeginns in Fall-

und Kontrollgruppe gleiche Bedingungen. Übereinstimmend mit der zitierten Studie ist auch in der vorliegenden Untersuchung die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche aus psycho-sozialer Indikation in der Fall-Gruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Hier könnte sich bestätigen, dass die Exposition mit diesem Medikament bei den Müttern Ängste weckt, die selbst durch eingehende Beratung nicht beseitigt werden können. Unterstützt man die Hypothese, dass in der betreffenden Studie die erhöhte Abortrate in Wirklichkeit auf verschleierte Abbrüchen beruht, so könnte man die Ergebnisse der beiden Studien in Einklang bringen.

Die Anomalie-Rate für Clarithromycin ist auch in dieser Arbeit wie in allen vorangegangenen Studien beim Menschen nicht signifikant höher als die der Kontrollgruppe ($p = 0,52$). Es wurden 3 kardiovaskuläre Fehlbildungen diagnostiziert: ein Ventrikelseptum-Defekt, ein Vorhofseptumdefekt mit Lungenvenen-Fehleinmündung und persistierender Vena cava superior links und ein Rhabdomyom des linken Ventrikels. Bei den anderen 4 Anomalien handelt es sich um einen Maldescensus testis, eine Hüftdysplasie, einen Sichelfuß und einen Torticollis spasticus (s. auch Roxithromycin!).

Der Maldescensus testis tritt bei 4% aller neugeborenen Jungen auf und ist damit eine relativ häufige Fehlbildung. Da die Expositionszeit im vorliegenden Fall in die Phase des Alles- oder Nichts-Gesetzes fällt, hat die Medikamentenexposition wahrscheinlich keinen Einfluss darauf gehabt. Dass es sich bei der Hüftdysplasie um eine häufige und unspezifische Anomalie handelt, ist bereits im Kapitel über Roxithromycin ausgeführt worden. Der Sichelfuß und der Schiefhals sind funktionelle Anomalien, die mit einer Medikamentenexposition in der Phase der Organogenese wahrscheinlich nicht in Zusammenhang zu sehen sind.

Die kritische Phase für die Entwicklung des Herzens reicht von der 3. bis zur 8. Woche p. c. Im Fall des Ventrikelseptum-Defektes fand die Exposition in der Zeit davor, d.h. in der „Alles-oder-Nichts-Phase“ statt, sodass die Anomalie dadurch vermutlich nicht zu erklären ist.

Rhabdomyome des Herzens treten häufig im Zusammenhang mit der tuberösen Sklerose auf, für die eine - häufig spontane- Genmutation verantwortlich ist (42). Im vorliegenden Fall ist allerdings nicht bekannt, ob eine tuberöse Sklerose besteht. Für einen Gen-Defekt kommt die Clarithromycin-Exposition in der 2. Woche p. c. als Ursache nicht in Frage.

Lediglich im Fall des Vorhofseptum-Defekts kombiniert mit Lungenvenen-Fehleinmündung und persistierender Vena cava superior links deckt sich die Expositionszeit mit der kritischen Phase der Herzentwicklung. Allen drei Anomalie-Fällen ist gemeinsam, dass die Mütter keine weiteren Medikamente einnahmen.

Zusammenfassend lässt sich kein erhöhtes Anomalie-Risiko im Zusammenhang mit Clarithromycin feststellen. Bei Betrachtung der einzelnen Anomalien fällt die Gruppe der 3 kardialen Fehlbildungen ins Auge, während es sich bei den 4 anderen Anomalien um minderschwere Auffälligkeiten handelt. Immerhin wurde in Tierversuchen eine Häufung von kardiovaskulären Anomalien beobachtet. Berücksichtigt man jedoch die Expositionszeit, so fallen nur bei einer der drei Anomalien Expositionszeit und kritische Phase der Herzentwicklung zusammen. Multiple Fehlbildungen wurden nicht beobachtet. Trotzdem sollte Clarithromycin in weiterführenden Studien untersucht werden, da die Fallzahl der vorliegenden Arbeit noch nicht ausreicht, um z. B. eine mögliche Häufung spezieller Fehlbildungen zu erkennen.

Beim Vergleich der Geburtsgewichte findet sich keine signifikante Häufung von für das Gestationsalter zu schweren oder zu leichten Kindern im Studien- oder Kontrollkollektiv. Allerdings fällt besonders in der Fallgruppe ein Überwiegen der hypertrophen gegenüber den hypotrophen Kindern auf (24% vs. 4,8%).

4.1.4 Azithromycin

Unter den Indikationen für eine Behandlung mit Azithromycin ist besonders die Infektion des unteren Genitaltraktes mit *Chlamydia trachomatis* zu nennen. Zwei Studien zur Anwendung in der Schwangerschaft bei dieser Indikation kamen zu dem Ergebnis, dass Azithromycin eine brauchbare Alternative zu Erythromycin darstellt (7, 62). Die zweite Untersuchung zeigte bezüglich Heilungsrate, unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Compliance ein signifikant besseres Ergebnis bei Einmalgabe von 1g Azithromycin als bei einem sieben Tage währenden Standardschema mit Erythromycin (62).

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurde die Effektivität von Azithromycin mit der von Amoxicillin bei einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis*

verglichen und für gleichwertig befunden. Wie in den erstgenannten Untersuchungen wurde auf ein eventuelles fetotoxisches Risiko nicht eingegangen (28).

In zahlreichen Untersuchungen ist belegt worden, dass eine Infektion mit *Chlamydia trachomatis* die Schwangerschaft negativ beeinflussen kann: vorzeitiger Blasensprung, Amnioninfektion und perinatale Übertragung auf das Kind können die Folge sein. Die Infektion mit Chlamydien ist die wichtigste vermeidbare Ursache für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang (41). Folglich ist eine antibiotische Behandlung absolut indiziert. Eine so häufig angewendete Therapie sollte jedoch auch besonders gut auf Gefahren für das sich entwickelnde Kind untersucht werden.

Bezüglich des embryo-fetalen Risikos stuft die FDA Azithromycin wie Erythromycin in die Kategorie B ein. Die Rote Liste fordert eine strenge Indikationsstellung und gibt an, dass eine abschließende Beurteilung der Sicherheit dieser Therapie zurzeit noch nicht möglich sei. Eine Studie, die explizit das embryo-fetale Risiko von Azithromycin beim Menschen untersucht, ist bis dato nicht durchgeführt worden. Entweder beruft man sich auf die FDA-Kategorie und zieht daraus den Schluss, dass zwischen Erythromycin und Azithromycin kein Unterschied bezüglich mütterlicher und kindlicher Risiken bestehe (7), oder man äußert sich gar nicht zu diesem Thema (62).

Eine präklinische toxikologische Studie ließ kein erhöhtes Risiko für Genmutationen *in vitro* oder *in vivo* erkennen (1).

Wilton et al. von der „Drug Safety Research Unit“, Southampton, Großbritannien, untersuchten die Arzneimittelsicherheit von Quinolonen (Ciprofloxacin, Ofloxacin und Norfloxacin) im Vergleich zu Azithromycin und Cefixim, indem sie die Ergebnisse von fünf entsprechenden Kohorten-Studien retrospektiv miteinander verglichen. Azithromycin wurde von 7173 Patienten eingenommen, es gibt keine Informationen über die Dosierung. Von 29 Schwangerschaften wird berichtet, in 12 Fällen wurde das Medikament im ersten Trimenon verschrieben. Neben 10 normalen Geburten trat eine ektopische Schwangerschaft auf, und eine Schwangerschaft wurde abgebrochen. Es wurden keine angeborenen Fehlbildungen festgestellt. Grundlage der Erhebungen waren Verordnungsbögen von Allgemeinärzten, d. h. es gibt keine Sicherheit, dass die Patienten die Medikamente auch wirklich eingenommen haben. Abgesehen von der kleinen Zahl

der exponierten Schwangerschaften ist diese Studie nicht kontrolliert, es gibt keine Informationen darüber, welche Kriterien für die Diagnose von Fehlbildungen galten und mit welchen Untersuchungsmethoden diese ausgeschlossen wurden. Der Endpunkt „angeborene Fehlbildung“ war hier nur einer unter vielen, die Erhebung war retrospektiv (64).

Wie bei den anderen in dieser Arbeit untersuchten Makrolid-Antibiotika war in der vorliegenden Untersuchung die Abortrate des Studienkollektivs nicht höher als die des Kontrollkollektivs ($p = 0,69$).

Auch die Zahl der angeborenen Anomalien ist gegenüber dem Kontrollkollektiv nicht erhöht. Unter den 4 auffälligen Kindern lässt sich keine Häufung von speziellen Anomalien erkennen: Diagnostiziert wurden eine multiple Fehlbildung (kaudale Regression: Analtresie und Reduktionsdefekt der unteren Extremität), ein Vorhofseptum-Defekt, ein Fall mit Muskelhypertonie, Strabismus und motorischer Entwicklungsstörung und eine Hydronephrose. Bezogen auf die Expositionszeit ist beim Vorhofseptum-Defekt und bei der kaudalen Regression ein Zusammenhang mit der Einnahme von Azithromycin denkbar. Bei letzterer sind verschiedene Erbgänge beobachtet worden, von exogenen Noxen wie Medikamenten war bisher nicht die Rede. Allerdings ist bei der kaudalen Regression wie auch bei etlichen anderen Fehlbildungen und komplexen Anomalien eine Assoziation mit Diabetes mellitus Typ 1 festgestellt worden (32). Von einem Diabetes der Mutter ist in diesem Fall jedoch nichts bekannt.

Außer beim Vorhofseptum-Defekt war Azithromycin nicht das einzige eingenommene Medikament, die Mutter des Kindes mit kaudaler Regression hatte z.B. auch Sumatriptan eingenommen. Andere embryo-/ fetotoxische Einflüsse können also nicht ausgeschlossen werden.

Beim Vergleich der Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt wurde kein signifikanter Unterschied in der Verteilung festgestellt. Wie schon bei allen vorher präsentierten Makroliden fällt auch hier wieder die weitaus größere Anzahl an hypertrophen gegenüber hypotrophen Kindern im Studienkollektiv, diesmal aber auch im Kontrollkollektiv, ins Auge. Man muss sich die Frage stellen, ob die Kriterien, die der Einstufung des Geburtsgewichts zu Grunde liegen, noch zeitgemäß sind oder ob sich die Körpermaße der Neugeborenen in unseren Breiten so stark verändert haben, dass eine Anpassung der Perzentilen-Kurven nötig ist. Eine Untersuchung an 874163 am Termin geborenen Einlingen aus dem schwedischen

Geburtsregister ergab, dass in den Jahren von 1992 bis 2001 das mittlere Geburtsgewicht und der prozentuale Anteil an hypertrophen Kindern und Neugeborenen, die schwerer als 4000 g sind, gestiegen ist. Die Autoren fanden einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Geburtsgewichtes und dem Geburtsjahr. Erklärt wird der Anstieg damit, dass der Body-Mass-Index der Mütter ebenfalls angestiegen ist, während immer weniger Mütter rauchen (59). Inwieweit dieser Trend auch in Deutschland zu beobachten ist und welche Auswirkungen er auf die Entwicklung der Kinder hat, muss in einer gesonderten Untersuchung geklärt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen keine signifikant höheren Raten für einen ungünstigen Schwangerschaftsausgang nach Azithromycin-Exposition. Dies deckt sich mit dem Stand in der Literatur, wenn auch die Frage nach dem teratogenen Risiko beim Menschen bisher nicht explizit gestellt worden ist. Gleichwohl ist die Fallzahl dieser Analyse noch zu klein, um mit genügender Sicherheit ein embryo- und fetotoxisches Risiko ausschließen zu können. Sich auf die Ähnlichkeit der Substanz zum langjährig als Mittel der Wahl in der Schwangerschaft empfohlenen Erythromycin zu berufen, reicht nicht aus, unterscheidet sich das Molekül doch auch in den pharmakokinetischen Eigenschaften erheblich von der Muttersubstanz. Hier bietet die vorliegende Erhebung einen Ansatz, der jedoch in größerem Umfang weiterverfolgt werden sollte.

4.2 Doxycyclin

Tetracycline passieren die Placenta. Sie wurden in den 50er Jahren als sicher für Mutter und Kind angesehen und routinemäßig bei mütterlichen Infektionen verschrieben (5, 19).

In Tierversuchen zeigten sich bezüglich der Embryo- / Fetotoxizität widersprüchliche Ergebnisse (Überblick siehe Claussen und Breuer, 1975 (8)):

Bei Hühnerembryonen und Mäusen wurden Veränderungen des Skelettsystems beobachtet. Eine Untersuchung an Ratten berichtet von einer erhöhten Anzahl von Hydroureteren; andere Versuche mit Ratten verliefen unauffällig. Untersuchungen

an Kaninchen zeigten keine teratogenen Effekte von Tetracyclinen. Von erhöhten Resorptionsraten und Wachstumsretardierung berichten mehrere Autoren (8).

Histologisch untersuchtes Abortmaterial von Müttern, die mit verschiedenen Tetracyclinen behandelt worden waren, wies degenerative Veränderungen, Zellinvasionen und verdicktes Periost im knorpeligen Modell des Knochens auf (8). Speziell mit Doxycyclin befassen sich die folgenden Untersuchungen: Injektionen von 50 µg Doxycyclin (ca. das Zehnfache der therapeutischen Dosis) in den Dottersack von Kaninchen am neunten Tag post conceptionem hatten signifikant höhere Resorptions- und Malformationsraten als bei den Kontrollen zur Folge. Spezifische Fehlbildungsmuster waren nicht erkennbar, jedoch kam es zu einem allgemeinen Anstieg multipler und einer Abnahme einzelner Fehlbildungen (8).

Delahunt et al. sahen bei Ratten, Kaninchen und Affen keine Anzeichen für Teratogenität (16). Cahen und Fave (1972) arbeiteten mit Ratten, Kaninchen und Mäusen. Die verabreichten Doxycyclin-Dosen beliefen sich auf das mehr als 100fache der klinisch verwendeten Dosen und ließen ebenfalls keine teratogenen Effekte erkennen (53).

Während die direkte Exposition der Embryonen (Huhn und Kaninchen) mit Tetrazyklinen teratogene Wirkungen zu haben scheint, hat die Applikation in den mütterlichen Kreislauf widersprüchliche Ergebnisse gezeigt. Das mag mit der Plasmaproteinbindung (die Rate beträgt bei Doxycyclin 80 - 90%) zusammenhängen, die möglicherweise durch eine mütterliche Erkrankung beeinflusst wird. Auf diese Weise könnte die Menge der Substanz, die den Embryo erreicht, individuell unterschiedlich groß sein (8).

In mehreren Experimenten mit Tetrazyklinen kam es zu Skelettanomalien, so dass auf diese Fehlbildungskategorie besonders zu achten sein wird.

Was den Menschen betrifft, so steht die Gruppe der Tetrazykline auf der Liste teratogener Substanzen und ist in der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert (5, 55). Sie wird mit der Kategorie D der FDA bezeichnet, d.h. es gibt Beweise für embryonale/fetale Risiken, die jedoch in für die Mutter bedrohlichen Situationen durch den therapeutischen Nutzen aufgewogen werden können (5).

1961 wurde zum ersten Mal eine intensive gelb-goldene Fluoreszenz in den mineralisierten Strukturen eines Feten beobachtet, dessen Mutter direkt vor der Geburt Tetracyclin eingenommen hatte. Es folgte 1962 ein Bericht über ein zweijähriges Kind, dessen Milchzähne zwar normal geformt, aber vermutlich durch

Tetracyclinexposition in utero hellgelb verfärbt waren. Diese Beobachtung wurde auch von etlichen anderen Untersuchern gemacht. Der Verdacht, dass eine Tetracyclinexposition in der Schwangerschaft Schmelzdefekte und erhöhte Kariesanfälligkeit hervorrufe, hat sich nicht bestätigt. Wachstum und Entwicklung aller betroffenen Neugeborenen verlief normal, obwohl bei Frühgeborenen eine Wachstumshemmung der Fibula aufgefallen war (5).

Erklärt wird diese Tetracyclineinlagerung durch die Fähigkeit dieses Moleküls mit Calciumorthosphat Chelate bilden zu können, die während der Kalzifizierung in Zähne und Knochen mit eingebaut werden und dort verbleiben, da ein Umbau und Kalziumaustausch nach Abschluss dieser Phase nicht mehr stattfindet (8).

Es ist inzwischen allgemein anerkannt, dass diese Gefahr erst mit der Kalzifizierung, d.h. nicht vor der 16. SSW, eintritt (5, 56).

Diese Beobachtungen beziehen sich sämtlich auf die Exposition mit der Substanz Tetrazyklin. Zur Exposition mit Doxycyclin gibt es folgende Untersuchungen:

In einer Beobachtungsstudie der Michigan Medicaid Population mit 229101 vollendeten Schwangerschaften zwischen 1985 und 1992 finden sich 1795 Fälle mit einer Doxycyclin-Exposition. In 78 Fällen kam es zu gravierenden Fehlbildungen. Das entspricht einer Fehlbildungsrate von 4,3%, die nicht signifikant über dem Erwarteten von 76 Fällen liegt. Auch in den sechs einzeln untersuchten Fehlbildungskategorien fielen keine signifikant erhöhten Raten auf (5).

In einer prospektiven Studie zur Rolle von Ureaplasma urealyticum bei Infertilität nahmen 81 vormals infertile Patientinnen in der Frühschwangerschaft (ab dem 19. Tag post conceptionem) für 10 Tage Doxycyclin in einer Dosis von je nach Körpergewicht 100 bis 300 mg pro Tag ein. Unter den 43 exponierten Lebendgeborenen fielen bis zum Ende des ersten Lebensjahres keine Anomalien auf. Allerdings handelt es sich um eine unkontrollierte Studie, und die Fallzahl ist relativ gering (27).

1997 wurde eine große Fall-Kontroll-Studie mit den Daten der „Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies“ durchgeführt. Jeder Frau mit einem fehlgebildeten Kind (Fall) wurden zwei (bis 1988) bzw. drei Mütter von unauffälligen Kindern (Kontrollen) zugeordnet. Milde Defekte wie kongenitale Hüftluxationen, diagnostiziert durch Ortolani-Klick, Leistenhernien, Hämangiome und kleinere Anomalien wurden ausgeschlossen. Von 32804 Frauen mit normalen

Kindern hatten 63 (0,19%) während der Schwangerschaft Doxycyclin eingenommen. Unter den 18515 Fällen waren 56 Mütter (0,30%) mit Doxycyclin behandelt worden. Der Unterschied ist mit $p=0,01$ signifikant. Die Fall-Kontroll-Paar-Analyse einer Exposition im zweiten und dritten Schwangerschaftsmonat, also in der sensiblen Phase für große Fehlbildungen, erbrachte allerdings keinen signifikanten Unterschied in keiner der zehn untersuchten Fehlbildungskategorien. Im Vergleich der gesamten Kontrollgruppe mit 10 einzelnen Anomalie-Untergruppen fand man bei den Neuralrohrdefekten eine signifikant höhere Rate an Doxycyclin-Expositionen, allerdings basierend auf 2 Fällen. Signifikante Unterschiede bezüglich des Geburtsgewichtes und des Gestationsalters bei Geburt bestanden nicht. Die geringen Fallzahlen (13 Expositionen im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat in der Kontrollgruppe, 12 in der Fallgruppe) schränken die Aussagekraft dieser Studie jedoch stark ein (10).

Es liegen also bisher keine stichhaltigen Hinweise auf Teratogenität von Doxycyclin bei Exposition des Menschen im ersten Trimenon vor.

Auch in der vorliegenden Untersuchung findet sich kein Anzeichen für Embryo- oder Fetotoxizität. So unterscheidet sich die Abortrate des Studienkollektivs nicht von der des Kontrollkollektivs ($p = 0,54$).

In der Fallgruppe sind zudem weniger Anomalien als in der Kontrollgruppe aufgetreten ($p = 0,80$). Im einzelnen handelt es sich bei den 10 Anomalien um 1 komplexe Fehlbildung (Body-Stalk-Anomalie), 1 Anomalie des Gastrointestinal-Traktes, 1 milde Form der Spina bifida (Steißbeinfistel), 1 Hydronephrose mit Megazystis, 1 Hypospadie, 2 Auffälligkeiten der Gliedmaßen (Hüftdysplasie rechts Grad IIa, Sichelfüße), 1 verfärbten Milchzahn, 1 Ohranhängsel sowie 1 Trisomie 21.

Bei 3 Fällen (Trisomie 21, Sichelfuß, verfärbter Milchzahn) fällt die Expositionszeit ziemlich sicher nicht mit der Entstehungszeit der Anomalie zusammen. Beim Sichelfuß handelt es sich um eine Deformation; diese entsteht durch Einwirkung mechanischer Kräfte und entwickelt sich erst im späteren Verlauf der Schwangerschaft. Die Trisomie 21 hingegen muss wie alle numerischen Chromosomenanomalien vor der Konzeption entstanden sein, die Exposition mit Doxycyclin fand jedoch in der 2. Woche p. c. statt. Der verfärbte Milchzahn lässt an die Einlagerung von Tetracyclinen in Zähne und Knochen, die durch Verfärbungen und Fluoreszenz sichtbar wird, denken. Allerdings beginnt die

Kalzifizierung der Zähne erst in der 14. Woche p. c., so dass eine vorherige Exposition wie in diesem Fall (2./3. Woche p. c.) keine Auswirkungen haben sollte (5, 56).

In allen anderen Fällen könnte die Expositionszeit mit der kritischen Phase des betroffenen Organsystems zusammenpassen. Die Body-Stalk-Anomalie ist eine Malformation, die in der Zeit der Blastogenese entsteht, in die in vorliegenden Fall auch die Einnahme von Doxycyclin fiel. Jedoch nahm die Patientin in dieser Phase auch andere Medikamente sowie eine Tablette Ecstasy ein. Auch in keinem der anderen Fälle wurde Doxycyclin allein eingenommen.

Ein homogenes Fehlbildungsmuster lässt sich also in dieser Fallgruppe nicht erkennen. Anomalien des Skelettsystems sind nicht gehäuft aufgetreten. Auch multiple Fehlbildungen finden sich mit 1 von 10 Anomalien nicht gehäuft.

Vergleicht man die Gewichtsauffälligkeiten der Neugeborenen, so findet man keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,90$). Im Gegensatz zu den Makroliden lässt sich auch keine Überzahl an hypertrophen gegenüber hypotrophen Kindern beobachten.

Wie schon in der Clarithromycin-Analyse fällt auch bei Doxycyclin die hohe Zahl an Schwangerschaftsabbrüchen in der Fallgruppe auf; sie ist signifikant höher als die der Kontrollgruppe ($p < 0,0001$). Möglicherweise lässt sich dies dadurch erklären, dass die Frauen das Risiko für ihr Kind aufgrund der Medikamenteneinnahme als unerträglich hoch empfinden.

Zusammenfassend lässt sich der vorliegenden Untersuchung kein Hinweis auf Embryo- / Fetotoxizität entnehmen: weder ist eine erhöhte Anzahl an Aborten oder hypotrophen Kindern aufgetreten, noch ließ sich eine erhöhte Anomalierate feststellen. In Tierversuchen beobachtete erhöhte Raten an Skelettfehlbildungen und komplexen Fehlbildungen konnten nicht bestätigt werden.

4.3 Cotrimoxazol

Die Risiken einer Anwendung von Cotrimoxazol in der Schwangerschaft werden seit Jahren kontrovers diskutiert. Eine Einstufung in die FDA-Kategorie C deutet darauf hin, dass ein fetales Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. In der

Roten Liste wird eine strenge Indikationsstellung gefordert und auf das theoretische Risiko durch den Folsäureantagonismus hingewiesen (47). In den USA ist Cotrimoxazol in der Schwangerschaft kontraindiziert, da es mit Bilirubin um die Plasmaeiweißbindung konkurriert, und es so zu hohen Konzentrationen unkonjugierten Bilirubins kommen könnte, was mit der Gefahr eines Kernikterus verbunden ist (54, 61). In einer Veröffentlichung aus Großbritannien wird in diesem Zusammenhang vor einer Anwendung der Sulfonamide in den letzten zwei Schwangerschaftswochen gewarnt, von einer generellen Kontraindikation ist nicht die Rede (44). Dieser Standpunkt wird auch von Spielmann und Kollegen vertreten, die Cotrimoxazol als Antibiotikum der zweiten Wahl in der Schwangerschaft ansehen, das bei entsprechender Indikation, z. B. bei Harnwegsinfekten, auch im ersten Trimenon angewendet werden könne, aber bei bevorstehender Geburt vermieden werden sollte (56). Zum gleichen Ergebnis kommen auch Vercaigne et al. in einer Übersicht zu Harnwegsinfekten in der Schwangerschaft (61).

Experimentelle Studien zeigten embryotoxische Effekte bei Ratten, jedoch nicht bei Kaninchen und Hamstern. Sulfamethoxazol passiert die Plazentaschranke und erreicht im Fetus einen Peak nach 10 Stunden (9).

Czeizel et al. fanden in einer Fall-Kontrollstudie auf der Basis der oben vorgestellten „Hungarian Case-Control Surveillance of Congenital Anomalies“ keine Hinweise auf Teratogenität von Cotrimoxazol beim Menschen. Die Häufigkeit einer Exposition mit Cotrimoxazol wurde bei Müttern von Kindern mit angeborenen Fehlbildungen mit Müttern von unauffälligen Kindern verglichen, sowohl in der Gesamtgruppe aller Fälle als auch innerhalb einzelner Untergruppen spezieller Fehlbildungen. In einigen Untergruppen konnte ein schwacher teratogener Effekt nicht ganz ausgeschlossen werden. Dieser Effekt könnte jedoch in Zusammenhang mit der mütterlichen Erkrankung stehen, die der Grund für die Behandlung mit Cotrimoxazol war. In der Fallgruppe wurden signifikant mehr Atemwegs- und Harnwegsinfekte angegeben als in der Kontrollgruppe. Die weitere Beobachtung von Cotrimoxazol-exponierten Schwangerschaften und einer möglichen Interaktion mütterlicher Erkrankungen mit der Exposition wird gefordert (9).

Eine andere Fall-Kontroll-Studie wurde von Hernandez-Diaz et al. in den USA und Kanada durchgeführt (25). Dass die perikonzeptionelle Einnahme von Folsäure,

das Risiko für Neuralrohrdefekte senken kann, ist weithin akzeptiert. Diskutiert wird auch die Reduktion des Risikos von kardiovaskulären Fehlbildungen, Gaumenspalten, Fehlbildungen der Harnwege und Extremitätendefekten durch Folsäure enthaltende Multivitaminpräparate. Die Studie befasste sich mit der Frage, ob die Folsäure oder andere Komponenten der Vitaminkombinationen für diesen Effekt verantwortlich ist. Im Umkehrschluss wurde verglichen, ob unter Müttern von Kindern mit kardiovaskulären Defekten, Gaumenspalten und Fehlbildungen der Harnwege die Exposition mit Folsäureantagonisten, u. a. Trimethoprim, höher war als unter Müttern von Kindern mit anderen Fehlbildungen. Neuralrohrdefekte wurden ausgeschlossen, weil bei diesen der Zusammenhang mit Folsäuremangel bereits erwiesen sei. Man kam zu dem Ergebnis, dass die Exposition mit Dihydrofolatreduktaseinhibitoren, dazu gehören Trimethoprim (hier in Kombination mit Sulfamethoxazol oder Sulfadiazin), Triamteren und Sulfasalazin, im zweiten und dritten Monat nach der letzten Periode ein relatives Risiko für einen kardiovaskulären Defekt von 3,4 (95%-KI: 1,8 – 6,4) und für eine orale Spaltbildung von 2,6 (95%-KI: 1,1 - 6,1) ergibt. Das relative Risiko für Fehlbildungen des Harnsystems konnte aufgrund der geringen Zahl von Expositionen in diesem Zeitraum nicht berechnet werden. Ein Zusammenhang der zugrunde liegenden Infektion, zumeist eines Harnwegsinfektes, mit der Erhöhung des relativen Risikos wird verneint. Die Zahl der mit Trimethoprim Exponierten allein war zu gering, um für sich betrachtet zu werden. Hierin muss man eine Begrenzung der Studie sehen, wie auch darin, dass die absolute Zahl der exponierten Schwangerschaften gering ist: 23 Fälle mit kardiovaskulärer Anomalie und 9 Fälle mit oraler Spaltbildung versus 17 Kontrollen bei den Dihydrofolat-Reduktase-Inhibitoren, zu denen Trimethoprim gehört (25).

Eine weitere Fall-Kontrollstudie mit Daten des ungarischen Fehlbildungsregisters (s. o.) bezieht sich neben Cotrimoxazol auch auf die Kombination von Trimethoprim mit Sulfamethazin. In die Untersuchung gingen 38151 gesunde Kontrollen und 22865 Kinder mit angeborenen Fehlbildungen ein. Unter ersteren fanden sich 443 (1,2%), unter den letzteren 351 (1,5%) exponierte Schwangerschaften. Signifikant mehr Frauen der Fallgruppe waren mit Cotrimoxazol behandelt worden. Es fand sich eine signifikant höhere Rate multipler Fehlbildungen mit Beteiligung des Harnsystems und des

kardiovaskulären Systems sowie eine erhöhte Rate singulärer Fehlbildungen des kardiovaskulären Systems bei Müttern der Fallgruppe mit Cotrimoxazolexposition im 2. und 3. Schwangerschaftsmonat. Mütterliche Erkrankungen waren in Fall- und Kontrollgruppe ähnlich verteilt und sind außerdem in die Berechnung der adjustierten Odds-Ratios mit einbezogen worden. Wiederum basiert die Analyse auf einer geringen Zahl exponierter Schwangerschaften: multiple Fehlbildungen: 8 Fälle vs. 1 Kontrolle, kardiovaskuläre Defekte: 24 vs. 10 (15).

In der vorliegenden Untersuchung sind nicht mehr Aborte im Studienkollektiv als im Kontrollkollektiv zu verzeichnen ($p = 0,96$).

Auch die Anomalie-Rate ist in der Fallgruppe nicht erhöht ($p = 0,73$). Insgesamt wurden 12 Anomalien diagnostiziert: zwei Turner-Syndrome, zwei Anomalien des Harnsystems (solitäre Nierenzyste, akzessorische Niere mit Ureterdopplung), ein longitudinaler Reduktionsdefekt des rechten Femurs, eine angeborene Hypothyreose, eine Hydrozele beidseits plus Sichelfüße, eine Inguinal-Hernie, einmal Klumpfüße, ein Sichelfuß rechts, eine Dermoidzyste und ein Naevus flammeus.

Nur in einem Teil der Fälle fällt die Expositionszeit in die kritische Phase der Organentwicklung: beim Reduktionsdefekt des Femur, bei der Nierenzyste, der Dermoidzyste und der Hypothyreose. Bis auf den erstgenannten Fall, in dem zusätzlich Metoclopramid genommen wurde, fand auch keine zusätzliche Medikamentenexposition im ersten Trimenon statt. Da aber die Anomalie-Rate insgesamt in dieser Untersuchung mit 4,2% weder gegenüber der Kontrollgruppe noch gegenüber der Basisrate von 3-5% erhöht ist, lässt sich auf Basis dieser Fälle kein teratogenes Risiko im Zusammenhang mit einer Cotrimoxazol-Exposition annehmen.

Eine Häufung bestimmter Anomalien ist nicht zu erkennen. Es finden sich auch keine multiplen Fehlbildungen, wie sie in der Arbeit von Czeizel et al. (15) beobachtet worden sind. Die dort und in der Untersuchung von Hernandez-Diaz (25) festgestellte Häufung von kardiovaskulären Anomalien im Zusammenhang mit Trimethoprim kann hier nicht bestätigt werden, da keine einzige Fehlbildung des Herzens diagnostiziert worden ist. Das diskutierte erhöhte Risiko für orale Spaltbildungen kann an dieser Stelle ebenfalls nicht bestätigt werden.

Ein Zusammenhang zwischen mütterlichen Infektionen, speziell auch den Harnwegsinfekten, und angeborenen Anomalien wird immer wieder kontrovers

diskutiert (9, 15, 25, 35); der mögliche Einfluss eines zugrunde liegenden Harnwegsinfekt konnte in der vorliegenden Arbeit nicht herausgearbeitet werden, da die Kontrollgruppe aus gesunden, nicht exponierten Schwangeren besteht. Dieser Frage sollte in Folgestudien nachgegangen werden.

Wie schon mehrfach beobachtet, ist schließlich auch in der Cotrimoxazol-Gruppe die Rate der Schwangerschaftsabbrüche im exponierten Kollektiv signifikant höher als im Kontrollkollektiv. Wiederum besteht die Möglichkeit, dass die Frauen durch die Medikamenten-Exposition so verunsichert sind, dass sie dazu tendieren, die Schwangerschaft zu beenden.

4.4 Grenzen der Arbeit

Ein generelles Problem bei epidemiologischen Studien zur Teratogenität bestimmter Substanzen ist die benötigte Größe der Studienkollektive. Nur ein kleiner Anteil der als teratogen bekannten Substanzen, z.B. Isotretinoin und Thalidomid, erhöht die Fehlbildungsrate um mehr als das Doppelte. Um geringere Einflüsse aufzudecken, sind entsprechend große Fallzahlen vonnöten. Die größte Substanz-Gruppe der vorliegenden Untersuchung umfasst 435 (Doxycyclin), die kleinste 41 Fälle (Erythromycin). Prospektive teratologische Untersuchungen zu diesen Pharmaka sind in diesem Umfang, außer zu Erythromycin, bisher nicht veröffentlicht worden. Tendenzen lassen sich feststellen, endgültige Aussagen lassen sich nur nach Überprüfung der Ergebnisse formulieren, soweit das auf dem Gebiet der Teratologie überhaupt möglich ist.

Es stellt sich die Frage, ob Unterschiede zwischen Frauen bzw. deren Ärzten, die sich an eine Beratungsstelle wenden, und denen, die dies nicht tun, bestehen. Da sich die Kontrollgruppe dieser Untersuchung aus der gleichen Klientel von Ratsuchenden wie die Fallgruppe zusammensetzt, kommt dieser psychosoziale Aspekt hier in beiden Gruppen gleichermaßen zum Tragen.

Es gab keine standardisierte Untersuchung der Neugeborenen. Die Rückmeldung beruht in der Regel auf den Ergebnissen der Vorsorgeuntersuchungen der ersten Lebensstage und -wochen, die von den jeweiligen Kinderärzten oder Gynäkologen vorgenommen worden sind. Die Angaben, ob ein Neugeborenes unauffällig ist

oder ob angeborene Fehlbildungen vorliegen, beruhen also auf den Untersuchungen sehr unterschiedlich geschulter Personen. Dieser Umstand war nicht zu ändern, da die Studienteilnehmerinnen in ganz Deutschland, zum Teil sogar im Ausland leben.

Eine weitere Lücke in der Erfassung teratogener Effekte sind die Totgeburten bzw. Fehlgeburten, über deren Zustand meistens keine Informationen vorliegen. In diesem Punkt kann eine erhöhte Abortrate immerhin erste Hinweise auf embryo-/fetotoxische Wirkungen geben.

Bei Schwangerschaftsabbrüchen liegt ein ähnliches Problem vor; zwar wurde die Indikation erfragt, sodass die Fälle mit embryopathischer Indikation, die zu den Fehlbildungen gezählt wurden, erfasst werden konnten. Von Schwangerschaften, die aus sozialer Indikation abgebrochen worden sind, gibt es keine Informationen über mögliche Anomalien. Dadurch könnten die Anomalie-Raten niedriger ausgefallen sein, als sie tatsächlich sind.

Die Daten zur Medikamentenexposition können durch den geringen zeitlichen Abstand zwischen Exposition und Kontaktaufnahme mit der Beratungsstelle als relativ verlässlich gelten, besonders im Vergleich zu retrospektiven Erhebungen. Trotzdem sind Ungenauigkeiten nicht auszuschließen, zumal das Gestationsalter bei Anfrage, das als Bezugspunkt für die Berechnung des Schwangerschaftsalters bei Exposition dient, nicht immer zweifelsfrei zu bestimmen ist.

Der Frage, ob die Grunderkrankung der Mutter bei der Teratogenese eine Rolle spielt, konnte nicht nachgegangen werden, da die Frauen der Kontrollgruppe zum größten Teil nicht an vergleichbaren Infektionen erkrankt waren. Für eine Kontrollgruppe mit vergleichbar erkrankten Frauen, die ein unbedenkliches Antibiotikum erhalten hatten, lagen nicht genügend Fälle vor. Anfragen zu solchen anerkannt unbedenklichen Medikamenten werden nicht in großem Umfang gestellt.

Als weitere Einfluss-Faktoren kommen Alkoholkonsum und Rauchen in Betracht. Wohl wurde in unserer Erhebung nach dem Rauch- und Trinkverhalten während der Schwangerschaft gefragt, jedoch ließen sich in etwa einem Viertel der Fälle hierzu keine Informationen einholen. Auf Grund dessen konnten diese Variablen nicht statistisch analysiert werden.

Alkoholkonsum und Rauchen, weitere Medikamenten-Expositionen und auch die Grunderkrankung der Mutter verstärken embryo-/fetotoxische Einflüsse eher, als

dass sie sie senken. Folglich bewirken diese Einflussfaktoren eher zu hohe als zu niedrige errechnete Häufigkeiten. Dies ist im Interesse der Sicherheit der Schwangeren und ihrer Kinder durchaus erwünscht.

Die Fortsetzung der Datenerhebung in teratologischen Beratungsstellen und deren Kooperation ist wünschenswert, um über den hier vorgestellten Ansatz auch bezüglich neuerer Medikamente Studien mit einer genügend großen Aussagekraft verwirklichen zu können. Für die weitere Erforschung der Teratogenität ist neben noch größeren Fallzahlen die Entwicklung eines Standards für die Untersuchungen sowohl der Neugeborenen als auch Totgeborenen nötig.

Die Einrichtung eines nationalen Fehlbildungsregisters, wie es z. B. in Schweden besteht, wäre ein weiteres wichtiges Standbein für die Erfassung teratogener Risiken.

5 Zusammenfassung

Angaben zur Medikamenteneinnahme im ersten Trimenon der Schwangerschaft variieren zwischen 10% in Deutschland und 50% in den USA. Unter den am häufigsten in der Schwangerschaft eingenommenen Medikamenten befinden sich Antibiotika.

Um eventuelle embryo-/fetotoxische Effekte von Makroliden, Doxycyclin und Cotrimoxazol aufzudecken, wurden in dieser Arbeit exponierte Schwangerschaften mit nicht oder unproblematisch exponierten anhand der Parameter Abortrate, Anomalierate und Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter bei Geburt verglichen. Zusätzlich wurden die Raten der Schwangerschaftsabbrüche beider Gruppen verglichen, um einen Einblick zu erhalten, wie sich eine Antibiotika-Exposition auf die Einstellung zur Schwangerschaft auswirken kann.

Die Daten wurden prospektiv zwischen dem 1. Oktober 1987 und dem 31. Dezember 2004 erhoben. Der Verlauf der im ersten Trimenon exponierten Schwangerschaften wurde mittels eines standardisierten Fragebogens beobachtet. Für die statistische Analyse wurden Fälle und Kontrollen im Verhältnis 1:1 nach dem Alter der Mutter und dem Gestationsalter bei Beobachtungsbeginn gematcht. Häufigkeiten wurden mittels Chi-Quadrat-Test oder exakten Verfahren verglichen. Für die Substanzen Erythromycin (n=41), Roxithromycin (n=163), Clarithromycin (n=131), Azithromycin (n=105), Cotrimoxazol (n=356) und Doxycyclin (n=435) wurden keine Hinweise auf embryo-/fetotoxische Effekte gefunden, d. h. weder kam es vermehrt zu Aborten, noch traten signifikant häufiger Anomalien auf. Die Raten an Gewichtsauffälligkeiten bei Geburt unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant.

Bei Roxithromycin wurde eine tendenziell höhere Anomalierate festgestellt ($p=0,08$). Ein spezielles Fehlbildungsmuster ließ sich nicht erkennen, was gegen teratogene Effekte der Substanz spricht, ein erhöhtes Risiko kann aber nicht ganz ausgeschlossen werden. Eine Überprüfung dieses Ergebnisses ist erforderlich.

Diese erste prospektive Studie zur Teratogenität von Azithromycin beim Menschen ergab keine erhöhte Anomalierate. Umfangreichere Studien müssen jedoch zur Untermauerung dieses Ergebnisses folgen.

Für Clarithromycin fand sich in Übereinstimmung mit zwei epidemiologischen Studien kein erhöhtes Risiko. Damit konnte der früher geäußerte Verdacht,

Clarithromycin erhöhe das Risiko für kardiovaskuläre Anomalien und Kieferspalten, weiter entkräftet werden.

Jüngere Untersuchungen zu Erythromycin, die erhöhte Risiken für angeborene Fehlbildungen allgemein und speziell für kardiovaskuläre Anomalien ergaben, die aber auf multipler Testung beruhen können, wurden nicht bestätigt, müssen aber aufgrund der geringen Fallzahl dieser Gruppe überprüft werden.

Die mit Doxycyclin exponierten Schwangerschaften ließen keine Anzeichen für Teratogenität erkennen. Diese Ergebnisse beziehen sich nur auf die Exposition im ersten Trimenon und stimmen mit denen vorangegangener epidemiologischer Studien überein.

Die in zwei Fall-Kontroll-Studien mit multipler Testung gefundenen erhöhten Risiken von Cotrimoxazol konnten hier bei 356 Fällen nicht bestätigt werden.

Das Alter und der psychosoziale Hintergrund der Mutter als mögliche Einflussfaktoren waren in Fall- und Kontrollgruppe vergleichbar. Der Einfluss von Alkoholkonsum und Rauchen und der zu behandelnden mütterlichen Erkrankung konnte in dieser Untersuchung nicht kontrolliert werden. Dieser macht sich jedoch in einer zu hohen Rate ungünstiger Schwangerschaftsausgänge bemerkbar, was im Interesse der Sicherheit der Schwangeren dem umgekehrten Fall vorzuziehen ist.

Wenn auch bei keinem der Medikamente vollständige Entwarnung gegeben werden kann, so ist auf Basis dieser Daten jedenfalls keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch gegeben.

Bei Clarithromycin, Cotrimoxazol und Doxycyclin wurden in der Fallgruppe signifikant mehr Schwangerschaften abgebrochen. Bei Azithromycin, Roxithromycin und Erythromycin bestand hingegen kein signifikanter Unterschied. Möglicherweise spiegeln diese Zahlen die Verunsicherung der Frauen, verursacht durch Warnhinweise in Beipackzetteln, wider. Erythromycin galt bisher als sicheres Mittel in der Schwangerschaft, dies könnte erklären, warum die Abbruchrate in dieser Gruppe nicht erhöht ist. Warum auch bei Roxithromycin und Azithromycin die Abbruchrate nicht erhöht ist, erschließt sich aus den vorliegenden Daten nicht.

Da auch in Zukunft für die Behandlung von Infektionen in der Schwangerschaft Antibiotika unerlässlich sein werden, ist die Erforschung embryo-/ fetotoxischer Effekte dieser Medikamente nach wie vor von großer Relevanz, auch wenn in Deutschland im Vergleich zu anderen Ländern größere Vorsicht gegenüber einer Medikamentenanwendung in der Schwangerschaft herrscht.

Literaturverzeichnis

- (1) Amacher DE, Ellis JH, Jr., Joyce AJ, Muehlbauer PA, Turner GN, Wahrenburg MG, Holden HE, Ray VA: Preclinical toxicology studies with azithromycin: genetic toxicology evaluation. *Mutat Res* 300: 79-90 (1993)
- (2) Amsden GW: Erythromycin, clarithromycin, and azithromycin: are the differences real? *Clin Ther* 18: 56-72; discussion 55 (1996)
- (3) Bialik V, Bialik GM, Blazer S, Sujov P, Wiener F, Berant M: Developmental dysplasia of the hip: a new approach to incidence. *Pediatrics* 103: 93-99 (1999)
- (4) Bologa M, Koren G, McGuigan M, Rieder M: Drugs and Chemicals Most Commonly Used by Pregnant Women. In: Koren G (Hrsg) *Maternal-Fetal Toxicology A Clinicians Guide*, Marcel Dekker Inc., New York, S. 29-51 (1990)
- (5) Briggs G, Freeman R, Yaffe S: Tetracycline Fetal Risk Summary. In: Briggs G (Hrsg) *Drugs in pregnancy and lactation*, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, CD-ROM (1999)
- (6) Buitendijk S, Bracken MB: Medication in early pregnancy: prevalence of use and relationship to maternal characteristics. *Am J Obstet Gynecol* 165: 33-40 (1991)
- (7) Bush MR, Rosa C: Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. *Obstet Gynecol* 84: 61-63 (1994)
- (8) Claussen U, Breuer HW: The teratogenic effects in rabbits of doxycycline, dissolved in polyvinylpyrrolidone, injected into the yolk sac. *Teratology* 12: 297-301 (1975)
- (9) Czeizel A: A case-control analysis of the teratogenic effects of co-trimoxazole. *Reprod Toxicol* 4: 305-313 (1990)
- (10) Czeizel AE, Rockenbauer M: Teratogenic study of doxycycline. *Obstet Gynecol* 89: 524-528 (1997)
- (11) Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J: Use of antibiotics during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 81: 1-8 (1998)
- (12) Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J: A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 13: 531-536 (1999)
- (13) Czeizel AE, Rockenbauer M: A population-based case-control teratologic study of oral oxytetracycline treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 88: 27-33 (2000)

- (14) Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT: A case-control teratological study of spiramycin, roxithromycin, oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 79: 234-237 (2000)
- (15) Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J: The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol* 15: 637-646 (2001)
- (16) Delahunt CS, Jacobs RT, Stebbins RB, Rieser N: Toxicology of Vibramycin. *Toxicol Appl Pharmacol* 10: 402-408 (1967)
- (17) Drinkard CR, Shatin D, Clouse J: Postmarketing surveillance of medications and pregnancy outcomes: clarithromycin and birth malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 9: 549-556 (2000)
- (18) Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, Mastroiacova P, Mazzone T, Matsui D, Koren G: A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol* 15: 523-525 (1998)
- (19) Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH: The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 111: 441-462 (1971)
- (20) Fanghänel J: Wachstum in Normo- und Teratogenese. In: Schumacher G-H, Fanghänel J, Persaud T (Hrsg) *Teratologie*, Gustav Fischer, Jena Stuttgart, S. 64-84 (1992)
- (21) Feldman Y, Koren G, Mattice K, Shear H, Pellegrini E, MacLeod SM: Determinants of recall and recall bias in studying drug and chemical exposure in pregnancy. *Teratology* 40: 37-45 (1989)
- (22) Gonen R, Shine J: Maternal Disorders Leading to Increased Reproductive Risks. In: Koren G (Hrsg) *Maternal-Fetal Toxicology A Clinicians Guide*, Marcel Dekker Inc., New York, S. 309-325 (1990)
- (23) Guay DR, Patterson DR, Seipman N, Craft JC: Overview of the tolerability profile of clarithromycin in preclinical and clinical trials. *Drug Saf* 8: 350-364 (1993)
- (24) Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U: The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *Brit J Obstet Gynecol* 107: 770-775 (2000)
- (25) Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA: Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 343: 1608-1614 (2000)

- (26) Hoesli IM, Walter-Gobel I, Tercanli S, Holzgreve W: Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet* 100: 106-109 (2001)
- (27) Horne HW, Jr., Kundsinn RB: The role of mycoplasma among 81 consecutive pregnancies: a prospective study. *Int J Fertil* 25: 315-317 (1980)
- (28) Jacobson GF, Autry AM, Kirby RS, Liverman EM, Motley RU: A randomized controlled trial comparing amoxicillin and azithromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 184: 1352-1354; discussion 1354-1356 (2001)
- (29) Jick H, Holmes L, Hunter J, Madsen S, Stergachis A: First-Trimester Drug Use and Congenital Disorders. *J Am Med Assoc* 246: 343-346 (1981)
- (30) Källén B, Otterblad Olausson P, Danielsson B: Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol* 20: 209-214 (2005)
- (31) Källén B, Otterblad Olausson, P: Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol* 17: 255-261 (2003)
- (32) Kalter H: Case reports of malformations associated with maternal diabetes: history and critique. *Clin Genet* 43: 174-179 (1993)
- (33) Klingberg MA, Papier CM: Teratoepidemiology. *J Biosoc Sci* 11: 233-258 (1979)
- (34) Koren G, Bologna M, Long D, Feldman Y, Shear NH: Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol* 160: 1190-1194 (1989)
- (35) Koren G, Pastuszak A, Ito S: Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 338: 1128-1137 (1998)
- (36) Leiber B: Pierre-Robin-Sequenz. In: Adler G (Hrsg) Leiber - Die klinischen Syndrome, Urban&Schwarzenberg, München, CD-ROM (1997)
- (37) Leiber B: Holoprosenzephalie. In: Adler G (Hrsg) Leiber - Die klinischen Syndrome, Urban&Schwarzenberg, München, CD-ROM (1997)
- (38) Loebstein R, Lalkin A, Koren G: Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 33: 328-343 (1997)
- (39) Marden PM, Smith DW, McDonald MJ: Congenital Anomalies in the Newborn Infant, Including Minor Variations. A Study of 4,412 Babies by Surface Examination for Anomalies and Buccal Smear for Sex Chromatin. *J Pediatr* 64: 357-371 (1964)

- (40) Nau H: Species differences in pharmacokinetics and drug teratogenesis. *Environ Health Perspect* 70: 113-129 (1986)
- (41) Paavonen J, Eggert-Kruse W: Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* 5: 433-447 (1999)
- (42) Pipitone S, Mongiovi M, Grillo R, Gagliano S, Sperandeo V: Cardiac rhabdomyoma in intrauterine life: clinical features and natural history. A case series and review of published reports. *Ital Heart J* 3: 48-52 (2002)
- (43) Queisser-Luft A, Eggers I, Stolz G, Kieninger-Baum D, Schlaefer K: Serial examination of 20,248 newborn fetuses and infants: correlations between drug exposure and major malformations. *Am J Med Genet* 63: 268-276 (1996)
- (44) Reeves D: Sulphonamides and trimethoprim. *Lancet* 2: 370-373 (1982)
- (45) Rote Liste: Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit, Beratungsstellen. In: Rote Liste® Service GmbH (Hrsg) Rote Liste, ECV Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf, CD-ROM (2004)
- (46) Rote Liste: M10 Makrolidantibiotika Schwangerschaft. In: Rote Liste® Service GmbH (Hrsg) Rote Liste, ECV Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf, CD-ROM (2004)
- (47) Rote Liste: C92 Co-Trimoxazol Schwangerschaft. In: Rote Liste® Service GmbH (Hrsg) Rote Liste, ECV Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, Aulendorf, CD-ROM (2004)
- (48) Rubin JD, Ferencz C, Loffredo C: Use of prescription and non-prescription drugs in pregnancy. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Clin Epidemiol* 46: 581-589 (1993)
- (49) Rubin PC, Craig GF, Gavin K, Sumner D: Prospective survey of use of therapeutic drugs, alcohol, and cigarettes during pregnancy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 292: 81-83 (1986)
- (50) Sachs L: Die Auswertung von Vierfeldertafeln. In: Sachs L (Hrsg) *Angewandte Statistik*, Springer, Berlin Heidelberg, S. 448-477 (1997)
- (51) Schardein JL: Principles of Teratogenesis Applicable to Human Exposure to Drugs and Chemicals. In: Schardein JL (Hrsg) *Chemically Induced Birth Defects*, Marcel Dekker Inc., New York, S. 1-27 (1985)
- (52) Scialli AR: Animal studies and human risk. *Reprod Toxicol* 7: 533-534 (1993)
- (53) Shepard T: Doxycycline. In: Shepard T (Hrsg) *Catalogue of teratogenic agents*, John Hopkins University Press, Baltimore, S. 243 (1992)

- (54) Smilack JD: Trimethoprim-sulfamethoxazole. *Mayo Clin Proc* 74: 730-734 (1999)
- (55) Smilack JD: The tetracyclines. *Mayo Clin Proc* 74: 727-729 (1999)
- (56) Spielmann H, Steinhoff H, Schaefer C, Bunjes R: Antibiotika. In: Spielmann H, Steinhoff H, Schaefer C, Bunjes R (Hrsg) *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*, Urban & Fischer, München Jena, S. 86-101 (1997)
- (57) Spielmann H, Steinhoff H, Schaefer C, Bunjes R: Pränataltoxikologie. In: Spielmann H, Steinhoff H, Schaefer C, Bunjes R (Hrsg) *Arzneiverordnung in Schwangerschaft und Stillzeit*, Urban & Fischer, München Jena, S. 2-15 (1997)
- (58) Sucheston ME, Cannon MS, Palkuti GA: Congenital Dysplasia of the Hip. In: Sucheston ME, Cannon MS (Hrsg) *Congenital Malformations: case studies in developmental anatomy*, F. A. Davis Company, Philadelphia, S. 241-244 (1973)
- (59) Surkan PJ, Hsieh CC, Johansson AL, Dickman PW, Cnattingius S: Reasons for increasing trends in large for gestational age births. *Obstet Gynecol* 104: 720-726 (2004)
- (60) Teratology Society Public Affairs Committee: FDA classification of drugs for teratogenic risk. *Teratology* 49: 446-447 (1994)
- (61) Vercaigne LM, Zhanel GG: Recommended treatment for urinary tract infection in pregnancy. *Ann Pharmacother* 28: 248-251 (1994)
- (62) Wehbeh HA, Rugeirio RM, Shahem S, Lopez G, Ali Y: Single-dose azithromycin for Chlamydia in pregnant women. *J Reprod Med* 43: 509-514 (1998)
- (63) Werler MM, Pober BR, Nelson K, Holmes LB: Reporting accuracy among mothers of malformed and nonmalformed infants. *Am J Epidemiol* 129: 415-421 (1989)
- (64) Wilton LV, Pearce GL, Mann RD: A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 41: 277-284 (1996)
- (65) Witt A, Sommer EM, Cichna M, Postlbauer K, Widhalm A, Gregor H, Reisenberger K: Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 188: 816-819 (2003)
- (66) Yudkin PL, Aboualfa M, Eyre JA, Redman CW, Wilkinson AR: New birthweight and head circumference centiles for gestational ages 24 to 42 weeks. *Early Hum Dev* 15: 45-52 (1987)

Danksagung

Herrn Professor Dr. Frank Stoz danke ich herzlich für die Überlassung des Dissertationsthemas.

Herr Dr. Wolfgang Paulus hat mich eingehend mit den epidemiologischen Methoden der Pränataltoxikologie vertraut gemacht. Dafür und für die stete und motivierende Betreuung gilt ihm mein herzlicher Dank.

Herrn Dr. Armin Imhof danke ich für seine Diskussionsbereitschaft und seine kritischen Kommentare, die mir immer wieder neue Sichtweisen eröffnet haben.