

- Anlage #1

FORSCHUNGSPROJEKT

"DUOGYNON UND ANGEBORENE MISSBILDUNGEN"

Abschlußbericht

Prof.Dr.med.Eberhard Greiser

Bremer Institut für Präventionsforschung
und Sozialmedizin (BIPS)

Bremen, im Januar 1983

INHALTSVERZEICHNIS

| | Seite |
|--|-------|
| I. ZIELSETZUNG DES PROJEKTES | 1 |
| II. BESCHREIBUNG DES DATENMATERIALS | 2 |
| III. DATENAUFBEREITUNG UND DATENVERARBEITUNG | 4 |
| IV. ERGEBNISSE der AUSWERTUNG | 5 |

Anhang

I. ZIELSETZUNG DES PROJEKTES

Im Jahre 1979 war von der Arbeitsgemeinschaft der Verbraucherverbände nach Pressemeldungen, daß die Anwendung von Duodynol in der Frühschwangerschaft zu kindlichen Mißbildungen führen könnte, eine Aktion gestartet worden, bei der Eltern mißgebildeter Kinder, die die Mißbildung auf Duodynol zurückführten, aufgerufen wurden, sich an einer Erfassungsaktion der Arbeitsgemeinschaft der Verbraucherverbände (AGV) zur Dokumentation dieser Fälle zu beteiligen. Offensichtlich sind zumindestens von einigen der Eltern Kostenbeteiligung gefordert bzw. angeregt worden. Von der AGV ist den Eltern, die sich an dieser Aktion beteiligen wollten, ein Dokumentationsbogen zugesandt worden, der in Kooperation von Dr.U.Moebius, Berlin, und Dr.E.Huber, Berlin, entwickelt worden war. Die Dokumentationsbögen wurden nach Rücklauf bei Dr.Moebius gesammelt. Zu einem späteren Zeitpunkt haben ein Interessenverband von Eltern duodynolgeschädigter Kinder bzw. Einzelpersonen versucht, die Beteiligungsrate an der Aktion der AGV zu erhöhen.

Offensichtlich ist bei der Planung und Durchführung dieser Aktion weder der Rat eines medizinischen Statistikers noch der eines Epidemiologen gesucht worden. Offensichtlich ist die von der AGV in Gang gesetzte Aktion das am wenigsten geeignete Instrument, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Duodynol bzw. anderen hormonalen Schwangerschaftstests und der Entstehung angeborener Mißbildungen aufzuklären. Zur Verifizierung bzw. Falsifizierung eines solchen Verdachts wäre einzig eine retrospektive Fall-Kontrollstudie geeignet, bei der unabhängig von einer möglichen Exposition gegenüber Duodynol bzw. anderen Arzneimitteln angeborene Mißbildungen zu erfassen wären, um dann in einem zweiten Schritt bei

der Gruppe dieser Fälle und einer Vergleichsgruppe von nichtmißgebildeten Kindern die Häufigkeit der Exposition gegenüber den verdächtigten Arzneimitteln in der Frühschwangerschaft zu untersuchen.

Demgegenüber stellt die durch die Aktion der AGV zusammengestellte Datenbasis lediglich eine Kasuistik dar, deren Zustandekommen von mehreren, retrospektiv nicht mehr quantifizierbaren Selektionsfaktoren beeinflusst worden ist,

Diese Datenbasis ist daher nicht geeignet, zur Schätzung eines relativen Mißbildungsrisikos durch die Anwendung von Duogynon bzw. anderen hormonalen Schwangerschaftstest beizutragen. Sie stellt vielmehr eine Fall-Sammlung dar, die sich für eine deskriptive Analyse unter zwei Gesichtspunkten eignet:

1. Lassen sich aus den gemeldeten Mißbildungen spezifische Mißbildungsmuster identifizieren, die für die verdächtigen Arzneimittel typisch sein könnten?
2. Läßt sich ein Zusammenhang herstellen zwischen dem Anwendungszeitpunkt dieser Arzneimittel innerhalb der Schwangerschaft und definierten Mißbildungsarten ?

II. BESCHREIBUNG DES DATENMATERIALS

Es standen für dieses Projekt insgesamt 320 Dokumentationsbögen der AGV zur Verfügung. Bei der Konstruktion dieses Erhebungsbogens haben die Grundsätze der medizinischen Dokumentation keine Anwendung

gefunden. Es ist beim Entwurf dieser Erhebungsbögen weder auf die Notwendigkeit einer erforderlichen Dokumentation noch auf die Erfordernisse einer Datenverarbeitung in irgendeiner Weise Rücksicht genommen worden. Die Erhebungsbögen sind auch bei der AGV und durch Dr. Moebius in keiner Weise dokumentarisch bearbeitet worden. Daraus erklärt sich eine insgesamt sehr inkonsistente Qualität der erhobenen Daten. Teilweise sind sämtliche Fragen des sehr extensiv ausgelegten Dokumentationsbogens beantwortet worden und durch Arztbriefe bzw. Obduktionsprotokolle, Gutachten und Photos ergänzt, teilweise sind nicht einmal diejenigen Fragekomplexe beantwortet worden, die zur Identifikation einer früheren Exposition gegenüber Hormonen erforderlich wären, bzw. die Tatsache einer Mißbildung belegen.

Ein Beispiel für einen relativ gut ausgefüllten Dokumentationsbogen findet sich als Anlage 1.

Von den 320 Dokumentationsbögen wurden 13 von der weiteren Verarbeitung ausgeschlossen, weil wegen fehlender Angaben entweder eine Charakterisierung der Mutter oder des Kindes oder der Schwangerschaft nicht möglich war. Bei einem Dokumentationsbogen ergab sich weder ein Hinweis auf die Anwendung von Duogynon noch einem anderen hormonalen Schwangerschaftstest, zwei weitere Dokumentationsbögen wurden eliminiert, weil es nicht zur Geburt eines Kindes gekommen war (eine Kurettage, eine Totgeburt in der 25. Schwangerschaftswoche ohne weitere Angabe einer Mißbildung). Im weiteren Verlauf der Bearbeitung wurden vier zusätzliche Fälle ausgeschlossen, weil offensichtlich keine Mißbildung vorlag. Bei einem dieser vier Fälle war es in der Säuglingsperiode zu einem akuten Kindestod gekommen und die Mutter beteiligte sich, wie sie schrieb, an der Aktion, um zur Aufklärung

der Duogynon-Mißbildungen beizutragen.

Damit verblieben insgesamt 300 auswertbare Meldungen.

III. DATENAUFBEREITUNG UND DATENVERARBEITUNG

Die Daten sämtlicher Erhebungsbögen wurden auf EDV- und dokumentationsgerechte Erhebungsbögen übertragen und, wo erforderlich, für die weitere Verarbeitung kodiert. Dabei wurden Korrekturen in den Fällen vorgenommen, bei denen aus dem Dokumentationsbogen sich der wahrscheinliche Tatbestand ermitteln ließ: z.B. war in einem Fall der vom Arzt errechnete Geburtstermin als 1 Jahr vor der letzten Regelblutung vor Eintritt der Schwangerschaft liegend angegeben worden. In den Fällen, in denen statt exakte Angaben von Kalenderdaten nur globale Angaben eingetragen waren, wurde bei der Dokumentation folgendermaßen verfahren:

- War lediglich der Monat angegeben, wurde der 15.Tag des Monats kodiert.
- War der Anfang eines Monats angegeben, wurde der 5.Tag des Monats kodiert.
- War das Ende des Monats angegeben, wurde der 25.Tag des Monats kodiert.

Diese Kodiervorschriften wurden angewendet auf das Datum der letzten Regelblutung vor Eintritt der Schwangerschaft sowie auf das Datum der ersten Anwendung von Duogynon bzw. vergleichbaren hormonalen Schwangerschaftstests.

Die Datenerfassung erfolgte über Sichtdisplays mit Doppelerfassung sämtlicher Daten.

IV. ERGEBNISSE DER AUSWERTUNG

Angesichts der Lückenhaftigkeit der dokumentierten Daten erschien für die Auswertung eine Beschränkung auf diejenigen Datenkomplexe sinnvoll, bei denen eine hinreichende Vollständigkeit gegeben war und die für eine Aussage im Sinne der oben skizzierten Zielsetzung unverzichtbar waren.

TABELLE 1 zeigt die Verteilung der Meldung von Mißbildungen bzw. vermuteten Mißbildungen nach dem Geburtsjahr und dem Geschlecht der Kinder.

Wie es bei der Herkunft der Daten zu vermuten wäre, findet sich ein Gipfel im Jahre 1978. Angesichts der Selektionsmechanismen, die zur Erstellung der Datenbasis führten, dürfte eine Gegenüberstellung dieser Verteilung über die Jahre mit Verordnungsdaten von Duogynon und anderen hormonalen Schwangerschaftstests keine sinnvolle Korrelation ergeben.

Nicht beeinträchtigt sein dürfte dagegen durch etwaige Selektionsmechanismen das Geschlechtsverhältnis der als mißgebildet gemeldeten Kinder. Hier findet sich in der Dokumentation ein Verhältnis von Mädchen zu Knaben von 1 : 1,37. Demgegenüber gilt ein Geschlechtsverhältnis bei Geburt sämtlicher Kinder für die Bundesrepublik von 1 : 1,06 (1975) bzw. 1 : 1,05 (1979) ¹⁾.

1) Daten des Gesundheitswesens - Ausgabe 1980
Band 151, Schriftenreihe des Bundesministers
für Jugend, Familie und Gesundheit.
Stuttgart, Berlin, Köln, Mainz, 1980, S. 20.

TABELLE 1: GESCHLECHTSVERTEILUNG VON GEMELDETEN MISSBILDUNGSFÄLLEN
NACH GEBURTSJAHR DER KINDER

| JAHR | MÄNNLICH | WEIBLICH |
|-------|----------|----------|
| 1957 | 1 | 0 |
| 1958 | 0 | 0 |
| 1959 | 2 | 0 |
| 1960 | 1 | 0 |
| 1961 | 0 | 2 |
| 1962 | 0 | 0 |
| 1963 | 3 | 2 |
| 1964 | 3 | 3 |
| 1965 | 5 | 5 |
| 1966 | 6 | 2 |
| 1967 | 5 | 7 |
| 1968 | 11 | 7 |
| 1969 | 3 | 8 |
| 1970 | 12 | 7 |
| 1971 | 6 | 11 |
| 1972 | 10 | 4 |
| 1973 | 20 | 7 |
| 1974 | 18 | 9 |
| 1975 | 16 | 12 |
| 1976 | 15 | 11 |
| 1977 | 18 | 14 |
| 1978 | 21 | 17 |
| 1979 | 5 | 4 |
| SUMME | 181 | 132 |

Ohne Geschlechtsangabe: 1 Schwangerschaftsabbruch
1 Todgeburt in der 25. Woche

Die Altersverteilung der Mütter (siehe TABELLE 2) bei Geburt des als mißgebildet gemeldeten Kindes dürfte im wesentlichen der zu erwartenden Altersverteilung entsprechen. Zwischen 1961 und 1978 schwankte das durchschnittliche Alter der Mütter bei Geburt des ersten ehelich lebendgeborenen Kindes zwischen 24,3 und 25,1 Jahren. Das Alter bei Geburt des zweiten ehelich geborenen Kindes lag im gleichen Zeitraum zwischen 27,4 bis 27,8 Jahren. Da die Angaben über weitere Geburten in dem Dokumentationsbogen nur außerordentlich unvollständig ausgefüllt worden waren, wurde auf eine Auswertung nach der Rangfolge der Geburten verzichtet. Es wäre jedoch angesichts des Mittelwertes von 26,78 Jahren (unabhängig von der Geburtenfolge) kaum zu erwarten, daß eine solche Auswertung zusätzliche Informationen brächte, die zu weitergehenden Interpretationen berechtigten.

Im Rahmen der Dokumentations-Aktion der AGV sind auch Dokumentationsbögen von solchen Frauen eingesandt worden, die nicht Duogynon, sondern ein anderes hormonales Mittel zur Schwangerschaftsdiagnostik bzw. andere Sexualhormone in der Frühschwangerschaft eingenommen hatten. In neun der gemeldeten Fälle war kein Duogynon eingenommen worden, sondern ein anderes Präparat. Dabei handelte es sich in fünf Fällen um gleichartig wirkende Präparate mit vergleichbarer Indikation (Gravibinon, Amenyl, Gynäkosid), bei den übrigen Fällen um Mittel zur Stimulation der Ovarialfunktion (Stimovul, Dyneric) bzw. um Mittel zur Abortprophylaxe (Gestanon, Primosiston). In 26 weiteren Fällen waren zum Teil orale Kontrazeptiva, zum Teil Präparate zur Abortprophylaxe, zum Teil unbekannte Hormonpräparate gegeben worden.

TABELLE 2: ALTER DER MÜTTER VON KINDERN MIT GEMELDETER
MISSBILDUNG BEI GEBURT DER KINDER

| ALTERSKLASSE | ANZAHL | PROZENT |
|--------------|--------|---------|
| Bis 19 | 21 | 6,8 |
| 20 - 24 | 105 | 33,8 |
| 25 - 29 | 98 | 31,2 |
| 30 - 34 | 52 | 16,7 |
| 35 - 39 | 25 | 8,0 |
| 40 + | 10 | 3,2 |

MINIMUM : 15 Jahre
MAXIMUM : 44 Jahre
MITTELWERT : 26,78 Jahre

In jenen neun Fällen, in denen kein Duogynon, sondern ein anderes Hormonpräparat gegeben worden war, ist der Zeitraum zwischen der letzten Regelblutung vor Eintritt der Schwangerschaft und der Gabe des Mittels berechnet worden, soweit dazu Angaben vorhanden waren.

TABELLE 3 weist die Verteilung des Abstandes zwischen der Verabreichung von Duogynon bzw. anderen Hormonpräparaten und dem ersten Tag der letzten Regelblutung vor Eintritt der Schwangerschaft aus. Ausreichende Daten, die die Berechnung dieses Abstandes gestatteten, waren in 229 Fällen vorhanden. In zwei Fällen, die nicht in TABELLE 3 aufgenommen worden sind, lag die Einnahme von Duogynon vor dem Datum des ersten Tages der letzten Regel. Diese beiden Fälle müssen als fragliche Fälle für eine mögliche Korrelation zwischen Mißbildung und Hormonapplikation in der Frühschwangerschaft angesehen werden, da ex post schwer entschieden werden kann, ob es sich bei den beobachteten Blutungen um Durchbruchblutungen bei bestehender Schwangerschaft handelt, oder ob die Konzeption erst nach einer diesen Blutungen folgenden Ovulation erfolgte.

Außerordentliche Probleme bereitete die Klassifikation der in den Dokumentationsbögen angegebenen Mißbildungen, da sich hier die Unterschiede in der Datenqualität besonders deutlich zeigten. Es erwies sich hier als erforderlich, sämtliche Angaben neu zu kodieren. Nach einer vorläufigen Auszählung wurde das in

TABELLE 3: ABSTAND ZWISCHEN VERABREICHUNG VON DUOGYNON BZW. ANDEREN HORMONPRÄPARATEN UND ERSTEM TAG DER LETZTEN REGELBLUTUNG VOR EINTRITT DER SCHWANGERSCHAFT

| ZEITRAUM IN WOCHEN | ANZAHL FÄLLE |
|--------------------|--------------|
| 1 | 2 |
| 2 | 3 |
| 3 | 4 |
| 4 | 19 |
| 5 | 55 |
| 6 | 52 |
| 7 | 41 |
| 8 | 19 |
| 9 | 14 |
| 10 | 5 |
| 11 | 3 |
| 12 | 1 |
| 13 | 4 |
| 14 | 1 |
| 15 | 4 |
| SUMME | 227 |

TABELLE 4 niedergelegte Klassifikationsschema auf sämtliche Fälle angewendet. Dabei wurden bis zu vier gleichzeitig bestehende Mißbildungen kodiert und versucht, auch relativ unpräzise Angaben der Eltern einer Kategorie zuzuordnen. So wurde z.B. die Angabe "offener Rücken" in die Kategorie 7 (SPINA BIFIDA) eingeordnet. Als Folge der Spina bifida auftretende und dokumentierte Erkrankungen (Querschnittslähmung, Klumpfuß, Blasenlähmung, Darmlähmung) wurden nicht als solche einzeln kodiert, sondern unter den Begriff "SPINA BIFIDA" subsumiert.

In der Kategorie 8 (SONSTIGE CEREBRALE MISSBILDUNGEN) sind neben Mißbildungen wie Anencephalie, Porencephalie etc. auch solche Krankheitsbilder aufgenommen worden, die unter Umständen als Folge von Geburtstraumen auftreten können, so z.B. Hemiplegien, Tetraplegien, cerebrale Krampfleiden und cerebralspastische Erkrankungen. Die Entscheidung, ob es bei diesen Erkrankungen um präpartale oder intrapartale Schädigungen handelt, ist nur in einigen Fällen anhand der dokumentierten Daten sicher zu fällen.

In der Kategorie 13 (SONSTIGE MISSBILDUNGEN BZW. KRANKHEITSBILDER) sind alle diejenigen Fälle aufgenommen worden, die keiner anderen Kategorie zuzuordnen waren. Hierunter fallen z.B. Mukoviszidose, Chromosomenanomalien und ähnliches.

Die Verteilung von 381 Mißbildungen von 300 auswertbaren Fällen nach Mißbildungskategorien ist in TABELLE 5 dargestellt. Daraus ergibt sich ein Durchschnitt von 1,27 Mißbildungen pro Kind. Bei insgesamt vier Kindern lag mit hoher Wahrscheinlichkeit

TABELLE 4: KLASSIFIKATION VON MIßBILDUNGEN

| | |
|----|---|
| 0 | Offensichtlich keine Mißbildung |
| 1 | Dysmelien, Amelien, Syndaktylien und vergleichbare Gliedmaßenmißbildungen |
| 2 | Sonstige Mißbildungen an Skelett und Muskulatur |
| 3 | Hypospadie, Epispadie (auch in Verbindungen mit Blasenextrophie), Kryptorchismus, sonstige Genitalmißbildungen |
| 4 | Mißbildungen an Nieren, Ureter, Blase (isoliert) |
| 5 | Gastrointestinale Mißbildungen |
| 6 | Kardiale Mißbildungen |
| 7 | Spina bifida, auch mit Hydrocephalus bzw. Klumpfuß |
| 8 | Sonstige cerebrale Mißbildungen incl. Cerebralspastiker, Hemiplegien, Tetraplegien, allgemein zentral bedingte Retardierungen |
| 9 | Spaltbildungen im Gesichtsbereich: Lippen-Spalten, Kiefer-Spalten, Gaumen-Spalten, auch in Kombination miteinander |
| 10 | Mißbildungen am Ohr, incl. Schwerhörigkeit und Taubheit |
| 11 | Augenmißbildungen |
| 12 | Syndrome und multiple Mißbildungen |
| 13 | Sonstige Mißbildungen bzw. Krankheitsbilder |

TABELLE 5: VERTEILUNG DER MISSBILDUNGEN BZW. KRANKHEITSBILDER
NACH KLASSEN

| KLASSIFIKATION | ANZAHL | PROZENT |
|--|--------|---------|
| DYSMELIEN | 62 | 16,3 |
| SONSTIGE SKELETT-MB. | 41 | 10,8 |
| HYGOSPADIE ETC. | 31 | 8,1 |
| NIERE UND SONSTIGE HARNWEGE | 17 | 4,5 |
| GASTROINTESTINALTRAKT | 18 | 4,7 |
| KARDIOVASKULARES SYSTEM | 38 | 10,0 |
| SPINA BIFIDA | 51 | 13,4 |
| SONSTIGE MB. CEREBRALER ART | 37 | 9,7 |
| GESICHTSSPALT-BILDUNGEN | 43 | 11,3 |
| OHRMISSBILDUNGEN | 15 | 3,9 |
| AUGENMISSBILDUNGEN | 9 | 2,4 |
| SYNDROME BZW. MULTIPLE MISSBILDUNGEN | 7 | 1,8 |
| SONSTIGE MISSBILDUNGEN BZW. KRANKHEITSBILDER | 12 | 3,1 |
| SUMME | 381 | 100,0 |

keine angeborene Mißbildung vor bzw. die Angaben waren so wenig spezifiziert, daß eine hinreichend korrekte Einordnung in eine Kategorie nicht möglich war. In einem dieser Fälle lautete z.B. die Angabe im entsprechenden Feld des Dokumentationsbogens: "Meine Tochter hat keine äußerlichen Fehlbildungen. Sie ist jedoch sehr empfindlich und hat sehr leicht Bronchitis und Halsentzündung". Bei einem weiteren Fall ohne Angabe im Feld Mißbildungen vermerkte die Mutter, das Kind entwickle sich "bis auf abnorme Stühle" prächtig.

Es ist anzunehmen, daß wegen der unzureichenden Dokumentation in diesem Bereich die Anzahl verschiedener Mißbildungen bei tatsächlich mißgebildeten Kindern höher liegen dürfte, als es sich nach Auswertung der Dokumentationsbögen ergeben hat.

Eine Gegenüberstellung der Mißbildungskategorien und des Anwendungszeitpunktes von Duogynon bzw. anderen Hormonen in Bezug auf den ersten Tag der letzten Regelblutung vor Eintritt der Schwangerschaft zeigt, daß die Indikation zur Behandlung einer sekundären Amenorrhoe bzw. zur hormonalen Schwangerschaftsdiagnostik teils sehr früh, nämlich von 1 Woche nach Beginn der letzten Regelblutung, teils sehr spät, länger als 3 Monate nach Beginn der letzten Regelblutung, gestellt worden ist. Ihre Verteilung dürfte unter anderem eine in früheren Jahren unter den verordneten Ärzten vorherrschende Neigung zu einem unbedenklicheren Einsatz von Hormonpräparaten widerspiegeln. Insgesamt ist die Anzahl der beobachteten Mißbildungen in einzelnen Kategorien zu klein, um von statistischen Tests über die Verteilung korrekte Aussagen erwarten zu können.

TABELLE 6: VERTEILUNG DER MISSBILDUNGS-KLASSEN NACH ABSTAND DER ERSTEN ANWENDUNG EINES HORMONALEN SCHWANGERSCHAFTSTESTS VOM ERSTEN TAG DER LETZTEN REGELBLUTUNG VOR EINGETRETENER SCHWANGERSCHAFT (N = 227 FÄLLE)

| MISSBILDUNGSKATEGORIE | Zeitraum zwischen ersten Tag der letzten Regelblutung und erster Anwendung von hormonalem Schwangerschaftstest (Wochen) | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | SUMME |
| DYSMELIEN | 0 | 0 | 1 | 2 | 6 | 17 | 7 | 5 | 2 | 0 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 45 |
| SONSTIGE SKELETT-MB. | 1 | 0 | 0 | 2 | 6 | 7 | 5 | 4 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 30 |
| HYPOSPADIE ETC. | 1 | 1 | 2 | 3 | 8 | 2 | 4 | 2 | 5 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 31 |
| NIEREN-MB. ETC. | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 12 |
| MB. DES GASTROINTESTINALTRAKTS | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 3 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 11 |
| MB. DES KARDIOVASK. SYSTEMS | 0 | 0 | 0 | 1 | 9 | 6 | 3 | 4 | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 28 |
| SPINA BIFIDA ETC. | 1 | 1 | 1 | 6 | 6 | 7 | 10 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 39 |
| SONSTIGE CEREBRALE MB. ETC. | 0 | 1 | 0 | 4 | 13 | 5 | 4 | 3 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 32 |
| GESICHTSSPALTMISSBILDUNGEN | 0 | 0 | 0 | 3 | 5 | 6 | 7 | 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 30 |
| OHRMISSBILDUNGEN ETC. | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 | 4 | 3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 12 |
| AUGENMISSBILDUNGEN ETC. | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| SYNDROME UND MULTIPLE MB. | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| SONSTIGE MB. BZW. KRANKHEITS- BILDER | 0 | 0 | 0 | 1 | 3 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 9 |
| SUMME | 4 | 3 | 5 | 23 | 67 | 65 | 48 | 28 | 22 | 9 | 4 | 2 | 5 | 1 | 6 | 292 |

Tendenziell zeigt sich jedoch, daß für einzelne, stärker besetzte Mißbildungskategorien die Häufigkeitsgipfel in unterschiedlichen Wochen der Applikation nach Eintritt der letzten Regelblutung liegen. So findet sich ein von der durchschnittlichen Verteilung aller Mißbildungen abweichender Häufigkeitsgipfel für kardiale Mißbildungen und sonstige cerebrale Mißbildungen in der 5. Woche, während der Gipfel für Dysmelien und ähnliche Fehlbildungen in der 6. Woche liegt und sich Spitzenhäufigkeiten für Spina bifida und Spaltbildungen im Gesichtsbereich in der 7. Woche finden.

Wenngleich diesen Befunden wegen der unzureichenden Datenqualität und der geringen Anzahl von Mißbildungen kein allzu hohes statistisches Gewicht zugemessen werden kann, sollten sie doch Anlaß sein für weiterführende Analysen anhand von bestehenden Mißbildungsregistern.

Der Vergleich der in der Dokumentation der AGV erhobenen Mißbildungs-Daten mit den Statistiken, die aus einem prospektiv angelegten Mißbildungs-Projekt gewonnen wurden, scheint zumindest in einigen Aspekten sinnvoll. Im Collaborative Perinatal Project (CPP) des National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke sind 50.282 Schwangerschaften prospektiv ausgewertet worden, bei denen die Schwangerschaft für 5 Monate oder länger bestand²⁾.

2) HEINONEN, O.P., SLONE, D., SHAPIRO, S.: Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, Massachusetts, 1977

Aufgrund der Methodik dieses Forschungsprojektes ist anzunehmen, daß eine vollständige Erfassung sämtlicher angeborenen Mißbildungen erfolgt ist.

TABELLE 7 zeigt einen Vergleich der relativen Häufigkeiten von Mißbildungen nach Mißbildungskategorien aus der hier analysierten Dokumentation der AGV und dem Collaborative Perinatal Project. Dieser Vergleich zeigt neben einigen sehr ähnlichen Häufigkeiten (Dysmelien, Mißbildungen des muskuloskeletalen Systems, Hypospadie etc., sonstige Mißbildungen des ZNS, Mißbildungen von Auge und Ohr) auch einige stark abweichende Häufigkeiten.

So sind die relativen Raten für sonstige Genital- und Nieren-Mißbildungen sowie für Mißbildungen des gastrointestinalen Systems in der AGV-Dokumentation nur etwa halb so häufig vertreten wie im CPP. Dieser Befund kann zumindest für die sonstigen Genital- und Nierenmißbildungen partiell erklärt werden, da in der hier vorliegenden Analyse bei einer Hypospadie bzw. Epispadie gleichzeitig vorkommende Blasen-Mißbildungen nicht gesondert kodiert, sondern unter die erstere Kategorie subsumiert wurden. Kaum erklärt werden können die Unterschiede, die sich sowohl bei Mißbildungen des gastrointestinalen Systems als auch bei kardiovaskulären Mißbildungen zeigen. Hier mag zu Buche schlagen, daß manche Mißbildungen zum Teil nur durch eine differenzierte Diagnostik aufgedeckt werden können, zum Teil aber wegen ihrer Schwere schon sehr früh zum Tod des mißgebildeten Kindes führen. Es ist anzunehmen, daß

TABELLE 7: VERGLEICH DER HÄUFIGKEIT DER MISSBILDUNGSKATEGORIEN AUS DER VORLIEGENDEN DOKUMENTATION MIT DEN HÄUFIGKEITEN VON MISSBILDUNGEN DES COLLABORATIVE PERINATAL PROJECT (CPP)

| MISSBILDUNGSKATEGORIE | HÄUFIGKEIT IN PROZENT | |
|--|------------------------|------------------|
| | DUOGYNON-DOKUMENTATION | CPP ⁺ |
| DYSMELIEN ETC. | 16,3 | 17,6 |
| SONSTIGES MUSKULO-SKELETALES SYSTEM | 10,8 | 7,1 |
| HYPOSPADIE ETC. | 8,1 | 6,5 |
| SONSTIGE GENITALE UND NIEREN-MISSBILDUNGEN | 4,5 | 8,1 |
| GASTROINTESTINALES SYSTEM | 4,7 | 10,5 |
| KARDIOVASKULÄRE MISSBILDUNGEN | 10,0 | 17,3 |
| SPINA BIFIDA ETC. | 13,4 | 1,6 |
| SONSTIGE ZNS-MISSBILDUNGEN | 9,7 | 9,5 |
| GESICHTSSPALTMISSBILDUNGEN | 11,3 | 3,9 |
| AUGEN- UND OHRMISSBILDUNGEN | 6,3 | 4,2 |

⁺) Bezogen auf 3.282 Mißbildungen bei Kindern aller ethnischen Gruppen

solche Fälle in der AGV-Dokumentation unterrepräsentiert sind.

Die Häufigkeitsunterschiede bei zwei Mißbildungskategorien lassen sich jedoch durch diagnostische Unterschiede kaum erklären:

1. Spina bifida, auch in Verbindung mit Meningomyelocele tritt in der hier analysierten Datenbasis mit 13,4 % mehr als acht Mal so häufiger auf als im CPP. Eine Spina bifida ist jedoch ein so wenig übersehbarer Befund, daß kaum angenommen werden kann, er sei aufgrund diagnostischer Probleme in der hier analysierten Datenbasis unterrepräsentiert.
2. Vergleichbares gilt für Gesichtsspaltbildungen, die mit 11,3 % in der hier vorliegenden Analyse fast drei Mal so häufig sind wie im CPP mit lediglich 3,9 %.

Diese stark abweichenden Befunde erfordern eine weitergehende Abklärung anhand der Daten bestehender Mißbildungsregister, zumal sich in diesen beiden Mißbildungskategorien auch abweichende Häufigkeitsgipfel in Bezug auf den Applikationszeitpunkt fanden (siehe TABELLE 6). Bislang liegt lediglich eine einzige Fall-Kontroll-Studie vor, in der das Problem angeborener Mißbildungen nach der Anwendung von hormonalen Schwangerschaftsteste in der Frühschwangerschaft untersucht wurde ³⁾.

³⁾ GREENBERG, G., IMMAN, W.H.W., WEATHERALL, J.A. et al.: Maternal drug histories and congenital abnormalities. Br. Med. J. 2:853-856, 1977

GREENBERG und Mitarbeiter hatten für ihre Fall-Kontroll-Studie ein Design gewählt, das Verzerrungsfaktoren bei der mütterlichen Arzneimittel-Anamnese wohl vollständig ausschließt. Sie fanden in ihrer Studie ein auf das doppelte erhöhte relatives Risiko für eine oder mehrere der folgenden Mißbildungskomplexe: Spina bifida und andere Mißbildungen des Neuralrohrs, Gesichtsspaltbildungen, Gliedmaßenmißbildungen und andere größere Mißbildungen.

Da sich in der hier analysierten Datenbasis Auffälligkeiten in zwei Kategorien fanden, die auch in der Studie von GREENBERG et al. als vermutlich durch hormonale Schwangerschaftstests bedingt herauskamen, erscheint eine vergleichbare Fall-Kontroll-Studie für die Bundesrepublik angezeigt. Im Rahmen einer solchen Studie wäre es jedoch sinnvoll, auch urogenitale Mißbildungen einzuschließen, da es nach dem augenblicklichen Stand der wissenschaftlichen Diskussion sehr wahrscheinlich erscheint, daß derartige Mißbildungen durch Hormongaben in der Frühschwangerschaft induziert werden können ⁴⁾.

4) SHAPIRO, S., SLONE, D.: The Effects of Exogenous Female Hormones on the Fetus. Epid. Review, 1:110-123, 1979.