

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

DISSERTATION

**Angeborene Fehlbildungen nach Applikation einer
Östrogen-Progesteron-Kombination (Duogynon) – eine
retrospektive Fallserie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Gregor Tümmler

aus Halle (Saale)

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. Christof Schaefer
 2. Prof. Dr. Ursula von Mandach
 3. Prof. Dr. Paul Peters

Datum der Promotion: 14.02.2014

Danksagung

Danken möchte ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Christof Schaefer für die Überlassung des interessanten Themas, die intensive Betreuung und stete Motivation.

Frau Dr. med. Anke Reißmann und Frau Dipl.-Ing. Dorit Götz vom Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt danke ich für Bereitstellung der Vergleichsdaten.

Für das Korrekturlesen der Dissertationsschrift gilt Herrn Julian Ide, B.A., mein ausdrücklicher Dank.

Ohne die immerwährende Unterstützung meiner Eltern wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. An dieser Stelle möchte ich ihnen auch dafür danken.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	1
2 Methodische Optionen	3
2.1 Fragestellungen	6
2.2 Studiendesign und Fallrekrutierung	7
2.3 Falldefinition und Ein- und Ausschlusskriterien.....	8
2.4 Dokumentation	9
2.5 Statistische Auswertung.....	11
3 Ergebnisse	12
3.1 Umfang der Kohorten.....	12
3.1.1 Primärquelle	12
3.1.2 Sekundärquelle.....	13
3.2 Duogynon-Exposition	15
3.2.1 Zeitpunkt der Exposition	15
3.2.1.1 Primärquelle	15
3.2.1.2 Sekundärquelle.....	16
3.2.2 Indikation und mütterliche Arzneimittelnebenwirkungen	18
3.2.2.1 Primärquelle	18
3.2.2.2 Sekundärquelle.....	18
3.3 Mütterliche Charakteristika.....	19
3.3.1 Primärquelle	19
3.3.2 Sekundärquelle.....	20
3.4 Schwangerschaftsausgänge	20
3.4.1 Primärquelle	20
3.4.2 Sekundärquelle.....	21
3.5 Charakteristika der Neugeborenen	22
3.5.1 Primärquelle	22
3.5.2 Sekundärquelle.....	23

3.6	Auswertung der Fragestellungen	24
3.6.1	Fehlbildungen	24
3.6.1.1	Fehlbildungen in der Primärquelle	25
3.6.1.2	Fehlbildungen in der Sekundärquelle	28
3.6.2	Vergleich der Fehlbildungen in verschiedenen Gruppen.....	33
3.6.2.1	Vergleich von Primär- und Sekundärquelle	33
3.6.2.2	Vergleich der Applikationsart (Primärquelle)	33
3.6.2.3	Primär- und Sekundärquelle im Vergleich zu den Daten des Magdeburger Fehlbildungsregisters.....	34
4	Diskussion.....	37
4.1	Zur Methodik	39
4.1.1	Studiendesign	39
4.1.2	Systematische Fehler (Bias).....	41
4.1.2.1	Selection Bias.....	41
4.1.2.2	Information Bias.....	43
4.1.2.3	Recall Bias.....	44
4.1.2.4	Confounding Bias	45
4.1.3	Expositionszeitpunkt.....	46
4.1.4	Fehlende und ungenügende Angaben	47
4.2	Zu den Ergebnissen	48
4.2.1	Fehlbildungen in der Primär- und Sekundärkohorte und Unter- schiede zwischen beiden Gruppen.....	49
4.2.2	Möglichkeiten der Interpretation der Ergebnisse	50
4.2.2.1	Gegenüberstellung bisher veröffentlichter Studien zu Sexualhormonen und angeborenen Fehlbildungen	50
4.2.2.1.1	Angeborene Herzfehler.....	50
4.2.2.1.2	Extremitätenfehlbildungen	52
4.2.2.1.3	Urogenitale Fehlbildungen.....	54
4.2.2.1.4	GIT-Fehlbildungen – VACTERL	57
4.2.2.1.5	Neuralrohrdefekte und ZNS-Fehlbildungen	58
4.2.2.1.6	Orofaciale Spalten	60
4.2.2.1.7	Maligne Erkrankungen.....	61

4.2.2.1.8	Andere assoziierte Fehlbildungen	63
4.2.2.2	Vergleich der relativen Fehlbildungshäufigkeiten mit den Daten des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt .	64
4.2.2.2.1	Neuralrohrdefekte, Skelett- und Extremitäten- fehlbildungen, orofaciale Spalten und Nierenagenese.....	64
4.2.2.2.2	Ekstrophien der Harnblase	66
4.3	Abschließende Beurteilung	71
5	Zusammenfassung	75
	Literaturverzeichnis	76
	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	82
	Anhang	86
	Tabellarische Übersicht über Studien zu mütterlicher Hormonexposition und angeborenen Fehlbildungen.....	87
	Übersicht über die Fälle der Primärkohorte.....	107
	Übersicht über verschiedene von 1980 bis 1989 im Erfassungsgebiet des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings beobachtete Fehlbildungen.....	114
	Lebenslauf.....	117
	Verfassererklärung	118

Abkürzungsverzeichnis

bds.	beidseits
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
EUROCAT	European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins (Europäisches Netzwerk von Fehlbildungsregistern)
FDA	Food and Drug Agency (u.a. für Arzneimittelzulassung zuständige Bundesbehörde der USA)
GIT	Gastrointestinaltrakt
hCG	Humanes Choriongonatropin
HWZ	Halbwertszeit
i.m.	intramuskulär
KI	Konfidenzintervall
LMP	Tag der letzten Regel (last menstrual period)
OR	Odds Ratio
PVZ Embryonaltoxikologie	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Berlin
SSW	Schwangerschaftswoche
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
VACTERL-Komplex	Beschreibt eine spezifische Kombination von Fehlbildungen (vertebrale, anale, kardiale, tracheo-ösophageale, renale und Extremitätenfehlbildungen [limb defects])
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Erst seit Mitte der 1970er Jahre ist es möglich, eine Schwangerschaft mittels hCG-Bestimmung im Urin oder Blut in Kombination mit einer Ultraschalluntersuchung verlässlich nachzuweisen. Die Schering AG, Berlin (seit 2006 Bayer HealthCare Pharmaceuticals), brachte 1950 ein Medikament auf den Markt, das als Schwangerschaftstest und zur Behandlung von sekundären Amenorrhöen zugelassen wurde. In Deutschland war das Präparat unter dem Namen Duogynon in Dragee- und Ampullenform – zur i.m.-Injektion – verfügbar (Heinrich-Gräfe et al. 2009). Je nach Applikationsart enthielt Duogynon 0,02 mg Ethinylestradiol und 10 mg Norethisteronazetat (oral) bzw. 3 mg Estradiolbenzoat und 50 mg Progesteron (i.m.). Im Jahr 1973 wurde die Indikation Schwangerschaftstest für die Dragees gestrichen, 1978 für die Injektionen. 1981 wurde das Medikament – mittlerweile in Cumorit umbenannt – endgültig in Deutschland aus dem Handel genommen.

Die Bestandteile des Duogynon, also Östrogene wie Ethinylestradiol und die Gestagene Progesteron und Norethisteron, sind weltweit bis heute in zahlreichen Präparaten, vor allem als hormonelle Kontrazeptiva, zugelassen. Ethinylestradiol ist in „Kombinationspillen“ mit 0,02 bis 0,035 mg enthalten, Norethisteron mit bis zu 1 mg sowie in „Dreimonatsspritzen“ mit 200 mg und Progesteron wird, obwohl hinsichtlich der Wirksamkeit kontrovers diskutiert, mit bis zu 600 mg täglich zur Fehlgeburts-prophylaxe eingesetzt.

In einer 1967 veröffentlichten Studie (Gal et al. 1967) wird erstmals die Vermutung geäußert, dass hormonelle Schwangerschaftstests mit angeborenen Fehlbildungen, in diesem Fall Neuralrohrdefekten, assoziiert sein könnten. In den folgenden Jahren kommen weitere Studien zu sehr heterogenen Ergebnissen hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen angeborenen Fehlbildungen und der maternalen Exposition gegenüber Östrogen-Progesteron-Kombinationspräparaten während der (frühen) Schwangerschaft.

Duogynon war nicht nur in Deutschland, sondern auch in einer Vielzahl anderer Länder zugelassen, in Großbritannien unter dem Namen Primodos (Gal, 1972). Auch außerhalb Europas war Duogynon erhältlich, z.B. in Australien, in den USA und in Ostafrika (Yudkin 1976).

Nicht nur in medizinischen Fachkreisen, sondern auch in der breiteren Öffentlichkeit war und ist die Sicherheit der Anwendung von Duogynon in der Schwangerschaft umstritten. Ein Ermittlungsverfahren der Staatsanwaltschaft Berlin gegen die Schering AG, Berlin (AZ: 1 Wi Js 329/78), welches aufgrund einer Anzeige der „Interessengemeinschaft Duogynon-geschädigter Kinder e.V.“ eingeleitet wurde, wurde jedoch Ende des Jahres 1980 eingestellt. Fast 30 Jahre später wurde eine Auskunftsklage nach §84 AMG beim Landgericht Berlin eingereicht, gefolgt von einer Haftungsklage gegen Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

Eine rege Berichterstattung in diversen Medien und die Aktivität einer privat organisierten Initiative mutmaßlich Betroffener lassen darüber hinaus auf ein erhebliches öffentliches Interesse an der Thematik Duogynon schließen.

Die offiziellen Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) im Zusammenhang mit Duogynon häuften sich im Jahr 2011. Mutmaßlich Betroffene bzw. deren Angehörige nutzten den UAW-Meldebogen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Die Bundesoberbehörde erteilte dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie Berlin (PVZ Embryonaltoxikologie) im August 2011 den Auftrag zur Auswertung und wissenschaftlichen Beurteilung dieser Verdachtsmeldungen mit der Fragestellung, ob ein Zusammenhang zwischen dem Vorkommen angeborener Entwicklungsanomalien und der mütterlichen Duogynon-Exposition in der (frühen) Schwangerschaft plausibel erscheint.

2 Methodische Optionen

Grundsätzlich lassen sich entwicklungstoxische Effekte von Medikamenten in der Schwangerschaft durch folgende Kriterien erhärten:

- a) Es treten spezifische Fehlbildungen oder Fehlbildungsmuster nach Anwendung eines Medikaments im sensiblen Zeitraum der Schwangerschaft auf.
- b) Die Gesamtrate der beobachteten Fehlbildungen ist nach Anwendung eines Medikaments im sensiblen Zeitraum der Schwangerschaft erhöht.
- c) Verschiedene Studien kommen unabhängig voneinander zu vergleichbaren Ergebnissen wie unter a) oder b) beschrieben.
- d) Tierexperimentelle Ergebnisse erbringen vergleichbare teratogene Effekte nach Anwendung des betreffenden Medikaments in einem Dosisbereich, der eine Übertragung auf therapeutische Anwendungen beim Menschen plausibel macht.

In der Praxis sind solche Nachweise nicht immer einfach. Bei Thalidomid (Contergan) war es die charakteristische Extremitätenverkürzung, die spontan sehr selten auftritt, aber nach Markteinführung des Contergan gehäuft beobachtet wurde und nach Marktrücknahme wieder sehr selten wurde. (Smithells 1973) Bei den schon vor der Marktzulassung aus Tierversuchen als teratogen bekannten Retinoiden (Vitamin A-Säure-Abkömmlinge) gegen Akne und Schuppenflechte ist es das Leitsymptom der äußeren und inneren Ohranomalien (Lammer et al. 1985), beim Immunsuppressivum Mycophenolat die spontan seltene Kombination von Ohr- und Lippen-Gaumen-Anomalien (Perez-Aytes et al. 2008), beim Antiepileptikum Valproinsäure ein Neuralrohrdefekt, typische Dismorphiezeichen des Gesichts und andere Fehlbildungen. (Schaefer et al. 2012) Bei allen diesen Medikamenten ist die Gesamtfehlbildungsrate gegenüber nicht-exponierten Kontrollgruppen erhöht, bei Thalidomid und den Retinoiden auf das etwa Zehnfache der Spontaninzidenz und bei

den anderen genannten Teratogenen auf etwa das Dreifache. Die Spontaninzidenz für sogenannte große, bei der Geburt unmittelbar auffallende Fehlbildungen wird mit 2-4% angegeben. (Schaefer et al. 2012)

Generell untersucht man Medikamenteneffekte bevorzugt in randomisierten Studien, wie z.B. in klinischen Studien zur Wirksamkeit von Arzneimitteln. Dies verbietet sich i.A. aber bei Schwangeren schon aus ethischen Gründen. Daher greift man hier vorwiegend auf Beobachtungsdaten zurück. Diese Daten können prospektiv sein, d.h. Verlaufsdaten von Schwangeren, werden noch während der Schwangerschaft und deshalb unbeeinflusst vom Schwangerschaftsausgang in die Kohorte aufgenommen. Andernfalls können retrospektive Daten analysiert werden, bei denen im Falle spontaner Berichterstattung auffällige Schwangerschaftsverläufe, wie z.B. Fehlbildungen überwiegen oder ausschließlich diese gesammelt werden. Beispiele sind die als sogenannte unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) von Arzneimittelbehörden oder in Fehlbildungsregistern protokollierten Daten. Die Auswertung von Beobachtungsdaten erfordert spezielle Vorgehensweisen, da zahlreiche Bias und Confounder die Ergebnisse verfälschen können. Für die Durchführung von Beobachtungsstudien gibt das sogenannte STROBE-Statement spezielle Hinweise, die für Schwangerschafts-studien noch einmal gesondert erläutert werden. (Schaefer et al. 2008)

Will man der Fragestellung nachgehen, ob Duogynon Fehlbildungen verursacht, stellt sich, wie eingangs angesprochen, die Frage nach Hinweisen auf eine Erhöhung der Gesamtfehlbildungshäufigkeit oder auf spezifische Fehlbildungen. Ersteres erfordert einen „Nenner“, d.h. eine Bezugsgröße und eine Kontrollgruppe. Letzteres erfordert eine eingehende Betrachtung der Häufigkeit der einzelnen unter Duogynon beobachteten Fehlbildungen. Auch im Falle des Duogynon wird auf Beobachtungsdaten zurückgegriffen, die obendrein lange zurück liegende Verhältnisse beschreiben und bei denen weder die Duogynon-Exposition hinsichtlich Zeitpunkt und Dosis noch zahlreiche für den Schwangerschaftsausgang relevante Daten verifiziert werden können. Würde man eine entsprechende Fragestellung bei einem heute noch gebräuchlichen Medikament untersuchen, könnte man umfangreiche, nach standardisierten Vorgaben erhobene Datensätze zu exponierten Schwangerschaften im PVZ Embryonaltoxikologie heranziehen und die Ergebnisse mit einer nicht exponierten Kontrollkohorte des Instituts vergleichen.

Da auch spontan angeborene Fehlbildungen mit einer Gesamthäufigkeit von 2-4% auftreten und dies auch die im potentiell sensiblen Zeitraum der Schwangerschaft mit Duogynon exponierten Kinder betrifft, kann primär nicht geschlussfolgert werden, dass alle Fehlbildungen nach Duogynon-Einnahme auch Folge des Duogynon sind. Nähme man an, dass die in der vorliegenden Arbeit betrachteten knapp 300 Fehlbildungen die Gesamtheit der aufgetretenen Fehlbildungen unter Duogynon ausmachen und ginge davon aus, dass 10.000 Frauen Duogynon im 1. Trimenon eingenommen haben, dann entsprächen diese 300 Fehlbildungen genau der Zahl von Fehlbildungen (2-4%), die bei einer beliebigen Gruppe von 10.000 schwangeren Frauen spontan zu erwarten wäre.

Nun gibt es keine gesicherten Daten über die Anzahl der Schwangeren, die tatsächlich Duogynon im 1. Trimenon eingenommen haben, wahrscheinlich ist es eine höhere Zahl. Ebenfalls ist es unsicher, wie viele Fehlbildungen insgesamt bei diesen Frauen aufgetreten sind. Aus diesem Grunde, und weil keine zeitgleich erfasste Kontrollgruppe zur Verfügung steht, kommt eine Auswertung i.S. einer Kohortenstudie nicht infrage. D.h. es lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht klären, ob die Fehlbildungshäufigkeit nach Anwendung von Duogynon insgesamt erhöht ist.

Der zweite Aspekt, die Verteilung der dokumentierten Fehlbildungen auf die verschiedenen Organsysteme, erfordert ebenfalls eine Vergleichsgruppe. Diese sollte idealerweise auf nicht-selektiv erfassten Fehlbildungsdokumentationen auf Populationsebene in einer ethnisch ähnlichen Bevölkerung beruhen und möglichst zeitnah zu den Duogynon-Fallberichten erfasst worden sein. Da zeitgleich und in der damaligen BRD kein Fehlbildungsregister mit ausreichend großen Fallzahlen bestand, wird auf die ältesten Daten einer entsprechenden deutschen Einrichtung zurückgegriffen, auf die Daten des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt an der Universitätsklinik Magdeburg. Auch dieses Vorgehen erlaubt nur unter großem Vorbehalt eine Aussage, da sich Meldung bzw. Erhebung und Dokumentation der Duogynon-Dokumente und der Magdeburger Daten erheblich unterscheiden. Letztere wurden durch geschulte Ärzte nach systematischen Kriterien ohne Beeinflussung etwaiger Einwirkungen in der Schwangerschaft erhoben, die Duogynon-Dokumente stammen überwiegend von betroffenen Laien, von denen

man annehmen muss, dass sie zumindest teilweise durch die öffentliche Diskussion um potentielle Duogynon-Schäden beeinflusst waren.

In Ermangelung alternativer Vorgehensweisen soll trotz der methodischen Schwierigkeiten eine eingehende Prüfung der verfügbaren Daten erfolgen und die Ergebnisse vor dem Hintergrund anderweitig veröffentlichter Daten zur Einwirkung von Hormonpräparaten in der Frühschwangerschaft diskutiert werden.

2.1 Fragestellungen

Vor dem Hintergrund anderweitig veröffentlichter Daten zur Anwendung von Duogynon oder ähnlicher Hormonpräparate in der Frühschwangerschaft sollen die vom BfArM übermittelten Fallberichte mit den folgenden Fragestellungen betrachtet werden:

- a) Welche angeborenen Fehlbildungen lassen sich in den Duogynon-exponierten Fallgruppen beobachten und welche Organsysteme sind besonders häufig betroffen?
- b) Gibt es ein spezifisches Muster von Fehlbildungen nach Duogynon-Einnahme?
- c) Ist die Gesamtrate an Fehlbildungen nach Duogynon-Einnahme erhöht?
- d) Gibt es Unterschiede zwischen oraler und intramuskulärer Applikation hinsichtlich der Art der Fehlbildungen?
- e) Ist eine Kausalitätshypothese zwischen mütterlicher Duogynon-Einnahme und dem Auftreten angeborener Fehlbildungen plausibel?

2.2 Studiendesign und Fallrekrutierung

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine retrospektiv erhobene Fallserie. Retrospektiv heißt in diesem Zusammenhang, dass die Fallberichte erst nach Bekanntwerden des Schwangerschaftsausgangs identifiziert und berichtet wurden. Es handelt sich weder um eine historische Kohorte, die vor Ausgang der Schwangerschaft – also unabhängig von deren Ausgang – identifiziert wurde noch um ein randomisiertes Vorgehen. Es ist offensichtlich, dass die Fallberichte selektiv erfasst und berichtet wurden. Nur einige wenige Fallberichte betrafen einen unauffälligen Schwangerschaftsausgang. Es ist anzunehmen, dass die berichteten Fälle nur eine kleine Auswahl aller exponierten Schwangerschaften darstellen.

Die Fallberichte entstammen zwei unterschiedlichen, dem PVZ Embryonaltoxikologie als beauftragtem Fachinstitut übermittelten Fallserien. Zunächst wurden dem PVZ Embryonaltoxikologie im August 2011 78 Fallmeldungen¹ zur wissenschaftlichen Auswertung übermittelt. Das BfArM hatte diese Berichte in 74/78 Fällen als Spontanmeldung erhalten, entweder durch mutmaßlich Duogynon-Geschädigte oder aber durch deren Angehörige. Vier dieser 78 Fälle wurden dem BfArM nicht direkt gemeldet, sondern von Mitarbeitern dieser Bundesoberbehörde selbst – auf Grundlage biographischer Berichte in verschiedenen Printmedien und im Fernsehen – als mögliche Fallmeldungen klassifiziert, ohne dass jedoch Kontakt mit den Autoren oder Betroffenen aufgenommen wurde. Diese 78 Fallberichte wurden seit Beginn des Jahres 2011 dem BfArM gemeldet bzw. vom BfArM dokumentiert. Im Folgenden wird diese Fallserie als Primärquelle bezeichnet.

Am 15. November 2011 wurden dem PVZ Embryonaltoxikologie weitere Fälle durch das BfArM gemeldet. Grundlage hierfür war eine von einem mutmaßlich Betroffenen eigenhändig erstellte Datenbank. Diese im Folgenden als Sekundärquelle bezeichnete Fallserie enthält 333 Fallmeldungen².

Die Differenzierung zwischen Primär- und Sekundärquelle ist aufgrund der unterschiedlichen Qualität der erhobenen Daten notwendig. Ebenso ist zu betonen,

¹ Als Fall klassifiziert ist hierbei das Kind einer Schwangeren. Bei einer Zwillingschwangerschaft werden entsprechend beide Kinder einzeln gezählt.

² Siehe Fußnote 1.

dass die Fallrekrutierung und Datenerhebung der Sekundärquelle nicht durch medizinisches Fachpersonal des BfArM erfolgte.

Die vorliegende Studie hat einen deskriptiven Charakter, die Berichte werden als retrospektive Falldokumentation analysiert und bewertet. Die primäre Fallrekrutierung erfolgte durch das BfArM, das Berichte durch mutmaßlich Betroffene bzw. deren Angehörige erhielt. Die Falldokumentation erfolgte zum einen (Primärquelle) anhand eines standardisierten Erhebungsbogens – basierend auf dem Meldebogen für unerwünschte Arzneimittelwirkungen des BfArM – ergänzt durch ärztliche Berichte, Gutachten und private Briefe. Zum anderen (Sekundärquelle) wurde eine Datenbank mit überaus heterogenem Informationsgehalt ausgewertet, die dem BfArM von einem mutmaßlich Geschädigten, der über Jahre eigenhändig verschiedenste Daten möglicher Betroffener gesammelt hat, übermittelt wurde.

Das Weiterleiten der anonymisierten Fallberichte durch das BfArM an das PVZ Embryonaltoxikologie und dem damit verbundenen Auftrag zur wissenschaftlichen Auswertung fand im Rahmen einer bestehenden Kooperation zwischen der Bundesoberbehörde und dem Institut statt. Eine Kontaktaufnahme mit den mutmaßlich Geschädigten und/oder deren Angehörigen durch das PVZ Embryonaltoxikologie fand nicht statt.

2.3 Falldefinition und Ein- und Ausschlusskriterien

Die Aufnahme in die Fallgruppe unterliegt folgenden Einschlusskriterien:

- Duogynon wurde zu irgendeinem Zeitpunkt der Schwangerschaft angewendet.
- Angaben zum Schwangerschaftsausgang liegen vor, i.S. eines
 - lebend geborenen, fehlgebildeten Kindes einer Duogynon-exponierten Mutter.
 - totgeborenen oder intrauterin verstorbenen, fehlgebildeten Kindes einer Duogynon-exponierten Mutter, sofern ein Obduktionsbericht oder pathologisches Gutachten vorliegt.

Ausgeschlossen wurden Fallberichte, bei denen

- eine intrauterine Duogynon-Exposition nicht gesichert oder fraglich ist.
- keinerlei Angaben zum Schwangerschafts-Outcome vorliegen.
- das Kind als unauffällig beschrieben wurde.

2.4 Dokumentation

Soweit verfügbar, wurden folgende Parameter erfasst:

- 1) Variablen zu Schwangerschaftsverlauf und -ausgang
 - Spontanabort ja/nein
 - Missed abortion ja/nein
 - Schwangerschaftsabbruch ja/nein
 - Lebendgeburt ja/nein
 - Frühgeburt ja/nein
 - Blutungen in der Schwangerschaft ja/nein
 - maternale Erkrankungen ja/nein
 - Koexposition mit anderen Medikamenten ja/nein

- 2) Variablen für die Bewertung des Kindes
 - Fehlbildungen ja/nein
 - entsprechend der Klassifikation von EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins):
 - Fehlbildungen des Nervensystems
 - Fehlbildungen des Auges
 - Fehlbildungen des Ohres und Gesichtes
 - Fehlbildungen des Respirationstrakts
 - angeborene Herzfehler
 - orofaciale Spalten
 - Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts
 - Bauchwanddefekte
 - Fehlbildungen der Harnwege und Nieren

- genitale Fehlbildungen
- Extremitäten- und Skelettfehlbildungen
- Fehlbildungen oder Fehlanlagen der Muskeln
- genetische Fehlbildungen
- andere Fehlbildungen und Erkrankungen

- (neonatale) Auffälligkeiten ja/nein/frühgeburtsassoziiert
- andere Erkrankungen, nicht definierbar als neonatale Erkrankungen oder angeborene Fehlbildungen ja/nein
- Schwangerschaftswoche bei Geburt
- Geburtsgewicht

3) Kovariablen

- Alter der Mutter
- vorangegangene Schwangerschaften 0, 1, 2, ≥ 3
- vorangegangene Geburten 0, 1, 2, ≥ 3
- vorangegangene Schwangerschaftsabbrüche 0, 1, 2, ≥ 3
- vorherige Kinder mit Fehlbildung(en) ja/nein
- Familienanamnese positiv/negativ
 - identische/ähnliche Fehlbildungen oder Erkrankung in der Familie ja/nein
- Geschlecht des Kindes m/w
- Schwangerschaftswoche bei Exposition
- Indikation: Schwangerschaftstest/sekundäre Amenorrhö/nicht näher bezeichnet

2.5 Statistische Auswertung

Die Kinder mit Duogynon-Exposition wurden mit einer nicht exponierten Vergleichsgruppe (siehe Kapitel 3.6.2.3) von Kindern mit angeborenen Fehlbildungen verglichen. Diese Vergleichsgruppe stammt aus dem Magdeburger Fehlbildungsmonitoring. Untersucht wurde, inwieweit sich die Häufigkeiten verschiedener Fehlbildungsgruppen zwischen exponierten Kindern und der Vergleichsgruppe unterscheiden. Ein sogenanntes Matching der Fallkohorten und der Magdeburger Vergleichskohorte oder eine Berücksichtigung potenzieller Confounder mittels Adjustierung konnten nicht durchgeführt werden, da Angaben über mögliche Einflussfaktoren bei der Mehrheit der Fälle nicht vorliegen.

Der Datenvergleich wurde mittels Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Zur Berechnung der Odds Ratios (OR) für die jeweiligen spezifischen Fehlbildungen wurden Vierfeldertafeln genutzt, wobei ein 95% Konfidenzintervall (KI) gewählt wurde.

3 Ergebnisse

3.1 Umfang der Kohorten

3.1.1 Primärquelle

Nach Ausschluss von zwei Fällen aufgrund von Doppelmeldung und einem weiteren Fall, bei dem die Duogynon-Einnahme vor der Konzeption erfolgte, konnten insgesamt 75 relevante Fälle gemäß den festgelegten Einschlusskriterien (siehe Kapitel 2.3) in die Studie aufgenommen werden. Alle 75 Fälle wurden retrospektiv nach Abschluss der Schwangerschaft erfasst.

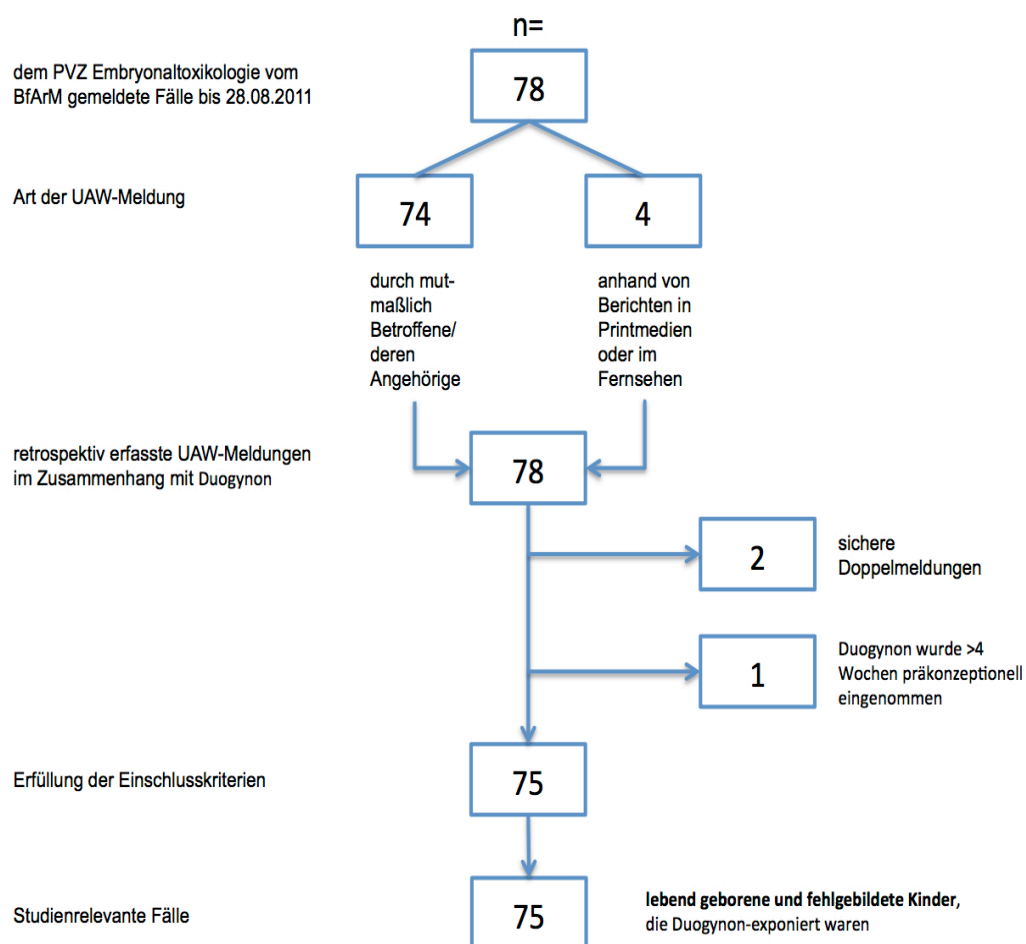


Abbildung 1: Übersicht über die Anzahl der vom BfArM gemeldeten Fälle und der daraus rekrutierten primären Fallkohorte (Primärquelle)

3.1.2 Sekundärquelle

Am 15.11.2011 erhielt das PVZ Embryonaltoxikologie eine weitere Serie von UAW-Meldungen vom BfArM. Diese ursprünglich privat erstellte Fallsammlung umfasst 333 Verdachtsmeldungen. Umfang und Qualität der Daten sind sehr unterschiedlich, da die Fallserie nicht nach standardisierten Vorgaben erstellt wurde. Alle Fälle wurden retrospektiv nach Abschluss der Schwangerschaft erfasst.

Von den ursprünglich 333 Verdachtsmeldungen müssen insgesamt 57 Fälle aus formalen Gründen ausgeschlossen werden: Bei 23 Fällen liegen keinerlei Angaben vor und 34 Fälle wurden bereits mit der ersten Fallserie (Primärquelle) gemeldet, sodass es sich um Doppelmeldungen handelt. Bei weiteren 29 Fallberichten werden die Einschlusskriterien nicht erfüllt, weil die Angaben zu ungenau bzw. in sich un schlüssig sind.³

Wie Duogynon appliziert wurde, ist in bei meisten Fällen der Sekundärquelle unklar (n=216 / 91,9%). Es ist lediglich bekannt, dass 17 Frauen das Medikament in oraler Form und zwei Frauen Duogynon als Injektion intramuskulär erhalten haben.

³ Siehe hierzu Abb. 2.

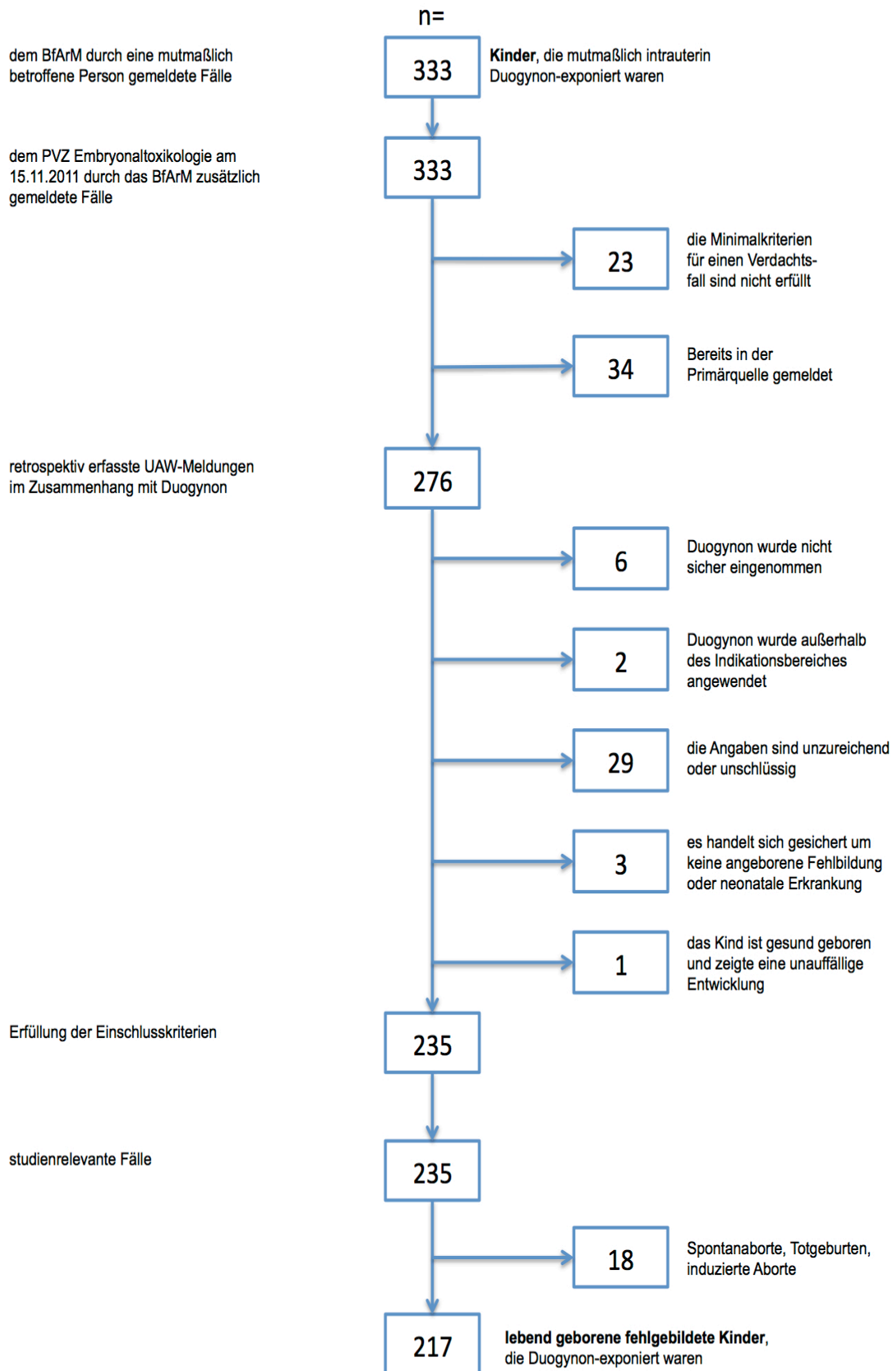


Abbildung 2: Übersicht über die Anzahl der dem BfArM nachträglich gemeldeten Fälle und der daraus rekrutierten sekundären Fallkohorte (Sekundärquelle)

3.2 Duogynon-Exposition

3.2.1 Zeitpunkt der Exposition

3.2.1.1 Primärquelle

Tabelle 1 gibt eine Übersicht, zu welchem Zeitpunkt der Schwangerschaft Duogynon eingenommen wurde und in welcher Form es appliziert wurde. Diese Angaben lassen sich nur für die Fallberichte aus der Primärquelle machen.

Tabelle 1: Art der Applikation von Duogynon und Zeitpunkt der Anwendung (Primärquelle)

Expositionszeitpunkt	Duogynon oral	Duogynon i.m.	unbekannte Applikationsart	
präkonzeptionell + 1. Trimenon	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
1. Trimenon	42 (57,5%)	9 (12,3%)	0 (0,0%)	51 (69,9%)
2. Trimenon	1 (1,4%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	3 (4,1%)
unbekannt	13 (17,8%)	0 (0,0%)	5 (6,8%)	18 (24,6%)
	57 (78,1%)	11 (15,1%)	5 (6,8%)	73 (100,0%)

Die Einnahme von Duogynon gilt als gesichert, wobei ein Großteil der Frauen das Medikament in oraler Form erhalten hat (n=57). Bei damals empfohlener Einnahme von 2 Tabletten entspricht dies einer Gesamtdosis von 0,04 mg Ethinylestradiol und 20 mg Norethisteronazetat. Insgesamt elf Frauen haben Duogynon als Injektion intramuskulär erhalten. Eine Injektion enthielt 3 mg Estradiolbenzoat und 50 mg Progesteron. Bei fünf Exponierten konnte nicht mehr festgestellt werden, in welcher Form das Präparat appliziert wurde.

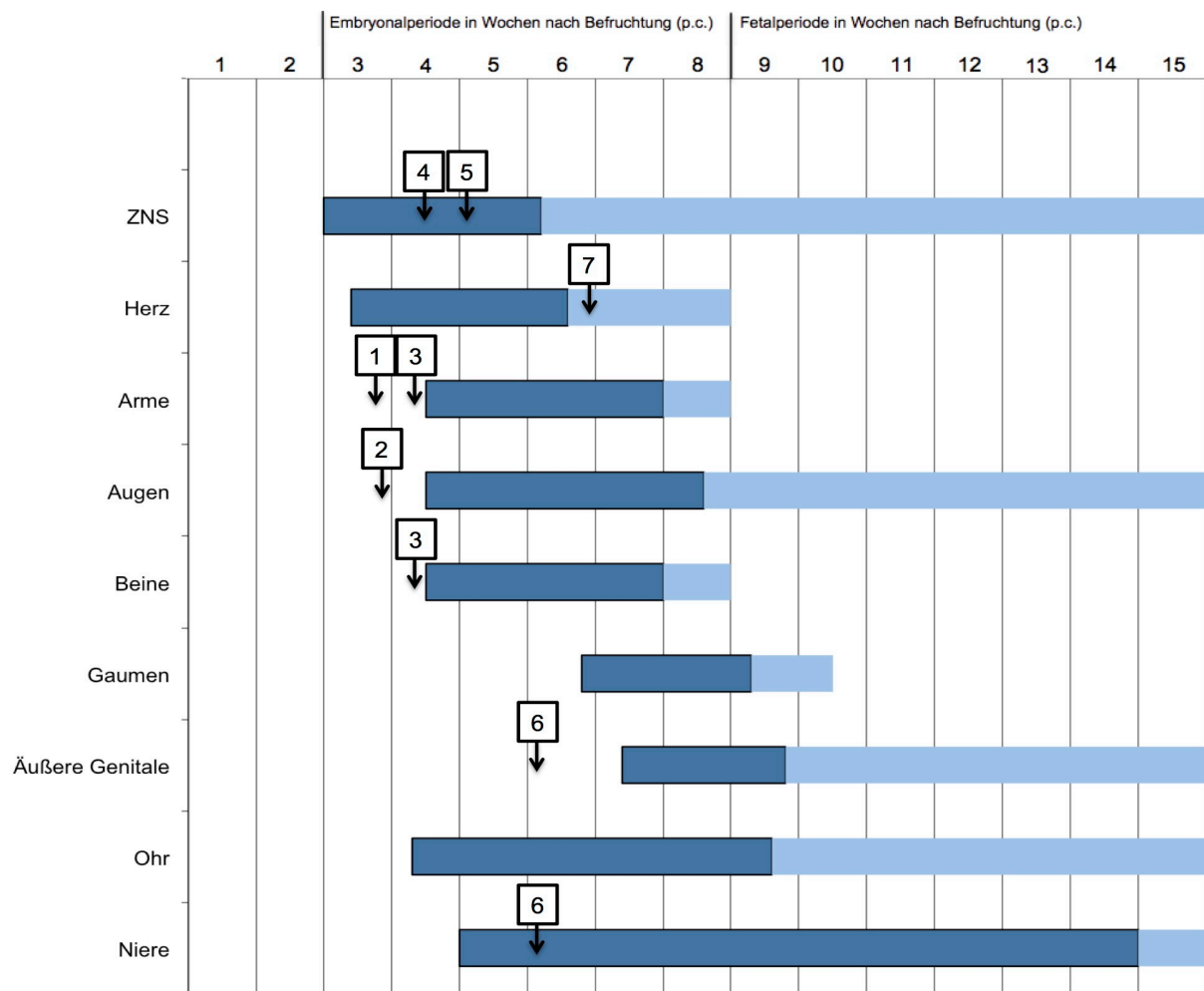
Die Mehrzahl der Schwangeren erhielt das oral wirksame Medikament im ersten Drittel der Schwangerschaft (n=42). Nur elf Frauen erhielten das Präparat als Injektion. Der Großteil dieser Schwangeren war ebenfalls im 1. Trimenon exponiert (n=9).

Genauere Angaben zum Expositionszeitpunkt sind nur bei sieben Frauen verfügbar. Eine genaue Datierung der Exposition ermöglicht es, nachzuvollziehen, ob das Medikament in der vulnerablen Phase des betroffenen Organsystems eingenommen wurde. Entsprechende Informationen über die genannten sieben Fälle gibt Abbildung 3. Bei der Mehrzahl dieser sieben Fälle ist es fraglich, ob die Exposition während der sensiblen Phase des betroffenen Organsystems stattfand. Bei einigen Fällen liegt der Expositionszeitraum vor oder nach (ein Kind mit Fallot'scher Tetratologie) dem jeweiligen sensiblen Zeitraum des Organsystems. Trotz der anzunehmenden Ungenauigkeit der Angaben werden diese Fälle in der weiteren Betrachtung nicht ausgeschlossen.

3.2.1.2 Sekundärquelle

In der Sekundärquelle fehlen auch ungefähre Angaben zum Expositionszeitraum weitgehend. Nur vereinzelt werden sehr ungenaue Angaben zum Zeitpunkt der Duogynon-Einnahme gemacht. Auch hinsichtlich der Applikationsart wird lediglich über zwei Frauen berichtet, die das Medikament intramuskulär appliziert bekommen haben.

Organogenese



Nummer	Expositionszeitpunkt	Fehlbildungen
1	4+5 SSW p.m.	Fehlbildung des li. Armes und der li. Hand
2	4+6 SSW p.m.	re. Auge: nur eine Lidspalte, kein ausgebildetes Auge
3	5+2 SSW p.m.	Dysmelie aller Extremitäten
4	5 SSW p.m.	Spina bifida
5	6+1 SSW p.m.	Enzephalozele
6	7+1 SSW p.m.	Nierenaplasie, Hypospadie
7	7+6 SSW p.m.	Fallot'sche Tetralogie

Abbildung 3: Phasen der Organogenese. Sieben Fälle aus der Primärquelle sind mit Zeitpunkt der Duogynon-Exposition (in der Abbildung in Wochen nach der Befruchtung) und den diagnostizierten Fehlbildungen eingetragen. Im Tabellenteil ist die Angabe des Expositionszeitpunktes in Schwangerschaftswochen nach der letzten Regel (SSW p.m.) angegeben.⁴

⁴ Die dunkleren Balken bezeichnen die für grobstrukturelle Fehlbildungen besonders sensible Phase der Organogenese.

3.2.2 Indikation und mütterliche Arzneimittelnebenwirkungen

3.2.2.1 Primärquelle

Duogynon war zum einen als hormoneller Schwangerschaftstest und zum anderen bei sekundärer Amenorrhö – zur Induktion einer Menstruationsblutung – zugelassen (Heinrich-Gräfe et al. 2009).

Nicht in allen Fällen wurden Angaben gemacht, warum Duogynon eingenommen wurde. Bei der Auswertung der Daten der Primärquelle zeigt sich folgendes Bild:

Tabelle 2: Art der Applikation von Duogynon und Indikation zur Anwendung (Primärquelle)

Indikation	Duogynon oral	Duogynon i.m.	unbekannte Applikationsart	
Schwangerschaftstest	49 (67,1%)	7 (9,5%)	2 (2,8%)	58 (79,4%)
(sekundäre) Amenorrhö	0 (0,0%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)
Menstruationsbeschwerden	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)
unbekannt	7 (9,5%)	2 (2,8%)	3 (4,1%)	12 (16,4%)
	57 (78,0%)	11 (15,1%)	5 (6,9%)	73 (100,0%)

Hauptgrund für die Anwendung von Duogynon war die Feststellung einer bestehenden Schwangerschaft (n=58 / 79,4%). Zur Behandlung einer sekundären Amenorrhö erhielten zwei Frauen Duogynon intramuskulär injiziert. Von den Frauen, die Duogynon eingenommen und ein Kind geboren haben, wurde laut der vorliegenden Fallberichte nicht über unerwünschte Nebenwirkungen nach Applikation des Medikamentes berichtet.

3.2.2.2 Sekundärquelle

Bei einem Großteil der Frauen aus der Sekundärquelle ist nicht bekannt, warum sie Duogynon eingenommen haben (n=190 / 80,9%). Sieben Frauen haben das Medikament aufgrund einer Amenorrhö erhalten. Weitere 24 Frauen erhielten das Medikament zur Feststellung einer bestehenden Schwangerschaft.

Einigen Verdachtsmeldungen der Sekundärquelle ist darüber hinaus noch eine weitere Anwendung außerhalb des genannten Indikationsspektrums zu entnehmen: Drei Frauen berichten davon, dass sie Duogynon explizit zur Induktion eines Abortes eingenommen haben. Diese Fallberichte werden jedoch nicht in die Studie aufgenommen, da zum Ausgang der Schwangerschaft keine Angaben vorliegen. Über Nebenwirkungen der Schwangeren nach Medikamenteneinnahme wird nur in sehr wenigen Fällen berichtet. Beispielsweise berichten zwei Frauen, die Duogynon als Schwangerschaftstest angewendet hatten, über die unmittelbar danach auftretenden Beschwerden:

- „Es kam zu starken Schmerzen und so starken Blutungen, dass eine Ausschabung der Gebärmutter (Kürettage) sofort in der darauffolgenden Nacht durchgeführt werden musste.“⁵
- „Kurz nach Einnahme bekam ich fürchterliche Bauchschmerzen [und] extreme Blutungen, die [...] zur Ausscheidung eines dicken Blutklumpens führten.“⁶

In beiden Fällen bestand nach den beschriebenen Ereignissen keine intakte Schwangerschaft mehr.

3.3 Mütterliche Charakteristika

3.3.1 Primärquelle

Die Erfassung mütterlicher Charakteristika ist bei der Primärquelle außerordentlich unvollständig. Angaben bezüglich des mütterlichen Alters, BMI vor der Schwangerschaft, Bildungsstand, Konsum von Alkohol, Zigaretten und anderen Drogen, mütterlicher Erkrankungen, vorangegangener Geburten, Fehlgeburten und

⁵ Persönliche Mitteilung durch Mitarbeiter des BfArM. (Anm.: Dem BfArM wurden diese Unterlagen durch den Koordinator der Sekundärquelle übermittelt. Die Fallsammlung des Koordinators der Sekundärquelle liegt dem Autoren dieser Dissertationsschrift vor.)

⁶ Siehe Fußnote 5.

Schwangerschaftsabbrüchen, zuvor geborener Kinder mit Fehlbildungen und weitere Angaben zur Familienanamnese sind nur punktuell vorhanden.

Nur bei drei Frauen ist das Alter bei Geburt (17, 18 und 23 Jahre) bekannt.

Zur Koexposition mit anderen Medikamenten geben die Fallberichte ebenfalls nur selten Auskunft. Vereinzelt wird erwähnt, dass Duogynon das einzige Medikament sei, das während der gesamten Schwangerschaft eingenommen wurde. Darüber hinaus sind Angaben zu anderen Medikamenten nicht verfügbar oder es wird sich nicht mehr erinnert.

3.3.2 Sekundärquelle

Auch in der Sekundärquelle fehlen Angaben zu mütterlichen Charakteristika weitgehend. In Hinblick auf die Familienanamnese gibt es jedoch eine Reihe von Informationen. In 13 Fallberichten wird explizit festgestellt, dass ähnliche Fehlbildungen und/oder Erkrankungen in der Familie nicht bekannt sind und dass humangenetische Untersuchungen keine Auffälligkeiten erbracht haben.

Zur Koexposition mit anderen Medikamenten liegen nur sehr vereinzelt Angaben vor, laut derer keine anderen Medikamente außer Duogynon während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

3.4 Schwangerschaftsausgänge

3.4.1 Primärquelle

Alle Kinder von Duogynon-exponierten Schwangeren, über die in der Primärquelle berichtet wird, sind lebend geboren. Spontanaborte, missed abortions, induzierte Aborte oder Totgeburten werden nicht berichtet. Inwieweit die Kinder am Termin, zu früh oder übertragen geboren wurden, lässt sich nicht sagen. Auch, ob es sich um eine natürliche oder assistierte Geburt handelte oder ob eine Schnittentbindung durchgeführt wurde, ist nicht bekannt. Eine der 73 in die Studie eingeschlossenen

Frauen hat Zwillinge⁷ zur Welt gebracht und eine weitere Frau hat nacheinander zwei Kinder geboren und während beider Schwangerschaften Duogynon eingenommen. Es wurden somit insgesamt 75 Kinder lebend geboren, die während des 1. und/oder 2. Trimenons Duogynon-exponiert waren.

3.4.2 Sekundärquelle

Von den 231 Schwangeren, die in die Studie eingeschlossen werden konnten, haben 213 Frauen ein oder nacheinander zwei lebendgeborene Kinder oder lebendgeborene Zwillinge zur Welt gebracht. Vier Schwangerschaften wurden frühzeitig beendet, aus Angst, das Kind könnte nach der Einnahme von Duogynon fehlgebildet sein. Sieben Frauen erlitten einen Spontanabort, drei eine missed abortion und vier Schwangere gebaren ein totes Kind. Drei der in der Studie eingeschlossenen Frauen der Sekundärquelle haben Zwillinge zur Welt gebracht. Ein Zwillingsskind wurde nicht in die Analyse einbezogen, da es gesund geboren wurde. Auch in der weiteren Entwicklung dieses Kindes zeigten sich keinerlei Auffälligkeiten. In der Fallgruppe der Sekundärquelle gibt es zwei Geschwisterpaare. Die Mütter haben Duogynon während beider Schwangerschaften eingenommen. Insgesamt wurden in dieser Gruppe 217 Kinder lebend geboren, die während des 1. und/oder 2. Trimenons Duogynon-exponiert waren. Weiterhin liegen pathologische Gutachten bzw. Obduktionsberichte über zwei totgeborene Kinder und zwei Spontanaborte vor. Insgesamt können somit 221 Kinder bzw. Feten der Sekundärkohorte als Fälle klassifiziert werden.

Über die Dauer der Schwangerschaft gibt es wiederum nur sehr vereinzelt Angaben (siehe unten).

⁷ Es gibt eine weitere Frau, die Zwillinge zur Welt gebracht hat, jedoch liegen nur über einen Zwilling Angaben vor. Über den zweiten Zwilling ist nur bekannt, dass er am 3. Lebensjahr verstorben ist. Es wurden jedoch in diesem Fall keine Angaben bezüglich der Todesursache oder zum etwaigen Vorliegen angeborener Fehlbildungen gemacht, sodass dieser Zwilling nicht berücksichtigt werden kann.

3.5 Charakteristika der Neugeborenen

3.5.1 Primärquelle

Abgesehen von Fehlbildungen und neonatalen Auffälligkeiten ist wenig über die Neugeborenen bekannt. Zur Geschlechterverteilung lässt sich jedoch eine verlässliche Aussage machen: 35 Jungen (46,7%) und 38 Mädchen (50,7%) wurden geboren, bei zwei Neugeborenen (2,6%) ist das Geschlecht nicht bekannt.

Von Frühgeburtlichkeit oder Übertragung der Schwangerschaft wird in der Primärquelle nicht berichtet.

Berichte über das Geburtsgewicht, die Körperlänge und den Kopfumfang bei Geburt existieren nicht.

Abbildung 4 gibt eine Übersicht, in welchen Jahren die Kinder der primären und sekundären Fallgruppe geboren wurden. Der Gesamtzeitraum umfasst die Jahre 1957 bis 1983.

Die höchste Zahl geborener Kinder in der primären Fallgruppe fiel auf das Jahr 1973. Acht von 72 Kindern (11,1%), von welchen das Geburtsjahr bekannt ist, kamen in diesem Jahr zur Welt. Ähnliche Werte lassen sich für die Jahre 1975 bis 1977 beobachten. Ab September 1978 war Duogynon nur noch unter dem Namen Cumorit erhältlich, aber nicht mehr zur Anwendung bei Schwangeren zugelassen. Diese Tatsache spiegelt sich auch in den Geburtenzahlen wider. Alle Kinder der Primärquelle wurden vor 1979 geboren.

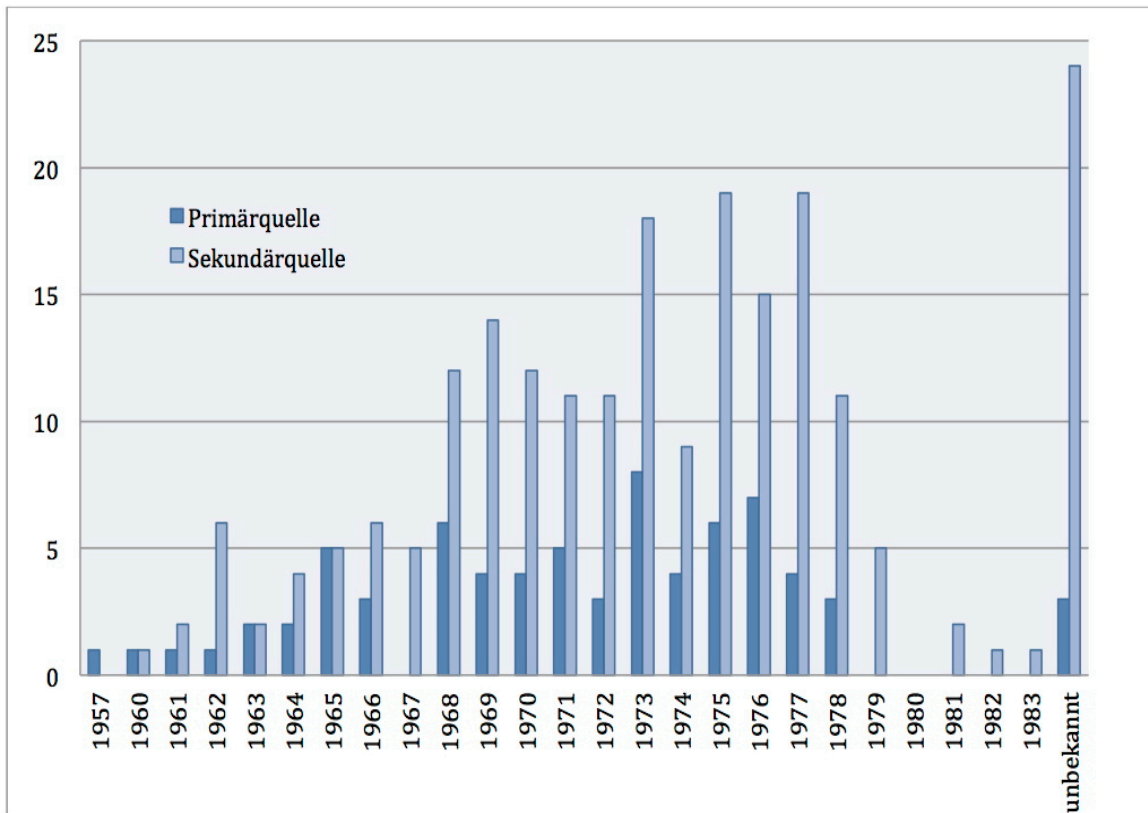


Abbildung 4: Anzahl der gemeldeten Neugeborenen mit Fehlbildungen nach mütterlicher Duogynon-Exposition pro Jahr (Primär- und Sekundärquelle)

3.5.2 Sekundärquelle

Zu den Charakteristika der Kinder der sekundären Fallgruppe ist ebenfalls wenig bekannt. Auch zur Geschlechterverteilung lassen sich keine Aussagen machen.

In der Sekundärquelle wurden drei Kinder zu früh geboren: Ein Kind wurde in der 29. SSW mit einem Gewicht von 900g geboren. Die Mutter berichtet die Einnahme von 2x2 Tabletten Duogynon und unabhängig davon aufgetretenen Blutungen. Eine weitere Geburt fand vier Wochen vor dem errechneten Termin statt („Vier Wochen zu früh.“) und im Rahmen einer Not-Section wurde ein Kind nach frühzeitig einsetzenden Wehen im „6./7. Monat“ (lebend) geboren.

Eine Zwillingsschwangerschaft fand im „6. Monat“⁸ ihr Ende, wobei eines der Kinder bereits intrauterin verstorben war. Das andere Kind verstarb kurz nach der Geburt.

⁸ Siehe Fußnote 5.

Eine Mutter berichtet von der zehntägigen Übertragung ihrer Schwangerschaft. In den anderen Fällen liegen keine Informationen über Frühgeburtlichkeit oder Übertragung der Schwangerschaft vor. Berichte über Geburtsgewicht, Körperlänge und Kopfumfang bei Geburt existieren nur vereinzelt.

Abbildung 4 (siehe Kapitel 3.5.1) gibt eine Übersicht, in welchen Jahren die Kinder der primären und sekundären Fallgruppe geboren wurden. Der Gesamtzeitraum umfasst die Jahre 1957 bis 1983. Auch in der Sekundärkohorte fällt die höchste Geburtenzahl auf das Jahr 1973: 19 von 197 Kindern (9,6%) kamen in diesem Jahr zur Welt. Die Anzahl der gemeldeten Geburten ist ab 1978 stark rückläufig, weil Duogynon ab September 1978 nicht mehr als Schwangerschaftstest zugelassen war. Dessen ungeachtet wurden vier Kinder der Sekundärquelle in den Jahren 1981 bis 1983 geboren. Es liegen keine Angaben darüber vor, warum die Mütter dieser Kinder noch Duogynon erhalten haben, obwohl es nicht mehr zugelassen war.

3.6 Auswertung der Fragestellungen

3.6.1 Fehlbildungen

Gemäß den Einschlusskriterien werden in die Fallkohorten nur Kinder mit Fehlbildungen – lebend oder tot geboren – oder Kinder mit neonatalen Erkrankungen aufgenommen, über die zumindest grundlegende Angaben vorliegen.

Die Primärquelle verzeichnet 75 Kinder mit Fehlbildungen bzw. angeborenen Anomalien nach intrauteriner Duogynon-Exposition. Die Sekundärquelle listet 235 studienrelevante Fälle auf. 217 Kinder wurden lebend geboren. Zu zwei Totgeburten und zwei Spontanaborten liegen Obduktionsberichte oder pathologische Gutachten vor. Berichte über die Feten aus den anderen Spontanaborten, induzierten Aborten, missed abortions und Totgeburten liegen nicht vor.

Die Gesamtstudiengruppe umfasst somit insgesamt 296 Kinder bzw. Feten mit irgendeiner Angabe zu Entwicklungsanomalien: 75 aus der Primärquelle und 221 aus der Sekundärquelle. Beide Fallgruppen werden jedoch aufgrund ihrer unterschiedlichen Erhebung und Qualität der Daten (siehe Kapitel 2.2) separat ausgewertet.

Die Klassifikation der Fehlbildungen wurde analog zu der von EUROCAT etablierten Einteilung vorgenommen. Auf die Unterteilung in große und kleine Fehlbildungen wurde verzichtet, da das zugrundeliegende Datenmaterial zu unpräzise ist. Zwar war es in einigen Fällen möglich, auf Grundlage übermittelter Arztberichte oder medizinischer Gutachten eindeutige Klassifikationen der Fehlbildungen vorzunehmen. Doch häufig wurden die Auffälligkeiten in wenig konkreter Form und nicht der medizinischen Fachterminologie entsprechend („Arm missgebildet“, „fehlgebildete Geschlechtsorgane“) gemeldet.

In Anlehnung an Rasmussen et al. (2003) wird zwischen isolierten und kombinierten bzw. multiplen Fehlbildungen unterschieden. Eine Fehlbildung wird als isoliert gewertet, sofern nur ein Organsystem betroffen ist. Zwei oder mehr Fehlbildungen, die verschiedene Organsysteme betreffen, werden als kombinierte Fehlbildung definiert.

3.6.1.1 Fehlbildungen in der Primärquelle

Tabelle 3 listet alle in der primären Fallgruppe beobachteten Fehlbildungen auf. In dieser detaillierten Übersicht wird jede Fehlbildung einzeln gezählt. Im Falle multipler Fehlbildungen werden diese separat aufgeführt. Die Einteilung in die Gruppen und Subgruppen erfolgt anhand der von EUROCAT verwendeten Klassifikation.

Tabelle 3: Anzahl der beobachteten Fehlbildungen bzw. angeborenen Erkrankungen (Primärquelle); einzeln gezählt

Nervensystem	Neuralrohrdefekt	Encephalocele		1
		Spina bifida	mit Hydrocephalus	2
			ohne Hydrocephalus	2
	Hydrocephalus			2
	Facialis/Abducens-Lähmung			1
	Tetraspastik			1
	Andere/nicht näher bezeichnet			7
Auge	Anophthalmus			1
	Blindheit/herabgesetzte Sehfähigkeit			5
	Andere/nicht näher bezeichnet			1
Ohr/Gesicht	Fehlbildung des	äußeren Ohres		2
		inneren Ohres		1
	Taubheit			2
	Fehlbildungen der Nase			2
Herz	Fallot'sche Tetralogie			1
	große Gefäße	Transposition der großen Gefäße		1
		Persistierender Ductus Botalli		1
		Aortenstenose		1
		Andere/nicht näher bezeichnet		1
	Herzklappen	Andere/nicht näher bezeichnet		3
		Pulmonalklappenstenose		1
	Septum	Single ventricle		3
		VSD		4
		ASD		1
		AVSD		1
nicht näher bezeichneter Septumdefekt		3		
Andere/nicht näher bezeichnet			3	
Orofaciale Spalten	Lippenspalte			1
	Gaumenspalte			1
	Kiefer-Gaumen-Spalte			2
	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte			2
Gastrointestinaltrakt	Tracheoösophageale Fistel			1
	Anorektale Atresie/Fistel			2
	Andere/nicht näher bezeichnet			1
Bauchwand	Gastroschisis			1
	Hernia inguinalis			1
	gespaltene Bauchmuskeldecke			1

Niere/ Harnwege	Nieren-	Agenesie	4
		Dysplasie	1
		Doppelanlage	1
	Blasenekstrophie		5
	Blasen-Becken-Spalte		1
	Paralyse der Blase		1
	Hypospadie		1
	Fehlbildungen der Harnleiter/-röhre (nicht näher bezeichnet)		8
	Andere/nicht näher bezeichnet		2
Genitale	Fehlbildungen der männlichen Geschlechtsorgane		3
	Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane		3
	Andere/nicht näher bezeichnet		5
Extremitäten/ Skelett	Fehlbildungen der	Arme (exkl. Hände/Finger)	13
		Beine (exkl. Füße/Zehen)	6
	Fehlen einer ganzen Extremität		1
	Fehlbildungen der Füße	Klumpfuß	8
		Hackenfuß	1
	Fehlbildungen der Zehen	Polydaktylie der Zehen	1
		Adaktylie der Zehen	1
		Syndaktylie der Zehen	1
	Fehlbildungen der Finger	Polydaktylie der Finger	2
		Adaktylie der Finger	4
		Syndaktylie der Finger	1
	Fehlbildungen/-stellungen der Wirbelsäule		6
	Hüftdysplasie/-dislokation		4
	Klippel-Feil-Syndrom		1
	Andere/nicht näher bezeichnet		1
Muskeln	Fehlen des Brustmuskels		1
	Muskelschwäche		1
Genetisch	Franceschetti-Syndrom		1

Häufig sind Fehlbildungen der Extremitäten und des Skelettsystems, hierbei besonders der Arme (n=13) und Beine (n=6). Acht Kinder wurden mit Klumpfuß geboren.⁹ Insgesamt 24 Fehlbildungen des Herzen oder der großen Gefäße wurden

⁹ Die genannten Zahlen stellen „rohe“ Anzahlwerte dar. Eine Unterscheidung zwischen isolierten und kombinierten Fehlbildungen wurde hier nicht vorgenommen. Sofern ein Kind mit mehr als einer Fehlbildung geboren wurde, werden diese separat aufgeführt, unabhängig davon, ob sie als isolierte oder kombinierte Fehlbildung gewertet werden, d.h. ob es sich um mehrere Fehlbildungen eines Organsystems oder mehrerer Organsysteme handelt.

erfasst. Weiterhin ließen sich 13 Fehlbildungen bzw. bei Geburt vorliegende Störungen des Nervensystems beobachten. Fünf Kinder wurden blind bzw. mit hochgradig herabgesetzter Sehfähigkeit geboren, wobei sich in diesen Fällen nicht differenzieren lässt, welche Strukturen (Strukturen des Auges, Sehbahn, ZNS) ursächlich geschädigt sind. Zu erwähnen ist auch, dass fünf der 75 Kinder der primären Fallgruppe eine Blasenektrophie aufwiesen.

Um repräsentativere Werte zu erhalten, wurden die einzeln aufgelisteten Fehlbildungen in Organgruppen zusammengefasst. Gemäß den genannten Kriterien (siehe Kapitel 3.6.1) wurden 43 Kinder (57,3%) mit einer isolierten und 31 Kinder (41,3%) mit einer kombinierten Fehlbildung beobachtet. Bei einem Kind war die Klassifikation anhand der zum Fall vorliegenden Angaben nicht möglich. Lediglich bei einem Kind wurde explizit eine genetische Erkrankung (Franceschetti-Syndrom) diagnostiziert. Man kann aber annehmen, dass bei einigen der anderen Kinder mit kombinierten Fehlbildungen ebenfalls eine genetische Ätiologie vorliegt.

Bezogen auf die betroffenen Kinder ist das Skelett am häufigsten betroffen: 32 Kinder (42,6%) wurden mit einer oder mehreren Fehlbildungen des Skelettsystems geboren. Muskuläre Fehlbildungen sind verhältnismäßig selten (2 Kinder / 2,7%). Die Harnwege bzw. die Nieren sind am zweithäufigsten betroffen: 18 Kinder (24%) weisen urologische Fehlbildungen auf. Auch Fehlbildungen des Herzens bzw. der großen Gefäße (17 Kinder / 22,7%) und der Genitale (11 Kinder / 14,7%) sind häufig. Abbildung 5 und Tabelle 5 stellen die Verteilung nach Organsystemen in primärer und sekundärer Fallgruppe dar.

3.6.1.2 Fehlbildungen in der Sekundärquelle

Tabelle 4 listet alle in der sekundären Fallgruppe beobachteten Fehlbildungen auf. In dieser detaillierten Übersicht wird jede Fehlbildung einzeln gezählt. Im Falle multipler Fehlbildungen werden diese separat aufgeführt. Die Einteilung in die Gruppen und Subgruppen erfolgt anhand der von EUROCAT verwendeten Klassifikation.

Tabelle 4: Anzahl der beobachteten Fehlbildungen bzw. angeborenen Erkrankungen (Sekundärquelle); einzeln gezählt

Nervensystem	Neuralrohrdefekt	Spina bifida	mit Hydrocephalus	4
			ohne Hydrocephalus	13
	Hydrocephalus			4
	Intrakranielle Gefäßfehlbildung			1
	Aplasie Frontallappen			1
Andere/nicht näher bezeichnet				2
Auge	Microphthalmus/Anophthalmus			1
	Blindheit/herabgesetzte Sehfähigkeit			6
	Andere/nicht näher bezeichnet			2
Ohr/Gesicht	Fehlbildung des	äußeren Ohres		4
		inneren Ohres		1
	Taubheit/Schwerhörigkeit			8
	Andere Fehlbildungen/Erkrankungen des Ohres			1
	Fehlbildungen der Nase			2
	Lymphangiom des Gesichtes			1
	Fehlbildungen des Schädels	Turmschädel		1
		Andere/nicht näher bezeichnet		1
Herz	Fallot'sche Tetralogie			1
	große Gefäße	Transposition der großen Gefäße		1
		Aortenstenose		1
	Herzklappen	Mitralklappendysplasie		1
	Septum	Single ventricle		1
		VSD		1
		ASD		1
		nicht näher bezeichneter Septumdefekt		4
	Andere/nicht näher bezeichnet			15
	Orofaciale Spalten	Lippenspalte		
Lippen-Kiefer-Spalte			1	
Gaumenspalte			5	
Kiefer-Gaumen-Spalte			4	
Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte			11	
Gastrointestinaltrakt	Tracheoösophageale Fistel			1
	Ösophagusatresie			4
	Anorektale Atresie/Fistel			3
	Andere/nicht näher bezeichnet			2
Bauchwand	Hernia inguinalis			1
	Hiatushernie			1
	Bauchwanddefekt (nicht näher bezeichnet)			6

Niere/ Harnwege	Nieren-	Agenesie	4
		Dysplasie	8
		Doppelanlage	1
		Dysfunktion	1
	Blasenekstrophie		12
	Hypospadie/Epispadie		4
	Fehlbildungen der Harnleiter/-röhre (nicht näher bezeichnet)		8
Andere/nicht näher bezeichnet		3	
Genitale	Fehlbildungen der männlichen Geschlechtsorgane		4
	Fehlbildungen der weiblichen Geschlechtsorgane		3
	Hodenagenesie		1
	Infertilität		2
	Andere/nicht näher bezeichnet		3
Extremitäten/ Skelett	Fehlbildungen der	Arme (exkl. Hände/Finger)	13
		Beine (exkl. Füße/Zehen)	16
	Fehlen einer ganzen Extremität		3
	Fehlbildungen der Füße	Klumpfuß	19
		Hackenfuß	5
	Fehlbildungen der Hände	Spalthand	1
		Andere/nicht näher bezeichnet	14
	Fehlbildungen der Zehen	Polydaktylie der Zehen	1
		Adaktylie der Zehen	8
		Brachydaktylie der Zehen	1
	Fehlbildungen der Finger	Polydaktylie der Finger	2
		Adaktylie der Finger	12
		Syndaktylie der Finger	2
		Brachydaktylie der Finger	1
	Fehlbildungen/-stellungen der Wirbelsäule		10
	Kongenitales Steißbeinteratom		1
	Hüftdysplasie/-dislokation		3
Andere/nicht näher bezeichnet		3	
Muskeln	Fehlen des Brustmuskels		1
	Fehlen anderer Muskeln		1
Genetisch	Franceschetti-Syndrom		1
	Rubinstein-Taybi-Syndrom		1

Dominierend sind auch in der Sekundärkohorte Fehlbildungen des Skelettsystems. 19 Kinder wurden mit Klumpfuß geboren. 16 Fehlbildungen der Beine und 13 Fehlbildungen der Arme wurden beobachtet.¹⁰ 26 Fehlbildungen des Herzen oder

¹⁰ Siehe Fußnote 10.

der großen Gefäße wurden erfasst. Hier ist jedoch der hohe Anteil an Fehlbildungen, die nicht näher bezeichnet wurden (n=15), zu erwähnen. Orofaciale Spalten wurden bei 22 Kindern diagnostiziert und Fehlbildungen des Nervensystems bei 25 Kindern. Hierbei ist die Spina bifida ohne Hydrocephalus am häufigsten. Auch in der sekundären Fallgruppe wurde eine verhältnismäßig große Zahl von zwölf Kindern mit Blasenektrophie beobachtet.

Wie auch bei der Auswertung der Daten der primären Fallgruppe, wurden die einzeln aufgelisteten Fehlbildungen in entsprechende Organgruppen zusammengefasst. Gemäß den genannten Kriterien (siehe Kapitel 3.6.1) wurden 154 Kinder (69,7%) mit einer isolierten und 45 Kinder (20,4%) mit einer kombinierten Fehlbildung beobachtet. Bei 22 Kindern (9,9%) war die Klassifikation anhand der zum Fall vorliegenden Angaben nicht möglich. Die Fehlbildungen der 45 Kinder mit kombinierten Anomalien werden, wie bei der Primärkohorte dargelegt, separat gezählt.

Das Skelettsystem ist am häufigsten von Fehlbildungen betroffen. 86 Kinder (38,9%) wurden mit Fehlbildungen der Extremitäten bzw. des Skeletts geboren. Eine fehlende Muskelanlage wurde bei zwei Kindern festgestellt. Fehlbildungen des Harntraktes und/oder der Nieren sind am zweithäufigsten (36 Kinder / 17,1%). Fehlbildungen des Herzens zeigen sich bei 26 Kindern (11,8%). Anomalien des Nervensystems (26 Kinder / 11,8%) sind ähnlich häufig wie orofaciale Spalten (25 Kinder / 11,3%). Bei zwei Kindern wurde eine genetische Erkrankung diagnostiziert (Rubinstein-Taybi-Syndrom bzw. Turner-Syndrom). Man kann aber wie in der Primärgruppe annehmen, dass bei einigen der anderen Kinder mit kombinierten Fehlbildungen ebenfalls eine genetische Ätiologie vorliegt.

Abbildung 5 und Tabelle 5 stellen die Verteilung nach Organsystemen in primärer und sekundärer Fallgruppe dar.

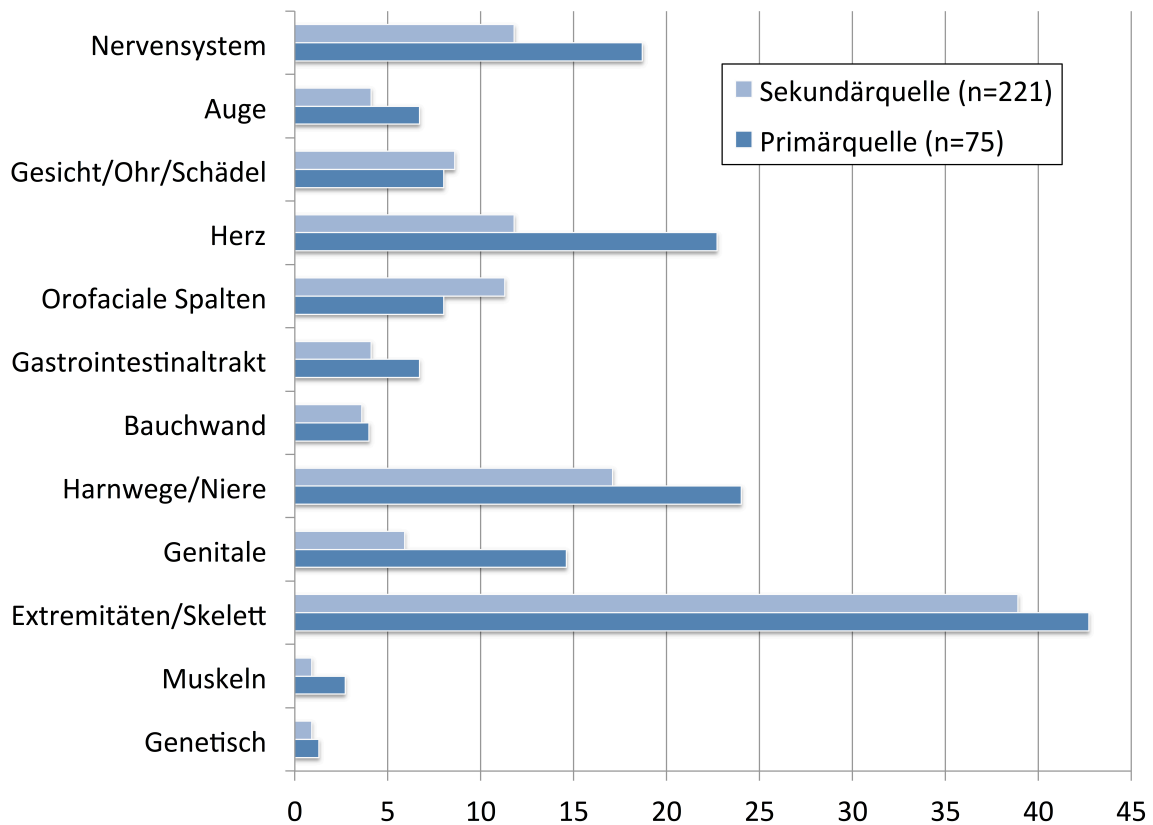


Abbildung 5: Prozentualer Anteil der fehlgebildeten Kinder entsprechend des betroffenen Organ-systems (Primär- und Sekundärquelle)

Tabelle 5: Anzahl der fehlgebildeten Kinder entsprechend des betroffenen Organsystems (Primär- und Sekundärquelle)

Art der Fehlbildung	Anzahl der Kinder	
	Primärquelle	Sekundärquelle
Nervensystem	14	26
Auge	5	9
Gesicht/Ohr/Schädel	6	19
Herz	17	30
Orofaciale Spalten	6	25
Gastrointestinaltrakt	5	9
Bauchwand	3	8
Harnwege/Niere	18	36
Genitale	11	13
Extremitäten/Skelett	32	86
Muskeln	2	2
Genetisch	1	2

3.6.2 Vergleich der Fehlbildungen in verschiedenen Gruppen

3.6.2.1 Vergleich von Primär- und Sekundärquelle

Wie bereits erläutert unterscheiden sich die beiden Fallgruppen hinsichtlich der Datenerhebung und -übermittlung. Vergleicht man bei Primär- und Sekundärquelle die Verteilung der beobachteten Fehlbildungen auf die verschiedenen Organsysteme, so zeigen sich größtenteils keine statistisch signifikanten Unterschiede, mit Ausnahme genitaler Anomalien und angeborener Herzfehler. 11/75 Kindern der Primärkohorte und 13/221 Kindern der Sekundärkohorte zeigen Auffälligkeiten des Genitaltraktes (OR 2,75; 95% KI 1,17-6,43). Auch angeborene Herzfehler sind in der Primärgruppe häufiger als in der sekundären Fallgruppe (OR 2,20; 95% KI 1,12-4,33). Eine weitere statistische Subgruppenanalyse ist aufgrund der geringen Anzahl der Fälle nicht sinnvoll. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass bei fünf Kindern der Primärgruppe und bei drei Kindern der Sekundärgruppe die genitale Fehlbildung nicht näher bezeichnet ist. Schließt man diese Fälle und den Fall der Infertilität unbekannter Ätiologie aus, so ist der Unterschied hinsichtlich genitaler Fehlbildungen nicht mehr statistisch signifikant (OR 2,42; 95% KI 0,87-6,76).

Kombinierte Fehlbildungen sind in der primären Fallkohorte signifikant häufiger zu beobachten. 31 Kinder (41,3%) der primären Fallkohorte und 45 Kinder (20,4%) der sekundären Fallkohorte weisen kombinierte Fehlbildungen auf.

3.6.2.2 Vergleich der Applikationsarten (Primärquelle)

In Kapitel 3.2 ist dargelegt, wie Duogynon von den Müttern angewendet wurde. Angaben über die Applikationsart gibt es jedoch nur für die primäre Fallgruppe in hinreichendem Umfang. 57 Mütter haben Duogynon in oraler Form eingenommen, elf Müttern wurde das Medikament intramuskulär verabreicht. Bei fünf Müttern ist nicht mehr ersichtlich, in welcher Form Duogynon appliziert wurde. Eine der Frauen, die das Medikament in oraler Form erhalten haben, hat Zwillinge zur Welt gebracht. Somit waren 58 Kinder intrauterin gegenüber der oralen und elf Kinder gegenüber der intramuskulären Darreichungsform exponiert.

Im Vergleich zeigen sich keine Unterschiede. Bei Duogynon i.m. zeigt sich kein Fehlbildungsmuster oder eine Fehlbildungsart, die im Vergleich zu der oralen Gruppe

gehäuft auftritt. Vier dieser Kinder wurden mit Extremitätenfehlbildungen, drei mit einem Herzfehler (u.a. Fallot'sche Tetralogie) und je ein Kind mit Spina bifida und Hydrocephalus, mit Blasenektrophie, mit doppelseitiger Gaumenspalte und mit „gespaltener Bauchmuskeldecke“ geboren.

3.6.2.3 Primär- und Sekundärquelle im Vergleich zu den Daten des Magdeburger Fehlbildungsregister

Um relative Risiken abschätzen zu können, bedarf es einer adäquaten Kontrollgruppe, die hier jedoch nicht zur Verfügung steht (siehe Kapitel 2). Das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt konnte jedoch Daten zur Verfügung stellen, die unter den später diskutierten Vorbehalten mit den zu Duogynon übermittelten Angaben verglichen werden sollen.

Das Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt ist eine wissenschaftliche Einrichtung an der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg. Seit über 30 Jahren werden hier Fehlbildungen von lebend oder tot geborenen Kindern und Aborten erfasst und analysiert.

Falldaten aus dieser Institution scheinen vergleichsweise am besten geeignet, da eine Duogynon-Exposition ausgeschlossen werden kann¹¹, der Erfassungszeitraum dem der Fallgruppen nahekommt und nicht anzunehmen ist, dass die Populationen ethnisch erheblich unterschiedlich sind. Der Erfassungszeitraum erstreckt sich von 1980 bis 1989. Ältere Falldaten in der erforderlichen Anzahl sind in Deutschland nicht verfügbar.

„Das Erfassungsgebiet des Magdeburger Fehlbildungsregisters umfasste von 1980 bis 1989 nur den Bezirk Magdeburg, wobei aus den Kreisen Tangerhütte, Klötze und Kalbe/Milde 1980 und 1981 keine und auch aus den anderen Kreisen nur wenige Meldungen eingingen. Die meisten Meldungen kamen am Anfang aus den Kreisen

¹¹ Duogynon war in der ehemaligen DDR nicht zugelassen, jedoch gab es ein Präparat, das unter dem Namen Jephagynon (Progesteron 20 mg und Estradiolbenzoat 2 mg als Injektionslösung) seit 1963 zur Behandlung einer sekundären Amenorrhö und als Schwangerschaftstest erhältlich war (Mosler 1964). Es lässt sich gegenwärtig nicht herausfinden, wann das Medikament vom Markt genommen wurde. Anzunehmen ist jedoch, dass die Indikation Schwangerschaftstest analog zu Duogynon 1978 gestrichen wurde und somit von einer nicht exponierten Vergleichsgruppe auszugehen ist.

Magdeburg, Wanzleben, Staßfurt und Haldensleben. Gemeldet wurden bei Lebendgeborenen vorwiegend Fehlbildungen, die in der 1. Woche (ohne Ultraschall-screening) erkannt wurden. Daher entspricht die Prävalenz bei den Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bzw. Gaumenspalten etwa der heutigen, Herzfehlbildungen z.B. wurden jedoch deutlich seltener diagnostiziert.“¹²

Weitere Unterschiede bestünden laut Mitteilung des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt hinsichtlich des mütterlichen Alters: Frauen in der DDR wurden im Vergleich zu Frauen in der BRD durchschnittlich früher schwanger. Außerdem seien im Magdeburger Fehlbildungsmonitoring höhere Prävalenzen von orofacialen Spalten erfasst worden.

Im zum Vergleich herangezogenen Zeitraum 1980 bis 1989 wurden 3.676 Kinder mit großen und/oder kleinen Fehlbildungen geboren bei insgesamt 171.660 registrierten Lebend- und Totgeburten und Aborten, bei denen Angaben zum Fetus vorlagen.

Folgende Daten zu spezifischen Fehlbildungen bzw. Fehlbildungsklassen wurden übermittelt: Neuralrohrdefekte (n=183), Orofaciale Spalten (n=227), angeborene Herzfehler (n=561), Blasenektrophie (n=6), Hypospadie/Epispadie (n=146) und Fehlbildungen der Gliedmaßen (n=932).¹³

Beim Vergleich der Gruppen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede. Zum einen wurden die Daten der Primär- und Sekundärquelle unabhängig voneinander mit den Daten des Fehlbildungsmonitorings verglichen. Zum anderen wurden die Fallzahlen beider Kohorten summiert und dann mit den Fallzahlen des Magdeburger Institutes ins Verhältnis gesetzt. Die signifikanten Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

Besonders die Ekstrophie der Harnblase erscheint in den beiden Duogynon-Fallgruppen überrepräsentiert. Aber auch für Neuralrohrdefekte, orofaciale Spalten, Extremitäten- und Skelettfehlbildungen und Nierenagenesie lassen sich statistisch signifikante Unterschiede finden.

Hinsichtlich angeborener Herzfehler, Analtresie und Hypospadie/Epispadie können keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

¹² Persönliche Mitteilung Dipl.-Ing. Dorit Götz, Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt.

¹³ Vgl. Anhang S. 114-116 für weitere Angaben.

Auch bei der Betrachtung der kombinierten Fehlbildungen lässt sich kein gehäuft wiederkehrendes Muster beschreiben.

Tabelle 6: Vergleich zwischen Primär-, Sekundärquelle und der Vergleichsgruppe des Fehlbildungsmonitorings; nur statistisch signifikante Ergebnisse sind dargestellt; 95% KI

Fehlbildung	Primär- quelle	Sekundär- quelle	Magdeburg	Primärquelle vs. Magdeburg	Sekundärquelle vs. Magdeburg	Gesamt vs. Magdeburg
Neuralrohr- defekte	5/75	17/221	96/3676	OR=2,66 KI 1,05-6,75	OR=3,11 KI 1,82-5,30	OR=2,99 KI 1,85-4,84
Orofaciale Spalten	6/75	22/221	227/3676	nicht signifikant	OR=1,68 KI 1,06-2,66	OR=1,59 KI 1,05-2,40
Extremitäten /Skelett	32/75	86/221	932/3676	OR=2,19 KI 1,38-3,48	OR=1,86 KI 1,42-2,48	OR=1,95 KI 1,53-2,49
Blasen- ekstrophie	5/75	12/221	6/3676	OR=43,69 KI 13,03- 146,54	OR=35,12 KI 13,05-94,50	OR=37,27 KI 14,56- 95,28
Nierenagenesie	4/75	4/221	40/3676	OR=5,12 KI 1,78-14,70	nicht signifikant	OR=2,53 KI 1,17-5,45

4 Diskussion

Besonders in den 1970er Jahren wurden viele wissenschaftliche Studien zur Teratogenität von Hormonpräparaten durchgeführt und veröffentlicht. Seit Ende der 1960er Jahre erstmals Zweifel an der Arzneimittelsicherheit von Duogynon in der Schwangerschaft geäußert wurden (Gal et al. 1967), haben sich eine Vielzahl von Wissenschaftlern mit möglichen embryo- oder fetotoxischen Effekten dieses Medikamentes beschäftigt. Auch die chemisch verwandten und niedriger dosierten oralen Kontrazeptiva waren Gegenstand wissenschaftlicher Forschung. Diese Präparate wurden in den 1960er Jahren erstmals zugelassen und gehören auch noch heute zu den von Frauen am häufigsten regelmäßig eingenommenen Medikamenten (Dhont, 2010). In Bezug auf orale Kontrazeptiva herrschte ebenfalls Unsicherheit bezüglich möglicher fruchtschädigender Wirkungen, sofern das Medikament unmittelbar vor einer Schwangerschaft oder versehentlich während einer bereits bestehenden (Früh-)Schwangerschaft eingenommen wurde.

Orale Kontrazeptiva – Östrogene und Gestagene – sind hinsichtlich eventueller Auswirkungen auf Embryo oder Fetus mittlerweile gut untersucht. Nach heutigem Erkenntnisstand bergen sie kein nennenswertes Fehlbildungsrisiko (Schaefer et al. 2012).

Wesentlich kontroverser wurden hingegen mögliche Auswirkungen einer mütterlichen Duogynon-Exposition auf die Entwicklung des Embryos/Fetus' diskutiert. In einem im Magazin *Nature* veröffentlichten Fachartikel (Gal et al. 1967) wird die These aufgestellt, dass hormonelle Schwangerschaftstests entweder direkt oder als Triggerfaktor für die Entstehung einer Spina bifida in einer retrospektiv erfassten Fallgruppe verantwortlich gewesen sein könnten. Das Medikament Primodos¹⁴ steht unter Verdacht, Neuralrohrdefekte auszulösen; auch andere Fehlbildungen – Herzfehler, Extremitätenfehlbildungen und urogenitale Fehlbildungen – werden mit diesem Medikament assoziiert. Einige Autoren erörterten auch einen Zusammenhang zwischen hormonellen Schwangerschaftstests und dem Auftreten des VACTERL-Komplexes (Nora & Nora 1975; Lammer et al. 1986). Dieses Akronym steht für eine Kombination vertebraler, analer, kardialer, tracheoösophagealer, renaler und Extremitätenfehlbildungen (limb defects). Andere Studien finden hingegen keine

¹⁴ In Großbritannien war Duogynon unter dem Handelsnamen Primodos zugelassen.

Assoziation mit angeborenen Fehlbildungen. In einem chronologisch strukturierten Review (Brent, 2005) kommt der Autor zu dem Ergebnis, dass die überweiegende Anzahl der Studien nicht darauf hinweist, dass nicht-genitale Fehlbildungen mit Hormonexposition in der Schwangerschaft assoziiert sind.

Bei der für die vorliegende Studie durchgeführten Literaturrecherche zeigte sich ein ähnliches Bild. Studien kommen zwar zum Teil zu sehr heterogenen Ergebnissen – und auch Arten die Datenerhebung variieren bezüglich der Qualität – jedoch kann die Mehrzahl der Autoren keinen Zusammenhang zwischen mütterlicher Hormonexposition in der Schwangerschaft und dem Auftreten von angeborenen Fehlbildungen darstellen. Dies betrifft vor allem die prospektiven Studien. Auch alle Reviews und Meta-Analysen können keine Assoziation beschreiben. Einige – vor allem retrospektive Studien zu Kindern mit verschiedenen Fehlbildungen, mit zum Teil kleinen Fallzahlen – weisen jedoch eine Assoziation nach. Tabelle 7 listet diese Arbeiten auf.

Weiterhin findet sich im Anhang (S. 87-106) eine tabellarische Übersicht aller in dieser Arbeit zitierten Studien, sowohl jener, die einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Hormoneinnahme in der Schwangerschaft und Fehlbildungen bei den Nachkommen beschreiben, als auch solcher, die keine erhöhte Fehlbildungsrate gefunden haben. Retrospektive Fall-Kontroll-Studien, prospektive Kohortenstudien, Case-Reports, Reviews und Meta-Analysen sind dort entsprechend des untersuchten Organsystems chronologisch dargestellt. Die Übersicht im Anhang gibt Aufschluss über die Art der Studie, die Charakteristika der Fall- und Kontrollgruppen, wichtige Aspekte der Medikamentenexposition, die gewonnenen Ergebnisse und über die Schlussfolgerungen der jeweiligen Autoren.

Tabelle 7: Studien, die einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Hormonexposition und angeborenen Fehlbildungen darstellen

Studie	Studiendesign	Untersuchte Fehlbildungen
Gal, I. Nature, 1967 & 1972	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Spina bifida
Levy, EP. Lancet, 1973	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Transposition der großen Gefäße
Nora, JJ. Lancet, 1973	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Herzfehler, VACTEL [sic!]
Janerich, DT. N Engl J Med, 1974	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Extremitätenfehlbildungen
Robertson-Rintoul, J. Lancet, 1974	retrospektive Fallserie	angeborene Fehlbildungen
Harlap, S. Lancet, 1975	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Fehlbildungen
Nora, AH. Arch Environ Health, 1975	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	VACTERL
Nora, JJ. Lancet, 1976	prospektive Fallstudie	angeborene Fehlbildungen
Frost, O. Br Med J, 1976	Case-Report	Tracheoösophageale Fistel
Hellström, B. Lancet, 1976	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Extremitätenfehlbildungen
Janerich, DT. Br Med J, 1977	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Herzfehler
Heinonen, OP. N Engl J Med, 1977	prospektive Kohorten-Studie	Herzfehler
Harlap, S. Obstet Gynecol, 1980	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Fehlbildungen
Kricker, A. Am J Obstet Gynecol, 1986	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Extremitätenfehlbildungen
Li, DK. Teratology, 1995	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Fehlbildungen des Harntraktes
Hemminiki, E. Br J Cancer, 1999	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Fehlbildungen
Carmichael, SL. Arch Pediatr Adolesc Med, 2005	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Hypospadie

4.1 Zur Methodik

4.1.1 Studiendesign

Klinische Prüfungen von Arzneimitteln können und dürfen aus ethischen Gründen nicht an Schwangeren durchgeführt werden (Biller-Andorno & Wild 2003). Daraus ergibt sich, dass man für Studien zur Arzneimittelsicherheit auf sogenannte Beobachtungsdaten zurückgreifen muss. Diese wurden entweder retrospektiv oder prospektiv erfasst.

In der vorliegenden Arbeit wird eine retrospektiv dokumentierte Fallserie betrachtet, bei der die Daten zum Teil über 50 Jahre nach dem Expositionszeitpunkt erfasst wurden. Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe hat diese Arbeit vornehmlich einen deskriptiven Charakter.

Die ersatzweise hinzugezogenen Vergleichsdaten des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings umfassen Fälle aus den Jahren 1980 bis 1989. Die meisten potentiell exponierten Kinder der Fallgruppen wurden jedoch in den 1970er Jahren geboren. Insofern schränken neben den Unterschieden der Erhebungsregionen auch die zeitlichen Unterschiede eine Vergleichbarkeit der Kohorten ein.

Die Vergleichsgruppe umfasst Fälle aus dem damaligen Regierungsbezirk Magdeburg in der DDR. Die Primär- und Sekundärquelle hingegen beschreiben Fälle aus der BRD. Es ist bekannt, dass die Prävalenzen von Fehlbildungen auch bei nicht evidenten ethnischen Unterschieden regional teils erheblich schwanken. So werden bsw. erhebliche Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz von Neuralrohrdefekten in verschiedenen Grafschaften Sünglands beschrieben. (EUROCAT Working Group, 1989) Wie bereits in Kapitel 3.6.2.3 erwähnt, ist die Prävalenz orofacialer Spalten in Sachsen-Anhalt überdurchschnittlich hoch. Demzufolge können in der vorliegenden Studie geographisch bedingte Unterschiede der Prävalenzen die Vergleichbarkeit zwischen den exponierten Kohorten und der Kontrollkohorte einschränken.

Ein Matching oder eine Adjustierung der Fall- und Vergleichsgruppen konnte aufgrund der lückenhaften Angaben der Primär- und Sekundärquelle nicht durchgeführt werden. Mütterliches Alter, Koexposition mit anderen Medikamenten, maternale Erkrankungen, Rauchen, Alkoholgenuss, BMI etc. sind nur einige Parameter, die Einfluss auf das Schwangerschaftsergebnis haben können. Beispielsweise ist bezüglich des mütterlichen Alters anzunehmen, dass sich die Fallgruppen und die Magdeburger Vergleichsgruppe unterscheiden. Frauen in der DDR wurden tendenziell früher schwanger als Frauen in der BRD (siehe Kapitel 3.6.2.3).

Ein Fall-Kontroll-Studiendesign ist mit den vorliegenden Kohorten nicht möglich, weil dem PVZ Embryonaltoxikologie durch das BfArM überwiegend Kinder mit Fehlbildungen und (vermuteter) Exposition im Sinne einer UAW-Meldung berichtet wurden. Das klassische Fall-Kontroll-Design würde hingegen spezifisch fehlgebildete mit gesunden Kindern hinsichtlich der Häufigkeit einer speziellen mütterlichen

Medikamenteneinnahme vergleichen. (Bonita al. 2008) Statt gesunder Kinder können auch Kinder mit anderen Fehlbildungen oder genetisch bedingten Defekten als Vergleichsgruppe herangezogen werden, wie es etwa Lammer et al. 1986 zur Frage einer Assoziation des VACTERL-Komplexes mit mütterlicher Hormoneinnahme in der Frühschwangerschaft praktiziert haben.

4.1.2 Systematische Fehler (Bias)

Es gibt eine Vielzahl systematischer Fehler, die Einfluss auf die Datenerhebung und die Ergebnisse medizinischer Studien haben. Dies ist Konsens und wird ausführlich in der internationalen und deutschen epidemiologischen Fachliteratur erörtert. (Bonita et al. 2008; Rothman et al. 2008; Kreienbrock & Schach 2000) Im folgenden soll näher auf die für diese Studie bedeutsamen Bias eingegangen werden.

4.1.2.1 Selection Bias

Die so genannte Auswahlverzerrung ist für die vorliegende Arbeit von entscheidender Bedeutung. Die Teilnehmer der Studie wurden nicht durch Mitarbeiter des PVZ Embryonaltoxikologie oder des BfArM oder einer anderen wissenschaftlichen Einrichtung ausgewählt, sondern sie haben sich freiwillig selbst gemeldet, indem sie:

- 1) eine UAW-Meldung an das BfArM verfasst haben und so um die Untersuchung des Verdachtes einer unerwünschten Arzneimittelwirkung gebeten haben.

und/oder

- 2) einer Privatperson, die Informationen zu Duogynon sammelt, ihre Daten übermittelt haben. Diese Privatperson hat dann die anonymisierten Daten an das BfArM weitergeleitet.

Dieser Auswahlprozess lässt vermuten, dass sich die Merkmale der in die Studienpopulation aufgenommenen Personen von denen der nicht aufgenommenen Personen systematisch unterscheiden. (Bonita et al. 2008)

Weiterhin spielt die Motivation zur Fallmeldung und somit zur Teilnahme an einer wissenschaftlichen Auswertung vermutlich eine entscheidende Rolle, die bei der Interpretation der Ergebnisse unbedingt zu beachten ist. Es ist anzunehmen, dass zumindest ein Teil der Personen des Studienkollektivs von einem Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Duogynon-Exposition während der Schwangerschaft und den bei ihnen bestehenden Fehlbildungen überzeugt war, bevor überhaupt eine Untersuchung des Sachverhaltes veranlasst wurde. Verständlicherweise bestand auch bei diesen Erkrankten der Wunsch, endlich eine Ursache für ihre Behinderung zu finden. Die mutmaßlich Betroffenen fragen sich seit vielen Jahrzehnten, warum gerade sie fehlgebildet geboren wurden und suchen nach einer befriedigenden Erklärung. Der verständliche Leidensdruck durch teils schwerwiegende Erkrankungen und deren Folgen scheint somit durchaus eine Motivation gewesen zu sein, aktiv eine UAW-Meldung zu verfassen oder sich Initiativen mutmaßlich Betroffener anzuschließen. Es kommt somit zu einer Vorselektion der Studiengruppen, auf die weder das BfArM noch das PVZ Embryonaltoxikologie einen Einfluss hatte.

Es liegt die Vermutung nahe, dass sich die Fallgruppen aus besonders schwer betroffenen Personen zusammensetzen. Die Schwere der Erkrankung scheint einen Einfluss auf das Teilnahmeverhalten zu haben. In Kapitel 3.6.1.1 und 3.6.1.2 sind die beobachteten Fehlbildungen der Primär- und Sekundärquelle aufgelistet. Obwohl nicht explizit zwischen kleinen und großen Fehlbildungen unterschieden wird, so ist doch die beträchtliche Anzahl schwerwiegender Fehlbildungen – wie etwa Neuralrohdefekte, schwere Herzfehler oder Blasen-ekstrophien (siehe hierzu im Speziellen Kapitel 4.2.2.2.2) – auffällig.

Die Fallsammlung der Sekundärquelle wurde von einem mutmaßlich Betroffenen koordiniert, der selbst von einem kausalen Zusammenhang überzeugt ist. Es ist nicht ersichtlich, ob es Kriterien gab und wenn welche, nach denen Personen in die erstellte Datenbank ein- oder ausgeschlossen wurden.

Eine wichtige Frage ist auch, wodurch die Studienteilnehmer motiviert wurden, sich beim BfArM oder im Falle der Sekundärgruppe bei deren Koordinator mit

Informationen über sich und ihre Erkrankungen zu melden. Eine Rolle spielen hier auch die Medien (Zeitungen, Magazine, Fernsehen). Auf entsprechenden Internetseiten werden verschiedene Zeitungsartikel und Links zu Medienberichten veröffentlicht.¹⁵ Da einige Personen, die ihren Fall gemeldet haben, explizit erwähnen, dass z.B. ein Bericht bei Stern TV ihre Meldung motiviert hat, wird angenommen, dass Medien in einem nicht unbeträchtlichen Maße zur Veranlassung der Fallberichte beigetragen haben.

Ein an einer Reduktionsfehlbildung der oberen Extremität leidender Patient sieht einen Fernsehbeitrag über eben jene Fehlbildung, in dem Duogynon als Ursache benannt wird. Da in seinem Falle bisher keine Ursache für die Fehlbildung gefunden wurde, nimmt er an, dass Duogynon ursächlich für die Extremitätenfehlbildung sei, auch wenn eine Einnahme durch die Mutter nicht gesichert ist. Es ist so nicht auszuschließen, dass sich einige Nicht-Exponierte unter den in diese Studie eingeschlossenen Fallberichten befinden.

4.1.2.2 Information Bias

Ein Informationsbias oder auch Messungsbias entsteht durch Ungenauigkeit z.B. bei der Klassifikation einer Krankheit und wenn die Methoden zur Informationsgewinnung uneinheitlich sind. (Fletcher et al. 1999)

Die Datenerhebung des BfArM erfolgte anhand einheitlicher UAW-Meldebögen durch Mitarbeiter des BfArM auf Grundlage der an die Bundesoberbehörde gerichteten UAW-Meldungen. Die Datenerhebung der Sekundärquelle hingegen erfolgte zuallererst durch eine nicht medizinisch geschulte Privatperson. Es kann nicht beurteilt werden, ob und in welcher Weise diese Daten bearbeitet wurden, bevor sie das BfArM erhielt. Außerdem ist unklar, ob bereits hier eine Klassifikation – oder auch Fehlklassifikation – der Erkrankungen stattgefunden hat.

Der Informationsbias ist abhängig vom Verfahren der Informationsbeschaffung und besonders retrospektive Studien sind für diese Form der Verzerrung anfällig. Aufgrund der uneinheitlichen Datenerhebung und der damit einhergehenden

¹⁵ Siehe hierzu die Internetseite www.duogynonopfer.de (13.05.2012) und die auf dieser Seite zusammengetragenen Medienberichte.

Unsicherheit bezüglich der Validität der gewonnenen Informationen ist anzunehmen, dass Informationsverzerrungen in der vorliegenden Studie eine Rolle spielen.

4.1.2.3 Recall Bias

Der Recall Bias beschreibt in erster Linie eine Erinnerungsverzerrung, besonders wenn das zu untersuchende Ereignis weit in der Vergangenheit liegt. Die Erinnerungsfähigkeit von Personen ist sehr unterschiedlich. Außerdem muss auch – besonders in dieser Studie – die Erinnerungsbereitschaft betrachtet werden.

Die Exposition liegt zum Teil mehr als 50 Jahre zurück, mindestens jedoch 29 Jahre. Somit scheint fraglich, ob sich die Betroffenen noch richtig an die Einnahme von Duogynon, an andere in der Schwangerschaft eingenommene Medikamente oder Ereignisse wie Blutungen in der Schwangerschaft erinnern. Es ist ein bekanntes Phänomen, dass sich Mütter von Kindern mit Fehlbildungen besser an mögliche Risikofaktoren in der Schwangerschaft erinnern als Mütter gesunder Kinder (Werler et al. 1989); „Since adversity may stimulate recall.“ (Neugebauer & Ng 1990, 1337) Dem ist jedoch hinzuzufügen, dass die vermeintlich bessere Erinnerungsfähigkeit durchaus als übermäßig starkes Erinnern verstanden werden kann. Wie in Kapitel 4.1.2.1 erläutert, verstehen sich einige Personen, die ihren Fall gemeldet haben, als Duogynon-Geschädigte. Die Erinnerungsbereitschaft ist demzufolge hoch, es wird ein „intensives Nachdenken über die möglichen Ursachen der Krankheit eingesetzt haben.“ (Kreienbrock & Schach 2000, 170) Wie in Kapitel 4.1.2.1 beschrieben, scheint für viele mutmaßlich Betroffene der Sachverhalt bereits dahingehend geklärt, dass die Duogynon-Einnahme in der Schwangerschaft die Ursache für Fehlbildungen und Behinderungen ist. Unter dieser Prämisse scheint es möglich, dass es zu selektiven Erinnerungen kommt, die letztendlich Auswirkungen auf die Zusammensetzung der Fall-Kohorten in dieser Studie haben. Denkbar scheint, dass andere möglicherweise bedeutsame oder ursächliche Ereignisse in der Schwangerschaft nicht oder nicht mehr richtig erinnert werden.

4.1.2.4 Confounding Bias

Ein Confounder bezeichnet eine weitere Einflussgröße, die eine Wirkung auf Exposition und Krankheitshäufigkeit hat. „Confounding entsteht, weil die nicht-zufällige Verteilung der Risikofaktoren in der Ausgangspopulation auch in der Studienpopulation zu finden ist und damit zu irreführenden Effektschätzern führt.“ (Bonita et al. 2008, 94) Es handelt sich um eine Störvariabel, die zu einer fehlerhaften Schätzung der Odds Ratio führen kann. Selection Bias und Confounding stehen oft in Verbindung, jedoch spielt Confounding vor allem bei der Datenanalyse eine wichtige Rolle. (Fletcher et al. 1999) Grundsätzlich muss in allen Beobachtungsstudien, also auch in der vorliegenden retrospektiven Fallserie, mit Confounding gerechnet werden. (Kreienbrock & Schach 2000, 173)

Als etablierte Confounder gelten z.B. Alter, Rauchen oder sozialer Status.

Wie in Kapitel 3.3. beschrieben, fehlen viele Angaben zu mütterlichen Charakteristika und dem Schwangerschaftsverlauf. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass Faktoren wie maternales Alter bei Konzeption, Rauchen während der Schwangerschaft (Hackshaw et al. 2011) und/oder Übergewicht (Baardman et al. 2012) oder Koexposition mit anderen Medikamenten, aber auch Komplikationen während der Schwangerschaft – wie etwa vaginale Blutungen (Wiseman & Dodds-Smith 1984) – eine Auswirkung auf das Outcome der Schwangerschaft haben können. Es kann somit vermutet werden, dass diese Risikofaktoren als Störgrößen wirken, sofern sie nicht zufällig in den Studiengruppen verteilt sind.

So ist nicht bekannt, ob es bspw. überproportional viele Mütter in den Fallgruppen gibt, die während der Schwangerschaft geraucht haben. Hackshaw et al. (2011) fanden in ihrer groß angelegten Meta-Analyse eine Assoziation zwischen Rauchen während der Schwangerschaft und dem gehäuften Auftreten von angeborenen Herzfehlern und Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten.

Auch im Vergleich mit den aus Magdeburg übermittelten Fällen sind mögliche Confounder zu berücksichtigen. Gesicherte Angaben über mütterliches Alter, Konsum von Drogen und Genussmitteln in der Schwangerschaft oder den Schwangerschaftsverlauf liegen bei der Vergleichsgruppe ebenfalls nicht vor. Es ist jedoch anzunehmen, dass die Mütter bei Konzeption im Vergleich zu den Müttern der primären und sekundären Fallgruppe jünger waren.

Es gibt Möglichkeiten, Confounder entweder während der Studienplanung oder bei der Datenauswertung zu kontrollieren. In der vorliegenden Studie konnten jedoch weder Randomisierung, Restriktion, Matching noch Adjustierung angewendet werden.

4.1.3 Expositionszeitpunkt

Neben anderen Gegebenheiten ist der Zeitpunkt der Exposition entscheidend dafür, in welcher Form ein Medikament Auswirkungen auf den Embryo/Fetus hat.

Besonders in der Phase der Organogenese (Tag 15 bis 60 post conceptionem) zeigt sich der Fetus besonders empfindlich gegenüber toxischen Einflüssen. In dieser Zeit werden die unterschiedlichen Organsysteme angelegt und die meisten Fehlbildungen entstehen in dieser Periode. (Sadler, 2003) Da bekannt ist, in welchem Zeitraum sich die unterschiedlichen Organe ausdifferenzieren, kann man den Zeitpunkt der Entstehung einer Fehlbildung nachträglich bestimmen. Abbildung 3 veranschaulicht die Entwicklungszeiträume verschiedener Organsysteme. Geht man davon aus, dass die mütterliche Duogynon-Exposition ursächlich für die verschiedenen in Kapitel 3.6.1 beschriebenen Fehlbildungen ist, so muss eine Exposition in der sensiblen Phase der Entwicklung des betroffenen Organsystems stattgefunden haben – unter Berücksichtigung der längeren Halbwertszeit (HWZ) der Wirkstoffe Progesteron (46 h), Estradiolbenzoat (48 bis 120 h) und Ethinylestradiol (24 h). (Rote Liste, 2012) Die Elimination zu unschädlichen Konzentrationen wird selbst bei erwiesenen Teratogenen nach fünf HWZ angenommen. (Becker et al. 2009)

Eine Exposition nach der Phase der Organogenese, also in der Fetalphase (Histogenese), führt nicht zu teratogen verursachten, strukturellen Fehlbildungen, sondern – sofern bei Duogynon ein toxisches Potential angenommen wird – zu fetotoxischen Störungen.

Der genaue Zeitpunkt der Exposition ist nur in sieben Fällen (Primärquelle, siehe Kapitel 3.2) bekannt. In der überwiegenden Zahl der Fälle ist der genaue Zeitpunkt der Duogynon-Einnahme jedoch nicht bekannt. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die meisten Mütter das Medikament im 1. Trimenon, also in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft, erhalten haben. Duogynon wurde vom überwiegenden Teil der Frauen als Schwangerschaftstest angewendet. Die Angabe

eines konkreten Zeitpunktes der Exposition wäre jedoch wichtig, um nachvollziehen zu können, ob Duogynon überhaupt in der vulnerablen Phase der Organogenese des geschädigten Organsystems eingenommen wurde. Liegt bei einem Kind bspw. ein grobstruktureller Herzfehler vor, so müsste die toxische Einwirkung zwischen der 3. und 6. Schwangerschaftswoche nach Konzeption stattfinden. Eine Exposition in der 10. Woche der Schwangerschaft nach Konzeption würde den Herzfehler nicht verursachen.

4.1.4 Fehlende und ungenügende Angaben

Auf die Problematik fehlender Angaben wurde schon mehrfach hingewiesen. Zum Teil wurden dem PVZ Embryonaltoxikologie nur rudimentäre Fallberichte übermittelt. Daten zu mütterlichen Charakteristika, Erkrankungen während und vor der Schwangerschaft, Einnahme weiterer Medikamente in der Schwangerschaft, zu weiteren Risikofaktoren wie z.B. Alkohol und Rauchen, zu früheren Schwangerschaften und deren Verläufen, zu (hereditären) Erkrankungen in der Familie und zum sozioökonomischen Status waren nicht verfügbar. Andere Angaben, besonders zu den Fehlbildungen waren zum Teil ungenau, sodass sich daraus schwer eine Diagnose ableiten ließ und einige Fälle aus der Auswertung ausgeschlossen werden mussten (siehe Kapitel 3.1). In vier Fällen der Primärquelle wurden die Daten anhand von Berichten in Zeitungen oder im Fernsehen erhoben. Außerdem ist hier unklar, inwieweit die Autoren Informationen verändert oder hinzugefügt und ob sie die medizinischen Sachverhalte richtig wiedergegeben haben. Andere Fälle konnten anhand von ärztlichen Berichten erhoben werden. Häufig fehlen jedoch auch in diesen Fällen Daten zur Mutter und zum Schwangerschaftsverlauf.

Diese Angaben wären wichtig gewesen, um die Studiengruppen charakterisieren zu können und mögliche Confounder mit in die Auswertung einbeziehen zu können.

Eine Verifizierung und exakte Beschreibung der Fehlbildungen und Erkrankungen hätte vorausgesetzt, dass die Betroffenen durch entsprechend geschulte Ärzte im Rahmen der Studie untersucht und die Befunde standardisiert dokumentiert worden wären. Weitere fehlende Angaben wie etwa der genaue Expositionszeitraum oder weitere Einflussfaktoren wie die Exposition gegenüber anderen Medikamenten, Erkrankungen in der Schwangerschaft, das Risikoverhalten der Mutter (Rauchen,

Alkohol, Drogen) oder familiäre Erkrankungen hätten durch eingehende Interviews ggf. vervollständigt, aber kaum verifiziert werden können. Abgesehen von datenschutzrechtlichen Aspekten, dem erforderlichen zeitlichen und finanziellen Aufwand, der im Rahmen der jetzt unternommenen Arbeit nicht hätte realisiert werden können, hätte der zu erwartende Erkenntnisgewinn den zusätzlichen Aufwand kaum gerechtfertigt. Vielmehr ist anzunehmen, dass nach eingehender Befragung weitere Fälle hätten ausgeschlossen werden müssen, bspw. weil die Duogynon-Einnahme vor oder nach der sensiblen Organentwicklungsphase erfolgte. Im Ergebnis hätte dies eher zu einer Abschwächung der jetzt ermittelten Auffälligkeiten gegenüber der Magdeburger Kontrollgruppe geführt.

Außerdem ist fraglich, ob sich an spezifische Angaben wie den Jahrzehnte zurückliegenden genauen Expositionszeitpunkt richtig erinnert und ob einer Befragung etwa zu weiteren Risikofaktoren unvoreingenommen begegnet worden wäre.

4.2 Zu den Ergebnissen

Die methodischen Gegebenheiten dieser Studie sind denkbar schwierig. Wie in Kapitel 4.1 beschrieben, sind verschiedene Bias und eine weitgehende Unkenntnis hinsichtlich potentieller Confounder zu berücksichtigen. Angaben zu mütterlichen Charakteristika und zum Schwangerschaftsverlauf fehlen weitgehend. Doch auch eine Studiengruppe mit vollständig erhobenen und verifizierten Expositions- und Fehlbildungsdaten erlaubt für sich genommen keine Schlussfolgerung, solange eine adäquate Vergleichsgruppe fehlt und nicht sicher gestellt ist, dass die Fallberichte eine repräsentative Auswahl der entsprechend exponierten Kohorte sind. Angeborene Fehlbildungen aller Art treten auch spontan ohne äußere (medikamentöse) Einwirkungen auf, 2-4% der Bevölkerung sind von sogenannten grobstrukturellen Fehlbildungen betroffen. Dass auch jene mit Medikamenteneinnahmen Fehlbildungen aufweisen, heißt keineswegs, dass diese dann zwangsläufig durch die Medikamente hervorgerufen sind. Nur etwa 2% aller angeborenen Fehlbildungen werden durch Medikamente verursacht. Diese Aspekte müssen bei der Interpretation der Ergebnisse unbedingt bedacht werden. (Schaefer et al. 2012)

Auf der anderen Seite muss jeder Hinweis auf ein potentielles Schadensereignis ernst genommen werden. Die Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen an das BfArM ist ein wichtiges Instrument, um potentielle Risiken und teratogene Signale zu entdecken. Besonders hinsichtlich der Sicherheit von Medikamenten in der Schwangerschaft sind Institutionen wie das PVZ Embryonaltoxikologie darauf angewiesen, Arzneimittelexpositionen gemeldet zu bekommen, auf deren Grundlage wissenschaftliche Auswertungen stattfinden können.

4.2.1 Fehlbildungen in der Primär- und Sekundärkohorte und Unterschiede zwischen beiden Gruppen

Insgesamt konnten 296 Fallmeldungen, die die Einschlusskriterien erfüllt haben, ausgewertet werden. Alle 296 Kinder wurden mit Fehlbildungen geboren. In Kapitel 3.6.1 sind die beobachteten Fehlbildungen detailliert aufgeführt. Am häufigsten betroffen ist das Skelettsystem (Primärquelle: n=32, 42,6%; Sekundärquelle: n=86, 38,9%), gefolgt von Fehlbildungen des Harntraktes und/oder der Nieren (Primärquelle: n=18, 24%; Sekundärquelle: n=36, 17,1%) und Herzfehlern (Primärquelle: n=17, 22,7%, Sekundärquelle n=26, 11,8%). Ein spezifisches Fehlbildungsmuster lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht identifizieren. Gemäß der in Kapitel 3.6.1 aufgestellten Klassifikation weisen 31 Kinder (41,3%) der Primärquelle und 45 Kinder (20,4%) der Sekundärquelle eine kombinierte Fehlbildung auf. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (OR=2,76; 95% KI 1,57-4,84), ebenso wie die Unterschiede hinsichtlich angeborener Herzfehler (OR=2,20; 95% KI 1,12-4,33) und genitaler Fehlbildungen (OR=2,75; 95% KI 1,17-6,43). Es ist anzunehmen, dass diese Unterschiede aufgrund der relativ geringen Fallzahlen zufälliger Natur sind. Man kann aber nicht ausschließen, dass es in den beiden Kohorten unterschiedlich wirksame Einflussgrößen gab, die einen Effekt auf die Zielgröße haben. Wäre Duogynon die Ursache aller Fehlbildungen, wäre denkbar, dass die Mütter der Primärkohorte zu einem anderen Zeitpunkt exponiert waren und deshalb andere Fehlbildungen aufweisen.

4.2.2 Möglichkeiten der Interpretation der Ergebnisse

Aufgrund der in Abschnitt 4.1 dargelegten Einschränkungen erlauben die vorliegenden Fallserien für sich allein stehend nur eine begrenzte Aussage. Daher sollen die Fallserien in folgendem Kontext betrachtet werden:

- 1) Gegenüberstellung mit den Ergebnissen der bisher zu Sexualhormonen und angeborenen Fehlbildungen veröffentlichten Studien
- 2) Vergleich der relativen Fehlbildungshäufigkeiten mit einer nicht exponierten Population (Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt)
- 3) Vergleich mit den bisher veröffentlichten Schwangerschaftsverläufen und angeborenen Fehlbildungen nach fehlgeschlagener Abortinduktion durch unterschiedliche Maßnahmen, die zu Schäden beim Embryo durch Versorgungsstörungen geführt haben können

4.2.2.1 Gegenüberstellung mit bisher veröffentlichten Studien zu Sexualhormonen und angeborenen Fehlbildungen

Am Anfang dieses Kapitels wurden die Kernaussagen der bisher veröffentlichten Studien zusammengefasst. Im Anhang findet sich eine tabellarische Übersicht (S. 87-106), welche die Kernaussagen der berücksichtigten Arbeiten im Kontext des Studiendesigns zusammenfasst. Im Folgenden werden die einzelnen Fehlbildungsgruppen, die auch in unseren Fallserien beobachtet wurden, hinsichtlich ihrer Assoziation mit der Einnahme von Sexualhormonen diskutiert.

4.2.2.1.1 Angeborene Herzfehler

Levy et al. beschreiben in ihrer 1973 erschienen Studie eine Hormonexposition während der Schwangerschaft als möglichen prädisponierenden Faktor für das Entstehen angeborener Herzfehler (insb. Transpositionen der großen Gefäße). In

einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie können Nora & Nora (1973) ebenfalls eine Assoziation zwischen der Transposition der großen Gefäße und hormonellen Schwangerschaftstest beschreiben. Diese Ergebnisse können jedoch von Mulvihill et al. (1974) und Yasuda & Miller (1975) nicht reproduziert werden. Heinonen et al. (1977) kommen in ihrer prospektiven Kohorten-Studie wiederum zu dem Ergebnis, dass in der Frühschwangerschaft eingenommene weibliche Sexualhormone die Entwicklung des fetalen Herzens stören könnten. Diese Studie wird von Wiseman & Dodds-Smith (1984) und Hook (1994) vor allem unter methodischen Gesichtspunkten reevaluiert. Diese Autoren kommen nach kritischer Betrachtung zu dem Ergebnis, dass die gefundenen Assoziationen vor allem aufgrund von methodischen Schwächen zustande gekommen sind. Janerich et al. (1977) stellen in ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie die Hypothese auf, dass eine mütterliche Hormonexposition im 1. Trimenon angeborene Herzfehler verursachen kann. Im Bericht zur prospektiven Untersuchung „Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung“ (Deutsche Forschungsgemeinschaft 1977), die in der damaligen BRD durchgeführt wurde, werden 33 Kinder mit Herzfehlbildungen angegeben. Fünf der Mütter hatten Duogynon und acht andere Sexualhormone in der Schwangerschaft eingenommen. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe gesunder Kinder ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Hormonexposition. Wilson & Brent (1981) verweisen in ihrem Review jedoch auch darauf, dass es kein Tiermodell gibt, an dem Fehlbildungen (auch Herzfehler) gezeigt werden konnten, wenn Sexualhormone in therapeutischer Dosis gegeben wurden. In einem 1985 veröffentlichten Review kommt Simpson zu dem Ergebnis, dass die meisten retrospektiven Studien und alle (außer eine) prospektiven Studien die Teratogenität von synthetischen Gestagenen nicht bestätigen können. Bracken (1990) ermittelt in einer Meta-Analyse ein relatives Gesamtrisiko von 1,06 (95% KI 0,72-1,56) für angeborene Herzfehler und intrauteriner Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva und kann somit kein erhöhtes Risiko nachweisen. In seinem Review weist Brent (2005) darauf hin, dass sich die Anzahl der Kinder, die mit Herzfehlern geboren wurden, nicht reduziert hat, obwohl Präparate zur hormonellen Feststellung einer Schwangerschaft von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) Ende der 1970er Jahre mit Warnhinweisen versehen und schließlich für diese Indikation ganz vom Markt genommen wurden. Waller et al. (2010) können eine Assoziation zwischen dem hypoplastischen

Linksherz-Syndrom und der Einnahme oraler Kontrazeptiva im Zeitraum von drei Monaten vor Konzeption bis zum 3. Monat Schwangerschaft beschreiben (adjustierte OR=2,3; 95% KI 1,3-4,3). Verwiesen sei auch noch auf die weiteren Studien, die sich mit verschiedenen Fehlbildungen und der möglichen Assoziation mit mütterlicher Hormoneinnahme beschäftigen (siehe S. 94-105) und in der Subgruppen-Analyse keine Zusammenhänge zwischen angeborenen Herzfehlern und mütterlicher Hormoneinnahme darstellen können. Auch in den tierexperimentellen Studien (siehe S. 105-106) ist kein Zusammenhang zwischen Hormonexposition und kardialen Defekten beschrieben.

In der Primär- und Sekundärkohorte findet sich je ein Kind mit Transposition der großen Gefäße (1,34% bzw. 0,34%). Diese Häufigkeiten sind geringer als die von Levy et al. (7 von 76 Kindern) und Mulvihill et al. (4 von 88 Kindern) beschriebenen. Ein hypoplastisches Linksherz-Syndrom wird bei keinem der Kinder der Primärquelle beschrieben. In der Sekundärkohorte gibt es einen Fall von Single ventricle. Ein Zusammenhang der in den Fallgruppen häufiger auftretenden Septumdefekte mit einer mütterlichen Hormoneinnahme ist in der Literatur nicht beschrieben. Viele der gemeldeten angeborenen Herzfehler sind nicht näher klassifiziert.

Ein Zusammenhang zwischen maternaler Duogynon-Exposition und dem Auftreten angeborener Herzfehler scheint auf Grundlage der Literatur nicht gegeben zu sein. Viele Arbeiten – vor allem qualitativ hochwertige Studien wie Reviews, Meta-Analysen oder prospektive Studien – schaffen es nicht, eine signifikante Assoziation nachzuweisen. Auch in tierexperimentellen Studien konnte kein Zusammenhang dargestellt werden, obwohl die Hormone in mitunter sehr hohen, bisweilen letalen, Dosen gegeben wurden. In Hinblick auf die Transpositionen der großen Gefäße scheint im Kontext der Studien von Levy et al. und Mulvihill et al. ein Zusammenhang möglich. Sofern es sich um eine kausale Assoziation handelt, würde man in den Studienkohorten der vorliegenden Arbeit eine größere Anzahl Kinder mit dieser Fehlbildung erwarten.

4.2.2.1.2 Extremitätenfehlbildungen

In einer 1974 publizierten retrospektiven Fall-Kontroll-Studie können Janerich et al. einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Hormoneinnahme in der

Schwangerschaft und angeborenen Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten nachweisen. Diese Hypothese sehen Hellström et al. (1976) durch die Ergebnisse ihrer ebenfalls retrospektiven Fall-Kontroll-Studie bestätigt. Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und transversen/amputativen Extremitätenfehlbildungen können Kricker et al. (1986) beschreiben. Transversale Extremitätenfehlbildungen sind in der Studie von Czeizel & Kodaj (1995) mit dem hoch dosierten oralen Kontrazeptivum Bisecurin assoziiert. Schardein (1980) sieht durch die Ergebnisse seines Review' keine Hinweise darauf, dass Extremitätenfehlbildungen mit mütterlicher Hormoneinnahme assoziiert sind. Wilson & Brent (1981) verweisen in ihrem Review jedoch auch darauf, dass es kein Tiermodell gibt, an dem Fehlbildungen (auch Extremitätenfehlbildungen) gezeigt werden konnten, wenn Sexualhormone in therapeutischer Dosis gegeben wurden. In einem 1985 veröffentlichten Review kommt Simpson zu dem Ergebnis, dass die meisten retrospektiven Studien und weitere prospektive Studien die Teratogenität von synthetischen Gestagenen nicht bestätigen und die spezifischen Ergebnisse von Janerich et al. (1977) nicht reproduzieren können. Lammer et al. (1986) beschreiben eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Extremitätenfehlbildungen und hormonellen Schwangerschaftstests, belegen diese jedoch nicht durch Daten. Bracken (1990) ermittelt in einer Meta-Analyse ein relatives Gesamtrisiko von 1,04 (95% KI 0,30-3,55) für Extremitätenfehlbildungen und intrauteriner Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva und kann somit kein erhöhtes Risiko nachweisen. In seinem Review weist Brent (2005) darauf, dass sich die Anzahl der Kinder, die mit Extremitätenfehlbildungen geboren wurden, nicht reduziert hat, obwohl Präparate zur hormonellen Feststellung einer Schwangerschaft von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) Ende der 1970er Jahre mit Warnhinweisen versehen und schließlich für diese Indikation ganz vom Markt genommen wurden. Tiemann-Marowski (1983) beschreibt in ihrer tierexperimentellen Dissertation Skelett-abnormitäten der Ratte nach Cumorit-Gabe. Die Autorin bewertet die beobachteten Auffälligkeiten jedoch nicht als „teratogene Effekte im üblichen Sinne“, da sie jenseits der Organogenese angelegt würden. Cumorit habe keinen Einfluss auf „embryonale Differenzierungsvorgänge“. Seegmiller et al. (1983) konnten keine Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten bei Mäusen nach Gaben von 17 α -Hydroxy-Progesteroncarpoat beobachten. Im Tierexperiment von Hendrickx et al. (1987) zeigte

sich ein einziger Langschwanzmakake mit Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten nach intrauteriner Exposition gegenüber Progesteron und Ethinylestradiol. Die Autoren schließen jedoch eine kausale Assoziation zwischen Hormonexposition und beobachteten Fehlbildungen aus. Verwiesen sei auch noch auf die weiteren Studien, die sich mit verschiedenen Fehlbildungen und der möglichen Assoziation mit mütterlicher Hormoneinnahme beschäftigen (siehe S. 94-105) und in der Subgruppen-Analyse keine Zusammenhänge zwischen Extremitätenfehlbildungen und mütterlicher Hormoneinnahme darstellen können. Auch in den tierexperimentellen Studien (siehe S. 105-106) ist kein Zusammenhang zwischen Hormonexposition und Extremitätenfehlbildungen der Nachkommen beschrieben.

In der vorliegenden Studie stellen Extremitätenanomalien sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärkohorte das am häufigsten betroffene Organsystem dar. Klassische Reduktionsfehlbildungen sind jedoch im Vergleich zu Fußfehlstellungen (insb. Klumpfuß) selten. In der Primärkohorte gibt es ein Kind mit nicht näher bezeichneter amputativer Extremitätenfehlbildung, ein Kind mit Adaktylie der Zehen und vier Kinder mit Adaktylie der Finger. In der Sekundärkohorte gibt es drei Kinder mit nicht näher bezeichneter amputativer Extremitätenfehlbildung, acht Kinder mit Adaktylie der Zehen und zwölf Kinder mit Adaktylie der Finger. Zu beachten ist auch hier der große Anteil nicht näher bezeichneter Fehlbildungen der oberen und unteren Extremitäten. Ein Zusammenhang zwischen Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten und mütterlicher Duogynon-Exposition wird durch bisher veröffentlichte Studienergebnisse nicht eindeutig belegt. Fußfehlstellungen und Fehlbildungen und Fehlstellungen der Wirbelsäule sind im Zusammenhang mit Duogynon nicht beschrieben. Lediglich in einer tierexperimentellen Studie an Primaten, zeigte sich nach Norethisteronazetat- und Ethinylestradiol-Exposition ein Fall von angeborener Skoliose. (Hendrickx et al. 1987) Auch andere Extremitätenfehlbildungen wurden in der Literatur nicht mit Duogynon assoziiert.

4.2.2.1.3 Urogenitale Fehlbildungen

Besonders Hypospadien wurden mit mütterlicher Hormonexposition assoziiert. Li et al. (1995) und Carmichael et al. (2005) können in ihren retrospektiven Fall-Kontroll-Studien statistisch signifikante Assoziationen zwischen Hormonexposition und

Fehlbildungen – Hypospadie im speziellen – nachweisen. Andere Studien (Kullander et al. 1976, Aarskog 1979, Leary et al. 1984, Källén 1988 und 1991, Raman-Wilms 1995 und Storgaard et al. 2006) beschreiben keinen Zusammenhang zwischen Hypospadien und anderen Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und mütterlicher Hormoneinnahme während der Schwangerschaft. Kaufman et al. (1980) beschreiben in ihrer Studie eine signifikant höhere Rate an Frauen, die in utero gegenüber Diethylstilbestrol exponiert waren und abnorme Ergebnisse im Hysterosalpingogramm aufweisen im Vergleich mit nicht exponierten Kontrollen. Torfs et al. (1981) weisen in ihrer prospektiven Fall-Kontroll-Studie ein leicht erhöhtes Risiko für urogenitale Fehlbildungen bei männlichen Nachkommen nach. Dass synthetische Gestagene keinen ungünstigen Effekt auf die Entwicklung der männlichen Genitale haben, beschreibt Simpson (1985) in einem Review-Artikel. Verwiesen sei auch noch auf die weiteren Studien, die sich mit verschiedenen Fehlbildungen und der möglichen Assoziation mit mütterlicher Hormoneinnahme beschäftigen (siehe S. 94-105) und in der Subgruppen-Analyse keine Zusammenhänge zwischen urogenitalen Fehlbildungen und mütterlicher Hormoneinnahme darstellen können. Auch in den tierexperimentellen Studien (siehe S. 105-106) ist kein Zusammenhang zwischen Hormonexposition und urogenitalen Fehlbildungen der Nachkommen beschrieben.

Laut Herbst (1973) besteht die Möglichkeit, dass Progesteron und Androgene, die der Mutter während der Schwangerschaft verabreicht werden, zu Pseudohermaphroditismus feminalis bei den Kindern führen können. In ihrer prospektiven Kohorten-Studie können Katz et al. (1986) diesen Effekt nicht beschreiben. Eine Vielzahl intrauterin Danazol-exponierte (Androgen) Mädchen zeigten eine angeborene Klitorishypertrophie (Brunskill 1992) oder das Vollbild eines Pseudohermaphroditismus feminalis. (Shaw & Farquhar 1984) Im Tierexperiment konnten Hendrickx et al. (1987) die Hypertrophie der Klitoris nach Norethisteronazetat- und Ethinylestradiol-Exposition in zwei Fällen und die Virilisierung der externen Genitale nach Progesteron- und Ethinylestradiol-Exposition in einem Fall beim Primaten beobachten.

In der Primärkohorte finden sich ein Kind mit Hypospadie und acht weitere Kinder mit nicht näher bezeichneten Fehlbildungen der Harnleiter bzw. Harnröhre. Hypospadie bzw. Epispadie ist in der Sekundärkohorte in vier Fällen beschrieben. Nicht näher bezeichnete Fehlbildungen der Harnleiter bzw. Harnröhre finden sich bei acht

weiteren Kindern. Vor dem Hintergrund der zitierten Literatur ist es nicht ausgeschlossen, dass eine Assoziation zwischen Hypospadie/Epispadie und mütterlicher Duogynon-Exposition besteht. Die Mehrheit der Studien, die einen möglichen Zusammenhang untersucht haben, kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass keine kausale Assoziation besteht. Hypospadien, insbesondere die leichten sogenannten glandulären Ausprägungen, gehören zu den eher häufigen spontan auftretenden Fehlbildungen. Es ist also eher unwahrscheinlich, dass die Duogynon-Exposition ursächlich für diese Fehlbildungen ist.

Fälle von fehlgebildeten oder fehlenden Nieren wurden sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärkohorte gemeldet. Die bisher zu Hormonexposition in der Schwangerschaft publizierten Studien können diese Art Fehlbildungen nicht belegen. Lediglich ein Fall einer Nierenektomie im Tierexperiment nach 17α -Hydroxyprogesteroncarpoat-Exposition ist beschrieben. (Seegmiller et al. 1983) Es ist also eher unwahrscheinlich, dass Nierenfehlbildungen kausal mit einer mütterlichen Duogynon-Exposition assoziiert sind.

Auffällig ist die hohe Anzahl von Blasenektrophien. In der Primärkohorte finden sich fünf Fälle, in der Sekundärkohorte zwölf. Die Ekstrophie der Harnblase ist eine extrem seltene Fehlbildung, die Prävalenz wird mit 1:30.000-50.000 (Caton et al. 2007) bzw. 3,3:100.000 angegeben. (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems 1987) Nach Augenschein ist der Anteil der Fälle in den Studiengruppen höher als man es in einer zufällig zusammengesetzten Kohorte von Kindern mit Fehlbildungen erwarten würde. Allerdings sind in der umfangreichen Literatur zum Thema keine Fälle von Blasenektrophien im Zusammenhang mit Duogynon beschrieben. Die bisher veröffentlichten Studien liefern keine Erklärung für ein gehäuftes Auftreten von Ekstrophien der Harnblase nach Duogynon-Exposition. Diese Diskrepanz wird in Kapitel 4.2.2.2.2 – auch im Vergleich mit den Daten des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt – ausführlicher erläutert.

Fälle von Pseudohermaphroditismus feminalis oder Virilisierung (s.o.) finden sich in den Kohorten nicht.

4.2.2.1.4 GIT- Fehlbildungen – VACTERL

In einer 1973 publizierten Studie beschreiben Nora & Nora zehn Patienten mit einem Syndrom multipler Fehlbildungen, dem VACTEL-Syndrom, die in der vulnerablen Phase der Organogenese gegenüber hormonellen Schwangerschaftstests exponiert gewesen sind. Dieses Akronym steht hierbei für eine Kombination vertebraler, analer, kardialer, tracheoösophagealer und Extremitätenfehlbildungen (limb defects). In einer späteren Arbeit beschreiben Nora & Nora (1975) einen Zusammenhang zwischen hormonellen Schwangerschaftstests und dem VACTERL-Syndrom (ergänzt um renale Fehlbildungen). Ein weiterer Fall eines Kindes mit VACTERL-Syndrom nach intrauteriner Progesteron-Östrogen-Exposition wird von Nora & Nora 1976 beschrieben. Diese Ergebnisse können jedoch von Lammer et al. (1986) nicht reproduziert werden. Frost (1976) beschreibt in einem Case-Report eine mögliche Assoziation zwischen der mütterlichen Einnahme eines oralen Kontrazeptivums während der Schwangerschaft und der tracheoösophagealen Fistel des geborenen Kindes, offenbar ohne weitere Anzeichen eines VACTERL-Syndroms. In ihrem Review bezweifelt Simpson (1985) Assoziationen zwischen synthetischen Gestagenen und dem VACTERL-Syndrom, da die Ergebnisse von Nora & Nora nicht reproduziert werden konnten. Oakley et al. (1973) können in ihrer Studie zu verschiedenen angeborenen Fehlbildungen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge beobachten, verweisen jedoch auf drei Kinder mit Ösophagusatresie, deren Mütter hormonelle Schwangerschaftstests genutzt haben. Lammer et al. (1986) sehen aufgrund ihrer Ergebnisse einen möglichen Zusammenhang zwischen hormonellen Schwangerschaftstests und Ösophagusatresien, das absolute Risiko wird jedoch als niedrig bezeichnet. Martínez-Frías et al. (1998) errechnen eine Odds Ratio von 10,47 (95% KI 1,59-68,89) für tracheoösophageale Atresien. Sie verweisen jedoch auf statistische Verzerrungen durch Bias und Confounder und nennen den beschriebenen Zusammenhang allenfalls schwach. Verwiesen sei auch noch auf die weiteren Studien, die sich mit verschiedenen Fehlbildungen und der möglichen Assoziation mit mütterlicher Hormoneinnahme beschäftigen (siehe S. 94-105) und in der Subgruppen-Analyse keine Zusammenhänge zwischen gastrointestinalen Fehlbildungen und Erkrankungen und mütterlicher Hormoneinnahme darstellen können. Auch in den tierexperimentellen Studien (siehe S. 105-106) ist kein

Zusammenhang zwischen Hormonexposition und GIT-Fehlbildungen der Nachkommen beschrieben.

Ein Fall einer tracheoösophagealen Fistel und zwei Fälle von anorektaler Atresie bzw. Fistel finden sich in der primären Fallgruppe. Fälle von Ösophagusatresie sind in der Primärkohorte nicht beschrieben, in der Sekundärkohorte gibt es hingegen vier entsprechende Fallberichte. Außerdem wurden mit der sekundären Fallgruppe ein Fall einer tracheoösophagealen Fistel und drei Fälle anorektaler Atresie bzw. Fistel gemeldet. Ein Zusammenhang zwischen mütterlicher Duogynon-Exposition und den in der vorliegenden Studie beschriebenen tracheoösophagealen Anomalien scheint angesichts der Literaturergebnisse nicht ausgeschlossen. Wahrscheinlicher ist aber eine zufällige Assoziation. Fälle von Analatresie oder anorektalen Fisteln im Zusammenhang mit Duogynon oder anderen Progesteron-Östrogen-Präparaten sind bisher in der Literatur nicht beschrieben. Fälle eines VACTERL-Syndroms können in dieser Studie nicht beschrieben werden. Das Konzept der VACTERL-Assoziation scheint auch vor dem Hintergrund, dass bisher nur Nora & Nora dieses Fehlbildungssyndrom nachweisen konnten, fraglich. Andere Autoren können die Ergebnisse nicht reproduzieren, auch die vorliegende Studie gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass ein solches Syndrom im Zusammenhang mit einer mütterlichen Duogynon-Exposition existiert.

4.2.2.1.5 Neuralrohrdefekte und ZNS-Fehlbildungen

Neuralrohrdefekte – im speziellen Spina bifida – waren die ersten Fehlbildungen, welche mit einer mütterlichen Progesteron-Östrogen-Exposition assoziiert wurden. Gal et al. (1967 & 1972) stellten die Hypothese auf, dass hormonelle Schwangerschaftstests entweder direkt oder als Trigger-Faktor an der Entstehung einer Spina bifida beteiligt gewesen sein könnten. In einer Folgestudie von Laurence et al. (1971) konnte diese Hypothese jedoch nicht bestätigt werden. Mütter von Kindern mit Spina bifida oder Anencephalus haben nicht häufiger hormonelle Schwangerschaftstests angewendet als Mütter von gesunden Kindern. Eine Assoziation zwischen Neuralrohrdefekten und mütterlicher Einnahme oraler Kontrazeptiva während der Schwangerschaft konnte von Cuckle & Wald (1982) nicht beobachtet werden. Oakley et al. (1973) haben retrospektiv 123 Kinder mit Neuralrohrdefekten untersucht. Zehn

dieser fehlgebildeten Kinder waren intrauterin gegenüber hormonellen Schwangerschaftstests exponiert. Die Autoren sehen jedoch nach einem Vergleich mit den anderen untersuchten Fallkohorten keine Evidenz für eine Teratogenität hormoneller Schwangerschaftstests. Dillon (1976) beschreibt in einer Fallserie ein Kind mit Spina bifida und Hydrocephalus, das nach mütterlicher Ethinylestradiol- und Norethisteron-Einnahme geboren wurde. Nach intrauteriner Hydroxyprogesteron-carpoat-Exposition wurden ein Kind mit Spina bifida und Hydrocephalus und ein Kind mit Anencephalus geboren. Eine Mutter, die in den ersten drei Wochen ihrer Schwangerschaft Norethisteron eingenommen hatte, brachte ein Kind mit Hydrocephalus zur Welt. Der Autor beschreibt eine Serie von Fällen ohne den Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Kasan & Andrews (1980) beschreiben eine statistisch signifikante Assoziation zwischen mütterlicher Einnahme oraler Kontrazeptiva während der ersten drei Monate der Schwangerschaft und dem gehäuften Auftreten von Neuralrohrdefekten bei den Nachkommen. Sie verweisen jedoch darauf, dass dies ein Scheineffekt durch Confounding sein könnte, da die Studie auch zeigen konnte, dass orale Kontrazeptiva häufiger in sozial niedrigeren Schichten genutzt werden und eine Assoziation zwischen niedrigem sozio-ökonomischen Status und dem gehäuften Auftreten von Neuralrohrdefekten bekannt ist. In seinem Review hält Schardein (1980) einen direkten Zusammenhang zwischen ZNS-Fehlbildungen und maternaler Hormoneinnahme während der Schwangerschaft für unwahrscheinlich. Er unterstützt die These, dass der teratogene Effekt von Hormonen – sofern dieser überhaupt existiert – unspezifisch ist. Wilson & Brent (1981) verweisen in ihrem Review darauf, dass es kein Tiermodell gibt, an dem Fehlbildungen (auch Anencephalie) gezeigt werden konnten, wenn Sexualhormone in therapeutischer Dosis gegeben wurden. Auch Savolainen et al. (1981) sind der Meinung, dass die mütterliche Anwendung oraler Kontrazeptiva während der Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Fehlbildungen des ZNS hat. Simpson (1985) verweist in ihrem Review darauf, dass keine der durchgeführten prospektiven Studien eine Assoziation zwischen Hormoneinnahme und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten beschreiben konnte. Verwiesen sei auch noch auf die weiteren Studien, die sich mit verschiedenen Fehlbildungen und der möglichen Assoziation mit mütterlicher Hormoneinnahme beschäftigen (siehe S. 94-105) und in der Subgruppen-Analyse keine Zusammenhänge zwischen Fehlbildungen des ZNS

und mütterlicher Hormoneinnahme darstellen können. Auch in den tierexperimentellen Studien (siehe S. 105-106) ist kein Zusammenhang zwischen Hormonexposition und ZNS-Fehlbildungen der Nachkommen beschrieben.

Fehlbildungen und Erkrankungen des zentralen Nervensystems stellen häufiger beobachtete Anomalien sowohl in der Primär- also auch Sekundärkohorte dar. Besonders in der primären Fallgruppe ist jedoch der hohe Anteil an nicht näher beschriebenen Fehlbildungen (n=7) zu berücksichtigen. Fünf Kinder der primären Fallgruppe (ein Kind mit Encephalocoele, je zwei Kinder mit isolierter Spina bifida und zwei Kinder mit Spina bifida und Hydrocephalus) und 17 Kinder der sekundären Fallgruppe (vier Kinder mit Spina bifida und Hydrocephalus und 14 Kinder mit isolierter Spina bifida) wurden mit Neuralrohrdefekten geboren. Nur Gal et al. (1967 & 1972) beschreiben in einer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie mit relativ kleiner Fallzahl (n=100) eine Assoziation zwischen mütterlicher Hormonexposition durch Anwendung eines hormonellen Schwangerschaftstest und dem gehäuften Auftreten einer Spina bifida bei den Nachkommen. Die anderen – auch methodisch hochwertigeren – Studien können diesen Effekt nicht reproduzieren (s.o.). Vor diesem Hintergrund scheint ein kausaler Zusammenhang in der uns vorliegenden Kohorte unwahrscheinlich. Der heute allgemein akzeptierte Ansatz, dass ein relativer Folsäure-Mangel Neuralrohrdefekte begünstigt und eine Substitution durch Nahrungsmittelanreicherung oder in Form von Tabletten protektiv wirkt (Persad et al. 2002), war zu Zeiten der Duogynon-Anwendung noch nicht etabliert. Daher könnten damals Neuralrohrdefekte häufiger gewesen sein.

4.2.2.1.6 Orofaciale Spalten

Eine weitere Gruppe von Fehlbildungen bilden die orofacialen Spalten. Bei insgesamt sechs Kindern der primären Fallgruppe und bei 22 Kindern der sekundären Fallgruppe wurde diese Art Fehlbildung diagnostiziert. Lippen- und Gaumenspalten sind häufige Fehlbildungen. (Sadler 2003) Die Häufigkeit wird mit 1:1000 angegeben, wobei die Ursachen multifaktoriell – sowohl genetisch als auch exogen bedingt – sind. (Sinowatz et al. 1999) Neben einer familiären Häufung werden schädigende Einflüsse wie etwa Rauchen während der Schwangerschaft und die Einnahme bestimmter Medikamente durch die Schwangere (Retinoide,

Antiepileptika) diskutiert, welche die Entstehung orofacialer Spalten begünstigen. (Schaefer et al. 2012) Oakley et al. (1973) können in ihrer Studie zu verschiedenen Fehlbildungen keine statistisch signifikanten Zusammenhänge aufzeigen, verweisen jedoch auf 13 Kinder mit Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, deren Mütter hormonelle Schwangerschaftstests genutzt haben. Auch Savolainen et al. (1981) sind der Meinung, dass die mütterliche Anwendung oraler Kontrazeptiva während der Schwangerschaft keinen Einfluss auf die Häufigkeit von Fehlbildungen des harten Gaumens hat. Martínez-Frías et al. (1998) errechnen eine Odds Ratio von 5,11 (95% KI 1,50-17,37) für Lippenspalten. Sie verweisen jedoch auf statistische Verzerrungen durch Bias und Confounder und nennen den beschriebenen Zusammenhang allenfalls schwach. Verwiesen sei auch noch auf die weiteren Studien, die sich mit verschiedenen Fehlbildungen und der möglichen Assoziation mit mütterlicher Hormoneinnahme beschäftigen (siehe S. 94-105) und in der Subgruppen-Analyse keine Zusammenhänge zwischen orofacialen Spalten und mütterlicher Hormoneinnahme darstellen können. Auch in den tierexperimentellen Studien (siehe S. 105-106) ist kein Zusammenhang zwischen Hormonexposition und orofacialen Spalten der Nachkommen beschrieben.

Es erscheint somit sehr unwahrscheinlich, dass eine mütterliche Duogynon-Exposition kausal an der Entstehung orofacialer Spalten beteiligt ist.

4.2.2.1.7 Maligne Erkrankungen

Insgesamt acht Berichte über maligne Erkrankungen liegen in beiden Fallgruppen vor. Sofern die Karzinome nicht perinatal oder in der Neonatalperiode diagnostiziert wurden und keine weiteren (angeborenen) Fehlbildungen vorlagen, wurden diese Fälle jedoch nicht in der Primär- oder Sekundärkohorte mitgezählt.

Bereits perinatal diagnostiziert wurde ein Steißbeinteratom bei einem Kind der sekundären Fallgruppe. Es gibt jedoch keine Angaben darüber, ob es sich um einen malignen oder benignen Tumor handelte. Ein weiteres Kind der Sekundärkohorte wurde mit einem Wilms-Tumor tot geboren. An einem nicht näher bezeichneten malignen Nierentumor erkrankte ein Kind im Alter von neun Monaten. Drei Fälle von Hirntumoren – die jedoch erst in der Kindheit bzw. im Erwachsenenalter diagnostiziert wurden – sind beschrieben. Des Weiteren wurde bei einer Person

Ende der 1990er Jahre ein Morbus Hodgkin festgestellt. Eine Person – geboren mit Fallot'scher Tetralogie – erkrankte 1998 an Hodenkrebs (Keimzelltumor).

Lediglich in Bezug auf Hodenkrebs gibt es Studien, die einen Zusammenhang mit mütterlicher Hormoneinnahme untersucht haben. Neben einigen Case-Reports (Gill et al. 1979, Conley et al. 1983) liegen auch einige retrospektive Fall-Kontroll-Studien vor. Leary et al. (1984) konnten nicht bestätigen, dass intrauterin gegenüber verschiedenen Sexualhormonen (Diethylstilbestrol, Östrogene, Progesteron) exponierte Kinder häufiger an Hodenkrebs erkrankten als nicht exponierte Kinder. In ihrem Review werten Storgaard et al. (2006) die Odds Ratios von insgesamt acht Studien aus. Zwei dieser Studien konnten keinen Zusammenhang herstellen (Brown et al. 1986, Moss et al. 1986), wohingegen in sechs Studien Odds Ratios >1 berechnet werden konnten (Depue et al. 1983, Weir et al. 2000, Strohsnitter et al. 2001, Henderson et al. 1979, Schottenfeld et al. 1980, Gershman & Stolley 1988). Über die Indikationen zur Hormonbehandlung, zum Expositionszeitraum und zu möglichen anderen Einflussgrößen machen die Review-Autoren keine Angaben. Ebenso werden die entsprechenden Konfidenzintervalle nicht genannt. Sie sehen jedoch die Hypothese bestätigt, dass Hodenkrebs „mit einer höheren pränatalen Östrogen-Exposition assoziiert ist.“ (Storgaard et al. 2006, 11) Vor diesem Hintergrund scheint ein Zusammenhang möglich, obwohl es viele ungeklärte Einflussgrößen gibt. Bei dem in der vorliegenden Kohorte beschriebenen Fall ist bspw. nicht geklärt, ob etablierte Risikofaktoren für Hodenkrebs – Hodenhochstand, positive Familienanamnese bezüglich Hodenkrebs oder auch niedriges Geburtsgewicht (Dieckmann & Pichlmeier 2004) – bestanden. Ein karzinogenes Potential von Östrogenen konnte im Tierexperiment nicht beschrieben werden.

Andere maligne Erkrankungen werden im Zusammenhang mit einer mütterlichen Hormonexposition während der Schwangerschaft nicht beschrieben. In der Schwangerschaft vermittelte karzinogene Effekte sind bisher nur bei einem Medikament beschrieben. Herbst (1975) konnte nachweisen, dass Töchter, deren Mütter während der Schwangerschaft Diethylstilbestrol erhalten hatten, in der Adoleszenz vermehrt an klarzelligigen Adenokarzinomen der Vagina erkrankten. Dies ist bisher das einzige Medikament und auch das einzige Östrogen mit nachweislicher „transplazentarer Karzinogenese“. (Schaefer et al. 2012)

4.2.2.1.8 Andere assoziierte Fehlbildungen und Erkrankungen

Neben den bereits beschriebenen Fehlbildungen wurde in unseren Kohorten über weitere angeborene Erkrankungen und Anomalien berichtet. So finden sich einige Fälle von Bauchwanddefekten, Fehlbildungen der Sinnesorgane (Auge, Ohr, Nase), fehlende Muskelanlagen und genetisch bzw. chromosomal bedingte Fehlbildungen (je ein Kind mit Franceschetti-Syndrom, Turner-Syndrom und Rubinstein-Taybi-Syndrom). In der Literatur finden sich zu diesen Fehlbildungsarten allenfalls Einzelfallberichte im Zusammenhang mit einer mütterlichen Hormonexposition während der Schwangerschaft.

Waller et al. (2010) berechnen eine Odds Ratio von 1,8 (95% KI 1,3-2,7) für Gastrochisis nach mütterlicher Einnahme oraler Kontrazeptiva in der Schwangerschaft. Sie verweisen jedoch darauf, dass es sich um eine zufällige Assoziation handeln könnte. Dillon (1976) beschreibt in einer Fallserie zwei Kinder mit angeborenen Inguinalhernien nach intrauteriner Exposition gegenüber Norethynodrel und Mestranol. Vergleiche mit einer Kontrollgruppe werden jedoch nicht durchgeführt. Bracken et al. (1978) diskutieren einen Zusammenhang zwischen Inguinalhernien und der Anwendung von Ethinyldiazetat als Kontrazeptivum während der Schwangerschaft ($p=0,012$). Die Autoren verweisen jedoch auf die Rolle des Rauchens als Risikofaktor.

Ein Kind der primären Fallgruppe wurde mit einer Gastrochisis geboren. Viele der anderen Bauchwanddefekte sind nicht genauer bezeichnet.

Zu einer Assoziation zwischen Fehlbildungen der Sinnesorgane und intrauteriner Progesteron-Östrogen-Exposition findet sich in der Literatur keine Evidenz. Blindheit oder Taubheit wird von keinem der Autoren mit einer mütterlichen Hormonexposition in Verbindung gebracht. Eine Auswertung der uns vorliegenden Fälle ist zudem schwierig. Blindheit und Taubheit sind jeweils nicht näher beschrieben, sodass sich keine Rückschlüsse auf die geschädigte Struktur (zentral oder peripher) ziehen lassen.

Dass in der Schwangerschaft eingenommene Hormone genetische Fehlbildungen bei den Nachkommen verursachen, ist eine Hypothese, die zum Teil in den älteren Studien aufgestellt wurde. So wurde vor allem eine mögliche Assoziation mit dem Down-Syndrom untersucht. Die Hypothese konnte jedoch von keinem der Autoren

bestätigt werden. Savolainen et al. (1981) konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Down-Syndroms zwischen ihrer exponierten Fallgruppe und der nicht exponierten Kontrollgruppe zeigen. Simpson (1985) meint, dass weder synthetische Gestagene noch Östrogene mutagen seien. Im Ames-Test ließ sich keine Mutagenität der Hormone zeigen. Es ist demzufolge sehr unwahrscheinlich, dass Duogynon die in der vorliegenden Studie beobachteten genetischen Fehlbildungen hervorgerufen hat. Fälle von Down-Syndrom wurden in den Fallgruppen nicht beobachtet.

Weiterhin umfassen unsere Kohorten einige Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen und psychischen Auffälligkeiten. Bei einem Kind wurde ein Autismus diagnostiziert. Weiterhin findet sich der Fall eines Mannes mit schizophrener Psychose, dessen Mutter Duogynon während der Schwangerschaft eingenommen hat. Außerdem wird von einigen Nachkommen berichtet, die intelligenzgemindert oder in ihrer mentalen Entwicklung retardiert sind. Keine der verfügbaren Studien zu den möglichen Folgen einer mütterlichen Hormonexposition für die Nachkommen beschreibt psychiatrische Erkrankungen oder psychische Auffälligkeiten bei den untersuchten Kindern.

4.2.2.2 Vergleich der relativen Fehlbildungshäufigkeiten mit den Daten des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt

4.2.2.2.1 Neuralrohrdefekte, Skelett- und Extremitätenfehlbildungen, orofaciale Spalten und Nierenagenesie

Fallzahlen zu den seinerzeit registrierten angeborenen Fehlbildungen wurden freundlicherweise vom Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt zur Verfügung gestellt und sollen als behelfsweise Vergleichsgruppe dienen, um relative Häufigkeiten von Fehlbildungsgruppen abschätzen zu können. In mehrerer Hinsicht unterscheidet sich allerdings die Generierung dieser Vergleichsgruppe von der vorliegenden Primär- und Sekundärkohorte. Die Kinder der Fallkohorten wurden zwischen den Jahren 1957 und 1983 geboren, die Kinder aus Sachsen-Anhalt hingegen zwischen 1980 und 1989. Beim Vergleich der relativen Häufigkeiten zeigen sich bei angeborenen Herzfehlern, Analatresie und Hypospadie/Epispadie keine

statistisch signifikanten Unterschiede, sodass daraus prinzipiell abgeleitet werden könnte, dass das Verteilungsmuster keine auf spezifisch teratogene Noxen hinweisende „Exzesse“ zeigt. Eine mütterliche Duogynon-Exposition während der Schwangerschaft scheint demzufolge das Risiko, dass die Nachkommen mit Herzfehlern, Analatresie oder Hypospadiе/Epispadie geboren werden, nicht zu erhöhen – vorausgesetzt die Fallgruppen und die Vergleichsgruppe unterscheiden sich nicht noch in anderen Parametern (außer der Duogynon-Exposition), die einen Einfluss auf das Entstehen von angeborenen Fehlbildungen haben könnten und Duogynon-bedingte Fehlbildungen dieser Gruppen maskieren.

Tabelle 6 (siehe Kapitel 3.6.2.3) gibt einen Überblick über die statistisch signifikanten Ergebnisse, die sich bei der statistischen Analyse zwischen Primär-, Sekundär und Vergleichsgruppe gezeigt haben. Erhöhte Risiken für die exponierte Gesamtfallgruppe (die Fälle aus der Primärquelle und Sekundärquelle zusammen gerechnet) gegenüber der nicht exponierten Vergleichsgruppe ergeben sich für Neuralrohrdefekte (OR=2,99), orofaciale Spalten (OR=1,59), Fehlbildungen des Skeletts und der Extremitäten (OR=1,95), Nierenagenesie (OR=2,53) und Blasenektrophie (OR=37,27). Diese Unterschiede sind statistisch signifikant bei einem 95% Konfidenzintervall.

Ein relatives Risiko kann nicht berechnet werden, da es sich um ein retrospektives Studiendesign handelt. Obwohl Odds Ratio und relatives Risiko nicht identisch sind, kann die Odds Ratio im vorliegenden Fall doch als guter Schätzer für das Risiko dienen, da die untersuchten Fehlbildungen selten im Verhältnis zu Gesamtstudienpopulation sind. (Kvas 2005) Die Odds Ratio kann nun als Faktor verstanden werden, „um den die Chance zu erkranken steigt, wenn man exponiert ist“. (Kreienbrock & Schach 2000, 49)

Die Risiken für Neuralrohrdefekte, orofaciale Spalten, Extremitätenfehlbildungen und Nierenagenesie sind im Vergleich zum Erkrankungsrisiko der Blasenektrophie nur leicht erhöht. Bei dem Vergleich der Primärkohorte mit der Magdeburger Kohorte hinsichtlich der Neuralrohrdefekte ist auch eine schwache Signifikanz gegeben (95% KI 1,05-6,75). Ähnlich sind die Verhältnisse beim Vergleich der Sekundär- und Gesamtkohorte mit der Magdeburger Vergleichskohorte in Hinblick auf orofaciale Spalten (95% KI 1,06-2,66 bzw. 1,05-2,40) und beim Vergleich der Gesamtkohorte mit der Vergleichskohorte hinsichtlich Nierenagenesie (95% KI 1,17-5,45).

Außerdem ist zu beachten, dass sich beim Vergleich der Primärquelle mit den Daten des Fehlbildungsmonitorings zu orofacialen Spalten keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, wohingegen sich beim Vergleich der Sekundär- und der Gesamtkohorte statistisch signifikante Unterschiede feststellen lassen. Bei der Betrachtung der Nierenagenesie zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede nur zwischen primärer Fallkohorte und Vergleichsgruppe (OR=5,12), nicht aber zwischen Sekundärkohorte und Vergleichsgruppe. Der Gesamtvergleich ergibt zwar eine statistisch signifikante Assoziation, jedoch ist die Odds Ratio nur noch ungefähr halb so groß (OR=2,53).

Die geschilderten Signifikanzen sind noch kein Beleg für eine Kausalität. Wie in Kapitel 4.1.2 erläutert, ist nicht bekannt, inwieweit sich die Fallgruppen und die Vergleichsgruppe in Hinblick auf verschiedene potenzielle Einflussfaktoren (mütterliches Alter, Parität, Schwangerschaftsverlauf, kindliches Geschlecht, sozioökonomischer Status) unterscheiden. Diese Faktoren können jedoch einen Einfluss auf das Outcome haben und ermittelte Risiken sind unter Vorbehalt zu betrachten, wenn nicht bekannt ist, ob sich die untersuchten Gruppen in diesen Punkten signifikant voneinander unterscheiden. Die hier dargestellten Odds Ratios sind aufgrund der fehlenden Angaben nicht adjustiert. Eine Vielzahl fehlender Angaben bedeutet eine große Unsicherheit, da deren Einfluss auf das Ergebnis nicht kontrolliert werden kann.

Auch mögliche Bias sollten bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. In Kapitel 4.1.2 sind systematische Fehler und deren Einfluss auf die vorliegende Studie ausführlich beschrieben. Dass die Erkrankungsrisiken der Fallgruppen im Vergleich mit den Daten des Fehlbildungsmonitorings erhöht sind, kann auch ein Ergebnis statistische Verzerrungen durch Selection, Information und Recall Bias sein.

4.2.2.2 Ekstrophien der Harnblase

Die Ekstrophie der Harnblase ist eine sehr seltene Fehlbildung. Die Prävalenzen schwanken zwischen 2,1:100.000 und 4,7:100.000 (Nelson et al. 2005). Die Summierung der Daten verschiedener internationaler Fehlbildungsregister ergibt eine Gesamtprävalenz von 3,3:100000. (International Clearinghouse for Birth Defects

Monitoring Systems 1987) Die Störung der Embryonalentwicklung erfolgt bei dieser spezifischen Fehlbildung zwischen der 6. und 7. Woche. Embryopathologisch gesehen führt das Ausbleiben der mesodermalen Differenzierung zu einer Blasenektrophie. Das Mesoderm stellt die embryologische Anlage dar, aus der die vordere Blasenwand, die infraumbilicale Bauchdecke und die Vorderseite der Genitalhöcker hervorgehen. (Krechting et al. 2007)

Das errechnete Erkrankungsrisiko für die Ektrophie der Harnblase ist im Vergleich zu den Risiken für Neuralrohrdefekte, orofaciale Spalten, Extremitätenfehlbildungen und Nierenagenesie deutlich erhöht. Die Odds Ratio für die Gesamtfallgruppe beträgt 37,27 (95% KI 14,56-95,28), was einem ungefähr 37fach erhöhten relativen Risiko gegenüber der Magdeburger Vergleichsgruppe entspricht. Zu beachten ist hier einerseits das weite Konfidenzintervall, woraus sich ein relativ hoher Grad an Unsicherheit bezüglich der Exaktheit der Schätzung ergibt. Die statistische Schätzung des Effekts ist also wenig präzise. Doch selbst die schwächste mögliche Assoziation würde ein etwa 14fach erhöhtes Erkrankungsrisiko nach mütterlicher Duogynon- Exposition bedeuten. Wie lässt sich dieses Ergebnis erklären?

Einerseits könnte dieses Ergebnis darauf beruhen, dass Duogynon als Teratogen hochspezifisch Blasenektrophien verursacht. Andererseits müssen weitere mögliche Einflussfaktoren bei der Interpretation des erhöhten Erkrankungsrisikos berücksichtigt werden.

Wie bereits in Kapitel 4.2.2.2 erläutert, ist die Vergleichsgruppe nicht mit den Fallgruppen gematcht. Ebenso konnte die Odds Ratio aufgrund vieler fehlender Angaben nicht adjustiert werden. Ferner ist mit statistischen Verzerrungen im Sinne der bereits beschriebenen Bias zu rechnen, welche dieses Ergebnis beeinflusst haben könnten. Allein diese methodischen Schwierigkeiten und Einflussgrößen erklären jedoch nicht, warum gerade das Erkrankungsrisiko für Blasenektrophien so stark erhöht zu sein scheint.

Die bisher publizierten Studien zum Auftreten von Fehlbildungen nach mütterlicher Exposition gegenüber Duogynon oder anderen vergleichbaren Hormonpräparaten beschreiben keine Assoziation mit Blasenektrophien. In den veröffentlichten Studien wird allenfalls eine Assoziation mit Hypospadien diskutiert. Auch in tierexperimentellen Studien ist kein Fall einer Blasenektrophie im Zusammenhang mit einer intrauterinen Hormonexposition nachgewiesen. Demzufolge sind die in der

vorliegenden Arbeit erhobenen Ergebnisse hinsichtlich der Ekstrophien der Harnblase vollkommen neu.

Sofern keine spezifische chemische Wirkung von Duogynon auf den Embryo/Fetus angenommen wird, wäre ein mittelbarer Effekt im Sinne einer placentaren Durchblutungsstörung und somit Minderversorgung des Kindes denkbar. Einige Autoren postulieren eine Minderperfusion bzw. eine Störung der fetoplacentaren Einheit als Ursache für die Fehlentwicklung der Frucht. (Gal 1972) Andere Autoren widersprechen dieser These jedoch entschieden und sehen bisher kein überzeugendes Konzept für einen derartigen Schädigungsmechanismus. (Wilson & Brent 1981) Berücksichtigt man allerdings den Aspekt, dass vaginale Blutungen und Bauchkrämpfe nach Duogynon-Einnahme (Gal 1972) berichtet wurden, kann auf eine Einwirkung des Medikamentes auf die Uterusmuskulatur geschlossen werden. Außerdem wurde Duogynon auch außerhalb des Indikationsspektrums zur Induktion eines Abortes verwendet (Gal 1972). Möglicherweise könnten diese mechanischen Veränderungen einen (schädigenden) Einfluss auf die Integrität der Schwangerschaft haben.

Gal (1972) und andere Autoren berichten über Frauen, die Duogynon zur Abortinduktion eingenommen haben. Auch in der Sekundärquelle gibt es einige Berichte über diesen Anwendungszweck. Über die Wirksamkeit von Duogynon als Abortivum finden sich in der Literatur keine Belege. Aus den genannten Fallberichten ist außerdem nicht ersichtlich, ob Duogynon tatsächlich ursächlich für die Beendigung der betreffenden Schwangerschaft war. Betrachtet man die Fallberichte der Sekundärkohorte, so ist auch nicht ersichtlich, ob es sich tatsächlich um einen Abort handelte oder um eine wieder einsetzende Menstruationsblutung bei nicht schwangerschaftsbedingter Amenorrhö.

Mosler (1964) berichtet von 20 Schwangeren, die das dem Duogynon i.m. entsprechende Jephagynon (Progesteron 20 mg und Estradiolbenzoat 2 mg als Injektionslösung; siehe Kapitel 3.6.2.3) als Schwangerschaftstest eingenommen haben. Bei allen Frauen bestand nach i.m.-Applikation von zwei Ampullen Jephagynon weiterhin eine intakte Schwangerschaft. Eine abortive Wirkung von Duogynon ist nicht belegt und konnte auch in Tierversuchen nicht gezeigt werden.¹⁶

¹⁶ Persönliche Mitteilung Dr. Walter Elger, ehemaliger leitender Mitarbeiter der Hormonforschung, Schering AG.

Angenommen, die Blasenektrophien entstünden als Folge einer vorübergehenden placentaren Durchblutungsstörung, so sollte sich Ähnliches bei anderen Eingriffen und Medikamenten zeigen, mit denen ein Abort versucht wurde und die ggf. in der Folge auch zu vaginalen Blutungen und Bauchkrämpfe führten. Misoprostol, ein Prostaglandin, und Mifepriston, ein Progesteron- und Glucocorticoid-Antagonist, finden Verwendung als Abortiva. Die Effekte beruhen hierbei auf einer erhöhten Kontraktilität der Gebärmutter. (Forth et al. 2001) Für beide Medikamente sind assoziierte Fehlbildungen bei den Nachkommen beschrieben, sofern der Abort missglückte und die Schwangerschaft weiterhin bestand. Misoprostol ist in diesem Zusammenhang mit dem Auftreten der Möbius-Sequenz (Hirnnervenaplasie und Extremitätenfehlbildungen) bei den dann doch ausgetragenen Kindern assoziiert worden. (Schüler et al. 1999) Eine Störung der uterinen Durchblutung wird als Ursache angenommen. (Bavinck & Weaver 1986) Über Kinder mit Blasenektrophie wird in den Studien, die mögliche Fehlbildungen nach einem misslungenen Schwangerschaftsabbruch untersuchen, nicht berichtet – weder im Falle von Misoprostol noch bei Mifepriston. Auch in Abortversuchen mit Methotrexat (MTX) zeigten sich die für dieses teratogene, folatantagonistische Medikament typischen Fehlbildungen (Wachstumsretardierungen, Dismorphien des Gesichtes, ZNS-Missbildungen), jedoch konnten auch hier keine Nachkommen mit Ekstrophien der Harnblase beobachtet werden. (Schaefer et al. 2012) Dasselbe gilt für Abbruchversuche mittels operativem Vorgehen mit Teilausschabung. Würde Duogynon über einen mittelbaren Effekt zu dieser spezifischen Fehlbildung führen, so sollten sich auch nach Abortversuchen mit den anderen Vorgehensweisen Kinder mit Blasenektrophie beobachten lassen. Die Blasenektrophie wurde bisher jedoch nicht im Zusammenhang mit Abbruchversuchen beschrieben.

Wie weiter oben erwähnt, beträgt die Prävalenz für Blasenektrophien etwa 1:40.000, d.h. bei jährlich 800.000 Geburten in der damaligen BRD ist mit 20 spontan auftretenden Fehlbildungen dieser Art jedes Jahr zu rechnen – unabhängig von speziellen Risiken. Sind die in den exponierten Fallserien beschriebenen Fälle von Blasenektrophie ein Teil dieser als Prävalenz bezeichneten Ereignisse oder zusätzliche Fälle? Eher wahrscheinlich beruht das überproportional häufige Vorkommen der Blasenektrophie in den beiden untersuchten Fallserien auf einem speziellen Information Bias. Der Koordinator der Sekundärquelle (siehe Kapitel 3.1.2)

wurde selbst mit einer Ekstrophie der Harnblase geboren. Über ihn, seinen Fall und den mutmaßlichen Zusammenhang mit Duogynon wurde in diversen Fernsehsendungen und Zeitungsartikeln berichtet. Wie bereits in Kapitel 4.1.2.1 beschrieben, wurde in teils sehr auflagenstarken Printmedien (bspw. Der Spiegel) und bundesweiten Fernsehformaten (bspw. das heute-Journal des ZDF) meinungsbildend über das Medikament und dessen vermutete Auswirkungen berichtet. In vielen Berichten wird die Ungefährlichkeit von Duogynon zumindest in Frage gestellt, oft wird ein Zusammenhang zwischen mütterlicher Duogynon-Exposition und angeborenen Fehlbildungen der Nachkommen klar bejaht.¹⁷ Es ist daher kaum von der Hand zu weisen, dass diese Medienberichte für mutmaßlich Betroffene der Auslöser waren, eine Meldung ihrer Erkrankung beim BfArM zu veranlassen oder sich in die private Datenbank aufnehmen zu lassen (siehe Kapitel 4.1.2.1). Es spricht einiges dafür, dass in Hinblick auf die Meldungen entscheidend war, über welche Fehlbildungen in den Medien berichtet wurde. Wie bereits in Kapitel 4.1.2.1 erläutert wird, erscheint die Anzahl an schwerwiegenderen Fehlbildungen verhältnismäßig hoch. Besonders hinsichtlich der sehr seltenen Fehlbildung der Blasenekstrophie ist anzunehmen, dass es für die Fallmeldungen entscheidend war, dass im Zusammenhang mit möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Duogynon besonders über diese Anomalie in Zusammenhang mit Duogynon berichtet wurde und sich bevorzugt Personen mit Blasenekstrophie angesprochen gefühlt und gemeldet bzw. eine Meldung beim BfArM veranlasst haben.

Sollte die Hypothese stimmen, so müssten sich nach Ausstrahlung der Fernsehberichte oder Publikation der Artikel besonders viele Personen – bspw. mit einer Blasenekstrophie – gemeldet haben. Die Angaben zum ursprünglichen Meldedatum eines jeden Fallberichtes liegen dem PVZ Embryonaltoxikologie jedoch nicht vor.

Es ist auch nicht auszuschließen, dass erst aufgrund der angeborenen Fehlbildung eine mütterliche Duogynon-Einnahme vermutet wird, da diese als Ursache der Fehlbildung plausibel scheint. Eine Fehlklassifikation der Exposition (Nicht-Exponierte Erkrankte werden als Exponierte klassifiziert) steht als Vermutung im Raum. (Kreienbrock & Schach 2000) Für diese Annahme gibt es keine expliziten

¹⁷ Siehe hierzu die Internetseite www.duogynonopfer.de (13.05.2012) und die auf dieser Seite zusammengetragenen Medienberichte.

Belege, jedoch unterstützen persönliche Kommentare mutmaßlich Betroffener eine derartige Hypothese, wie z.B. „Meine Krankheit passt wohl ins Duogynon-Raster“.¹⁸

4.3 Abschließende Beurteilung

Die vorliegende Arbeit geht der Frage nach, ob die Hypothese eines kausalen Zusammenhangs zwischen der Einnahme des Hormonpräparats Duogynon in der Schwangerschaft und dem Auftreten von angeborenen Fehlbildungen plausibel ist. Analysiert wurden zu diesem Zweck retrospektiv erhobene Fallberichte, die dem BfArM als zuständige Bundesoberbehörde gemeldet und zum Zwecke der Auswertung an das PVZ Embryonaltoxikologie übermittelt wurden. Zu insgesamt 296 Kindern lagen Informationen vor, die für eine Auswertung als ausreichend erachtet wurden.

Duogynon wurde in den 1960er bis 1980er Jahren als hormoneller Schwangerschaftstest und bei Menstruationsbeschwerden eingesetzt. Das Präparat enthielt als Dragee 0,02 mg Ethinylestradiol und 10 mg Norethisteronazetat und zur i.m.-Applikation 3 mg Estradiolbenzoat und 50 mg Progesteron. Ende der 1960er wurde erstmals der Verdacht eines erhöhten Fehlbildungsrisikos der Nachkommen nach intrauteriner Duogynon-Exposition geäußert.

Bei den vorliegenden Fallberichten handelt es sich um Beobachtungsdaten, die um Jahrzehnte zurückliegende Ereignisse beschreiben. Sie wurden vorwiegend von betroffenen Laien veranlasst und verfasst. Desweiteren wurden sie nicht standardisiert nach einem Studienprotokoll erhoben. Eine Kontrollgruppe zur Abschätzung des Gesamtfehlbildungsrisikos nach Duogynon-Einnahme stand nicht zur Verfügung. Trotz einer äußerst lückenhaften Datenlage wurde versucht, die wenigen vorhandenen Daten auszuwerten. Behelfsweise wurden die ältesten Daten des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt herangezogen, um die im Zusammenhang mit Duogynon beobachteten Fehlbildungen hinsichtlich ihrer relativen Häufigkeiten zu vergleichen. Außerdem wurde eine Literaturrecherche angestellt zu bisher veröffentlichten Studien, die sich mit Fehlbildungsrisiken nach Einnahme von Hormonen in der Schwangerschaft befassen.

¹⁸ Siehe Fußnote 5.

Bei der Gegenüberstellung der in der Duogynon-Kohorte beobachteten Fehlbildungen mit denen der nicht exponierten Kinder aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt zeigt sich in der Duogynon-exponierten Gesamtkohorte eine statistisch signifikante Häufung von Neuralrohrdefekten, Skelett- und Extremitätenfehlbildungen, orofacialen Spalten, Nierenagenesien und vor allem Blasenektrophien (Odds Ratio 37,27).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse muss jedoch bedacht werden, dass sich Fallgruppen und Vergleichsgruppe in relevanten Parametern, die ebenfalls einen Einfluss auf das Outcome haben, unterscheiden und statistische Verzerrungen im Sinne von Recall, Selection oder Information Bias anzunehmen sind. Dies betrifft vor allem eine selektive Berichterstattung an das BfArM infolge von Medienberichten zu bestimmten Fehlbildungen im Zusammenhang mit dem Medikament. Die besondere Häufung der Blasenektrophie ist hoch wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass entsprechend Erkrankte nach Thematisierung eines möglichen Zusammenhangs motiviert wurden, sich zu melden. Studien zu Duogynon oder generell zu Sexualhormonen konnten bisher kein erhöhtes Risiko für Blasenektrophien belegen. Es ist unwahrscheinlich, dass ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für diese spezifische Fehlbildung in bisherigen Studien im Falle eines real bestehenden 37fach erhöhten Risikos unbemerkt geblieben wäre. Darüber hinaus liegt bisher kein plausibler Schädigungsmechanismus vor. (Brent 2005, Simpson 1985) Auch tierexperimentelle Studien haben keine derartigen Effekte gezeigt. Darüber hinaus gibt es auch keine Hinweise auf eine Abnahme der Prävalenz von Blasenektrophien nach Marktrücknahme von Duogynon.

Vor allem in einigen retrospektiven Studien wurden verschiedene Fehlbildungen mit Duogynon oder anderen Hormonen, welche in der Schwangerschaft eingenommen wurden, in Verbindung gebracht. Die überwiegende Anzahl, vor allem methodisch hochwertigerer Studien, konnte einen Zusammenhang jedoch nicht bestätigen. Die bisher veröffentlichte Literatur gibt weder Hinweise auf ein generell erhöhtes Fehlbildungsrisiko noch auf ein spezifisches Fehlbildungsmuster nach Einnahme der auch in Duogynon enthaltenen Sexualhormone.

Auch gibt es keinen Hinweis darauf, dass sich die Gesamtfehlbildungsrate seit Einführung der „Pille“ in den 1970er Jahren erhöht hat, obwohl unter Berücksichtigung des Pearl-Index von ca. 1 zahlreiche Schwangerschaften trotz

Einnahme oraler Kontrazeptiva entstehen und ausgetragen werden. (Schaefer et al. 2012) Das in Duogynon enthaltene Gestagen Norethisteron war damals zwar höher dosiert als in den heutigen „Pillen“, ist aber pharmakologisch weniger potent als die anderen heute verwendeten Gestagene in oralen Verhütungsmitteln. Progesteron wird, obwohl hinsichtlich Wirksamkeit umstritten, nach wie vor mit bis zu 600 mg/Tag zur Abortprophylaxe eingenommen, ohne dass bisher ein substantieller Hinweis auf Fehlbildungsrisiken erhärtet werden konnte.

Im Zusammenhang mit der Einnahme von Sexualhormonen in der Schwangerschaft wird heute allenfalls noch ein allerdings sehr geringes Risiko für Hypospadien (Harnröhrenfehlbildungen beim Jungen) nach Einnahme hoher Gestagendosen diskutiert sowie ein Risiko für Klitorishypertrophie nach längerdauernder Einnahme androgen wirkender Gestagene wie dem Norethisteron jenseits der 10. Schwangerschaftswoche.

Die in Duogynon enthaltenen Wirkstoffe wirken nicht abortiv. Unterstellt man eine beabsichtigte oder versehentliche Einnahme in höheren Dosen und dass diese zu einer Versorgungsstörung der frühen Schwangerschaft führen würde, dann müssten andere Medikamente, die als wirksame Abortiva eingesetzt werden, ähnliche Schäden verursachen wie in der vorliegenden Fallserie. Eine Blasenektrophie ist aber nicht im Zusammenhang mit fehlgeschlagenen Abortversuchen mittels wirksamer Abortiva (Misoprostol, Mifepriston und MTX) beobachtet worden. Dies spricht gegen einen indirekt schädigenden Effekt des Duogynon.

Die methodischen Gegebenheiten dieser Studie sind denkbar schwierig. Wie eingehend beschrieben, sind verschiedene Bias und eine weitgehende Unkenntnis hinsichtlich potentieller Confounder zu berücksichtigen. Angaben zu mütterlichen Charakteristika und zum Schwangerschaftsverlauf fehlen weitgehend. Doch auch eine Studiengruppe mit vollständig erhobenen und verifizierten Expositions- und Fehlbildungsdaten erlaubt für sich genommen keine Schlussfolgerung solange eine adäquate Vergleichsgruppe fehlt und nicht sicher gestellt ist, dass die Fallberichte eine repräsentative Auswahl der entsprechend exponierten Kohorte darstellen. Angeborene Fehlbildungen aller Art treten auch spontan ohne äußere (medikamentöse) Einwirkungen auf, 2-4% der Bevölkerung sind von sogenannten grobstrukturellen Fehlbildungen betroffen. Dass auch jene Kinder, deren Mütter in

der Schwangerschaft Medikamente eingenommen haben, Fehlbildungen aufweisen, heißt keineswegs, dass diese zwangsläufig durch die Medikamente hervorgerufen sind. Weniger als 2% aller angeborenen Fehlbildungen werden durch Medikamente verursacht. Bei über 50% aller angeborenen Fehlbildungen kann man auch heute noch nicht sagen, warum diese aufgetreten sind, weil weder entsprechende Medikamente noch andere Noxen, Infektionen oder andere Erkrankungen der Mutter oder genetische bzw. chromosomale Abweichungen feststellbar sind. Diese Aspekte müssen bei der Interpretation der Ergebnisse von Studien zur Arzneimittelaufnahme unbedingt bedacht werden.

Zusammengefasst geben die vorgelegten Fallserien keine plausible Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer mütterlichen Duogynon-Exposition und Fehlbildungen beim Kind. Aufgrund der eingehend diskutierten methodischen Unzulänglichkeiten können diese Falldaten aber auch nicht die Hypothese einer Unbedenklichkeit von Duogynon untermauern. Vor dem Hintergrund andernorts veröffentlichter und in der vorliegenden Arbeit diskutierter Studiendaten ist jedoch ein teratogener oder embryotoxischer Effekt von Duogynon, zu welchem Zwecke auch immer angewendet, unwahrscheinlich.

5. Zusammenfassung

Anhand von etwa 300 Fallberichten, die das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gesammelt und dem Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie übermittelt hat, wurde der Frage nachgegangen, ob Duogynon fruchtschädigend wirkt. Duogynon wurde in den 1960er bis 1980er Jahren u.a. als hormoneller Schwangerschaftstest verwendet. Das Präparat enthielt als Dragee 0,02 mg Ethinylestradiol und 10 mg Norethisteronazetat und zur i.m.-Applikation 3 mg Estradiolbenzoat und 50 mg Progesteron. Ende der 1960er wurde erstmals der Verdacht eines erhöhten Fehlbildungsrisikos der Nachkommen nach intrauteriner Duogynon-Exposition geäußert.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand der retrospektiv dokumentierten Fallberichte zu prüfen, ob die beobachteten Fehlbildungen ursächlich mit der mütterlichen Hormoneinnahme während der Schwangerschaft assoziiert sein könnten. Da keine Gesamtzahl exponierter Kinder als Bezugsgröße vorliegt, wird die relative Häufigkeit der beobachteten Fehlbildungen mit den Daten des Fehlbildungsmonitorings Sachsen-Anhalt verglichen.

Insgesamt können 296 Kinder mit angeborenen Fehlbildungen in die Auswertung eingeschlossen werden. Gegenüber der Vergleichsgruppe aus dem Fehlbildungsmonitoring Sachsen-Anhalt zeigen sich signifikant erhöhte Häufigkeiten für Neuralrohrdefekte, orofaciale Spalten, Extremitäten- und Skelettfehlbildungen, Nierenagenesie und vor allem Blasenekstrophie. Für letztere wurde eine Odds Ratio von 37 errechnet (95% KI 14,56-95,28).

Die bisher veröffentlichten Daten zu Duogynon und anderen Östrogen-Progesteron-Präparaten in der Schwangerschaft vermitteln zusammenfassend keine Hinweis auf teratogene Effekte. Ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko – insbesondere auch für Blasenekstrophien – ist bisher trotz weltweiter Verbreitung von Hormonpräparaten mit denselben Wirkstoffen nicht beschrieben worden. Daher sind die in der vorliegenden Arbeit beobachteten Auffälligkeiten im Verteilungsmuster der Fehlbildungen hoch wahrscheinlich kein Hinweis für einen kausalen Zusammenhang zwischen Duogynon und den angeborenen Anomalien sondern Resultat anderer Einflussgrößen, vor allem einer selektiven Berichterstattung.

Literaturverzeichnis

- Aarskog D. Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. *N Engl J Med* 1979; 300(2):75-78.
- Baardman ME, Kerstjens-Frederikse WS, Corpeleijn E, et al. Combined adverse effects of maternal smoking and high body mass index on heart development in offspring: evidence for interaction? *Heart* 2012; 98(6):474-479.
- Bavinck JNB, Weaver DD. Subclavian artery supply disruption sequence: hypothesis of a vascular etiology for Poland, Klippel-Feil and Möbius anomalies. *Am J Med Genet* 1986; 23:903-918.
- Becker C, Stichtenoth D, Wichmann M, Schaefer C, Szinicz L. Blood donors on medication. An approach to minimize drug burden for recipients of blood products and to limit deferral of donors. *Transfus Med Hemother* 2009; 36:107-113.
- Biller-Andorno N, Wild V. Besonderer Schutz – aber kein Ausschluss aus der Forschung. *Dtsch Arztebl* 2003; 100(15):972-974.
- Bonita R, Beaglehole R, Kjellström T. *Einführung in die Epidemiologie*. 2. Auflage. Bern: Verlag Hans Huber, Hogrefe AG, 2008.
- Bracken MB, Holford TR, White C, Kelsey JL. Role of oral contraception in congenital malformations of offspring. *Int J Epidemiol* 1978; 7(4):309-317.
- Brent RL. Nongenital malformations following exposure to progestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73(11):906-918.
- Brunskill, PJ. The effects of fetal exposure to danazol. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99(3):212-215.
- Caton AR, Bloom A, Druschel CM, Kirby RS. Epidemiology of bladder and cloacal exstrophies in New York State, 1983-1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007. 79(11):781-787.
- Conley GR, Sant GR, Ucci AA, Mitcheson HD. Seminoma and epididymal cysts in a young man with known diethylstilbestrol exposure in utero. *JAMA* 1983; 249(10):1325-1326.
- Cuckle HS, Wald NJ. Evidence against oral contraceptives as a cause of neural-tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89(7):547-549.
- Czeizel AE, Kodaj I. A changing pattern in the association of oral contraceptives and the different groups of congenital limb deficiencies. *Contraception* 1995; 51(1):19-24.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. *Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung*. Boppard: Harald Boldt Verlag, 1977.
- Dillon S. Congenital malformations and hormones in pregnancy. *Br Med J* 1976; 2(6049):1446

- Dhont M. History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010; 15 Suppl 2:12-18.
- Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol* 2004 22(1):2-14.
- EUROCAT Working Group. *EUROCAT Report 3 - Surveillance of Congenital Anomalies, Years 1980-1986*. Brüssel: Institut für Epidemiologie, Katholische Universität Löwen, 1989.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Klinische Epidemiologie*. Wiesbaden: Ullstein Medical, 1999.
- Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 8. Auflage. München, Jena: Urban & Fischer Verlag, 2001.
- Gal I, Kirman B, Stern J. Hormonal pregnancy tests and congenital malformation. *Nature* 1967; 216(5110):83
- Gal I. Risks and benefits of the use of hormonal pregnancy test tablets. *Nature* 1972; 240(24): 241-242.
- Gal I. Hormonal pregnancy tests and congenital malformations. *Br Med J* 1976; 2(6042): 1014-1015.
- Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH 2nd, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979; 122(1):36-39.
- Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002; 359(9303):341-345.
- Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173.687 malformed cases and 11,7 million controls. *Hum Reprod Update* 2011; 17(5):589-604.
- Harten HU, Nägerl H, Schulte HD. *Statistik für Mediziner*. Weinheim: Chapman & Hall GmbH, 1994.
- Heinonen OP, Slone D, Monson RR, Hook EB, Shapiro S. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *N Engl J Med* 1977; 296(2):67-70.
- Heinrich-Gräfe U, Lochner S, Kirch W. Progesterone-estradiol benzoate combination (Duogynon) - a retrospective contemplation. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134(31-32):1593-1594.
- Hendrickx AG, Korte R, Leuschner F, et al. Embryotoxicity of sex steroidal hormone combinations in nonhuman primates: I. Norethisterone acetate + ethinylestradiol and progesterone + estradiol benzoate (Macaca mulatta, Macaca fascicularis, and Papio cynocephalus). *Teratology* 1987; 35(1):119-127.

- Hendrickx AG, Korte R, Leuschner F, et al. Embryotoxicity of sex steroidal hormones in nonhuman primates: II. Hydroxyprogesterone caproate, estradiol valerate. *Teratology* 1987; 35(1):129-136.
- Hellström B, et al. Letter: Prenatal sex-hormone exposure and congenital limb-reduction defects. *Lancet* 1976; 2(7981):372-373.
- Herbst AL. Exogenous hormones in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1973;16(4):37-50.
- Herbst AL, Scully RE, Robboy SJ. Vaginal adenosis and other diethylstilbestrol-related abnormalities. *Clin Obstet Gynecol* 1975;18(3):185-194.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285(23):2981-2986.
- Hook EB. Cardiovascular birth defects and prenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of data reanalysis from a large prospective study. *Teratology* 1994; 49(3):162-166.
- International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Epidemiology of bladder exstrophy and epispadias: a communication from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Teratology* 1987; 36(2):221-227.
- Janerich DT, Dugan JM, Standfast SJ, Strite L. Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones. *Br Med J* 1977; 1(6068):1058-1060.
- Källén B. Case control study of hypospadias, based on registry information. *Teratology* 1988; 38(1):45-50.
- Källén B, Mastroiacovo P, Lancaster PA, et al. Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. *Contraception* 1991; 44(2):173-182.
- Kasan PN, Andrews J. Oral contraception and congenital abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87(7):545-551.
- Kaufman RH, Adam E, Grey MP, Gerthoffer E. Urinary tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Obstet Gynecol* 1980; 56(3):330-332.
- Klein R, Langendorf M, Vorderwülbecke U. *Rote Liste*. Frankfurt/Main: Rote Liste Service GmbH, 2012. Aufgerufen auf www.rote-liste.de am 14. Mai 2012.
- Krechting MA, Schuldt M, Festge OA. Einzeitige Rekonstruktion der Blasenekstrophie. *Ärztebl Meckl-Vorpom* 2007; 11(17):380-384.
- Kreienbrock L, Schach S. *Epidemiologische Methoden*. 3. Auflage. Heidelberg, Berlin: Spektrum, Akademischer Verlag, 2000.
- Kricker A, Elliott JW, Forrest JM, McCredie J. Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(5):1072-1078.

- Kullander S, Källén, B. A prospective study of drugs and pregnancy. 3. Hormones. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1976; 55(3):221-224.
- Kvas E. Basics in Statistik - Teil 1: Kennzahlen der Epidemiologie - Relatives Risiko und Chancenverhältnis (= Odds Ratio). *Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology* 2005; 12(7-8):186-187.
- Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*, 1985; 313(14):837-841.
- Lammer EJ, Cordero JF, Khoury MF. Exogenous sex hormone exposure and the risk for VACTERL association. *Teratology* 1986; 34(2):165-169.
- Leary FJ, Resseguie LJ, Kurland LT, O'Brien PC, Emslander RF, Noller KL. Males exposed in utero to diethylstilbestrol. *JAMA* 1984; 252(21):2984-2989.
- Levy EP, Cohen A, Fraser FC. Hormone treatment during pregnancy and congenital heart defects. *Lancet* 1973; 1(7803):611.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E, Prieto L. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. *Teratology* 1998; 57(1):8-12.
- Miller MT, Strömmland K. The möbius sequence: a relook. *J AAPOS* 1999; 3(4):199-208.
- Mosler W. Experiences with the gestagen-estrogen combination Jephagynon in amenorrhea and as a pregnancytest. *Dtsch Gesundheitsw* 1964; (19):919-920.
- Mulvihill JJ, Mulvihill CG, Neill CA. Letter: Congenital heart defects and prenatal sex hormones. *Lancet* 1974; 1(7867):1168.
- Nelson CP, Dunn RL, Wei JT. Contemporary epidemiology of bladder exstrophy in the United States. *J Urol* 2005; 173(5):1728-1731.
- Neugebauer R, Ng S. Differential recall as a source of bias in epidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1990; 43(12):1337-1341.
- Nora AH, Nora JJ. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health* 1975; 30(1):17-21.
- Nora JJ, Nora AH. Editorial: Can the pill cause birth defects? *N Engl J Med* 1974; 291(14):731-732.
- Nora JJ, Nora AH. Contraceptive hormones and congenital heart disease. *Teratology* 1977; 15(3):331-332.
- Nora JJ, Nora AH, Blu J, et al. Exogenous progestogen and estrogen implicated in birth defects. *JAMA* 1978; 240(9):837-843.
- Oakley GP Jr, Flynt JW Jr, Falek A. Hormonal pregnancy tests and congenital malformations. *Lancet* 1973; 2(7823):256-257.

- Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil: a characteristic phenotype? *Am J Med Genet A* 2008; 146[A](1):1-7.
- Persad VL, Van den Hof MC, Dubé JM, Zimmer P. Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. *CMAJ* 2002; 167(3):241-245.
- Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85(1):141-149.
- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology*. 3. Auflage. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- Sadler TW. *Medizinische Embryologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2003.
- Savolainen E, Saksela E, Saxén L. Teratogenic hazards of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140(5):521-524.
- Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schöndorfer C. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome - Methodological considerations. *Reprod Toxicol* 2008; 26:36-41
- Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. 8. Auflage. München: Urban & Fischer, 2012.
- Schardein JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology* 1980; 22(3):251-270.
- Schüler L, Pastuszak A, Sanseverino TV, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13(2):147-151.
- Seegmiller RE, Nelson GW, Johnson CK. Evaluation of the teratogenic potential of delalutin (17 alpha-hydroxyprogesterone caproate) in mice. *Teratology* 1983; 28(2):201-208.
- Shaw RW, Farquhar JW. Female pseudohermaphroditism associated with danazol exposure in utero. Case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91(4):386-389.
- Simpson, JL. Do contraceptive methods pose fetal risks? *Res Front Fertil Regul* 1985; 3(6):1-11.
- Sinowatz F, Seitz J, Bergmann M, Petzold U, Fanghänel J. *Embryologie des Menschen*. 2. Auflage. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 1999.
- Smithells, RW. Defects and disabilities of thalidomide children. *Br Med J* 1973; 1(5848):269-272.
- Storgaard L, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol* 2006; 21(1):4-15.

Tiemann-Marowski B. Embryotoxische Wirkung von Hydroxyharnstoff und einem Gestagen-Östrogen-Präparat bei der Ratte. Inaugural-Dissertation, Freie Universität Berlin 1983; 88/83/60378(2).

Waller DK, Gallaway MS, Taylor LG, et al. Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in offspring. *Epidemiology* 2010; 21(2):232-239.

Werler MM, Pober BR, Nelson K, Holmes LB. Reporting accuracy among mothers of malformed and nonmalformed infants. *Am J Epidemiol* 1989; 129(2):415-421.

Wilson JG, Brent RL. Are female sex hormones teratogenic? *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141(5):567-580.

Wiseman RA, Dodds-Smith IC. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: a reevaluation of some base data. *Teratology* 1984; 30(3):359-370.

Yasuda M, Miller JR. Prenatal exposure to oral contraceptives and transposition of the great vessels in man. *Teratology*; 12(3):239-243.

Yudkin JS. Reply to: Dillon, S. Congenital malformations and hormones in pregnancy. *Br Med J* 1976; 2(6049):1446.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

1	Übersicht über die Anzahl der vom BfArM gemeldeten Fälle und der daraus rekrutierten primären Fallkohorte (Primärquelle).....	16
2	Übersicht über die Anzahl der dem BfArM nachträglich gemeldeten Fälle und der daraus rekrutierten sekundären Fallkohorte (Sekundärquelle)	18
3	Phasen der Organogenese. Sieben Fälle aus der Primärquelle sind mit Zeitpunkt der Duogynon-Exposition und den diagnostizierten Fehlbildungen eingetragen	21
4	Anzahl der gemeldeten Neugeborenen mit Fehlbildungen nach mütterlicher Duogynon-Exposition pro Jahr (Primär- und Sekundärquelle)	26
5	Prozentualer Anteil der fehlgebildeten Kinder entsprechend des betroffenen Organsystems (Primär- und Sekundärquelle).....	35

Tabellen

1	Art der Applikation von Duogynon und Zeitpunkt der Anwendung (Primärquelle).....	19
2	Art der Applikation von Duogynon und Indikation zur Anwendung (Primärquelle)	22
3	Anzahl der beobachteten Fehlbildungen bzw. angeborenen Erkrankungen (Primärquelle)	29
4	Anzahl der beobachteten Fehlbildungen bzw. angeborenen Erkrankungen (Sekundärquelle)	32
5	Anzahl der fehlgebildeten Kinder entsprechend des betroffenen Organsystems (Primär- und Sekundärquelle).....	35
6	Vergleich spezifischer Fehlbildungen in der Primär-, Sekundärquelle und der Vergleichsgruppe des Fehlbildungsmonitoring.....	39
7	Studien, die einen Zusammenhang zwischen mütterlicher Hormonexposition und angeborenen Fehlbildungen darstellen	42

A1	Hormonexposition und angeborene Herzfehler	87
A2	Hormonexposition und Extremitätenfehlbildungen	89
A3	Hormonexposition und urogenitale Fehlbildungen	90
A4	Hormonexposition und VACTERL-Komplex	92
A5	Hormonexposition und Neuralrohrdefekte	93
A6	Hormonexposition und verschiedene angeborene Fehlbildungen.....	94
A7	Tierexperimentelle Studien zu Hormonexposition und angeborenen Fehlbildungen	105
B	Übersicht über die Fälle der Primärkohorte	107
C1	Gesamtanzahl der 1980 bis 1989 im Erfassungsgebiet des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings geborenen Kinder und Kinder mit großen und kleinen Fehlbildungen	114
C2	Anzahl der 1980 bis 1989 im Erfassungsgebiet des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings geborenen Kinder mit ZNS-Fehlbildungen	114
C3	Anzahl der 1980 bis 1989 im Erfassungsgebiet des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings geborenen Kinder mit angeborenen Herzfehlern..	115
C4	Anzahl der 1980 bis 1989 im Erfassungsgebiet des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings geborenen Kinder angeborenen Extremitätenfehlbildungen	115
C5	Anzahl der 1980 bis 1989 im Erfassungsgebiet des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings geborenen Kinder mit Fehlbildungen der Harnwege und Niere	116
C6	Anzahl der 1980 bis 1989 im Erfassungsgebiet des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings geborenen Kinder mit Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts und orofacialen Spalten	116

Anhang

Such- und Einschlusskriterien für die ausgewerteten Studien

Zu angeborenen Fehlbildungen nach mütterlicher Hormonexposition während der Schwangerschaft wurde über PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) eine Literaturrecherche durchgeführt. Es wurde nach folgenden Stichworten gesucht:

duogynon, primodos, jephagynon, hormones, estrogen, progesterone, progestin, estradiol benzoate, ethinylestradiol, norethindrone (acetate), (hormonal) pregnancy test, oral contraceptives, oral contraception, (congenital) malformation, (congenital) anomalies, birth defects, teratogenicity, pregnancy complication, pregnancy outcome, heart defects, limb (reduction) defects, neural tube defects, bladder exstrophy, vacterl, vactel, vater, hypospadias, genital malformation, pseudohermaphroditism, virilisation

Die Stichworte wurden durch AND, NOT oder OR kombiniert. Die Ergebnisse deutsch- oder englischsprachiger Studien, die durch die Suche nach oben genannten Stichworten gefunden werden konnten, sind in den Tabellen 8 bis 14 dargestellt. Die Autoren dieser Studien haben sich mit dem möglichen Zusammenhang zwischen angeborenen Fehlbildungen und einer mütterlichen Hormonexposition während oder kurz vor der Schwangerschaft beschäftigt. Es handelt sich dabei um retrospektive und prospektive Fall-Kontroll- bzw. Kohorten-Studien, Case-Reports, Reviews und Meta-Analysen. Relevante Studien sind auf den folgenden Seiten wiedergegeben.

Anhang A: Übersicht über Studien zu mütterlicher Hormonexposition und angeborenen Fehlbildungen¹⁵

TABELLE A1 – HORMONEXPOSITION UND ANGEBORENE HERZFEHLER

Autor, Titel, Journal, Jahr	Art der Fehlbildungen		Studiengruppen		Medikament			Ergebnisse		Kommentar der jeweiligen Autoren	
	Studie	untersuchten Fehlbildungen	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Expositionszeitraum	Fallgruppe		Kontrollgruppe
Levy, EP. Hormone treatment during pregnancy and congenital heart defects. Lancet 1973; 1(7803):611	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Transposition der großen Gefäße (alle Arten)	76 Mütter von Kindern mit Transposition der großen Gefäße (geboren 1942-1972)	76 Mütter von Kindern mit genetischen Erkrankungen („Mendelschen“)	-	Sexualhormone Progesteron Insulin Schilddrüsenhormone	drohender Abort Schwangerschaftstest Diabetes „Schilddrüsen-therapie“	erste 6 Wochen 1. Trimenon	7776 Müttern von Kindern mit Transposition der großen Gefäße waren gegenüber Sexualhormonen exponiert	0/76 Müttern von Kindern mit genetischen Erkrankungen waren in der Schwangerschaft gegenüber Sexualhormonen exponiert	7776 vs. 0/76 (p=0,007)
Mulvihill, JJ. Congenital heart defects and prenatal sex hormones. Lancet 1974; 1(7867):1168	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Transposition der großen Gefäße (inkl. Single Ventricle)	88 Kinder mit Transposition der großen Gefäße (jünger als 5 Jahre, 1968-1973)	unklare Anzahl von Kindern mit Ventrikel-Septum-Defekt oder gesunden Herzen	-	Sexualhormone	drohender Abort Kontrazeption Kinderwunsch	1. Trimenon	4/88 Kindern mit Transposition der großen Gefäße waren in utero Sexualhormonen exponiert	3 Kinder mit Ventrikel-Septum-Defekt & 3 Kinder mit gesunden Herzen waren im 1. Trimenon Sexualhormonen exponiert	4/88 vs. 6/???
Yasuda, M. Prenatal exposure to oral contraceptives and transposition of the great vessels. Teratology 1975; 12:239-244	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Transposition der großen Gefäße	58 Kinder mit Transposition der großen Gefäße (1962-1972, Kanada)	93 gesunde Kinder und 93 Extremitäten-fehlbildungen (1969-1971, Kanada; siehe Smith et al. 1975)	-	Progesteron-Ostrogen-Präparate	orale Kontrazeption	frühe Schwangerschaft	3/58 Müttern von Kindern mit Transposition der großen Gefäße haben in der frühen Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen	4/93 Müttern von Kindern & 3 von 93 Müttern von Kindern mit Extremitäten-fehlbildungen haben in der Frühschwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen	5,2% vs. 4,3% vs. 3,2%

¹⁵ Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich immer um 95% Konfidenzintervalle.

Heinonen, OP. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. N Engl J Med 1977; 296:67-70	prospektive Kohorten-Studie	angeborene Herzfehler	1.042 Kinder, deren Mütter weibl. Sexualhormone eingenommen haben	49.240 Kinder, deren Mütter keine weibl. Sexualhormone eingenommen haben		Ostrogene und Progesterone; einzeln oder in Kombination	orale Kontrazeption und andere (nicht genauer genannte) Indikationen	1. bis 4. Monat	19/1.042 in utero exponierten Kindern haben angeborene Herzfehler, davon 6 Kinder kombinierte Herzfehler VSD 8 TGV 2 Fallot'sche Tetralogie 1 Trikuspidal-atresie 3	38549,240 in utero nicht Sexualhormon-exponierten Kindern haben angeborene Herzfehler	19/1.042 vs. 38549,240 <u>pro 1.000:</u> 18,2 vs. 7,8 <u>„roh“ OR:</u> 2,3 vs. 1,0 (KI 1,4-3,7)	Weibliche Sexualhormone, die in der Frühschwangerschaft genommen werden, könnten die normale Entwicklung des fetalen Herzens stören. Sowohl Östrogene als auch Progesterone werden mit angeborenen Herzfehlern assoziiert.	
Janerich, DT. Congenital heart disease and prenatal exposure to exogenous sex hormones. Br Med J 1977; 1:1058-1060	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Herzfehler	104 Kinder mit angeborenen Herzfehlern (geboren 1971-1974)	104 Kinder ohne angeborene Herzfehler		Sexualhormone	Schwangerschafts-test Hormontherapie (unterstützend) Kontrazeption	1. Trimenon	18/104 Kindern mit angeborenen Herzfehlern waren in utero Sexualhormon-exponiert	3/104 Kindern ohne angeborene Herzfehler waren in utero Sexualhormon-exponiert	18/104 vs. 3/104 (p<0,001) OR: 8,5	Die Ergebnisse der Studie unterstützen die Hypothese, dass eine Hormonexposition in der Schwangerschaft angeborene Herzfehler verursachen kann. Eine Hormonexposition scheint besonders mit schweren Herzfehlern assoziiert.	
Redline, RW. Transposition of great vessels in an infant exposed to massive doses of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1981; 141(4): 468-469	Case-Report	isolierte komplette Dextro-Transposition der großen Gefäße	Kind einer 24-jährigen hispanischen Mutter (Gravida: 6, Para: 6), geboren 1979, USA			120-150 Tabletten kombinierter oraler Kontrazeptiva (Östrogen und Progesteron)	Abortinduktion	frühes 1. Trimenon	Kind mit isolierter kompletter Dextro-Transposition der großen Gefäße (3120 g Geburtsgewicht, 38. SSW; verstarb im 18. Lebensmonat)			Dieser Case-Report unterstützt nach Meinung des Autors die Hypothese, dass truncoconale Defekte mit antenataler Sexualhormonexposition assoziiert sind.	
Wiseman, RA. Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones: A reevaluation of some base data. Teratology 1984; 30:359-370	Reevaluation der Studie von Heinonen et al. (1977)	angeborene Herzfehler	Die Autoren untersuchen drei zusätzliche Faktoren (genauer Zeitpunkt der Hormoneinnahme, vaginale Blutungen in der Schwangerschaften). Außerdem werden die Ergebnisse der Studie von Heinonen et al. kritisch hinterfragt. Nach Meinung von Wiseman et al. besteht nach Reevaluation der Daten keine Annahme, dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen mütterlicher Sexualhormoneinnahme in der Frühschwangerschaft und angeborenen Herzfehlern gibt, da entscheidende zusätzliche Einfluss- und Risikofaktoren (s.o.) nicht mit berücksichtigt wurden.										
Hook, EB. Cardiovascular birth defects and prenatal exposure to female sex hormones: A reevaluation of data reanalysis from a large prospective study. Teratology 1994; 49:162-166	Reevaluation der Studie von Heinonen et al. (1977)	angeborene Herzfehler	Der Autor untersucht das Datenmaterial der Studie von Heinonen et al. (1977) und kritisiert die Reevaluation von Wiseman et al. (1984). In der abschließenden Bewertung kommt er jedoch auch zu der Schlussfolgerung, dass es keinen kausalen Zusammenhang zwischen mütterlicher Hormoneinnahme und angeborenen Herzfehlern gibt.										

TABELLE A2 – HORMONEXPOSITION UND EXTREMITÄTENFEHLBILDUNGEN

Autor, Titel, Journal, Jahr	Art der Studie		Studiengruppen		Medikament			Ergebnisse		Kommentar der jeweiligen Autoren	
	Studie	untersuchten Fehlbildungen	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Expositionszeitraum	Fallgruppe		Kontrollgruppe
Janerich, DT. Oral contraceptives and congenital limb reduction defects. N Engl J Med 1974; 291:697-700	prospektiv erfasste Fälle, retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborenen Extremitätenfehlbildungen	108 Kinder mit angeborenen Extremitätenfehlbildungen (1968-1973, USA)	108 gesunde Kinder (1968-1973, USA)	-	Gestagen-Analoga	Schwangerschaftstest, orale Kontrazeptiva, supportive Hormontherapie	während der Schwangerschaft	15/108 Müttern von Kindern mit angeborenen Extremitätenfehlbildungen haben Hormone eingenommen	4/108 Müttern von gesunden Kindern haben Hormone eingenommen	14% vs. 4% (p<0.02) rel. Risiko: 4.7
Heilström, B. Prenatal sex hormone exposure and congenital limb reduction defects. Lancet 1976; 2(7981):372-373	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Extremitätenfehlbildungen	32 Kinder mit angeborenen Extremitätenfehlbildungen (1965-1974, Schweden)	30 Kinder mit Sona bifida (1965-1974, Schweden)	-	-	Schwangerschaftstest, drohender Abort	ersten 3 Monate der Schwangerschaft	7/32 Müttern von Kindern mit angeborenen Extremitätenfehlbildungen haben Hormone eingenommen (Schwangerschaftstest 3, drohender Abort: 4)	1/30 Müttern von Kindern mit Spina bifida hat Hormone eingenommen (Schwangerschaftstest)	7/32 vs. 1/30 [OR=6, 12] [KI 0.93-70.6]
Kricker, A. Congenital limb reduction deformities and use of oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1986; 155(5):1072-1078	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	verschiedene Arten von angeborenen Extremitätenfehlbildungen	155 Kinder mit fehlenden oder fehlgebildeten Extremitäten (1970-1981, Australien)	274 gesunde Kinder (1970-1981, Australien)	-	-	orale Kontrazeptiva	2 Wochen bis 5 Monate nach der LMP	18/155 Kindern mit fehlenden/fehlgebildeten Extremitäten waren in utero exponiert	1/274 gesunden Kindern war in utero exponiert	adj. OR=16.6 KI 4.3-64
Grimes, DA. Congenital limb reduction defects and oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1988; 158(2):439-440	Antwort auf Kricker et al. (1986)	verschiedene Arten von angeborenen Extremitätenfehlbildungen	Die Autoren weisen darauf hin, dass die Mütter der Studie von Kricker et al. (1986) im Durchschnitt 4 1/2 Jahre nach der Geburt befragt wurden. Somit besteht die Möglichkeit eines Recall Bias, auf den die Ergebnisse der Studie von Kricker et al. zurück zu führen sein könnten. Die Autoren verweisen auch darauf, dass große, qualitativ hochwertige Studien keinen Zusammenhang zwischen mütterlicher Hormoneinnahme in der Schwangerschaft und Extremitätenfehlbildungen bei den Nachkommen darstellen konnten.								
Czelle, AE. A changing pattern in the association of oral contraceptives and the different groups of congenital limb deficiencies. Contraception 1995; 51:19-24	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	verschiedene Arten von angeborenen Extremitätenfehlbildungen	537 Kinder mit Extremitätenfehlbildungen (1975-1984, Ungarn)	1611 gesunde Kinder (1975-1984, Ungarn)	Irefecundin Bisecurin Continium Ovidon Rigevidon Postinor	Norethynodrel (2.5 mg) & Mestranol (0.1 mg) Ethinodiol Diazet (1.0 mg) & Estradiol (0.05 mg) Ethinodiol Diazet (0.5 mg) D-Norgestrel (0.25 mg) & Ethinylestradiol (0.05 mg) D-Norgestrel (0.15 mg) & Ethinylestradiol (0.05 mg) D-Norgestrel (0.75 mg)	orale Kontrazeption	präkonceptionell & frühe Schwangerschaft	detaillierte Subgruppenanalyse; einziger signifikanter Zusammenhang zwischen Bisecurin (Ethinodiol Diazet 1.0 mg) & Estradiol (0.05 mg) und terminalen transversalen Extremitätenfehlbildungen 20/537 Mütter von Kindern mit terminalen transversalen Extremitätenfehlbildungen haben Bisecurin in der Frühschwangerschaft eingenommen 2/1611 Mütter von gesunden Kindern haben Bisecurin in der Frühschwangerschaft eingenommen KI (1.1-3.4)	20/537 vs. 2/1611 p=0.03 OR=1.9 KI (1.1-3.4)	

TABELLE A3 – HORMONEXPOSITION UND UROGENITALE FEHLBILDUNGEN

Autor, Titel, Journal, Jahr	Art der Fehlbildungen		Studiengruppen		Medikament			Ergebnisse			Kommentar der jeweiligen Autoren	
	Studie	untersuchten Fehlbildungen	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Expositionszeitraum	Fallgruppe	Kontrollgruppe		Vergleich
Herbst, A.L. Exogenous hormones in pregnancy. Clin. Obstet Gynecol 1973; 16(4):37-50	Review	Pseudohermaphroditismus feminialis, klarzelliges Adenokarzinom der weibl. Genitale	Fallgruppe 130 Kinder mit Hypospadie (Norwegen)	Kontrollgruppe 111 Kinder mit Gesichtsspalten (Norwegen)		Progesteron	drohender Abort	frühe Schwangerschaft	11/130 Müttern haben in der Früh- schwangerschaft Progesteron eingenommen	2/111 Müttern haben in der Früh- schwangerschaft Progesteron eingenommen	11/130 vs. 2/111 [OR=5.0] [KI 1.09-23.2]	Es gibt keine statistisch nachweisbare Assoziation zwischen maternaler Progesteron-Einnahme und Hypospadie. Der Autor lehnt es jedoch ab, hormonelle Schwangerschaftstest anzuwenden, da es nicht möglich ist, deren Unge- fährlichkeit endgültig zu belegen.
Aaskog, D. Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. N Engl J Med 1979; 300(2):75-78	retrospektive Fall-Kontroll- Studie	Hypospadie	267 Frauen, die in utero exponiert waren	34 Frauen, die nicht in utero exponiert waren		Progesteron & Oestrogen	Schwangerschaftstest	früher Zeitpunkt der Schwangerschaft	185/267 in utero exponierten Frauen hatten Fehlbildungen des oberen Genitalktraktes	7/34 nicht exponierten Frauen hatten Fehlbildungen des oberen Genitalktraktes	p<0.001	Frauen, die in utero gegenüber Diethylstilbestrol exponiert waren, hatten signifikant häufiger Fehlbildungen des oberen Genitalktraktes (bes. T-förmiger Uterus mit kleiner Gebärmutterhöhle). Außerdem war das Schwangerschafts- Outcome der Fallgruppe schlechter als das der Kontrollgruppe (höhere Rate an Spontanaborten und Frühgeburtlichkeit).
Kaufman, RH. Upper genital tract changes and pregnancy outcome in offspring exposed in utero to oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1980; 137(3):299-308	retrospektive Fall-Kontroll- Studie	Fehlbildungen des weibl. Urogenital- traktes	267 Frauen, die in utero exponiert waren	34 Frauen, die nicht in utero exponiert waren		Diethylstilbestrol		zwischen letzter Periode bis 7 Tage vor der Geburt	keine absoluten Zahlen angegeben	keine absoluten Zahlen angegeben	OR=3.33, KI 0.72-15.41 OR=0.13, KI 0.03-0.67	Eine höhere Fehlbildungs- rate in der Gruppe der exponierten Männer lässt sich nicht nachweisen. Die Inzidenz von Hypospadie in der Fallgruppe ist 2.4/1000. Die Fertilität und die Inzidenz von Hodenkrebs sind nicht unterschiedlich.
Leary, F.J. Males exposed in utero to diethylstilbestrol. JAMA 1984; 252(21):2984-2989	retrospektive Fall-Kontroll- Studie	angeborenen Fehlbildungen (bes. Hypo- spadie, Fehlbildungen von Penis & Hoden), Fertilität	828 Kinder, die in utero gegen- über Diethylstil- bestrol exponiert waren (1939- 1962, USA)	676 Kinder, die in utero nicht exponiert waren (1939-1962, USA)		Diethylstilbestrol oder Oestrogene, Progesteron, andere weibl. Sexualhormone		zwischen letzter Periode bis 7 Tage vor der Geburt	Kardiovaskuläre Fehlbildungen Hypospadie	Fehlbildungen der Hoden	OR=1.13, KI 0.52-2.48	

<p>Källén, B. Case-control study of hypospadias, based on registry information. <i>Teratology</i> 1988; 38:45-50</p>	<p>(prospektive) Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>Hypospadias</p>	<p>188 Kinder mit Hypospadias (1982-1983, Swedish Medical Birth Registry)</p>	<p>376 gesunde Kinder (1982-1983, Swedish Medical Birth Registry)</p>	<p>-</p>	<p>orale Kontrazeption</p>	<p>nach der letzten Periode</p>	<p>5/188 Mütter von Kindern mit Hypospadias haben orale Kontrazeptiva nach der LMP eingenommen</p>	<p>6/376 Mütter von gesunden Kindern haben orale Kontrazeptiva nach der LMP eingenommen</p>	<p>Unterschied ist statistisch nicht signifikant Ergebnisse werden mit früherer Studie (Källén et al. 1982) zusammen-gerechnet: Orale Kontrazeptiva Fall-/Kontroll-gruppe: 2,9% vs. 1,4% OR=2,1 KI 0,7-6,1</p>	<p>Die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich Hypospadias sind statistisch nicht signifikant. Die Rate an Geburts-komplikationen war jedoch in der Fallgruppe statistisch signifikant erhöht (Geburtsstillstand, Notwendigkeit von Oxytocin- und Prostaglandin-Infusionen, Kaiserschnittent-bürdungen).</p>
<p>Källén, B. Oral contraceptives in the etiology of isolated hypospadias. <i>Contraception</i> 1991; 44(2):173-182</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>(isolierte) Hypospadias</p>	<p>846 Kinder mit isolierter Hypospadias ALJ, DK, F, I, MEX, E, S, AMS</p>	<p>846 gesunde Kinder</p>	<p>„high“ = Kombinationspräparat (Östrogen=50µg) „low“ = Kombinationspräparat (Östrogen=50µg) „tri“ = triphasisch „mini“ = Miniplille (geringe Dosen Progesteron)</p>	<p>orale Kontrazeption</p>	<p>vor der Schwangerschaft und in der frühen Schwangerschaft</p>	<p>16/846 Müttern haben orale Kontrazeptiva in der Früh-schwangerschaft eingenommen 4/734 Müttern haben orale Kontrazeptiva in der Früh-schwangerschaft eingenommen 10/631 Müttern haben orale Kontrazeptiva in der Früh-schwangerschaft eingenommen</p>	<p>11/846 Müttern haben orale Kontrazeptiva in der Früh-schwangerschaft eingenommen 3/734 Müttern haben orale Kontrazeptiva in der Früh-schwangerschaft eingenommen</p>	<p>„hohe“ OR=1,5 (KI 0,7-3,1) „adj.“ OR=1,36 (KI 0,64-2,92) [OR=1,3 (KI 0,3-6,0)]</p>	<p>Es besteht keine Assoziation zwischen dem Auftreten einer Hypospadias und präkon-zepioneller Einnahme oraler Kontrazeptiva. Es gibt kein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hypospadias bei Einnahme oraler Kontrazeptiva in der Früh-schwangerschaft. [die Studie wurde durch die Schering AG, Berlin unterstützt]</p>
<p>Li, DK. Oral contraceptive use after conception in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. <i>Teratology</i> 1995; 51(1):30-36</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen des Harntraktes</p>	<p>118 Kinder mit angeborenen Fehlbildungen des Harntraktes (1990-1991, USA)</p>	<p>389 gesunde Kinder (1990-1991, USA)</p>	<p>-</p>	<p>orale Kontrazeption</p>	<p>jeder Zeitpunkt der Schwangerschaft nach Konzeption</p>	<p>9/118 Müttern von Kindern mit Fehlbildungen des Harntraktes haben orale Kontrazeptiva eingenommen</p>	<p>8/389 Müttern von gesunden Kindern haben orale Kontrazeptiva eingenommen</p>	<p>„adj.“ OR=4,8 (KI 1,6-14,1)</p>	<p>Es gibt eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von angeborenen Fehlbildungen des Harntraktes und mütterlicher Einnahme von oralen Kontrazeptiva nach der Konzeption. Das Fehlbildungsrisiko erhöhte sich mit zunehmender Anwendungsdauer der oralen Kontrazeptiva (OR=8,0 für Frauen mit einer Einnahmedauer > 4 Wochen).</p>

Raman-Wilms, L. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. <i>Obstet Gynecol</i> 1995; 85(1):141-149	Meta-Analyse	Fehlbildungen der äußeren Genitale	14. Fachartikel, publiziert zwischen 1966 und 1992, wurden in die Analyse eingeschlossen (7 Fall-Kontroll-Studien, 7 Kohorten-Studien)	Ostrogene, Progesterone	orale Kontrazeption, Schwangerschaftstest, Induktion eines Abortes, Verhinderung einer Fehlgeburt	1. Trimenon	die Daten aus allen Studien ergeben: OR=1,09 (KI 0,24-3,94)	Es gibt keine Assoziation zwischen einer in utero Sexualhormon-Exposition im 1. Trimenon und angeborenen Fehlbildungen der äußeren Genitale.
Carmichael, SL. Maternal progestin intake and risk of hypospadias. <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2005; 159:957-962	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Hypospadie	502 Kinder mit Hypospadie (1997-2000, USA)	hauptsächlich Gestagene	Verhinderung einer Fehlgeburt, orale Kontrazeption	4 Wochen vor Konzeption bis 14 Wochen nach Konzeption	31/1286 gesunden Kindern waren in utero Sexualhormon-exponiert	Es gibt eine statistisch signifikante Assoziation zwischen in utero Sexualhormon-Exposition und dem Auftreten einer Hypospadie. Jedoch ist kein Zusammenhang mehr nachweisbar, wenn Gestagene als orale Verhütungsmittel eingenommen wurden.

TABELLE A4 – HORMONEXPOSITION UND VACTERL-KOMPLEX

Autor, Titel, Journal, Jahr	Art der Studie		Studiengruppen		Medikament				Ergebnisse		Kommentar der jeweiligen Autoren	
	Studie	untersuchten Fehlbildungen	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Expositionszeitraum	Fallgruppe	Kontrollgruppe		Vergleich
Nora, AH. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. <i>Arch Environ Health</i> 1975; 30(1):17-21	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	VACTERL-Komplex	15 Kinder mit ≥3 großen Fehlbildungen des VACTERL-Komplex	15 Kinder mit chromosomalen Anomalien (andere als Down-Syndrom)		Norethindron, Ethinylestradiol, Mestranol, Medroxyprogesteron	Schwangerschaftstest, orale Kontrazeption	zwischen dem 15. bis 60. Tag der Schwangerschaft	9/15 Kindern mit VACTERL-Komplex waren in utero Hormon-exponiert	2/15 Kindern mit chromosomalen Anomalien waren in utero Hormon-exponiert	$\chi^2=5,17$ $p<0,025$	Die Autoren sehen die Möglichkeit gegeben, dass Östrogene und/oder Progesterone teratogen und ursächlich für den von ihnen beschriebenen VACTERL-Komplex sein könnten. Sie verweisen jedoch auch darauf, dass sie keinen schlüssigen Pathomechanismus formulieren können und nicht wissen, ob beide Hormongruppen oder nur eine von beiden ursächlich sein könnte.
Frost, O. Tracheo-oesophageal fistula associated with hormonal contraception during pregnancy. <i>Br Med J</i> 1976; 2(6042):978	Case-Report	Tracheoösophageale Fistel	23 jährige Primigravida, die bis zur 12. Woche p.c. orale Kontrazeptiva eingenommen hat (1976, heutiges Zimbabwe)	30 Kinder mit funktionellen Herzgeräuschen	Oval	Di-Norgestrel (0,5 mg) & Ethinylestradiol (0,05 mg)	orale Kontrazeption	bis zur 12. Woche p.c.	ein Mädchen mit tracheoösophagealer Fistel (geboren nach Termin, 3000g Geburtsgewicht); 2 Monate nach der Geburt verstorben	3/30 Kindern mit funktionellen Herzgeräuschen waren in utero Hormon-exponiert	$\chi^2=10,3$ $p<0,005$	Der Autor beziffert die Prävalenz von tracheoösophagealen Fisten auf 1/3000. Er sieht eine mögliche Assoziation zwischen mütterlicher Hormoneinnahme und dem Auftreten von Fehlbildungen.

Lammer, EJ. Exogenous sex hormone exposure and the risk for VACTERL association. <i>Teratology</i> 1986; 34:165-169	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	VACTERL	34 Kinder mit VACTERL-assoziierten Fehlbildungen (1970-1979, USA)	1024 Kinder mit einer oder mehr großen Fehlbildungen oder Down-Syndrom (1970-1979, USA)	jede Art von Sexualhormonen (eine Mutter aus der Fallgruppe: Medroxyprogesteron)	orale Kontrazeption, Schmierblutungen, Schwangerschaftstest	bis 11 Wochen nach der Konzeption	4/34 Mütter von Kindern mit VACTERL-Komplex haben in der Früh-schwangerschaft Sexualhormone eingenommen	102/848 Mütter von Kindern mit großen Fehlbildungen haben in der Früh-schwangerschaft Sexualhormone eingenommen	11,8% vs. 12,0 % p=0,61 OR=0,98 (90% KI 0,4-2,38)	Die Häufigkeiten der Einnahme von Sexualhormonen in den Fall- und Kontrollgruppen unterscheiden sich nicht und sind nahezu identisch. Aufgrund der Datenlage gibt es keinen Anhalt für die Annahme, dass eine kausale Assoziation zwischen intrauteriner Sexualhormonexposition und dem VACTERL-Komplex besteht.
									22/176 Mütter von Kindern mit Down-Syndrom haben in der Früh-schwangerschaft Sexualhormone eingenommen	11,8% vs. 12,5% p=0,58 OR=0,93 (90% KI 0,36-2,42)	

TABELLE A5 – HORMONEXPOSITION UND NEURALROHRDEFEKTE

Autor, Titel, Journal, Jahr	Art der Studie		Studiengruppen		Medikament			Ergebnisse		Kommentar der jeweiligen Autoren		
	Studie	untersuchten Fehlbildungen	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Expositionszeitraum	Fallgruppe		Kontrollgruppe	Vergleich
Gai, I. Hormonal pregnancy tests and congenital malformation. <i>Nature</i> 1967; 216(5110):83	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Spina bifida	100 Kinder mit Spina bifida (1965-1966, England)	100 gesunde Kinder (1965-1966, England)	Primodos	Norethisteronazetat (10 mg) & Ethinylestradiol (0,02 mg)	Schwangerschaftstest	durchschnittlicher Zeitraum zw. Konzeption und Schwangerschaftstest	19/100 Mütter von Kindern mit Spina bifida haben einen hormonalen Schwangerschaftstest angewendet	4/100 Müttern von gesunden Kindern haben einen hormonalen Schwangerschaftstest angewendet	19/100 vs. 4/100 $\chi^2=9,6$ p=0,01-0,001	Die statistisch signifikanten Ergebnisse legen nahe, dass hormonelle Schwangerschaftstests entweder direkt oder als Trigger-Faktor an der Entstehung der Spina bifida in einem von acht der beschriebenen Fälle beteiligt waren.
Gai, I. Risks and benefits of the use of hormonal pregnancy test tablets. <i>Nature</i> 1972; 240(5378):241-242	[identische Studienkohorten in beiden Studien]				Amenorone Forte	Ethisteron (50 mg) & Ethinylestradiol (0,05 mg)		5,6 Wochen (Fallgruppe) 6,2 Wochen (Kontrollgruppe)				Durch die Anwendung von hormonalen Schwangerschaftstests werden laut Meinung der Autorin unnötige Risiken in Kauf genommen.
Laurence, M. Hormonal pregnancy tests and neural tube malformations. <i>Nature</i> 1971; 233(5320):495-496	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Spina bifida, Anencephalus	271 Kinder mit Spina bifida oder Anencephalus (1968-1970, London, Exeter, Wales)	323 gesunde Kinder (1968-1970, Exeter, Wales)		Ostrogene, Progesterone	Schwangerschaftstest	-	22/271 Müttern von Kindern mit Spina bifida oder Anencephalus haben einen hormonalen Schwangerschaftstest angewendet	22/323 Müttern von gesunden Kindern haben einen hormonalen Schwangerschaftstest angewendet	22/271 vs. 22/323 [OR=1,2] [KI 0,65-2,23]	Die Autoren können keine Assoziation zwischen hormonalen Schwangerschaftstests und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten nachweisen.

Cuckle, HS. Evidence against oral contraceptives as a cause of neural tube defects. <i>Br J Obstet Gynaecol</i> 1982; 89(7):547-9	Neuralrohrdefekte	107 Kinder mit Neuralrohrdefekt (1972-1979, Oxford, England)	214 gesunde Kinder (1972-1979, Oxford, England)	orale Kontrazeptiva	orale Kontrazeption	53 Monate vor LMP und/oder frühe Schwangerschaft	31/107 Müttern von Kindern mit Neuralrohrdefekt haben orale Kontrazeptiva ≤ 3 Monate vor LMP oder in der Frühschwangerschaft eingenommen	55/214 Müttern von gesunden Kindern haben orale Kontrazeptiva ≤ 3 Monate vor LMP oder in der Frühschwangerschaft eingenommen	29% vs. 26% OR=1,18 KI 0,7-1,98	Die Autoren können keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten herstellen. Die Möglichkeit, dass die Einnahme von oraler Kontrazeptiva das Risiko des Auftretens von Neuralrohrdefekten verdoppelt, ist kleiner als 3% ($p=0,02$).
--	-------------------	--	---	---------------------	---------------------	--	--	--	---------------------------------------	---

TABELLE A6 – HORMONEXPOSITION UND VERSCHIEDENE ANGENEBRENE FEHLBILDUNGEN

Autor, Titel, Journal, Jahr	Art der untersuchten Fehlbildungen		Studiengruppen		Medikament			Ergebnisse		Kommentar der jeweiligen Autoren			
	Studie	untersuchten Fehlbildungen	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Expositionszeitraum	Fallgruppe		Kontrollgruppe	Vergleich	
Banks, AL. Pregnancy and progeny after use of progestin-like substances for contraception. <i>Obstet Gynecol</i> 1966; 26(6):760-762	prospektive Kohorten-Studie		75 Multipara (1958-1966, USA)		Ehovid	Norethynodiol (5mg) & Mestranol (0,075 mg)	orale Kontrazeption	durchschnittliche Einnahmezeit 9,58 Monate	47 der 75 Frauen wurden schwanger und brachten insgesamt 49 gesunde Kinder zur Welt			Die Benutzung von oralen Kontrazeptiva hat keinen Einfluss auf das Outcome einer zukünftigen Schwangerschaft und den Schwangerschaftsverlauf an sich. In der untersuchten Gruppe wurden nur gesunde Kinder ohne Fehlbildungen geboren.	
Goldzieher, JW. Seven years of clinical experience with a sequential oral contraceptive. <i>Int J Fertil</i> 1968; 13(4):399-40	„historischer Review“	verschiedene angeborenen Fehlbildungen			Normyl	Norethindron (2 mg) & Mestranol (0,1 mg)							
Peterson, WF. Pregnancy following oral contraceptive therapy. <i>Obstet Gynecol</i> 1969; 34(3):363-367	prospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Fehlbildungen	442 Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben (1967-1968, USA)	699 Frauen, die keine oder andere Verhütungsmethoden angewendet haben (1967-1968, USA)		15 verschiedene orale Kontrazeptiva	orale Kontrazeption, unregelmäßige Menstruation	Einnahmedauer zwischen 10 bis 70 Monate vor Schwangerschaft	15/401 geborenen Kindern zeigen angeborene Fehlbildungen	30/641 geborenen Kindern zeigen angeborene Fehlbildungen	3,7% vs. 4,8%	Die Inzidenzen für Spontanaborte, perinatalen und neonatalen Mortalität sind in beiden Gruppen identisch. Frühgeburtlichkeit und angeborenen Fehlbildungen sind in der Fallgruppe weniger häufig als in der Kontrollgruppe.	
Hernández-Torres, A. Norgestrel-ethinyl estradiol - an oral contraceptive. A clinical study of 725 patients. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1970; 106(2):183-187	prospektive Kohortenstudie												Insgesamt 725 Frauen haben orale Kontrazeptiva (Norgestrel 0,5 mg und Ethinylestradiol 0,05 mg) erhalten. Diese Frauen wurden prospektiv in Puerto Rico erfasst. Ziel dieser Verlaufsstudie war es, Nebenwirkungen, Verträglichkeit und Sicherheit oraler Kontrazeptiva zu untersuchen. 94 der 725 Frauen wurden schwanger, nachdem sie das Medikament abgesetzt haben. 72 dieser 94 Frauen wurden bereits während der ersten sechs Monate nach Therapieende schwanger. Es wurden keine angeborenen Fehlbildungen bei den geborenen Kindern dieser 94 Frauen gesehen, die mit dem oralen Kontrazeptivum in Verbindung gebracht werden konnten.

<p>Robinson, SC. Pregnancy outcome following oral contraceptives. Am J Obstet Gynecol 1971; 103(3):354-358</p>	<p>prospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>kleine und große angeborene Fehlbildungen</p>	<p>1250 Kinder, deren Mütter orale Kontrazeptiva eingenommen haben (1967-1969, Kanada)</p>	<p>1250 Kinder, deren Mütter keine oralen Kontrazeptiva eingenommen haben (1967-1969, Kanada)</p>		<p>orale Kontrazeptiva</p>	<p>orale Kontrazeption</p>	<p>> 12 Monate vor der Schwangerschaft bis in die (frühe) Schwangerschaft</p>	<p>26/1250 Kindern, deren Mütter orale Kontrazeptiva eingenommen haben</p> <p>12/1250 Kindern, deren Mütter orale Kontrazeptiva eingenommen haben</p> <p>große Fehlbildungen (lebensbedrohlich)</p>	<p>kleine Fehlbildungen</p> <p>16/1250 Kindern, deren Mütter keine oralen Kontrazeptiva eingenommen haben</p> <p>5/1250 Kindern, deren Mütter keine oralen Kontrazeptiva eingenommen haben</p> <p>8/1250 Kindern, deren Mütter keine oralen Kontrazeptiva eingenommen haben</p> <p>13/1250 Kindern, deren Mütter orale Kontrazeptiva eingenommen haben</p>	<p>$\chi^2 = 1,96$ $p > 0,05$</p> <p>$\chi^2 = 1,78$ $p > 0,05$</p> <p>[angeborene Herzfehler]</p> <p>statistisch nicht signifikant</p>	<p>Es lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe feststellen.</p> <p>Langfristige Risiken für die Nachkommenschaft können allerdings nicht abgeschätzt werden.</p>
<p>Poland, BJ. The influence of recent use of an oral contraceptive on early intrauterine development. Am J Obstet Gynecol 1973; 116(8):1138-1142</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>systemische (anatomische) Fehlbildungen (Spina bifida, Herzfehler), Wachstumsstörungen</p>	<p>106 spontan abgetriebene Föten (<20 SSW.) von Frauen, die orale Kontrazeptiva genutzt haben (1966-1971, Kanada)</p>	<p>258 spontan abgetriebene Föten (<20 SSW.) von Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva genutzt haben (1966-1971, Kanada)</p>		<p>orale Kontrazeptiva</p>	<p>orale Kontrazeption, unregelmäßige Menstruation</p>	<p>innerhalb 6 Monate vor Konzeption</p>	<p>33/106 spontan abgetriebenen Föten von Frauen, die orale Kontrazeptiva genutzt haben</p> <p>47/258 spontan abgetriebenen Föten von Frauen, die keine oralen Kontrazeptiva genutzt haben</p> <p>62/258 spontan abgetriebenen Föten von Frauen, die orale Kontrazeptiva genutzt haben</p> <p>„systemische Fehlbildungen“</p>	<p>31,1% vs. 18,2% & $p < 0,01$</p> <p>23,6% vs. 24,0%</p> <p>[kein statistischer Unterschied]</p>	<p>Die Inzidenz für Fehlbildungen bei spontan abgetriebenen Föten (<20 SSW) wird mit 43% angegeben. Die Abweichung im Vergleich zur Fallgruppe (insgesamt 54,7%) sieht die Autorin durch das vermehrte Auftreten von Wachstumsstörungen erklärt.</p> <p>Systemische Fehlbildungen waren jedoch im Vergleich nicht häufiger unter oraler Kontrazeption zu finden.</p>	
<p>Nora, JJ. Birth defects and oral contraceptives. Lancet 1973; 1(7809):941-942</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>angeborene Herzfehler, VACTERL-Komplex, DiGeorge-Syndrom</p>	<p>224 Kinder mit angeborenen Herzfehlern</p>	<p>262 Kontrollfälle</p> <p>[keine Aussage über die Charakteristik der Kontrollgruppe]</p>		<p>Progesteron-Östrogen-Kombination</p>	<p>orale Kontrazeption</p>	<p>in der Zeit der embryonalen Kardiogenese</p>	<p>20/224 Kindern mit angeborenen Herzfehlern waren in utero gegenüber oralen Kontrazeptiva exponiert</p> <p>4/262 Kontrollgruppe waren in utero gegenüber oralen Kontrazeptiva exponiert</p>	<p>20/224 vs. 4/262 $p < 0,001$</p>	<p>Es gibt einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe. Die häufigste Fehlbildung war die Transposition der großen Gefäße.</p> <p>„Das Risiko-Nutzen-Verhältnis hormoneller Schwangerschaftsleitet sollte überdacht werden.“</p> <p>[Es wird außerdem auf 10 Patienten mit VACTERL-Komplex und 2 Patienten mit DiGeorge-Syndrom verwiesen, die in der vulnerablen Phase exponiert waren.]</p>	

<p>Oakley, GP. Hormonal pregnancy tests and congenital malformations. <i>Lancet</i> 1973; 2(7823):256-257</p>	<p>retrospektive Fall-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen, genetische Fehlbildungen</p>	<p>433 Kinder mit verschiedenen angeborenen Fehlbildungen (1970-1973, USA)</p>	<p>Vergleich der verschiedenen Fehlbildungsgruppen untereinander</p>	<p>Primodos Minovlar</p>	<p>Hormonpräparate (oral oder injiziert)</p>	<p>Schwangerschaftsstatus</p>	<p>1. Timmenon</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="957 244 1037 2027"> <p>46/433 Mütter (= 10.6%) von Kindern mit verschiedenen angeborenen (auch genetischen) Fehlbildungen haben im einen hormonelle Schwangerschaftsstatus genutzt.</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 2027"> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 448"> <p>Neuralrohrdefekte</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 448"> <p>10/123</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 448"> <p>8.1%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 560"> <p>Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 560"> <p>13/109</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 560"> <p>8.4%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 672"> <p>Ösophagusatresie</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 672"> <p>3/11</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 672"> <p>27.3%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 784"> <p>Extremitätenfehlbildungen</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 784"> <p>3/20</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 784"> <p>15.0%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 896"> <p>Herzfehler</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 896"> <p>6/37</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 896"> <p>16.2%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 1008"> <p>genetische Erkrankungen</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 1008"> <p>7/85</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 1008"> <p>8.2%</p> </td> </tr> </table> </td> <td data-bbox="957 244 1244 2027"> <p>Die Vergleiche der Gruppen untereinander ergeben keine signifikanten Unterschiede im Anteil der Mütter, die einen homonellen Schwangerschaftsstatus genutzt haben, betreffend. Auch ein Vergleich zw. den Gruppen genetisch und nicht genetisch Erkrankter zeigt keine signifikanten Unterschiede. Der hohe Anteil der Mütter, die einen homonellen Schwangerschaftsstatus genutzt haben und ein Kind mit Ösophagusatresie geboren haben, rechtfertigt weitere Studien. Die Daten zeigen keine Evidenz für die Teratogenität hormoneller Schwangerschaftsstatus, jedoch sollten die Testes mit Vorsicht angewendet werden.</p> </td> </tr> </table>	<p>46/433 Mütter (= 10.6%) von Kindern mit verschiedenen angeborenen (auch genetischen) Fehlbildungen haben im einen hormonelle Schwangerschaftsstatus genutzt.</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 448"> <p>Neuralrohrdefekte</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 448"> <p>10/123</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 448"> <p>8.1%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 560"> <p>Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 560"> <p>13/109</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 560"> <p>8.4%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 672"> <p>Ösophagusatresie</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 672"> <p>3/11</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 672"> <p>27.3%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 784"> <p>Extremitätenfehlbildungen</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 784"> <p>3/20</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 784"> <p>15.0%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 896"> <p>Herzfehler</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 896"> <p>6/37</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 896"> <p>16.2%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 1008"> <p>genetische Erkrankungen</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 1008"> <p>7/85</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 1008"> <p>8.2%</p> </td> </tr> </table>	<p>Neuralrohrdefekte</p>	<p>10/123</p>	<p>8.1%</p>	<p>Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten</p>	<p>13/109</p>	<p>8.4%</p>	<p>Ösophagusatresie</p>	<p>3/11</p>	<p>27.3%</p>	<p>Extremitätenfehlbildungen</p>	<p>3/20</p>	<p>15.0%</p>	<p>Herzfehler</p>	<p>6/37</p>	<p>16.2%</p>	<p>genetische Erkrankungen</p>	<p>7/85</p>	<p>8.2%</p>	<p>Die Vergleiche der Gruppen untereinander ergeben keine signifikanten Unterschiede im Anteil der Mütter, die einen homonellen Schwangerschaftsstatus genutzt haben, betreffend. Auch ein Vergleich zw. den Gruppen genetisch und nicht genetisch Erkrankter zeigt keine signifikanten Unterschiede. Der hohe Anteil der Mütter, die einen homonellen Schwangerschaftsstatus genutzt haben und ein Kind mit Ösophagusatresie geboren haben, rechtfertigt weitere Studien. Die Daten zeigen keine Evidenz für die Teratogenität hormoneller Schwangerschaftsstatus, jedoch sollten die Testes mit Vorsicht angewendet werden.</p>
<p>46/433 Mütter (= 10.6%) von Kindern mit verschiedenen angeborenen (auch genetischen) Fehlbildungen haben im einen hormonelle Schwangerschaftsstatus genutzt.</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 448"> <p>Neuralrohrdefekte</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 448"> <p>10/123</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 448"> <p>8.1%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 560"> <p>Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 560"> <p>13/109</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 560"> <p>8.4%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 672"> <p>Ösophagusatresie</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 672"> <p>3/11</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 672"> <p>27.3%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 784"> <p>Extremitätenfehlbildungen</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 784"> <p>3/20</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 784"> <p>15.0%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 896"> <p>Herzfehler</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 896"> <p>6/37</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 896"> <p>16.2%</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1037 244 1117 1008"> <p>genetische Erkrankungen</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 1008"> <p>7/85</p> </td> <td data-bbox="1037 244 1117 1008"> <p>8.2%</p> </td> </tr> </table>	<p>Neuralrohrdefekte</p>	<p>10/123</p>	<p>8.1%</p>	<p>Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten</p>	<p>13/109</p>	<p>8.4%</p>	<p>Ösophagusatresie</p>	<p>3/11</p>	<p>27.3%</p>	<p>Extremitätenfehlbildungen</p>	<p>3/20</p>	<p>15.0%</p>	<p>Herzfehler</p>	<p>6/37</p>	<p>16.2%</p>	<p>genetische Erkrankungen</p>	<p>7/85</p>	<p>8.2%</p>	<p>Die Vergleiche der Gruppen untereinander ergeben keine signifikanten Unterschiede im Anteil der Mütter, die einen homonellen Schwangerschaftsstatus genutzt haben, betreffend. Auch ein Vergleich zw. den Gruppen genetisch und nicht genetisch Erkrankter zeigt keine signifikanten Unterschiede. Der hohe Anteil der Mütter, die einen homonellen Schwangerschaftsstatus genutzt haben und ein Kind mit Ösophagusatresie geboren haben, rechtfertigt weitere Studien. Die Daten zeigen keine Evidenz für die Teratogenität hormoneller Schwangerschaftsstatus, jedoch sollten die Testes mit Vorsicht angewendet werden.</p>										
<p>Neuralrohrdefekte</p>	<p>10/123</p>	<p>8.1%</p>																												
<p>Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten</p>	<p>13/109</p>	<p>8.4%</p>																												
<p>Ösophagusatresie</p>	<p>3/11</p>	<p>27.3%</p>																												
<p>Extremitätenfehlbildungen</p>	<p>3/20</p>	<p>15.0%</p>																												
<p>Herzfehler</p>	<p>6/37</p>	<p>16.2%</p>																												
<p>genetische Erkrankungen</p>	<p>7/85</p>	<p>8.2%</p>																												
<p>Robertson-Rintoul J. Oral contraception: Potential hazards of hormone therapy during pregnancy. <i>Lancet</i> 1974; 2(7879):515-516</p>	<p>retrospektive Fallstudie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>5 Frauen, die Sexualhormone während der Schwangerschaft eingenommen haben</p>	<p>-</p>	<p>Primodos Norethisteron & Ethinylestradiol (Norethindron)</p>	<p>Schwangerschaftsstatus orale Kontrazeption</p>	<p>Schwangerschaft</p>	<p>4/5 Mütter, die Sexualhormone in der Schwangerschaft eingenommen haben, haben ein fehlgebildetes Kind geboren</p>	<p>2 Kinder mit angeborenen Herzfehlern, 1 Kind mit skeletalen Fehlbildungen und 1 Kind mit Exomphalos</p>																					
<p>Hariap, S. Birth defects and oestrogens and progesterones in pregnancy. <i>Lancet</i> 1975; 1(7908):682-683</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>443 Kinder, deren Mütter Hormone während der Schwangerschaft eingenommen haben (1966-1968, West-Jerusalem)</p>	<p>11.036 Kinder, deren Mütter während der Schwangerschaft keine Hormone eingenommen haben (1966-1968, West-Jerusalem)</p>	<p>Silbestrol Gestänin Oragest</p>	<p>orale Kontrazeption, Schwangerschaftsstatus, drohender Abort, Abort-induktion Medroxyprogesteronacetat Progesteron</p>	<p>Frühschwangerschaft</p>	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="877 1836 957 2027"> <p>21/432 Kindern von Müttern, die Hormone eingenommen haben, haben eine oder mehrere große Fehlbildungen</p> </td> <td data-bbox="877 1836 957 2027"> <p>große Fehlbildungen</p> </td> <td data-bbox="877 1836 957 2027"> <p>erwartete Anteile: 16.8/432 & 430.2/10036 tatsächliche Inzidenzen: 48.6/1000 & 38.6/1000</p> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="877 1836 957 2027"> <p>26/432 Kindern von Müttern, die Hormone eingenommen haben, haben eine oder mehrere große Fehlbildungen</p> </td> <td data-bbox="877 1836 957 2027"> <p>kleine Fehlbildungen</p> </td> <td data-bbox="877 1836 957 2027"> <p>erwartete Anteile: 19.8/432 & 505.2/10036 tatsächliche Inzidenzen: 60.2/1000 & 45.2/1000</p> </td> </tr> </table> <p>Das Risiko einer großen Fehlbildung ist in der hormonexponierten Fallgruppe um 28% höher als in der nicht exponierten Kontrollgruppe. Das Risiko einer kleinen Fehlbildung ist in der hormonexponierten Fallgruppe um 33% höher als in der nicht exponierten Kontrollgruppe. Die Autorin sieht teratogene Effekte der Hormonpräparate zumindest teilweise als Ursache für diesen Anstieg.</p>	<p>21/432 Kindern von Müttern, die Hormone eingenommen haben, haben eine oder mehrere große Fehlbildungen</p>	<p>große Fehlbildungen</p>	<p>erwartete Anteile: 16.8/432 & 430.2/10036 tatsächliche Inzidenzen: 48.6/1000 & 38.6/1000</p>	<p>26/432 Kindern von Müttern, die Hormone eingenommen haben, haben eine oder mehrere große Fehlbildungen</p>	<p>kleine Fehlbildungen</p>	<p>erwartete Anteile: 19.8/432 & 505.2/10036 tatsächliche Inzidenzen: 60.2/1000 & 45.2/1000</p>																
<p>21/432 Kindern von Müttern, die Hormone eingenommen haben, haben eine oder mehrere große Fehlbildungen</p>	<p>große Fehlbildungen</p>	<p>erwartete Anteile: 16.8/432 & 430.2/10036 tatsächliche Inzidenzen: 48.6/1000 & 38.6/1000</p>																												
<p>26/432 Kindern von Müttern, die Hormone eingenommen haben, haben eine oder mehrere große Fehlbildungen</p>	<p>kleine Fehlbildungen</p>	<p>erwartete Anteile: 19.8/432 & 505.2/10036 tatsächliche Inzidenzen: 60.2/1000 & 45.2/1000</p>																												

<p>Nora, J.J. Congenital abnormalities and first-trimester exposure to progesterone/estrogen. <i>Lancet</i> 1976; 1(7954): 313-314</p>	<p>prospektive Fallstudie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>100 Kinder, deren Mütter Hormone während der Schwangerschaft eingenommen haben (USA)</p>	<p>-</p>	<p>Progesteron-Östrogen-Kombination</p>	<p>1. Trimenon</p>	<p>6/100 Kindern von Müttern, die Hormone eingenommen haben, haben eine oder mehrere große Fehlbildungen 4/100 Kindern von Müttern, die Hormone eingenommen haben, haben einen angeborenen Herzfehler</p>	<p>2,3 mal mehr als erwartet 4 mal mehr als erwartet</p>	<p>Das Risiko einer Fehlbildung nach mütterlicher Hormoneinnahme sehen die Autoren um das zweifache bis vierfache erhöht. Besonders Herzfehler sind häufig; aber auch ein Kind mit VACTERL-Komplex wurde beobachtet. Über Fälle skeletaler Fehlbildungen wird (nicht genauer) berichtet.</p>
<p>Kullander, S. A study of drugs and pregnancy. 3. hormones. <i>Acta Obstet Gynecol Scand</i> 1976; 55:221-224</p>	<p>prospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>große und kleine Fehlbildungen</p>	<p>6376 schwangere Frauen (Schweden)</p>	<p>über die Charakteristik der Kontrollgruppe werden keine genauen Aussagen gemacht</p>	<p>Gestagene</p>	<p>1. bis 7. Monat der Schwangerschaft</p>	<p>98/5002 Frauen, die gesunde Kinder geboren haben, haben Gestagene eingenommen 5/194 Frauen, die Kinder mit großen Fehlbildungen geboren haben, haben Gestagene eingenommen</p>	<p>1,6% & 2,6% vs. 2% [keine statistisch signifikanten Unterschiede]</p>	<p>Es konnten keine teratogenen Effekte von Gestagenen nachgewiesen werden (keine der 15 Mütter, die ein Kind mit Hypospadie geboren hat, hat Gestagene eingenommen). Der Anteil der Kinder mit Fehlbildungen, deren Mütter Primodos eingenommen haben, ist im Vergleich nicht erhöht. Die Daten schließen eine Teratogenität von Primodos nicht aus, jedoch unterstützen diese die These nicht.</p>
<p>Dillon, S. Congenital malformations and hormones in pregnancy. <i>Br Med J</i> 1976; 2(6049): 1446</p>	<p>retrospektive Fallstudie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>14 Kinder mit angeborenen Fehlbildungen, deren Mütter Hormone während der Schwangerschaft eingenommen haben</p>	<p>Primodos</p>	<p>Norethisteron & Ethinylestradiol</p>	<p>2. Monat der Schwangerschaft</p>	<p>16/551 Frauen, die Kinder mit kleinen Fehlbildungen geboren haben, haben Primodos eingenommen 4/194 Frauen, die Kinder mit großen Fehlbildungen geboren haben, haben Primodos eingenommen</p>	<p>2,9% & 2,1% vs. 2,2% [keine statistisch signifikanten Unterschiede]</p>	<p>Der Autor meint, dass die vulnerable Phase des Embryos/Fetus (Organogenese) zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsstillens schon vorüber gewesen sein könnte.</p>
<p>Der Autor meint, dass die vulnerable Phase des Embryos/Fetus (Organogenese) zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsstillens schon vorüber gewesen sein könnte.</p>	<p>1 Kind mit AVSD & Zwillinge (I.: Hypospadie, bilaterale inguinale Hernie; II.: bilaterale Hydrocele, bilaterale inguinale Hernie) 1 Kind mit Spina bifida, Hydrocephalus & 1 Kind mit Transposition der großen Gefäße 1 Kind mit Spina bifida, Hydrocephalus, 1 Kind Anencephalus, 1 Kind mit Fallot'scher Tetralogie, 1 Kind mit persistierendem Truncus arteriosus, 1 Kind mit Katarakt & 1 Kind mit VSD 1 Kind mit Atrioseptaldefekt 1 Kind mit Hypospadie</p>	<p>1.-5. Woche bzw. 4.-16. Woche 4. Woche 6. Woche mit 5. Woche bis max. 28. Woche 8.-24. Woche 5.-8. Woche</p>	<p>orale Kontrazeption, früherer Abort Schwangerschaftstest früherer Abort</p>	<p>Norethisteron & Menstranol Ethinylestradiol & Norethisteron Hydroxyprogesteronacypat Dihydrogesteron Dimethisteron Norethisteron</p>	<p>Polymenorrhö</p>	<p>1.-3. Woche</p>	<p>1 Kind mit AVSD & Zwillinge (I.: Hypospadie, bilaterale inguinale Hernie; II.: bilaterale Hydrocele, bilaterale inguinale Hernie) 1 Kind mit Spina bifida, Hydrocephalus & 1 Kind mit Transposition der großen Gefäße 1 Kind mit Spina bifida, Hydrocephalus, 1 Kind Anencephalus, 1 Kind mit Fallot'scher Tetralogie, 1 Kind mit persistierendem Truncus arteriosus, 1 Kind mit Katarakt & 1 Kind mit VSD 1 Kind mit Atrioseptaldefekt 1 Kind mit Hypospadie</p>	<p>Der Autor meint, dass die vulnerable Phase des Embryos/Fetus (Organogenese) zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsstillens schon vorüber gewesen sein könnte.</p>	<p>Der Autor meint, dass die vulnerable Phase des Embryos/Fetus (Organogenese) zum Zeitpunkt des Schwangerschaftsstillens schon vorüber gewesen sein könnte.</p>

Bracken, MB. Role of contraception in congenital malformations of offspring. Int. J Epidemiol 1978; 7(4):309-17	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Fehlbildungen	1370 Kinder mit angeborenen Fehlbildungen (1974-1976, USA)	2968 gesunde Kinder (1974-1976, USA)	-	verschiedene orale Kontrazeptiva	orale Kontrazeption	1. Jahr vor Konzeption bis zum 4. Schwangerschaftsmonat	2.41% der Frauen, die ein Kind mit angeborenen Fehlbildungen geboren haben, zeigten zum Zeitpunkt der Konzeption und/oder in der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen	1.82% der Frauen, die ein gesundes Kind geboren haben, zeigten zum Zeitpunkt der Konzeption und/oder in der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen	2.41% vs. 1.82% OR=1.3 statistisch nicht signifikant	Es konnten keine statistisch signifikanten Assoziationen gezeigt werden, außer zwischen Ethnizität und inuitalem Herkunftsstatus (p=0.012) und Septumdefekten (p=0.024). Der Autor zeigt die Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für Frauen, die zum Zeitpunkt der Konzeption orale Kontrazeptiva eingenommen haben & außerdem stark geraucht haben, hatten ein 13.2-fach erhöhtes Risiko, ein Kind mit angeborenen Fehlbildungen zu gebären.
Rothman, KJ. Oral contraceptives and birth defects. N Engl J Med 1978; 299:522-524	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Fehlbildungen	1448 Kinder, deren Mütter bis kurz vor Konzeption orale Kontrazeptiva eingenommen haben (1970?, USA)	2188 Kinder, deren Mütter bis 3 Jahre vor der Konzeption keine oralen Kontrazeptiva eingenommen haben (1970?, USA)	-	orale Kontrazeptiva	orale Kontrazeption	„bis kurz vor Konzeption“	die Gesamte fehlerbildungsrate beträgt 4.3% in der Fallgruppe	die Gesamte fehlerbildungsrate beträgt 3.3% in der Kontrollgruppe	90% KI 1.0-1.7	Es konnte kein Unterschied hinsichtlich großer Fehlbildungen beobachtet werden. Die Unterschiede bezüglich der Gesamte fehlerbildungsrate sind nach Meinung der Autoren auf andere Einflussfaktoren zurück zu führen.
Ortiz-Perez, HE. Abortifacients among offspring of oral and nonoral contraceptive users. Am J Obstet Gynecol 1979; 134(5):512-517	prospektive Fall-Kontroll-Studie	Fehlbildungen, verschiedene (schwerwiegende) Erkrankungen	103 Kinder, geboren von Müttern, die orale Kontrazeptiva genutzt haben (1961-1965, Puerto Rico)	120 Kinder, geboren von Müttern, die nicht-orale Kontrazeptiva genutzt haben (1961-1965, Puerto Rico)	Enovid	Norethynodrel (5mg) & Mestranol (0.075 mg)	orale Kontrazeption	vor der Konzeption	11/103 Kinder, deren Mütter orale Kontrazeptiva eingenommen haben, zeigten Auffälligkeiten und/oder schwerwiegende Erkrankungen	20/120 Kinder, deren Mütter nicht-orale Kontrazeptiva genutzt haben, zeigten Auffälligkeiten und/oder schwerwiegende Erkrankungen	10.7% vs. 16.7% $\chi^2 = 1.86$ statistisch nicht signifikant	Es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Gruppen, die oral oder nicht-oral verurteilt haben; auch nicht hinsichtlich des Geburtsgewichtes. Keiner der neonatalen bzw. perinatalen Todesfälle kann auf die Einnahme oraler Kontrazeptiva zurück geführt werden
Kasan, PN. Oral contraceptives and congenital abnormalities. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87(7):545-551	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Fehlbildungen	2859 Frauen, die ein orales Kontrazeptivum eingenommen haben und ein Kind geboren haben (1974-1976, Cardiff)	7620 Frauen, die kein orales Kontrazeptivum eingenommen haben und ein Kind geboren haben (1974-1976, Cardiff)	-	orale Kontrazeptiva	orale Kontrazeption	innerhalb 3 Monate vor LMP frühen oder in der Schwangerschaft	19/7620 Frauen, die ein orales Kontrazeptivum eingenommen haben, haben ein Kind mit Neuralrohrdefekt geboren	225/7620 Frauen, die kein orales Kontrazeptivum eingenommen haben, haben ein Kind mit Neuralrohrdefekt geboren	2.83% vs. 2.95% $\chi^2 = 0.1049$ p>0.5	Die Studie kann keine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten angeborener Fehlbildungen und der Einnahme oraler Kontrazeptiva nachweisen, außer in Hinblick auf Neuralrohrdefekte. Die Studie kann jedoch zeigen, dass orale Kontrazeptiva häufiger in sozial niedrigeren Schichten genutzt werden. Es gibt eine bekannte Assoziation zwischen niedriger sozialer Schicht und dem Auftreten von Neuralrohrdefekten.

Harlap, S. Births following oral contraceptive failures. <i>Obstet Gynecol</i> 1980; 55(4):447-52	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Fehlbildungen, perinatale Mortalität	108 Kinder, geboren von 104 Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben, jedoch an einem Tag vergaßen, die Medikation einzunehmen [„pill failure“] (Jerusalem)	16826 Kinder, die im selben Zeitraum geboren wurden (davon 2934 Kinder, deren Mütter orale Kontrazeptiva eingenommen haben) (Jerusalem)	Ostrogene, Progesterone, kombinierte, sequenzielle orale Kontrazeptiva	orale Kontrazeption, Schwangerschaftsleist	keine genauen Angaben; die Mütter in der Fallgruppe scheinen jedoch während der Konzeption orale Kontrazeptiva eingenommen zu haben	10/108 Kindern geboren von 104 Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben, jedoch an einem Tag vergaßen, die Medikation einzunehmen [„pill failure“]; [n=111 fehlend] = 92,6/1000 (6/10 Kindern sind männlich)	76,6/1000 (gesamte Studienkohorte) 73,5/1000 (Kinder, die von Müttern geboren wurden, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben)	statistisch nicht signifikante Unterschiede OR=1,7 90% KI 0,5-5,7	Obwohl die Ergebnisse statistisch nicht signifikant sind, spricht die Autorin davon, dass es ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen gibt, wenn die Mutter zum Zeitpunkt der Konzeption orale Kontrazeptiva einnimmt. 14 Kinder wurden von Müttern geboren, die unabsichtlich orale Kontrazeptiva eingenommen haben, während sie schwanger waren. Alle Kinder waren normal.	
Schardein, JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. <i>Teratology</i> 1980; 22:251-270	Review	angeborene Fehlbildungen	Der Autor stellt fest, dass Sexualhormone mit einer Vielzahl unterschiedlicher Fehlbildungen assoziiert werden. Unbesirten sieht er die – durch 203 Fälle gut belegte – These, dass Androgene und gewisse Progesterone zur Maskulinisierung bei weiblichen Individuen führen können (z.B. Klorisshypertriephie). Laut Meinung des Autors gibt es jedoch keinen Grund, spezifische angeborene Fehlbildungen mit Hormonen zu assoziieren, besonders hinsichtlich kardiovaskulärer Fehlbildungen und Extremitätenfehlbildungen. Auch den direkten Zusammenhang zwischen ZNS-Fehlbildungen und maternaler Hormoneinnahme während der Schwangerschaft sieht der Autor kritisch. Er unterstützt die These, dass – sofern es einen teratogenen Effekt der Hormone gibt – dieser unspezifisch ist. Außerdem verweist er darauf, dass man eine starke Haftung an angeborenen Fehlbildungen erwarten müsste, sofern Hormone teratogen sind, da in den letzten Jahrzehnten die Nutzung oraler Kontrazeptiva stark zugenommen hat. Dieser Effekt blieb jedoch aus. Einzig für den Zusammenhang zwischen Clomiphene und angeborenen ZNS-Fehlbildungen sieht er eine Evidenz gegeben.									
Wilson, JG. Are female sex hormones teratogenic? <i>Develop Med Child Neurol</i> 1981; 14(1)(6):567-580	Review	angeborene Fehlbildungen	Der Autor kommt zum Schluss, dass exogene Sexualhormone, die während der Schwangerschaft eingenommen werden, nicht kausal in Zusammenhang mit verschiedenen Arten von beschriebenen Fehlbildungen stehen. Er begründet dies mit verschiedenen Punkten: 1a) Es kommt gezeigt werden, dass Sexualhormone nicht mit einem Anstieg der Fehlbildungsrate in der Bevölkerung assoziiert sind. Ein Rückgang der Anwendung hat nicht zu einem Absinken der Inzidenz von angeborenen Fehlbildungen geführt. 1b) Es gibt keine belastbaren Daten, die einen kausalen Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und dem Auftreten von Fehlbildungssyndromen belegen. Es wurden mehr Studien veröffentlicht, die keinen Zusammenhang finden können als solche, die einen positiven Zusammenhang darstellen. 2) Zum Zeitpunkt des Reviews gibt es kein Tiermodell, an dem Fehlbildungen gezeigt werden konnten, wenn Sexualhormone in therapeutischer Dosis gegeben wurden. Keine der Fehlbildungen (Anencephalie, angeborene Extremitäten- und Herzfehlbildungen) konnten im Tiermodell reproduziert werden. 3) Es gibt bisher kein stimmiges Dosis-Wirkungs-Phänomen. Hohe Dosen von Sexualhormonen können ohne nachweisbare nicht-gentile Effekte erklären werden. 4) Bisher gibt es keine Beschreibung eines nachvollziehbaren biologischen Mechanismus, der eine Teratogenität von Sexualhormonen erklären würde.									
Smithells, RW. Oral contraceptives and birth defects. <i>Develop Med Child Neurol</i> 1981; 23:369-371	Review	angeborene Fehlbildungen	Teratogene Effekte von Hormonen, die als hormoneller Schwangerschaftstest oder als Therapeutikum bei drohendem Abort eingesetzt werden, konnten nach Meinung des Autors nicht nachgewiesen werden. Orale Kontrazeptiva können ebenso nicht als wesentliches Teratogen angesehen werden; die meisten exponierten Feten und Embryos entwickelten sich normal. Die meisten (prospektiven) Kohorten-Studien und viele (retrospektive) Fall-Kontroll-Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen oralen Kontrazeptiva und angeborenen Fehlbildungen darstellen. Laut Meinung des Autors lassen die vorliegenden Daten nur zwei Schlussfolgerungen zu: 1) Orale Kontrazeptiva sind nicht teratogen. 2) Orale Kontrazeptiva stellen ein nicht spezifisches, niederschwelliges Teratogen dar, wobei andere nachteilige Einflussgrößen mit berücksichtigt werden müssen. Diese Annahme gilt dann aber für nahezu jedes Medikament, für Nahrungsmittel, Wasser etc.									
Savolainen, E. Teratogenic hazards of oral contraceptives analysed in a national malformation register. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1981; 140(5):521-524	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	Fehlbildungen des ZNS, Down-Syndrom, Skelettfehlbildungen, orale Spalten	930 Frauen, die Kinder mit Fehlbildungen geboren haben und orale Kontrazeptiva eingenommen haben (1967-1976, Finnland)	2872 Frauen, die Kinder mit Fehlbildungen geboren haben und keine Kontrazeptiva eingenommen haben (1967-1976, Finnland)	orale Kontrazeptiva, intrauterine Verhütungsmethoden, andere Arten der Kontrazeption	3,9% der Frauen der Fallgruppe haben orale Kontrazeptiva während der Schwangerschaft eingenommen	Fehlbildungen des ZNS 21,7% Skelettfehlbildungen 36,2% Fehlbildungen des harten Gaumens 15,9% Kombinationen aus diese drei Paare: Down-Syndrom 6,5% Down-Syndrom und Andere 1,7% Andere 9,4%	keine statistisch signifikanten Unterschiede Ergebnisse aus einer Analyse diskordanter Paare: OR=0,95 KI 0,86-1,05	Es lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Vergleichen der einzelnen Gruppen feststellen. Laut Meinung des Autors haben orale Kontrazeptiva keinen Effekt auf die Inzidenz der in der Studie betrachteten Fehlbildungen und stellen kein teratogenes Risiko dar.			

<p>Torfs, CP. The relationship between hormonal pregnancy tests and congenital anomalies: a prospective study. <i>Am J Epidemiol</i> 1981; 113(5): 563-574</p>	<p>prospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>große und kleine Fehlbildungen</p>	<p>203 Frauen, die einen hormonellen Schwangerschaftstest angewendet und ein Kind geboren haben (1959-1967, USA)</p>	<p>332 Frauen, die einen Urin-Schwangerschaftstest angewendet und ein Kind geboren haben (1959-1967, USA)</p>	<p>Gestiest (64%)</p>	<p>Norethindron (2,5 mg) & Ethinylestradiol (0,05 mg)</p>	<p>Schwangerschaftstest</p>	<p>94,5% der Frauen, die einen hormonellen Schwangerschaftstest angewendet haben, waren Ende des 1. Trimenons exponiert</p>	<p>lebensbedrohliche angeborene Fehlbildungen</p>	<p>lebensbedrohliche angeborene Fehlbildungen (SCA)</p>	<p>Die Resultate der Studie unterstützen die Hypothese, dass Oestrogen/Progesteron-Präparate, die als Schwangerschaftstest gegeben werden, mit angeborenen Fehlbildungen assoziiert sind, nicht. Lediglich ein leicht erhöhtes Risiko für nicht lebensbedrohliche urogenitale Fehlbildungen bei mütterlichen Nachkommen wurde in der Fallgruppe festgestellt (1,78 bzw. 4,57). Es wird jedoch auch betont, dass jede zukünftige Nutzung hormoneller Schwangerschaftstests umfölig und unbegründet ist.</p>
									<p>9/203 Frauen, die einen hormonellen Schwangerschaftstest angewendet haben, haben ein Kind mit einer lebensbedrohlichen angeborenen Fehlbildung geboren</p>	<p>4,4% vs. 4,4% Hormon/Serum: RR=1,01 KI 0,47-2,19</p>	
									<p>9/332 Frauen, die einen Urin-Schwangerschaftstest angewendet haben, haben ein Kind mit einer lebensbedrohlichen angeborenen Fehlbildung geboren</p>	<p>4,4% vs. 2,7% Hormon/Urin: RR=1,60 KI 0,60-4,18</p>	
									<p>nicht lebensbedrohliche angeborene Fehlbildungen</p>		
									<p>31/203 Frauen, die einen hormonellen Schwangerschaftstest angewendet haben, haben ein Kind mit einer nicht lebensbedrohlichen angeborenen Fehlbildung geboren</p>	<p>15,3% vs. 11,8% Hormon/Serum: RR=1,30 KI 0,69-1,93</p>	
									<p>46/332 Frauen, die einen Urin-Schwangerschaftstest angewendet haben, haben ein Kind mit einer nicht lebensbedrohlichen angeborenen Fehlbildung geboren</p>	<p>15,3% vs. 13,9% Hormon/Urin: RR=1,14 KI 0,74-1,76</p>	

<p>Michaels, J. Prospective study of suspected associations between certain drugs administered during early pregnancy and congenital malformations. <i>Teratology</i> 1983; 27:57-64</p>	<p>prospektive Kohorten-Studie</p>	<p>große Fehlbildungen, chromosomale Anomalien</p>	<p>610 Frauen, die Diogynon eingenommen haben und ein Kind geboren haben (1964-1972, Deutschland)</p>	<p>610 Frauen, die keine Hormone eingenommen haben und ein Kind geboren haben (1964-1972, Deutschland)</p>	<p>Diogynon (tm,oral)</p>	<p>Progesteron & Estradiolbeizzeit</p>	<p>Schwangerschaftstest</p>	<p>1. bis 12. Woche nach LMP</p>	<p>12/610 Frauen, die Diogynon eingenommen haben, haben ein Kind mit einer großen Fehlbildung geboren</p>	<p>9/610 Frauen, die keine Hormone eingenommen haben, haben ein Kind mit einer großen Fehlbildung geboren</p>	<p>1,8% vs. 1,5% OR=1,22 90% KI 0,55-2,94 p=0,41</p>	<p>Obwohl das Risiko in der Diogynon-Gruppe leicht erhöht ist, so lässt sich doch keine statistisch signifikante Assoziation nachweisen. Die Autoren sehen es als richtig an, Diogynon nicht in der Schwangerschaft einzunehmen. Weiterhin wurden Progesteron und Hydroxyprogesteronproat untersucht. Die Rate an großen Fehlbildungen war in der exponierten Gruppe geringer als in der nicht exponierten Kontrollgruppe (OR=0,86; 90% KI 0,17-2,30)</p>
<p>Lim, S. Lack of association between contraceptive usage and congenital malformations in offspring. <i>Am J Obstet Gynecol</i> 1983; 147(8):923-928</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>große und kleine Fehlbildungen</p>	<p>3338 Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen und ein Kind geboren haben (1977-1980, USA)</p>	<p>1632 Frauen, die keine Kontrazeptiva eingenommen haben & 3579 Frauen, die andere Verhütungsmethoden angewendet und ein Kind geboren haben (1977-1980, USA)</p>	<p>orale Kontrazeptiva</p>	<p>Kontrazeption</p>	<p>zum Zeitpunkt der Konzeption (?)</p>	<p>121/3338 Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben, haben ein Kind mit einer großen Fehlbildung geboren</p>	<p>58/1632 Frauen, die keine Verhütungsmethoden angewendet haben, haben ein Kind mit einer großen Fehlbildung geboren</p>	<p>36,2/1000 vs. 35,5/1000</p>	<p>Nachdem eine Regressionsanalyse durchgeführt wurde, konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen maternaler Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem Auftreten angeborener Fehlbildungen gezeigt werden (OR=1,17; KI 0,92-1,49 für große Fehlbildungen).</p>	
<p>Simpson, JL. Relationship between congenital anomalies and contraception. <i>Adv Contracept</i> 1985; 1:3-30</p>	<p>Review</p>	<p>Hypospadie, kardiale Fehlbildungen, Fehlbildungen der Extremitäten, Neuralrohrdefekte, chromosomale Defekte</p>	<p>Die Autorin erläutert mutagene und teratogene Grundprinzipien und wendet diese auf die bisher erschienenen Studien zu oralen Kontrazeptiva an.</p>				<p>Hypospadie: Nur wenige Studien stellen einen Zusammenhang zwischen [synthetischen] Gestagenen und Hypospadie dar. Größere Fall-Kontroll-Studien konnten diesen vermuteten Zusammenhang nicht bestätigen, keine der prospektiven Studien konnte einen Effekt feststellen. [Synthetische] Gestagene scheinen keinen ungünstigen Effekt auf die Entwicklung der männlichen Genitale zu haben. Kardiale Anomalien: Die meisten der retrospektiven Studien und alle (außer eine) prospektive Studie können die Hypothese, dass [synthetische] Gestagene für das Herz teratogen sind, nicht bestätigen. Extremitätenfehlbildungen: Janerich et al. (1974) konnten in ihrer Studie einen Zusammenhang darstellen. Andere Fall-Kontroll-Studien und weitere prospektive Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht erneut bestätigen. Neuralrohrdefekte: Gal et al. (1967) waren die ersten, die einen Zusammenhang postuliert haben. Andere Fall-Kontroll-Studien und keine der durchgeführten prospektiven Studien konnten eine Assoziation finden. Andere Fehlbildungen: Hier erwähnt die Autorin das von Lorber et al. (1979) vorgestellte EFESSES-Konzept, dem sie keine Bedeutung beimisst. Ebenso hält sie die Aussagekraft der Assoziation zwischen dem VACTERL-Komplex und [synthetischen] Gestagenen für zweifelhaft, da diese in prospektiven Studien nicht reproduziert werden konnte. Chromosomale Abnormalitäten: Weder [synthetische] Gestagene noch Östrogene sind mutagen. Im Ames-Test konnten [synthetische] Gestagene keine Mutationen hervorbringen.</p>					

<p>Ressegule, L.J. Congenital malformations among offspring exposed in utero to progestins, Olmsted County, Minnesota, 1936-1974. Fertil Steril 1988; 43(4):514-519</p>	<p>prospektive Kohorten-Studie</p>	<p>große und kleine Fehlbildungen</p>	<p>988 Kinder, die in utero gegenüber Gestagenen exponiert waren (1936-1974, USA)</p>	<p>1976 Kinder, die in utero nicht gegenüber Gestagenen oder anderen Hormonen exponiert waren (1936-1974, USA)</p>	<table border="1"> <tr><td>Delalutin</td><td>-</td></tr> <tr><td>17α-Hydroxyprogesteronacetat</td><td>Progesteron</td></tr> <tr><td></td><td>Medroxyprogesteron</td></tr> <tr><td></td><td>Ethinisteron</td></tr> <tr><td></td><td>Algesteron-Acetonimid</td></tr> <tr><td></td><td>Norethindron</td></tr> <tr><td></td><td>Dydrogesteron</td></tr> </table>	Delalutin	-	17α-Hydroxyprogesteronacetat	Progesteron		Medroxyprogesteron		Ethinisteron		Algesteron-Acetonimid		Norethindron		Dydrogesteron	<p>im Median war der erste Tag der Exposition der 60. Gestationsstag</p>	<p>54/988 Kindern, die in utero exponiert waren, haben große Fehlbildungen</p>	<p>88/1976 Kindern, die in utero nicht exponiert waren, haben große Fehlbildungen</p>	<p>5.5% vs. 4.5% [OR=1.24] [KI 0.88-1.76]</p>	<p>Die Autoren können keine Belege dafür finden, dass Gestagenen im allgemeinen und Delalutin im speziellen zu Fehlbildungen führen, wenn die Kinder in utero exponiert waren. Abnorme Hoden (v.a. Hodenhochstand) sind jedoch in der exponierten Gruppe häufiger (wenn auch nicht statistisch signifikant).</p>
Delalutin	-																							
17α-Hydroxyprogesteronacetat	Progesteron																							
	Medroxyprogesteron																							
	Ethinisteron																							
	Algesteron-Acetonimid																							
	Norethindron																							
	Dydrogesteron																							
<p>Katz, Z. Teratogenicity of sex hormone exposure during the first trimester of pregnancy. Obstet Gynecol 1985; 65(6):775-780</p>	<p>prospektive Kohorten-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>1608 Kinder, deren Mütter im 1. Trimenon vaginale Blutungen hatten, die mit Gestagenen behandelt wurden (1970-1979, Israel)</p>	<p>1146 Kinder, deren Mütter im 1. Trimenon vaginale Blutungen hatten, die nicht mit Gestagenen behandelt wurden (1970-1979, Israel)</p>	<table border="1"> <tr><td>Medroxyprogesteron (oral), 20-30 mg/d</td><td>drohender Abort, habituelle Abort</td></tr> <tr><td>17-Hydroxyprogesteronacetat (injektiv), 500 mg/wk</td><td></td></tr> </table>	Medroxyprogesteron (oral), 20-30 mg/d	drohender Abort, habituelle Abort	17-Hydroxyprogesteronacetat (injektiv), 500 mg/wk		<p>1. Trimenon</p>	<p>4/1608 85/1608 36/1608 7/1608 102/1608</p>	<p>ZNS-Fehlbildungen Fehlbildungen des Skelettes Fehlbildungen des Urogenitaltraktes Fehlbildungen des Herzens Große angeborene Fehlbildungen</p>	<p>Inzidenz/1000 2.4 vs. 4.4 52.8 vs. 55.9 22.2 vs. 24.5 4.3 vs. 9.5 63.1 vs. 71.6</p>	<p>Eine Teratogenität der Gestagenentherapie im 1. Trimenon kann nicht nachgewiesen werden. Kein Fall von Pseudohermaphroditismus wurde beobachtet.</p>										
Medroxyprogesteron (oral), 20-30 mg/d	drohender Abort, habituelle Abort																							
17-Hydroxyprogesteronacetat (injektiv), 500 mg/wk																								
<p>Lammer, E.J. Exogenous sex hormone exposure and the risk for major malformations. JAMA 1986; 255(22):3128-3132</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>1091 Kinder mit verschiedenen angeborenen Fehlbildungen (1970-1979, USA)</p>	<p>Kinder mit einer anderen Fehlbildung, als die, die als Fallgruppe festgelegt wurde, rekrutiert aus der Gesamtfallgruppe mit 1091 Kindern (1970-1979, USA)</p>	<table border="1"> <tr><td>Provera, Depoprovera, Delalutin</td><td>drohender Abort, vaginale Blutung</td></tr> <tr><td>Östrogene & Gestagene</td><td>orale Kontrazeption, Schwangerschaftstest</td></tr> </table>	Provera, Depoprovera, Delalutin	drohender Abort, vaginale Blutung	Östrogene & Gestagene	orale Kontrazeption, Schwangerschaftstest	<p>bis zu 11 Wochen nach Konzeption</p>	<p>Es wurden verschiedene Vergleiche durchgeführt. Die einzige statistisch signifikante Assoziation konnte zwischen Östrogensarale und hormonellen Schwangerschaftstests gezeigt werden: 6/36 Frauen, die ein Kind mit einer Östrogensarale geboren haben, haben einen hormonellen Schwangerschaftstest angewendet</p>	<p>70/1055 Frauen, die ein Kind mit einer anderen Fehlbildung geboren haben, haben einen hormonellen Schwangerschaftstest angewendet</p>	<p>OR=2.81 90% CI 1.31-6.04</p>	<p>Ein Zusammenhang zwischen hormonellen Schwangerschaftstests und Östrogensarale kann laut Meinung der Autoren dargestellt werden, das absolute Risiko ist jedoch niedrig. Zusammenhänge zwischen anderen Fehlbildungen und anderen Hormonpräparaten sind statistisch nicht signifikant. [Eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Extremitätenfehlbildungen und hormonellen Schwangerschaftstests wird erwähnt, aber nicht durch Daten belegt]</p>										
Provera, Depoprovera, Delalutin	drohender Abort, vaginale Blutung																							
Östrogene & Gestagene	orale Kontrazeption, Schwangerschaftstest																							
<p>Yovich, J.L. Medroxyprogesterone acetate therapy in early pregnancy has no apparent fetal effects. Teratology 1988; 38:135-144</p>	<p>prospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>449 Frauen, die in der Schwangerschaft Provera (MPA) eingenommen haben (1980er, Australien)</p>	<p>449 Frauen, die in der Schwangerschaft Provera (MPA) eingenommen haben (1980er, Australien)</p>	<table border="1"> <tr><td>Provera</td><td>Provera</td></tr> <tr><td>Medroxyprogesteronacetat (MPA), 80 - 100 mg/d oral</td><td>drohender Abort, 2 oder mehr Aborte in der Anamnese</td></tr> </table>	Provera	Provera	Medroxyprogesteronacetat (MPA), 80 - 100 mg/d oral	drohender Abort, 2 oder mehr Aborte in der Anamnese	<p>5. bis 18. SSW (max. bis 36. SSW)</p>	<p>15/366 Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft MPA eingenommen haben, haben große und/oder kleine Fehlbildungen</p>	<p>15/428 Kindern, deren Mütter in der Schwangerschaft kein MPA eingenommen haben, haben große und/oder kleine Fehlbildungen</p>	<p>4.1% vs. 3.5% Unterschied ist statistisch nicht signifikant</p>	<p>Die Studie zeigt laut Meinung der Autoren kein erhöhtes Risiko an-geborener Fehlbildungen, wenn MPA in hohen Dosen während der Phase der Organogenese von der Mutter eingenommen wird.</p>										
Provera	Provera																							
Medroxyprogesteronacetat (MPA), 80 - 100 mg/d oral	drohender Abort, 2 oder mehr Aborte in der Anamnese																							

<p>Pardhalsong, T. Steroid contraceptive use and pregnancy outcome. <i>Teratology</i> 1988; 38:51-58</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>3312 Kinder von Müttern, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben (Thailand, 1975-1978) 1229 Kinder von Müttern, die Depo Provera (DMPA) eingenommen haben (Thailand, 1975-1978)</p>	<p>4023 Kinder von Müttern, die keine Kontrazeptiva eingenommen haben</p>	<p>orale Kontrazeptiva („Pille“) Depo Provera</p>	<p>Kontrazeption</p>	<p>nicht genauer angegeben</p>	<p>35/1229 Kindern, deren Mütter DMPA eingenommen haben, und/oder kleine Fehlbildungen (28,4/1000) 52/3308 Kinder, deren Mütter die „Pille“ eingenommen haben, und/oder kleine Fehlbildungen (15,7/1000)</p>	<p>DMPA vs. Nonuser RR=1,7 DMPA vs. Pillenuser RR=2,9</p>	<p>Kinder von Nonusern und DMPA-Usern haben ähnliche Fehlbildungsraten. Kinder von Müttern, die die Pille eingenommen haben, haben statistisch signifikant weniger Fehlbildungen (p<0,01). Die Rate an Extremitätenfehlfeldungen ist in der DMPA-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe der „Pillenuser“ (1,4/1000 vs. 2,7/1000; p<0,01).</p>
<p>Simpson, J.L. Spermiocides, hormonal contraception and congenital malformations. <i>Adv Contracept</i> 1990; 6:141-167</p>	<p>Review</p>	<p>angeborene Fehlbildungen, genetische Defekte</p>	<p>Die Autorin legt erneut einen umfassenden Review vor und kam ihre Ergebnisse aus dem vorherigen Review (Simpson et al., 1985) bestätigen. Die Autoren haben die Hypothese untersucht, dass hormonelle Kontrazeptiva mit teratogenen oder mutagenen Effekten assoziiert sind. Eine kritische Beurteilung der bisher zum Thema publizierten Studien veranlasst die Autoren zur Schlussfolgerung, dass hormonelle Kontrazeptiva – eingenommen während der Schwangerschaft – das fetale Fehlbildungsrisiko nicht über das bei jeder Schwangerschaft in der Normalbevölkerung angenommene Fehlbildungsrisiko von 2-3% erhöhen. Dieses Fazit sehen die Autoren auch durch andere große Reviews (u.a. Wilson et al., 1981) bestätigt.</p>			<p>89/4023 Kindern, deren Mütter keine Kontrazeptiva eingenommen haben, und/oder kleine Fehlbildungen (22,1/1000)</p>	<p>DMPA vs. Nonuser RR=1,7 DMPA vs. Pillenuser RR=2,9</p>	<p>Kinder von Nonusern und DMPA-Usern haben ähnliche Fehlbildungsraten. Kinder von Müttern, die die Pille eingenommen haben, haben statistisch signifikant weniger Fehlbildungen (p<0,01). Die Rate an Extremitätenfehlfeldungen ist in der DMPA-Gruppe signifikant höher als in der Gruppe der „Pillenuser“ (1,4/1000 vs. 2,7/1000; p<0,01).</p>		
<p>Bracken, M.B. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective analysis of the Obstetrical and Gynecological Survey 1990; 70(3):552-557</p>	<p>Review und Meta-Analyse</p>	<p>angeborene Fehlbildungen, besonders Herzfehler und Extremitätenfehlfeldungen</p>	<p>Insgesamt 12 prospektive Studien konnten in die Meta-Analyse eingeschlossen werden. Für alle Fehlbildungen zusammen genommen ergibt sich ein Relatives Risiko von 0,99 (95% CI 0,83-1,19). Der Autor führt weitere Subgruppenanalysen durch. Acht Studien machen Angaben über angeborene Herzfehler, zwei von diesen Studien können ein erhöhtes Risiko für das Auftreten angeborener Herzfehler nach Einnahme oraler Kontrazeptiva nachweisen. Der Autor ermittelt jedoch ein Relatives Gesamtrisiko von 1,06 (95% CI 0,72-1,56). Ähnlich verhält es sich in Hinblick auf Extremitätenfehlfeldungen. Hier ermittelt der Autor ein Relatives Gesamtrisiko von 1,04 (95% CI 0,30-3,55), wobei insgesamt sechs Studien betrachtet wurden. Die Meta-Analyse liefert nach Meinung des Autors einen starken Beweis gegen die Hypothese, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva im Zusammenhang mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko bei tot- oder lebendgeborenen Kindern steht.</p>			<p>7/19497 Kindern, deren Mütter Orogestrogen-Kombinationen eingenommen haben, wurden mit großen und/oder kleinen Fehlbildungen geboren</p>	<p>OR=2,54 (CI 1,01-6,43)</p>	<p>Die Autoren zeigen auf, dass die beobachteten statistisch signifikanten Assoziationen allenfalls einen schwachen Zusammenhang aufweisen. Die Autoren benennen die Probleme von Confoundern und möglichen Bias, welche einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten.</p>		
<p>Martinez-Frias, M.L. Prenatal exposure to sex hormones: a case-control study. <i>Teratology</i> 1998; 57:8-12</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>20388 Kinder, die mit großen und/oder kleinen Fehlbildungen geboren wurden (1976-1995, Spanien)</p>	<p>19981 Kinder, die ohne große oder kleine Fehlbildungen geboren wurden (1976-1995, Spanien)</p>	<p>Orale Kontrazeptiva Orogestrogen-Kombinationen (exkl. Progesterone) Progesteron-Kombinationen (exkl. Östrogene) Östrogene & Progesterone Gonadotrope & Andere andere Sexualhormone</p>	<p>orale Kontrazeption</p>	<p>1. Trimenon</p>	<p>Es wurden verschiedene Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende statistisch signifikante Assoziationen wurden beobachtet: 18/19711 Kindern, deren Mütter Orogestrogen-Kombinationen eingenommen haben, wurden mit großen und/oder kleinen Fehlbildungen geboren Für Fehlbildungen des Gesichts, Mundes, Ohrs und Halses konnten folgende Werte beobachtet werden: Für pränatale Exposition gegenüber Progesteron-Kombinationen (exkl. Östrogene) konnten folgende Werte beobachtet werden:</p>	<p>OR=2,05 (CI 1,07-3,91) OR=1,56 (CI 1,01-2,41) OR=5,11 (CI 1,50-17,37) Tracheo-ösophageale Atresie OR=10,47 (CI 1,59-68,89)</p>	<p>Die Hypothese, dass „das Risiko angeborener genitaler Fehlbildungen nach pränataler Sexualhormonexposition minimal, wenn überhaupt existent, ist“ (Wilson et al., 1981), sehen die Autoren durch ihre Studie bestätigt.</p>

<p>Hemminki, E. Exposure to female hormone drugs during pregnancy: effect on malformations and cancer. <i>Br J Cancer</i> 1989; 80(7):1082-1087</p>	<p>retrospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen, mütterliche Krebserkrankungen, Krebserkrankungen der Nachkommen</p>	<p>2052 Mütter, die während der Schwangerschaft über weibliche Sexualhormone exponiert waren (1954-1963, Finnland)</p>	<p>2038 Mütter, die während der Schwangerschaft nicht gegenüber weiblichen Sexualhormonen exponiert waren (1954-1963, Finnland)</p>	<p>Primolut, Di-Pro</p>	<p>Ostrogene (mit oder ohne Progesterone)</p>	<p>drohender Abort, drohende Frühgeburt</p>	<p>in der frühen Schwangerschaft (bis 16. SSW) oder in der späten Schwangerschaft</p>	<p>76/1963 Kindern, die in utero Ostrogen- und/oder Progesteron-Exposition waren, wurden mit großen und/oder kleinen Fehlbildungen geboren</p>	<p>40/2108 Kindern, die in utero nicht Ostrogen- und/oder Progesteron-Exposition waren, wurden mit großen und/oder kleinen Fehlbildungen geboren</p>	<p>p<0.001 [OR=2.08] [CI 1.41- 3.07]</p>	<p>Die Hypothese, dass Progesterone oder Östrogene, die in der Schwangerschaft einengenommen werden, zu Krebserkrankungen der Mütter oder der Nachkommen führen, kann nicht bestätigt werden. Die Gesamtfehlbildungsrate in der exponierten Fallgruppe ist statistisch signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Weitere Erläuterungen hierzu geben die Autoren nicht.</p>	
<p>Brent, RL. Nongenital malformations following exposure to gestational drugs: the last chapter of an erroneous allegation. <i>Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol</i> 2005; 73:906-918</p>	<p>Review</p>	<p>nicht-gentale angeborene Fehlbildungen</p>	<p>Der Autor gibt vor allem einen chronologisch angelegten historischen Abriss über die zu Progesteron-Exposition in der Schwangerschaft veröffentlichten Arbeiten. Besonderes Augenmerk wird hierbei auf die Publikationen der Food and Drug Administration (FDA) und die damit verbundenen Warnhinweise auf Medikamenten gelegt. Aufgrund verschiedener Studien (Gal et al., 1967; Heinonen et al., 1977; Janerich et al., 1974; Levy et al., 1973; Nora & Nora, 1973a, b, 1975) sah sich die FDA veranlasst, Progesterone und progesteronhaltige Kontrazeptiva mit Warnhinweisen zu versehen, die darauf hinwiesen, dass Extremitäten- und Herzfehlbildungen bei Nachkommen exponierter Mütter gehäuft auftreten. Der Autor weist zum einen darauf hin, dass daraufhin eine Vielzahl von Studien durchgeführt wurden und ältere Arbeiten erneut analysiert wurden. Er kommt zu dem Ergebnis, dass die überragende Mehrzahl der Studien nicht darauf hinweist, dass nicht-gentale angeborene Fehlbildungen mit Progesteron-Exposition in der Schwangerschaft assoziiert sind. Außerdem erläutert er, dass es aufgrund der Warnhinweise und Neuerungen (z.B. immunologische Schwangerschaftstests) zu einem beachtlichen Rückgang der Anwendung von Progesteronen in der Schwangerschaft gekommen ist: haben 1970 mehr als 30% der Schwangeren Progesterone erhalten, so sind es 1986 nur noch 2.5%. Sollten Progesterone ursächlich für angeborene Fehlbildungen sein, so müsste deren Anzahl ebenfalls deutlich zurück gehen. Der Autor weist jedoch darauf hin, dass sich die Anzahl der mit Herzfehlern oder Extremitätenfehlbildungen geborenen Kinder im entsprechenden Zeitraum nicht reduziert hat. Im Jahr 1988 erschien ein Artikel in <i>Fertility and Sterility</i> (Corlman, 1988), der die Ergebnisse eines FDA-Treffens zum Thema Progesterone in der Schwangerschaft zusammenfasst. Konsens dieser Fachtagung ist, dass die Exposition gegenüber Progesteronen oder oralen Kontrazeptiva während der Schwangerschaft keine nicht-gentale angeborenen Fehlbildungen verursacht. Daraufhin wurden die Warnhinweise auf oralen Kontrazeptiva wieder entfernt. 1999 wurden schließlich alle entsprechenden Warnhinweise von Progesteronen, die in konventionellen therapeutischen Dosen benutzt werden, von der FDA entfernt.</p>	<p>120 Frauen, die orale Kontrazeptiva in der perikonzeptionellen Periode eingenommen haben (2001-2006, Südkorea)</p>	<p>240 Frauen, die nicht teratogene Medikamente in der perikonzeptionellen Periode eingenommen haben (2001-2006, Südkorea)</p>	<p>Myliar, Minulet</p>	<p>Gestoden (0.075 mg) & Ethinylestradiol (0.035 mg)</p>	<p>orale Kontrazeption</p>	<p>4 Wochen vor der Schwangerschaft bis 4 Wochen nach der Konzeption</p>	<p>3/89 Kindern wurden nach in utero Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva mit einer großen Fehlbildung geboren</p>	<p>7/193 Kindern wurden nach in utero Exposition gegenüber teratogenen Medikamenten mit einer großen Fehlbildung geboren</p>	<p>3.2% vs. 3.6% p=1.0</p>	<p>Die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich großer Fehlbildungen sind statistisch nicht signifikant. In Bezug auf niedriges Geburtsgewicht lassen sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede feststellen. 7.1% der in der Fallgruppe geborenen Kinder haben ein zu niedriges Geburtsgewicht im Vergleich zu 2.8% in der Kontrollgruppe (p=0.068). Die Autoren halten es für möglich, dass die Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva die Ursache sein könnte. Sie betonen jedoch auch, dass die beobachteten Raten innerhalb der erwarteten Norm für Südkorea liegen.</p>
<p>Ahn, HK. Pregnancy outcome after exposure to oral contraceptives during the periconceptional period. <i>Hum Exp Toxicol</i> 2006; 27:307-313</p>	<p>prospektive Fall-Kontroll-Studie</p>	<p>angeborene Fehlbildungen</p>	<p>120 Frauen, die orale Kontrazeptiva in der perikonzeptionellen Periode eingenommen haben (2001-2006, Südkorea)</p>	<p>240 Frauen, die nicht teratogene Medikamente in der perikonzeptionellen Periode eingenommen haben (2001-2006, Südkorea)</p>	<p>Myliar, Minulet, Merclion, Minilwar, Ovral-Lo, Norlevo, Sexcon, Tinqular, Alesse, Diamne</p>	<p>Gestoden (0.075 mg) & Ethinylestradiol (0.035 mg) Desogestrel (0.15 mg) & Ethinylestradiol (0.02 mg) Levonogestrel (0.15 mg) & Ethinylestradiol (0.03 mg) Lenovogestrel (0.05 mg) Norgestrel (0.3 mg) & Ethinylestradiol (0.03 mg) Lenovogestrel (0.05 mg) & Ethinylestradiol (0.03 mg) Lenovogestrel (0.02 mg) & Ethinylestradiol (0.1 mg) Cyproteron-azetat (2 mg) & Ethinylestradiol (0.035 mg)</p>	<p>orale Kontrazeption</p>	<p>4 Wochen vor der Schwangerschaft bis 4 Wochen nach der Konzeption</p>	<p>3/89 Kindern wurden nach in utero Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva mit einer großen Fehlbildung geboren</p>	<p>7/193 Kindern wurden nach in utero Exposition gegenüber teratogenen Medikamenten mit einer großen Fehlbildung geboren</p>	<p>3.2% vs. 3.6% p=1.0</p>	<p>Die Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe hinsichtlich großer Fehlbildungen sind statistisch nicht signifikant. In Bezug auf niedriges Geburtsgewicht lassen sich jedoch statistisch signifikante Unterschiede feststellen. 7.1% der in der Fallgruppe geborenen Kinder haben ein zu niedriges Geburtsgewicht im Vergleich zu 2.8% in der Kontrollgruppe (p=0.068). Die Autoren halten es für möglich, dass die Exposition gegenüber oralen Kontrazeptiva die Ursache sein könnte. Sie betonen jedoch auch, dass die beobachteten Raten innerhalb der erwarteten Norm für Südkorea liegen.</p>	

Waller, DK. Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in offspring. Epidemiology. 2010; 21(2):232-239	retrospektive Fall-Kontroll-Studie	angeborene Fehlbildungen	9986 Kinder, geboren mit Fehlbildungen (1997-2003, USA)	4000 Kinder, geboren ohne Fehlbildungen (1997-2003, USA)	Ostrogene & Progesterone, Progesterone, Orale Kontrazeptiva der „3. Generation“	orale Kontrazeption	3 Monate vor der Konzeption bis zum 3. Monat der Schwangerschaft	Es wurden statistische Vergleiche zu insgesamt 32 verschiedenen angeborenen Fehlbildungen durchgeführt. Signifikante Resultate zeigen sich bei folgenden Fehlbildungen: <i>Hypoplastisches Linksherz-Syndrom:</i> adjustierte OR=2.3 (CI 1.3-4.3) <i>Gastrochisis:</i> adjustierte OR=1.8 (CI 1.3-2.7)	Die Möglichkeit, dass eine kausale Assoziation zwischen mütterlicher Einnahme oraler Kontrazeptiva und dem gehäuftem Auftreten von hypoplastischen Linksherz-Syndrom bzw. Gastrochisis besteht, wird nicht ausgeschlossen. Es wird jedoch darauf verwiesen, dass die beobachteten Ergebnisse Zufallsresultate sein könnten (statistisch 1.6 erwartete Assoziationen).
--	------------------------------------	--------------------------	---	--	---	---------------------	--	--	---

TABELLE A7 – TIEREXPERIMENTELLE STUDIEN ZU HORMONEXPOSITION UND ANGEBORENEN FEHLBILDUNGEN

Autor, Titel, Journal, Jahr	Studiengruppen		Medikament			Ergebnisse		Kommentar der jeweiligen Autoren		
	Fallgruppe	Kontrollgruppe	Handelsname	Wirkstoff	Indikation	Expositionszeitraum	Fallgruppe		Kontrollgruppe	Vergleich
Tiemann-Marowski, B. Embryotoxische Wirkung von Hydroxytamoxifen und einem Gestagen-Ostrogen-Präparat bei der Ratte. In: Inaugural Dissertation, 1983; Fete U. 1984; Berlin 88/83/60378(2)	schwängere Ratten des Wistar-Stammes (WISW [SPF/TNO]) wurden in steigender Dosis mit einem Gestagen-Ostrogen-Präparat behandelt	schwängere Ratten des Wistar-Stammes (WISW [SPF/TNO]) wurden in steigender Dosis mit Hydroxytamoxifen behandelt	Cumorrit (zur i.m. Applikation)	Estradiolbenzoat und Progesteron	(zulassen bei sekundärer Amenorrhö, Dicyclon auch als Schwangerschaftstest)	am 11. Tag der Schwangerschaft	embryotales Potential, weit von der maternalen Toxizität entfernt	embryotales Potential, weit von der maternalen Toxizität entfernt	für Variationen am Skelett ergab sich nach Cumorrit-Gabe ein Anstieg gegenüber Kontrollfeten	Das Potential von Cumorrit, im Tierexperiment strukturelle Abnormalitäten zu induzieren, unterscheidet sich deutlich von dem nach Gabe klassischer Teratogene. „Es handelt sich zweifellos nicht um eine echte Interferenz mit embryonalen Differenzierungsprozessen während der Organogenese. Die Relevanz dieses – mit extrem hohen Dosen beobachteten – Befundes für den Menschen ist zweifelhaft.“ Die Autorin sieht die nach Cumorrit-Gabe beobachteten Auffälligkeiten nicht als „teratogene Effekte im üblichen Sinne“.
Seegmiller, RE - Evaluation of the teratogenic potential of Delalutin (17 α -hydroxyprogesterone caproate) in mice. Teratology. 1983; 28:201-208	schwängere Mäuse des ARS Swiss Webster Albino Stammes wurden in verschiedenen Dosen mit Delalutin (17 α -Hydroxyprogesterone caproate) behandelt	schwängere Mäuse des ARS Swiss Webster Albino Stammes wurden nicht oder mit Reinsäure behandelt	Delalutin (s.c. injiziert)	17 α -Hydroxyprogesterone caproate • low: 42 mg/kg KG • intermediate: 416 mg/kg KG • high: 835 mg/kg KG	(angewendet bei drohendem Abort)	täglich vom 6. bis 15. Tag der Schwangerschaft	in der Fallgruppe lebend geborenen Feten (Nierenektomie)	in der Kontrollgruppe keine fehlgebildeten Feten	die Unterschiede zwischen den Delalutin-Gruppen und der Vehikel-Kontrollgruppe sind statistisch nicht signifikant (p>0.5)	Hinsichtlich der Arten und Häufigkeiten der beobachteten Fehlbildungen gibt es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen. Reduktionsfahigkeiten der Extremitäten konnten in den Delalutin-Gruppen nicht beobachtet werden. Delalutin zeigte sich im Tierexperiment als nicht teratogenes Präparat, trotz der Verabreichung hoher Dosen in der Phase der Organogenese.

<p>Tarara, R. The effect of medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) on prenatal development in the baboon (Papio anubis): A preliminary study. <i>Teratology</i>, 1984, 30:181-185</p>	<p>5 lebend geborene grüne Paviane (Papio anubis), die intrauterin einmally gegenüber Depo-Provera (Medroxyprogesteronacetat) exponiert waren</p>	<p>4 lebend geborene grüne Paviane (Papio anubis), die intrauterin nicht exponiert waren</p>	<p>Depo-Provera (i.m. injiziert)</p>	<p>Medroxyprogesteronacetat (150 mg)</p>	<p>(Kontrazeption)</p>	<p>am 30. Tag der Schwangerschaft</p>	<p>alle 5 intrauterin exponierten Feten zeigten keinerlei Anzeichen von Fehlbildungen (sowohl mikro- als auch makroskopisch)</p>	<p>alle 4 intrauterin nicht exponierten Feten zeigten keinerlei Anzeichen von Fehlbildungen (sowohl mikro- als auch makroskopisch)</p>	<p>keine Unterschiede zwischen Fall- und Kontrollgruppe</p>	<p>Laut Meinung des Autors gibt es keine Evidenz für eine Embryotoxizität von DMPA, wenn es Pavianen als Einzeldosis am 30. Tag der Schwangerschaft gegeben wird.</p>
<p>Hendrickx, AG. Embryotoxicity of sex steroid hormone combinations in nonhuman primates. I. norethisterone acetate + ethinyloestradiol and progesterone + estradiol benzoate (Macaca mulatta, Macaca fascicularis) and Papio cynocephalus). <i>Teratology</i>, 1987; 35:119-127</p>	<p>schwängere Rhesus-Affen (Macaca mulatta), Paviane (Papio cynocephalus) & Langschwanzmakaken (Macaca fascicularis) wurden mit Norethisteronacetat & Ethinyloestradiol behandelt</p> <p>schwängere Rhesus-Affen (Macaca mulatta) & Langschwanzmakaken (Macaca fascicularis) wurden mit Progesteron & Ethinyloestradiol behandelt</p>	<p>schwängere Rhesus-Affen (Macaca mulatta), Paviane (Papio cynocephalus) & Langschwanzmakaken (Macaca fascicularis) wurden mit Laktose oder einer Vehikelsubstanz behandelt</p> <p>schwängere Rhesus-Affen (Macaca mulatta) & Langschwanzmakaken (Macaca fascicularis) wurden mit einer Kontroll-Lösung behandelt</p>		<p>Norethisteronacetat & Ethinyloestradiol (1x bis 100x Humanosis), oral</p> <p>Progesteron & Ethinyloestradiol (0.1x bis 25x Humanosis), i.m.</p>	<p>(hormoneller Schwangerschaftstest, orale Kontrazeption, drohender Abort, drohende Frühgeburt)</p>	<p>täglich vom 20. bis 50. Tag der Schwangerschaft (Norethisteronacetat & Ethinyloestradiol)</p> <p>6 Injektionen vom 20. bis 35. Tag der Schwangerschaft (Progesteron & Ethinyloestradiol)</p>	<p>Norethisteronacetat & Ethinyloestradiol</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine statistisch signifikant erhöhte Embryoleitfähigkeit kamte bei einer 100x & 300x Humanosis in der Langschwanzmakaken-Gruppe beobachtet werden (p<0.05) - als kritisches Level für die Embryotoxizität wird die 100x Humanosis angenommen - in der Gruppe der Rhesus-Affen und Paviane konnten keine Fehlbildungen beobachtet werden - in der Langschwanzmakaken-Gruppe sind insgesamt 5 Feten fehlgebildet (1 Skoliose, 2 Klitorishypertrophie, 2 Fehlbildungen der weibl. Genitale) 	<p>Progesteron & Ethinyloestradiol</p> <ul style="list-style-type: none"> - zunehmende Embryoleitfähigkeit bei 10x und 25x Humanosis (p<0.005) - es wurden keine fehlgebildeten Feten in der Gruppe der Rhesus-Affen beobachtet - 2 fehlgebildete Feten konnten in der Gruppe der Langschwanzmakaken beobachtet werden (Virilisierung der externen Genitale, Reduktionsdefekt der Extremitäten) 	<p>Die embryotoxischen Effekte haben sich nach Meinung der Autoren primär in Form von embryonalem oder fetalem Tod gezeigt (bei hohen Dosen). Spezifische Fehlbildungen wurden nur in der exponierten Gruppe der Langschwanzmakaken beobachtet und konnten auch spontan aufgetreten sein. Die Gesamtinzidenz für nicht-genitale Fehlbildungen wird mit 1.3% (2/152) angegeben. Diese entspricht der zuvor beobachteten Inzidenz von 1.3% (35/2642), welche in einer früheren Studie beobachtet werden konnte (Hendrickx & Pratahala, 1986). Eine kausale Assoziation zwischen in utero Exposition gegenüber Sexualhormonen und dem Auftreten nicht-genitaler Fehlbildungen bestehe nicht.</p>	

Anhang B: Übersicht über die Fälle der Primärkohorte

TABELLE B: ANGABEN ZU DEN FÄLLEN DER PRIMÄRQUELLE

Fall-Nummer	Geburtsdatum	Geschlecht	Mütterliche Indikation	Applikationsart	Einnahmezeitraum		Dosis	Familienanamnese	Fehlbildungen und Erkrankungen
					Zeitpunkt	SSW			
Duo-01	16.01.1957	m	Schwangerschaftstest	oral	April/Mai 1956	-	-	-	verkürzte, knielse Beine mit nur jeweils einem gebogenen Knochen; vierzehige nach außen gedrehte Füße; mangelhaft ausgebildete Hüftgelenke; verkürzte Oberarme; verkürztes rechtes Schulterblatt; Streckung des rechten Arms nur bis etwa 90° möglich
Duo-02	16.03.1976	m	Schwangerschaftstest	oral	2. Monat	-	2 Tabletten	-	Fehlbildungen der Genitalien, Blasenektrophie
Duo-03	28.05.1976	m	Schwangerschaftstest	oral	2. bis 3. Monat	-	2 Tabletten	-	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte re.; Ohrmuschelfehlbildung re.
Duo-04	04.12.1965	m	Schwangerschaftstest	oral	-	-	-	jüngere Schwester ohne Fehlbildungen	Fehlbildungen der Arme und Beine; 100% schwerbehindert; Pflegestufe II; heute nur noch im Rollstuhl mobil
Duo-05	27.05.1960	w	Schwangerschaftstest	oral	1959	-	2 Tabletten	-	fehlgebildete Gebärmutter: ein Gebärmuttermund und zwei Gebärmutterhalse und zwei Gebärmütter mit je einem Eierstock, Septum in der Vagina
Duo-06	Oktober 1974	m	Amenorrhö	intravenös	Februar 1974	5	Duogynon simplex i.v.	4 gesunde Geschwister	Spina bifida mit Hydrocephalus; Querschnittslähmung; heute: Dekubitus, Ventilrevisionen, Knochenbrüche
Duo-07	20.03.1973	m	Schwangerschaftstest	oral	Juni 1972	-	2 Tabletten	-	Verstümmelung an beiden Händen; Fehlen des re. Fußes; „Störungen des Verdauungstraktes“
Duo-08	04.04.1977	m	Schwangerschaftstest	oral	August 1976	-	-	-	Blasenektrophie; Fehlbildungen im Genitalbereich; atypisches Beckenskelett
Duo-09	01.03.1963	m	Schwangerschaftstest	oral	1962	-	2 Tabletten	-	Transposition der großen Gefäße; Single Ventricles;
Duo-10	11.11.1969	w	Schwangerschaftstest	oral	März/April 1969	-	2 Tabletten	-	im Verlauf: Hirnabszess, ständige Infekte bes. der Lunge, Schlaganfälle; mehrere Herz-OPs; oft im Krankenhaus; „Zustand sehr schwach“ Vorhofseptumdefekt

Duo-11	11.08.1965	w				oral		Dezember 1964	-	2 Tabletten	-	Ureterocele re.
Duo-12	25.02.1976	m			Schwangerschaftstest	oral		Jun 75	-	2 Tabletten	-	Ösophagothoracheale Fistel; epileptische Anfälle seit dem jungen Erwachsenenalter
Duo-13	20.07.1978	m			-	oral		09.11.1977	4+6	2 Tabletten	gesunde Schwester (1980 geboren)	re. Auge: nur eine Lidspalte, kein ausgebildetes Auge; li. Auge: „sieht normal aus“ Sehnerven verkümmert, anfangs kleine Sehstärke, jetzt erblindet; jahrelang Gleichgewichtsstörungen mit Fallneigung; „Rechenzentrum gestört, keine Größenvorstellung“; „motorische Fähigkeiten eingeschränkt“ Fehlbildung der Wirbelsäule, Paralyse der Blase, Klumpfuß, Spina bifida
Duo-14	August 1975	w			-	oral		frühe Schwangerschaft	-	2 Tabletten	-	
Duo-15	Juli 1968	m			Schwangerschaftstest	oral		Januar 1968	-	2 Tabletten	in Familie sind derartige Fehlbildungen nicht aufgetreten	„Fehler“ an der Herzscheidewand; fehlender re. Brustmuskel
Duo-16	22.04.1978	m			Schwangerschaftstest	i.m.		August 77	-	-	-	„schwere Herzschädigung, wurde durch Obduktion festgestellt, Kind verstarb noch vor Herz-OP am 03.08.1978“
Duo-17	24.01.1969	m			Schwangerschaftstest	oral		-	-	2 Tabletten	„bisher kamen solche Fehlbildungen in meiner Familie nicht vor“	Herzfehler (Loch in der Vorkammerscheidewand); Fehlbildungen des li. Arms und der li. Hand; „Hirnschaden“: eingeschränkte Kontrolle über die li. Körperhälfte
Duo-18	08.07.1975	w			-	i.m.		31.10.1974	5+2	Duogynon simplex	-	„Dysmeliesyndrom“ aller 4 Extremitäten; Analatresie mit perianaler Fistel
Duo-19	27.05.1978	w			Schwangerschaftstest	oral		-	-	2 Tabletten	-	Spina bifida mit Hydrocephalus
Duo-20	08.07.1971	f			Schwangerschaftstest	oral		Ende 1970	-	2 Tabletten	-	Herzfehler: inkompletter AV-Kanal, Vorhofseptumdefekt, deformierte Mitralklappe; herabgesetzte Sehschärfe li. & fehlendes räumliches Sehen
Duo-22	09.07.1973	m			Schwangerschaftstest	oral		06.11.1972	6+1	2 Tabletten	-	Encephalocele; „Spaltbildung im Kleinhirnbereich“; Fehlbildung der Halswirbel; Fehlstellung des li. Unterarms
Duo-23	12.04.1975	w			Schwangerschaftstest	oral		September 1974	-	-	-	Fehlbildungen der Arme; Hüftgelenkdysplasie

Duo-24	29.10.1971	w		Schwangerschaftstest	oral		3- Monat	-	2 Tabletten	-	Fibulaplasie bds.; Aplasie der Zehenstrahlen; „völlig deformierte winzige Füße“; Beinlängenunterschied
Duo-25	14.06.1966	w		Schwangerschaftstest	oral		20.10.1965	7+1 (5?)	2 Tabletten	-	Nierenaplasie re.; Megacystitis-Megauretersyndrom li.; Harninkontinenz infolge Hypospadias feminalis
Duo-26	17.12.1973	w		„Menstruationsbeschwerden“	oral		Apr 73	-	2 Tabletten	-	AnaIatresie; Agenesie der li. Niere; Malposition & Malrotation der re. Niere; Klippel-Feil-Syndrom; Missbildung der Harnleiter
Duo-27	06.01.1969	w		Schwangerschaftstest	oral		Juni 1968	-	2 Tabletten	-	„Ductus Botalli und Löcher in der Herzscheidewand“; „Verengung der Hauptschlagader und 2 defekte Herzklappen“; eingeschränkte Sehleistung li.>re.; Taubheit des li. Ohres; Fehlbildungen der Finger der li. Hand („verkrüppelt, fehlendes Glied des kleinen Fingers“); Muskelschwäche der Beine
Duo-28	16.06.1966	w		Schwangerschaftstest	oral		November 1965	-	2 Tabletten	-	Hüftluxation bds.; „keinerlei Anlage von Hüftgelenkspfannen, kaum ausgebildete Hüftgelenkshöhlen“
Duo-29	01.03.1967	m		Schwangerschaftstest	oral		Juni 1966	-	2 Tabletten	„lange Ahnentafel sagt aus, so ein Spalt war nicht vor-handen“	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte („bis zum Zäpfchen“)
Duo-30	08.08.1965	m		Schwangerschaftstest	oral		Ende 1964	-	-	-	Harnröhrenfehlbildung mit Inkontinenz
Duo-31	19.02.1968	w		Schwangerschaftstest	oral		Juli 1967	-	2 Tabletten	-	Hydrocephalus (14 Hirn-OPs, Krämpfe als Folgeerscheinungen); Minderwuchs; Dysfunktion der Niere (2004);
Duo-32	20.01.1976	w		Schwangerschaftstest	oral		Mai 1975	-	-	-	2010: „Elektrolytungleichung“, Pneumonie
Duo-33	25.06.1974	m		Schwangerschaftstest	i.m.		Ende 3. Monat	-	-	-	Fehlbildung der re. Hand: nur 3 Finger („kleinere Hand“); Ventrikelseptumdefekt
Duo-34	01.07.1972	w		Schwangerschaftstest	oral		Dezember 1971	-	2 Tabletten	Schwester von Duo-35	Blasenektrophie
Duo-35	20.03.1974	w		Schwangerschaftstest	oral		August 1973	-	2 Tabletten	Schwester von Duo-34	Klumpfuß bds.; Fehlbildungen im Bereich der Nase; Ateminsuffizienz; verstarb am 2. Lebensstag
Duo-37	02.08.1973	w		Schwangerschaftstest	oral		2. Monat	-	2 Tabletten	-	Klumpfuß li.
											Blasen-Becken-Spalte; „kein Schließmuskel für die Harnblase“; „Doppeluterus und Doppelvagina

Duo-38	21.08.1970	-		Schwangerschaftstest	i.m.		frühe Schwangerschaft	-	-	-		„Blaues Baby, eine Herzkammer war nicht ausgebildet“; OP am Herzen, verstorben am 4. Lebensstag
Duo-39	29.05.1968	m		Schwangerschaftstest	oral		3. Monat	-	2 Tabletten	Zwillingsbruder von Duo-40		Fehlbildung des li. Unterarms („nur bis zur Hälfte ausgewachsen“); Fehlbildungen der Finger („winzige Knospen“); fehlgebildete Urethra; Penisfehlbildung
Duo-40	29.05.1968	m		Schwangerschaftstest	oral		3. Monat	-	2 Tabletten	Zwillingsbruder von Duo-39		Nierenagenesie li.; „Vergrößerung der re. Niere um das dreifache“; „massive Schädigung des Urogenitaltraktes“
Duo-41	27.10.1970	m		-	i.m.		09.03.1970	7+6	Duogynon simplex®	-		Fallot'sche Tetralogie; Hamröhrenverengung; Hodenkrebs li. im Erwachsenenalter („Dottersacktumör“)
Duo-42	21.10.1975	w		Schwangerschaftstest	oral		1975	-	2 Tabletten	-		6. Finger; „sofort nach Geburt musste Leistenbruch operiert werden“
Duo-43	02.03.1965	w		Schwangerschaftstest	oral		Jul 64	-	2 Tabletten	-		„Cerebralschaden mit Bewegungseinschränkungen“ („Gehirnzellen abgestorben“)
Duo-44	18.08.1977	w		Schwangerschaftstest	oral		Nov 76	-	2 Tabletten	-		Blasenektrophie
Duo-45	16.02.1975	m		Schwangerschaftstest	i.m.		06.06.1974	4+5	-	-		Fehlbildungen des li. Arms und der li. Hand („lediglich angedeutete Hand“)
Duo-46	Dezember 1961	w		Schwangerschaftstest	oral		Frühjahr 1961	-	2 Tabletten	Mutter bekam später noch 2 gesunde Kinder		ab 3. Lebensstag Luftnot, Tod am 6. Lebensstag; Obduktionsbericht: „Herz füllte fast gesamten Brustraum aus, Aorta stark verengt; eine Niere fehlte“
Duo-47	13.03.1973	w		-	-		-	-	-	4 gesunde Geschwister		Single ventricle; verstarb nach Herz-OP 1977
Duo-48	07.06.1963	w		Schwangerschaftstest	oral		Oktober 1962	-	2 Tabletten	-		„bei ihrer Geburt lagen schwere Hirnschädigungen vor“
Duo-49	02.12.1971	m		Schwangerschaftstest	oral		Februar 1971	-	2 Tabletten	-		Ventrikelseptumdefekt; Hackenfuß
Duo-50	16.12.1972	m		Schwangerschaftstest	oral		Mai 1972	-	2 Tabletten	-		Lippenspalte
Duo-51	31.07.1969	w		Schwangerschaftstest	oral		November 1968	-	2 Tabletten	-		Klumpfuß bds.; Facialislähmung li.>re.; Abducenslähmung bds.; „Muskelverwachungen an beiden Augen“

Duo-52	17.08.1964	m		Schwangerschaftstest	oral		„1963 auf 1964“	-	2 Tabletten	eigentlich Zwillingsschwangerschaft; über den anderen Zwilling gibt es keine Angaben, außer dass dieser neonatal verstorben ist	Tetraspastik; „hirnorganisches Anfallsleiden“; „intellektueller Entwicklungsrückstand und Gesamt-MdE von 100%“
Duo-53	24.09.1970	m		Schwangerschaftstest	oral		Februar/ März 1970	-	2 Tabletten	-	Fehlbildung der li. Hand („nur Zeige- und Mittelfinger in einer Art Spitzhand zusammen gewachsen“); Verkürzung des li. Arms (10 cm kürzer als re.); Fehlstellung beider Hüftgelenke; Verkürzung und Fehlbildung des li. Beins (Schienbein fehlt, „li. Fuß unterhalb des Knies“); Fehlbildung des li. Fußes (3 Zehen, z.T. zusammengewachsen, Hammerzehen); Fehlbildung des re. Beins (Schienbein deformiert); Fehlbildung des re. Fußes („kein Halt im Gelenk, wächst nach außen“, 4 Zehen, z.T. zusammengewachsen, Hammerzehen); „Behinderung beträgt 100%“
Duo-54	16.07.1973	w		Schwangerschaftstest	oral		Dezember 1972	-	2 Tabletten	-	Klumpfuß bds.
Duo-55	14.02.1976	w		-	-		-	-	-	hat noch 2 gesunde Kinder; lt. Mutter sonst keine Fälle von Franceschetti-Syndrom in der Familie von Vater und Mutter	„nur noch Reste von Ohrmuscheln“; „Gehörgänge waren verschlossen“; „Kinn war extrem klein“; „Jochbeine fehlten“; Franceschetti-Syndrom
Duo-56	20.09.1973	w		Schwangerschaftstest	oral		Februar 1973	-	2 Tabletten	1 gesunder Bruder (9 Jahre später geboren)	Cerebrale Bewegungsstörung; Valvuläre Pulmonalstenose, Doppelinie und Doppelreter bds.
Duo-58	12.01.1974	m		Amenorrhö	i.m.		1973	12	-	-	„gespaltene Bauchmuskeldecke“

Duo-59	14.05.1962	w	Schwangerschaftstest	oral		Mai bis Oktober 1961	-	-	2 gesunde Geschwister, „kann von keinerlei Erbschäden berichten“	„Links-Konverse [sic!] Skoliose der unteren HWS & BWS, Keilwirbel, Spaltbildung, Asymmetrie der Bandscheibenräume (MdE: 30%)“
Duo-60	Mai 1977	m	Schwangerschaftstest	i.m.		2. Monat	-	-	2 gesunde Geschwister	Klumpfuß bds.; Hammerzehen bds.; „flache, verformte Nase, tiefliegende Ohren, Zunge liegt aus dem Mund“; „sehr kleine und verformte Hände, kann Daumen überknicken“; epileptische Anfälle (seit dem 10. Lebensjahr)
Duo-61	23.03.1968	w	Schwangerschaftstest	i.m.		Dezember 1967	-	-	-	verformter Brustkorb („10 cm nach re. vorne“); „kleine Verformungen an allen Wirbeln“; „X-Beine“; „gynäkologische & hormonelle Beschwerden: Wechseljahre setzten mit 30 ein, Uterus verformt, starke Regelbeschwerden“
Duo-62	06.12.1972	w	Schwangerschaftstest	i.m.		Februar 1972	-	-	-	doppelseitige Kiefer-Gaumen-Spalte
Duo-63	11.06.1971	w	Schwangerschaftstest	oral		November 70	-	2 Tabletten	"Nach intensiven Untersuchungen [...] konnten keine Erbschäden usw. festgestellt werden"	Fehlbildungen der Hände (6 Finger bds.) und Füße (6 Zehen bds.); „doppelte“ Gaumenspalte; „Herz auf der re. Seite“; „Schäden an beiden Augen“
Duo-64	03.02.1970	m	-	oral		Juni 1969	-	-	-	Klumpfuß, Hydrocephalus, nicht näher bezeichnete Fehlbildung des Ösophagus
Duo-65	07.06.1975	m	Schwangerschaftstest	oral		Spätherbst 1974	-	-	-	Blindheit auf einem Auge
Duo-66	20.07.1968	m	Schwangerschaftstest	oral		Oktober 1967	-	2 Tabletten	-	Blasenektropie; „Gelenkschäden und Fehlstellungen der Hüften“
Duo-67	14.12.1976	m	Schwangerschaftstest	oral		2. Monat	-	2 Tabletten	-	Gastrostomie (Bauchspalte mit nach außen liegenden Darmschlingen)
Duo-68	11.06.1977	m	Schwangerschaftstest	oral		2. Monat	-	2 Tabletten	-	Skoliose (HWS, BWS, LWS); Schrumpfierte re.; Fehlbildungen der Genitale; „Körperschiefstellung“; „Meningitis“; „kein Saugreflex“; Landkartenzunge
Duo-69	05.11.1972	w	Schwangerschaftstest	oral		1972	-	2 Tabletten	-	doppelseitige Kiefergaumenspalte
Duo-70	-	w	-	oral		-	-	-	-	Taubheit, Blindheit, Fehlbildung der Hand, nicht näher bezeichneter Herzfehler
Duo-71	-	w	Schwangerschaftstest	oral		1975	-	-	-	Klumpfuß, Fehlbildung der Wirbelsäule, Fehlbildung des Harnleiters

Duo-72	-		w	-		oral		frühe Schwangerschaft	-	-	-	Spina bifida
Duo-73	1965		m		Schwangerschaftstest	-		-	-	-	-	nicht näher bezeichnete urogenitale Fehlbildungen
Duo-74	1976		m		-	-		-	-	-	-	Aplasie des re. Gehörgangs
Duo-75	1964		m		-	oral		-	-	-	-	keine Herzscheidewand
Duo-76	-		w		-	oral		-	-	-	-	Unfruchtbarkeit, beschreibt sich als „Duogynon-Opfer“
Duo-77	1973		-		Schwangerschaftstest	-		-	-	-	-	fehlgebildete Herzklappen, nicht näher bezeichnete Erkrankungen der Blase und der Nieren, cerebrale Apraxie

Anhang C: Übersicht über verschiedene von 1980 bis 1989 im Erfassungsgebiet des Magdeburger Fehlbildungsmonitorings beobachtete Fehlbildungen

TABELLE C1: GESAMTANZAHL DER 1980 BIS 1989 IM ERFASSUNGSGEBIET DES MAGDEBURGER FEHLBILDUNGS-MONITORINGS GEBORENEN KINDER UND KINDER MIT GROßEN UND KLEINEN FEHLBILDUNGEN

Jahr	Anzahl Kinder		Anzahl große Fehlbildungen		Anzahl große & kleine Fehlbildungen	
	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren
1980	18116	17969	140	124	174	156
1981	17882	17745	151	135	175	157
1982	17697	17589	198	189	351	342
1983	17440	17318	226	206	366	345
1984	17356	17241	185	166	297	272
1985	17178	17072	200	167	375	338
1986	16872	16772	253	219	402	366
1987	17212	17081	306	249	469	407
1988	16669	16527	306	241	547	480
1989	15238	15111	315	270	520	474
1980-1989	171660	170425	2280	1966	3676	3337

TABELLE C2: ANZAHL DER 1980 BIS 1989 IM ERFASSUNGSGEBIET DES MAGDEBURGER FEHLBILDUNGS-MONITORINGS GEBORENEN KINDER MIT ZNS-FEHLBILDUNGEN

Jahr	Anzahl Neuralrohrdefekte		Anzahl Anencephalus		Anzahl Spina bifida		Anzahl Encephalocele		Anzahl Hydrocephalus	
	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren
1980	3	2	1	0	2	2	0	0	5	3
1981	13	10	3	2	9	7	1	1	3	1
1982	8	5	3	0	5	5	0	0	2	2
1983	18	13	5	2	12	10	1	1	5	4
1984	15	12	5	3	7	7	3	2	4	3
1985	19	10	7	1	12	9	0	0	4	3
1986	25	15	5	0	17	15	3	0	6	3
1987	34	12	12	0	19	12	3	0	8	5
1988	23	8	9	0	14	8	0	0	11	7
1989	25	9	6	0	15	8	4	1	5	4
1980-1989	183	96	56	8	112	83	15	5	53	35

TABELLE C3: ANZAHL DER 1980 BIS 1989 IM ERFASSUNGSGBIET DES MAGDEBURGER FEHLBILDUNGSMONITORINGS GEBORENEN KINDER MIT ANGEBORENEN HERZFEHLERN

Jahr	Gesamtanzahl Herzfehler		Anzahl Fallot'sche Tetralogie		Anzahl Transposition der großen Gefäße		Anzahl Hypoplastisches Linksherz-Syndrom		Anzahl Aortenisthmusstenose	
	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren
1980	39	37	0	0	0	0	3	2	1	1
1981	41	37	1	1	1	0	3	3	0	0
1982	22	21	1	1	2	2	0	0	0	0
1983	58	56	0	0	2	2	7	7	2	2
1984	50	47	0	0	2	2	5	5	14	13
1985	80	73	1	1	4	3	6	5	4	4
1986	85	81	0	0	2	2	9	9	8	5
1987	75	67	1	1	5	5	9	9	3	1
1988	59	50	3	3	6	6	4	4	3	1
1989	52	49	1	1	3	3	9	8	0	0
1980-1989	561	518	8	8	27	25	55	52	35	27

TABELLE C4: ANZAHL DER 1980 BIS 1989 IM ERFASSUNGSGBIET DES MAGDEBURGER FEHLBILDUNGSMONITORINGS GEBORENEN KINDER MIT ANGEBORENEN EXTREMITÄTENFEHLBILDUNGEN

Jahr	Gesamtanzahl Extremitätenfehlbildungen		Anzahl Reduktionfehlbildungen der Extremitäten		Anzahl Polydaktylie		Anzahl Klumpfuß	
	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren
1980	28	28	9	9	4	4	9	9
1981	32	30	3	3	5	5	18	17
1982	171	171	3	3	6	6	9	9
1983	121	118	8	7	4	4	12	12
1984	86	82	7	6	9	8	13	11
1985	90	85	8	5	11	11	13	12
1986	65	62	8	7	3	3	5	5
1987	85	81	7	6	14	14	12	10
1988	122	117	1	1	18	18	17	15
1989	132	128	10	8	22	20	17	17
1980-1989	902	546	64	55	96	93	125	117

TABELLE C5: ANZAHL DER 1980 BIS 1989 IM ERFASSUNGSGBIET DES MAGDEBURGER FEHLBILDUNGSMONITORINGS GEBORENEN KINDER MIT FEHLBILDUNGEN DER HARNWEGE UND NIERE

Jahr	Anzahl Blasenektropie		Anzahl Hypospadie		Anzahl Epispadie		Anzahl Nierenagenesie	
	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren
1980	0	0	9	9	2	2	0	0
1981	1	1	12	12	0	0	2	1
1982	0	0	6	6	0	0	0	0
1983	0	0	10	10	0	0	3	2
1984	1	0	15	15	0	0	1	1
1985	0	0	9	9	0	0	6	2
1986	0	0	8	8	1	1	1	0
1987	2	2	20	20	0	0	11	6
1988	0	0	23	22	1	1	7	4
1989	2	0	30	30	0	0	9	5
1980-1989	6	3	142	141	4	4	40	21

TABELLE C6: ANZAHL DER 1980 BIS 1989 IM ERFASSUNGSGBIET DES MAGDEBURGER FEHLBILDUNGSMONITORINGS GEBORENEN KINDER MIT FEHLBILDUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS UND OROFACIALEN SPALTEN

Jahr	Anzahl Ösophagusatresie		Anzahl Anal- und Rektumatriesie		Anzahl Lippen- und Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten		Anzahl Gaumenspalten	
	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren	gesamt geboren	lebend geboren
1980	0	0	4	4	7	7	2	2
1981	2	2	2	2	7	6	2	2
1982	1	1	6	6	8	8	2	2
1983	8	6	2	2	20	19	11	10
1984	6	5	7	5	15	13	10	10
1985	1	1	4	4	12	11	9	7
1986	3	1	6	5	17	11	9	9
1987	6	4	4	3	15	11	8	8
1988	4	1	4	4	30	27	6	6
1989	3	1	7	5	23	19	14	13
1980-1989	34	22	46	40	154	132	73	69

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

Verfassererklärung

„Ich, Gregor Tümmler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Angeborene Fehlbildungen nach Applikation einer Östrogen-Progesteron-Kombination (Duogynon) – eine retrospektive Fallserie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 14.08.2012