

Stellungnahme zur Sachverhaltsaufklärung hormonelle Schwangerschaftstests – Netzwerk Duogynon

Inhalt

Stellungnahme zur Sachverhaltsaufklärung hormonelle Schwangerschaftstests – Netzwerk Duogynon	1
Einleitung	1
Hinweise zu rechtlichen Fragestellungen	4
Rechtliche Prüfung MR Hoffmann BMJFG – Sachlage von v. Eickstedt (Schering-Vertrauter)	11
Das BGA hatte Zweifel an der Wirksamkeit der Maßnahmen	17
Nutzen-Risiko-Abwägungen.....	21
Zahlen 100-tausendefacher Fehlgebrauch.....	27
Verbote von Duogynon im Ausland	35
Epidemiologische und tierexperimentielle Studien	49
Untersuchungen und Studien der letzten zehn Jahre.....	62

Einleitung

In der Sachverhaltsaufklärung zu Duogynon werden einige Sachverhalte oder Inhalte von Dokumenten, entweder nicht, verkürzt oder korrekturbedürftig dargestellt. An manchen Stellen kommt es auch zu offensichtlichen Widersprüchen im Text selbst.

So wird das Instrument der **Risikobewertung**, mit dem das BGA per Veröffentlichung im Bundesgesundheitsblatt, Herstellern die Marktrücknahme empfehlen konnte, wird gar nicht benannt. Dasselbe gilt für **Organisationsverschulden**. Der Autor nimmt das BGA an unterschiedlichen Stellen geradezu in Schutz, weil es nicht ausreichend ausgestattet gewesen war. Dass dies aber unter dem rechtlichen Aspekt eines Organisationsverschuldens fallen kann, erwähnt er nicht. Andere Aspekte behandelt er nur unvollständig wie die **Conterganentscheidung, den Biguanid-Fall 1978**, in dem eine Marktrücknahme wegen Fehlgebrauch durchgesetzt wurde. **Identische Bezeichnung für unterschiedliche Arzneimittel** (Duogynonformen), die **Packungsbeilage** für die Dragees, in denen der Schwangerschaftstest **irreführend** mit Injektionsformen unter

Anwendungsgebiete empfohlen wird. Hinzu kommen **mangelnde Kenntlichmachung** der Indikationsänderung und Kontraindikation und **Bagatellisierungen**.

Auch wird nicht benannt, dass der Vermerk zur rechtlichen Prüfung einer Marktherausnahme für Bundesministerin Huber 1977 von Ministerialrat Hoffmann (*„Verbot rechtlich nicht möglich“*), den der Verfasser in das **Zentrum seiner Argumentation rückte, unter Mitarbeit des Schering-Vertrauten Prof. v. Eickstedt** zustande kam. Die Dokumente zeigen eindeutig, dass v. Eickstedt den Sachverhalt beitrug, der in der Frage der Ersetzbarkeit von Duogynon und der Bedeutung einer britischen Studie, die statistisch signifikante Assoziationen zwischen hormonellen Schwangerschaftstests und Missbildungen berechnet hatte, irreführende und bagatellisierende Ausführungen enthielt.

Auch ist die **Darstellung von fünf Untersuchungen und Studien** der letzten 10 Jahre unvollständig. **Diese handelt der Autor in gerade einmal vier Sätzen ab. Dies ist formal bereits auffällig.** Bei der „Expressabhandlung“ fällt dann auch einiges „unter den Tisch“, u.a., **dass drei Untersuchungen und Studien statistisch signifikante Assoziationen zwischen hormonellen Schwangerschaftstests und Duogynon berechnet** haben, dass eine **offizielle britische Untersuchung zu der Feststellung kam, „das Handeln der Behörden“ in den 1960er und 70er Jahren sei „inadäquat“** gewesen und dass in einer neueren Studie von 2018 systematisch Missbildungen an Versuchstieren nachgebildet werden konnten.

Auch das Thema **Nutzen-Risiko-Abwägungen** wird in der Sachverhaltsaufklärung formal **auffällig kurz** und so auch unvollständig behandelt. So findet eine Einordnung in der Sache als ungünstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis nur einmal und das auch lediglich in einer Fußnote statt. Dokumente, die auf einen geringen therapeutischen Nutzen – dies besonders deutlich an Unvollständigkeiten bezüglich der Indikation sekundäre Amenorrhoe – bleiben unbenannt oder werden falsch wiedergegeben. Zudem bleiben Dokumente und Inhalte unbenannt, die das ungünstige Ergebnis von Risiko-Nutzen-Abwägungen des BGA oder anderer Zulassungsbehörden belegen. **Insgesamt scheint der Autor das Thema zu meiden. Der Begriff kommt in der Sachverhaltsaufklärung genau sechsmal vor, davon dreimal in Fußnoten.** Von den drei Stellen im Fließtext der Sachverhaltsaufklärung ist eine als Bagatellisierung von Nutzen-Risiko-Abwägungen schlechthin geeignet, eine andere gibt den Inhalt der Quelle unvollständig und verharmlosend wieder und die dritte deutet auf andere Unvollständigkeiten der Sachverhaltsaufklärung hin.

So werden auch Anhaltspunkte aus den Unterlagen auf den **100-tausendfachen Fehlgebrauch**, an keiner Stelle thematisiert, obwohl dieser nach dortigen Ausführungen eine rechtliche Voraussetzung für ein Verbot hätte darstellen können. Das BGA ging Anhaltspunkten u.a. auf eine wissentlich ungeeignete Weise nach. **Schering bezifferte intern 70% der Verkaufszahlen der 1970er Jahre, 1974 dem Jahr nach der**

Indikationsänderung also 700.000 Fehlanwendungen in der Schwangerschaft, als Fehlgebrauch und teilte das auch dem BGA mit. Das BGA hatte schon zu den Vertriebszeiten von Duogynon mithin vor der Umbenennung in Cumorit ab August 1978 Kenntnis dieser Zahlen. Der mögliche Einwand, das BGA habe erst zu dem genannten Zeitpunkt von dem massenhaften Fehlgebrauch Kenntnis erhalten geht fehl. Denn das BGA hätte bereits nach Einleitung des Stufenplans Mitte 1975 Verkaufszahlen von Schering anfordern können. Die Höhe der Verkäufe erschien z.B. einem MdL und einer Ärzteinitiative augenscheinlich als Anhaltspunkt auf Fehlgebrauch in "erheblichem Umfang". Außerdem bleibt der Zusammenhang unerwähnt, dass finanzielle Anreize für Fehlgebrauch bestanden: Duogynon wurde auf Rezept erstattet, zwei extrakorporale Tests kosteten 50 DM, Ärzte riskierten den Praxiswechsel der Patientinnen. Diese Unvollständigkeiten in der Sachverhaltsaufklärung sind geeignet die Entscheidungen im BGA zu entschuldigen sowie davon abzulenken, dass dem BGA ein Anhaltspunkt vorlag, dem nicht mit geeigneten Mitteln nachgegangen wurde.

Die Sachverhaltsaufklärung behandelt Verbote oder analoge Vorgänge im Ausland auffällig kurz auf den Seiten 84. und 85. Diese Textpassage ist darüber hinaus besonders korrekturbedürftig und enthält offensichtliche Widersprüche. **Entgegen der Darstellung wurde Duogynon auch in Schweden, Norwegen, Australien, Niederlanden, Neuseeland und USA durch behördliches Einschreiten vom Markt genommen/verboten wurde. Die Sachverhaltsaufklärung nennt hingegen nur Sri Lanka und Singapur.** Aus einem offenbar für die Sachverhaltsaufklärung ausgewerteten, aber nicht benannten Dokument - nur darin standen die Länder *Sri Lanka und Singapur* – geht hervor, dass auch in **Schweden, Norwegen, Neuseeland und Niederlanden arzneimittelrechtliche Verkehrsverbote** analoge Maßnahmen ergangen sein mussten. Die entsprechende Textpassage auf den Seiten 84 und 85 der Sachverhaltsaufklärung ist durch Widersprüche und zahlreiche Unvollständigkeiten gekennzeichnet. Die Länder USA, Australien und Schweden erfordern eine genauere Betrachtung: Die USA haben 1973, das chronologisch erste Verbotverfahren eingeleitet, das sich auch auf Duogynon erstreckte. Die behördliche Marktrücknahme in Australien stellte für das BGA 1975 einen Aufhänger für ein Stufenplan-Verfahren dar. Das BGA akzeptierte trotz Vorliegen einer offiziellen WHO-Information über die behördliche Marktrücknahme in Australien eine offensichtliche Falschdarstellung von Schering. Was **Schweden** anbelangt wird in der Sachaufklärung, **wie zu befürchten ist, möglicherweise gezielt (mehrfache Unvollständigkeit, auch aus einem Satz einer Quelle, der an einer anderen Stelle wiedergegeben wird.) die behördlich erwirkte Marktherausnahme** aufgrund fehlender therapeutischer Wirksamkeit **verschwiegen**.

Für die Nicht-Nennung von **Australien, Norwegen und Neuseeland** in der Liste der Länder, die ein Verbot erwirkt hatten, treten in der **Textpassage offensichtliche Widersprüche** in Erscheinung. So soll in Australien und Neuseeland ein Importstopp

ohne weitere behördliche Maßnahme erfolgt sein. Dabei ist ein Importstopp ein Instrument zur Umsetzung einer behördlichen Maßnahme.

Dem BGA waren drei ausländische Studien – Gal, Greenberg und Heinonen - bekannt, die jeweils einen statistisch signifikanten Zusammenhang aufzeigten und methodisch gut durchgeführt waren. **Die statistische Signifikanz dieser Studien wird in der Sachverhaltsaufklärung entweder nicht benannt oder in einer korrekturbedürftigen Darstellung als eingeschränkt präsentiert.** Die Veröffentlichung der deutlich besten **Studie Greenberg 1977 wird im Fließtext noch nicht einmal genannt**, dabei spielte diese Studie eine zentrale Rolle beim Hauptargument der Sachverhaltsaufklärung des Vermerks Hoffmann (“Verbot rechtlich nicht möglich”). **Schließlich lobt der Autor z.B. die methodologisch besonders schlechten Studien DFG 1977 und Haller 1974, die es bei zwei 2017 (MHRA) und 2019 (Oxford Meta-Analyse) durchgeführten Neubewertungen bei jeweils einer nicht in die Auswahl schafften**, während die statistische Signifikanz von Gal, Greenberg und Heinonen in Neuberechnungen bestätigt wurden. Haller 1974 schaffte es bei einer Neubewertung (Oxford Meta-Analyse) als schlechteste (NOS 2 von 9 Punkten! - eigentlich ein Ausschlusskriterium) und die DFG-Studie bei der anderen (MHRA), wo ihr jegliche Aussagekraft aufgrund von Verzerrfaktoren und Multiplicity abgesprochen wurde.

Dasselbe gilt für Tierexperimente, die dem BGA bekannt waren. Hier **stellt der Autor die Prinzipien von Toxikologie auf den Kopf und präsentiert besonders harmlose Ergebnisse** – kaum Schädigungen bei geradezu aberwitzig hohen Dosierungen 2.500fache Humandosis – dabei handelte es sich in dem Versuch gar nicht um Duogynon sondern um Ethinylestradiol (EE) und **benennt eine Versuchsreihe mit Duogynon simplex nicht, in der an Ratten schon bei nur 1/3-Humandosis fast alle Föten (98%) abstarben** und einen Primatenversuch, bei dem nahe der Humandosis nur ein Fötus überlebte. Auch erwähnt der Autor nicht, dass Schering dem BGA mitteilte, dass die Tierexperimente, bei denen vereinzelt teratogene Schäden auftraten, methodologisch gar nicht geeignet waren, weil die Anzahl der Testtiere viel zu gering war.

Hinweise zu rechtlichen Fragestellungen

Der Auftrag der Sachverhaltsaufklärung lautete folglich Schreiben von Staatssekretärin Dittmar vom 17.7.2023: *„(...) auf Basis welcher Rechtsauffassungen die damaligen Entscheidungen der Aufsichtsbehörden getroffen wurden. Genau diese Darstellung war auch eine Aufgabenstellung der Studie.“* Der Verfasser sollte also die damaligen Entscheidungen erläutern. So lassen sich zahlreiche Auslassungen alternativer rechtlicher Handlungsmöglichkeiten, die nicht Bestandteil damaliger Entscheidungen waren, erklären. Zu den gänzlich oder teilweise Auslassungen zählen juristische Aspekte und Instrumente wie das **Organisationsverschulden**, die **Conterganentscheidung**, eine

Risikobewertung als Instrument des BGA, der **Biguanid-Fall 1978**, in dem eine Marktrücknahme wegen Fehlgebrauch durchgesetzt wurde. **Identische Bezeichnung für unterschiedliche Arzneimittel** (Duogynonformen), die **Packungsbeilage** für die Dragees, in denen der Schwangerschaftstest mit Injektionsformen unter Anwendungsgebiete empfohlen wird. Die **mangelnde Kenntlichmachung** der Indikationsänderung und Kontraindikation und **Bagatellisierung** durch den Hinweis auf "Virilisierungsrisiko" und zu spät erfolgte **Warnhinweise auf Packungen**. **Verkehrsfähigkeit** von AM für den Gebrauch in der Schwangerschaft, die nicht auf Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft geprüft waren.

Organisationsverschulden

Der Versuch, der sich an mehreren Stellen durch die Sachverhaltsaufklärung zieht, das BGA durch personelle und fachliche Ressourcenknappheit zu entschuldigen, greift nicht. Ganz im Gegenteil. Hier stellt sich vielmehr die Frage, ob es sich aus juristischer Sicht um einen Organisationsfehler und damit haftungsrechtlich um ein **Organisationsverschulden** handelte. Z.B. S. 18:

„Dass die Regulierungsmöglichkeiten stark begrenzt blieben, lag auch an der knappen Personalausstattung. Im Spezialitätenregister, das in der Zentralabteilung des BGA angesiedelt war, arbeiteten 1966 insgesamt 3 wissenschaftliche Beamte, 8 Sachbearbeiter und einige Hilfskräfte. Dieser Personalstock war völlig unzureichend, um die Arbeitslast auch nur ansatzweise zu bewältigen, zumal auch rund 57.000 sogenannte Altspezialitäten nachzuregistrieren waren, die vor Inkrafttreten des AMG 1961 eingeführt worden waren, darunter Duogynon. Neben dem Spezialitätenregister arbeiteten in den pharmakologischen und pharmazeutischen Laboratorien des Max von Pettenkofer-Instituts 1966 insgesamt 8 Akademiker, 10 technische Assistenten und 2 Laboranten. In den folgenden Jahren änderte sich an diesem dünnen Personalstock nur wenig.“

S.20:

„Das Institut für Arzneimittel im BGA wurde mit Wirkung zum 1. Juli 1975 gegründet. An seiner Organisationsstruktur wird deutlich, wie sehr die behördliche Arzneimittelaufsicht vergrößert werden sollte. Der erste Organisationsplan sah 45 Referate vor, verteilt auf 7 Abteilungen. Allerdings gelang es nicht, alle Stellen sofort zu besetzen. Ende 1977 hatte das Institut insgesamt 170 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter – deutlich weniger als eigentlich vorgesehen. Dieses Problem ließ sich auch in den Folgejahren trotz einiger Änderungen der Organisationsstruktur nicht beheben: Noch Anfang August 1980 waren 12 von 44 Referatsleitungen vakant.“

Conterganentscheidung

Die **Conterganentscheidung** wird in der Sachverhaltsaufklärung lediglich benannt und nicht ausführlich behandelt. Zwar zitiert der Autor eine maßgebliche Ausführung zu begründetem Verdacht bei Missbildungen auf (S. 26):

„Bei schweren Schäden müssen Schutzmaßnahmen schon bei vergleichsweise geringen Verdachtsmomenten getroffen werden. Besonders schwere Schäden, wie zum Beispiel Missbildungen, zwingen den Arzneimittelhersteller schon dann zum Handeln, wenn nur die – mitunter sogar entfernte – Möglichkeit besteht, dass sich der geäußerte Verdacht als richtig erweist.“

Im Anschluss hätte noch genauer auf den Inhalt eingegangen werden können, z.B. auf die Ausführungen zu Nutzen-Risiko-Abwägungen und Maßstäben an das freiwillige oder behördlich anzuordnende Handeln des Herstellers im Fall eines Verdachts. Zumindest hätte der Autor hingegen erwähnen müssen, dass das LG-Aachen den Tatbestand der **Körperverletzung** für die fahrlässige Verursachung von Missbildungen durch Einwirkungen auf die Leibesfrucht ggf. **Tötung** bejahte (S. 2-6 Einstellungsbeschluss En.1).

Das heißt, es bestand ab 1971 mit der Veröffentlichung des Einstellungsbeschlusses und des Artikels im Arznei-Telegramm (En.2), das über eine statistisch-signifikante Fall-Kontroll-Studie (Gal) berichtete, auch der **Verdacht der Körperverletzung und ggf. Tötung**.

In Bezug auf die im Raum stehenden **Vergehen nach StGB** sei auch auf §30 AMG i.V.m. § 25(2) 7. aufmerksam gemacht.

„7. das Inverkehrbringen des Arzneimittels gegen gesetzliche Vorschriften verstoßen würde.“

Auch die zeitgenössische Einordnung bei der Firma Schering berücksichtigte den Contergan-Einstellungsbeschluss. Das verdeutlichen Dokumente, die nicht in der Sachverhaltsaufklärung verwertet worden sind. Es handelt sich um eine Besprechung vom 21.2.1978 (En.3), dem Vermerk sind die Seiten 36-42 des Einstellungsbeschlusses beigelegt, in denen u.a. Nutzen-Risiko-Abwägungen normiert werden.

“Wir haben gesagt, daß eine breite Skala besteht zwischen erwiesener Kausalität einerseits und Äußerung eines äußerst vagen Verdachtes, z.B. aufgrund eines Einzelfallberichtes. Zwischen diesen beiden extremen Positionen gibt es eine Unzahl von Abstufungen, die verbal nur schwer zu beschreiben sind. Im Einzelfall muß man sich überlegen, an welcher Stelle auf der Skala wir stehen.

In diesem Sinne muss man z.B. die Arbeiten von Gal. Inman und Janerich werten. Ob nach der Lokalisierung dieses Punktes auf der Skala dann zu handeln ist oder nicht, richtet sich nach

- a) dem Nutzen des Präparates und der Konkurrenzsituation,
- b) der Schwere der behaupteten Nebenwirkungen,
- c) der Häufigkeit der behaupteten Nebenwirkungen.

Diese ganze Thematik ist im Contergan Einstellungsbeschluss recht ausführlich dargestellt. Da wir immer wieder mit dem Thema umgehen, füge ich die entsprechenden Stellen aus dem Conterganeinstellungsbeschluss bei.“

Zudem muss hier ein Dokument von Schering (En.4) genannt werden, nachdem für ein verwaltungsrechtliches Verfahren (Klage gegen ein Verbot) in Hinblick auf den begründeten Verdacht nach AMG 1976 festgestellt wurde:

„Im Falle der Durchführung des Verfahrens würde ausschließlich die Frage zu entscheiden sein, ob das Verbot gerechtfertigt war. Dafür gibt es zwei Voraussetzungen:

- *der Verdacht müsste begründet sein;*
- *Das Verbot müsste das angemessene Mittel im Sinne einer Reaktion auf den Verdacht sein (Grundsatz der Verhältnismäßigkeit).*

Die Kausalitätsfrage würde somit nicht abschließend geprüft werden; (...)

BGA Risikobewertung: im Contergan-Fall wurde dieses Instrument schon vor Inkrafttreten des AMG 1961 im Zusammenhang mit Nervenschädigungen zur Durchsetzung einer Rezeptpflichtunterstellung angewendet, Archiv-Unterlage Contergan-Verfahren (En.5). Im Fall der Blutzuckersenkler Carbutamid Tolbutamid hat das BGA wegen des Verdachts auf teratogene Wirkung eine Empfehlung an die Hersteller zur Marktrücknahme veröffentlicht (En.6).

„Das Bundesgesundheitsamt hat im Bundesgesundheitsblatt 1962 Nr.3 S.208 zur Frage der abortiven und teratogenen Wirkung der oralen Antidiabetika Carbutamid und Tolbutamid Stellung genommen und den Herstellern empfohlen, diese Arzneimittel aus dem Verkehr zu ziehen.“

Das Wort Risikobewertung kommt in der Sachverhaltsaufklärung genau einmal vor, auf S. 85:

„Die weitere Tätigkeit des BGA richtete sich zudem auf eine Risikobewertung, die vor allem anhand zweier epidemiologischer Studien vorgenommen wurde. Dies war zum einen die bereits angesprochene DFG-Prospektivstudie.“

Eine Risikobewertung im Sinne eines Gutachtens des BGA ist am Ende ganz offensichtlich ohnehin nicht durchgeführt worden. Ob eine formale Risikobewertung hier im Raum

stand, erscheint bei genauer Hinsicht unwahrscheinlich, es ist wohl eher der alltagssprachliche Begriff Risikobewertung gemeint.

Auf jeden Fall hat das BGA dieses Instrument, das kein direktes Verbot darstellte, hingegen möglicherweise haftungsrechtliche Folgen sowie Öffentlichkeitsdruck aufbauen konnte, im Fall Duogynon nicht angewendet.

Der **Biguanid-Fall**, in dem vom BGA eine Marktrücknahme zum 1.7.1978 wegen Fehlgebrauch durchgesetzt wurde (En.10, En.11), wird in der Sachverhaltsaufklärung nur einmal genannt, und zwar in einer Fußnote (S.72 Fn. 371):

„BMJFG, 352, Vermerk für Ministerin, 14.03.1978, in: BArch, B 353/1465. Der Entwurf war zunächst auf den 20.02. datiert, wurde aber von Hoffmann zurückgehalten, da dieser den Ausgang des „Biguanidfalles“ abwarten wollte. Dieser war aber nach Auffassung des Ministerialrats rechtlich „anders gelagert“ als der Fall Duogynon (handschriftliche Notiz ebenda).“

Es wundert sehr, dass der Verfasser nicht weiter auf diesen Fall eingeht, trotz dessen, dass Hoffmann doch zumindest zunächst eine Verbindung sah, sonst hätte er den Ausgang nicht abzuwarten brauchen. Hier hätte dargelegt werden können, dass es im Biguanid-Fall auch um Fehlgebrauch ging, und dass hier das BGA – anders als bei Duogynon - doch eine Marktrücknahme durchsetzen konnte.

Identische Bezeichnung für unterschiedliche Arzneimittel (Duogynonformen), darunter auch Packungsbeilage mit Schwangerschaftstest Injektionsform den Dragees beigelegt etc.

Die Sachverhaltsaufklärung gibt auf Seite 88 den Inhalt einer Vorlage für BGA Präsidenten Füllgraf vom Leiter der Abteilung Arzneimittelverkehr Tschöpe vom 9.10.1978 wieder. Darin kritisierte Tschöpe u.a.:

„Tschöpe kritisierte etwa die „Unsitte“, chemisch unterschiedlich zusammengesetzte Präparate unter dem gleichen Warenzeichen zu vermarkten und regte eine juristische Prüfung an, ob es zulässig gewesen sei, in der Packungsbeilage der Duogynon Dragees die Injektionsform als Schwangerschaftstest zu empfehlen.“

Wir machen auf die Definition für Arzneimittel nach AMG 1976 und den Begriff Bezeichnung u.a. aufmerksam, und §§ 2,3,8,10 der Fassung vom 24.8.1976.

In der **Packungsbeilage der Dragees vom Januar 1974 wurde der Schwangerschaftstest mit der Injektionsform unter “Anwendungsgebiet” empfohlen** (En.14):

“Anwendungsgebiet

Sekundäre Amenorrhö von kurzer Dauer (unter 1 Jahr). **Zur Diagnose einer Frühschwangerschaft sind die Injektionsformen zu empfehlen.**“

Das o.g. Zitat aus der Anwendungsanleitung kann nur als irreführend bezeichnet werden, weil die Diagnose einer Frühschwangerschaft unter Anwendungsgebiet für die Dragees aufgeführt ist. Dass die **Injektionsformen zu empfehlen seien**, kann auch im Sinne von **sind zu bevorzugen** verstanden werden.

Der nachfolgende Passus in der Packungsbeilage, der Schwangerschaft als Kontraindikation bezeichnet, war wie auch der Verfasser (S.65 und 66) dazu feststellt sehr bagatellisierend:

*„Hier (Bundesrepublik) war die Schwangerschaft in der Packungsbeilage der Duogynon-Dragees seit Juli1973 explizit als Kontraindikation genannt. Der entsprechende Passus in der Beilage wurde in der Folgezeit noch mehrfach geändert und war zeitweise in einem **sehr bagatellisierenden** Tenor formuliert.“*

Das kritisierte auch Tschöpe in der o.g. Vorlage für BGA Präsidenten Fülgraff vom 9.10.1978:

“Tschöpe monierte weiter, dass die Kontraindikation der Dragees bereits 1974 durch den Hinweis auf ein nur rein theoretisches Risiko „weiter abgeschwächt“ worden sei (...)“

Hier hätte eine Einordnung in der Sachverhaltsaufklärung mithilfe des Contergan-Einstellungsbeschluss einen Gewinn darstellen können, S.44 Contergan Einstellungsbeschluss - und dies ist ausdrücklich auch auf rezeptpflichtige Arzneimittel bezogen:

„Schließlich muß die Information frei von irreführenden oder bagatellisierenden Angaben und Zusätzen sein, weil sonst ihr Schutzzweck gefährdet ist.“

Was die Kennzeichnung von Änderungen anbelangt, setzte der Contergan Einstellungsbeschluss auch klare Vorgaben, ebenfalls S. 44:

„Außerdem muß durch eine besondere Gestaltung der Verpackung - etwa durch Änderung der Farbe, besser noch durch ausdrücklichen Hinweis - sichergestellt werden daß die Beipackzetteländerung auch zur Kenntnis genommen wird.“

Das geschah erst mehr als fünf Jahre nach der Indikationsstreichung mit der Umbenennung in Cumorit (S. 85 Sachverhaltsaufklärung).

Schließlich fielen die Aussendungen “Neues von Schering”, in denen Werbung und Produktinformationen in einer Veröffentlichung zusammengetragen wurden, unter die folgende Ausführung des Einstellungsbeschlusses, S. 44:

“Diese Informationsschreiben müssen sich eindeutig von Werbeaussendungen unterscheiden, weil sonst die Gefahr besteht, daß sie ungelesen weggeworfen werden.”

Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln für den Gebrauch in der Schwangerschaft, die nicht auf Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft geprüft waren. z.B. Pharmakologisches Hauptgutachten Archiv-Unterlage aus Contergan-Verfahren (En.15).

Hier sei noch auf eine bisher wenig bekannte Quelle aufmerksam gemacht. Das Pharmakologische Hauptgutachten im Contergan-Verfahren. Das Kollegialgutachten wurde von drei Leitern pharmakologischer Institute für die StA Aachen angefertigt: Prof. Dr. Herken, Berlin, Prof. Dr. Kuschinsky, Mainz Prof. Dr. Lendle, Göttingen:

„Am 1.10.1957 lagen weder tierexperimentelle noch klinische Untersuchungen vor, die eine Beurteilung der Verträglichkeit des Contergan in der Schwangerschaft ermöglicht hätten. Derartige Untersuchungen sind offensichtlich auch zu einem späteren Zeitpunkt nicht durchgeführt worden. Unter dieser Bedingung war die Ausdehnung der Indikation auf die Verwendung in der Schwangerschaft unzulässig.“

Hierzu ist in der Sache zu erklären, dass das Indikationsfeld Schwangerschaft erst im Laufe des Jahres 1958 von der Firma Grünenthal hinzugefügt wurde. Das Gutachten kommt offenbar zu dem Ergebnis, dass bereits in den 1950er Jahren und vor dem Inkrafttreten des ersten AMG bereits Rechtsnormen bestanden, aus denen das Erfordernis der Prüfung auf Unbedenklichkeit bei Einsatz in der Schwangerschaft hervorging.

Blutskandal, Untersuchungsausschuss Abschlussbericht (En.16) Feststellung der Amtspflichtverletzung des BGA.

Der Abschlussbericht des UA Blutskandal stellte eine Amtspflichtverletzung auf den Seiten 188-190 fest. Dabei ging es auch um die verspätete Anordnung von Schutzmaßnahmen für Patienten.

Endnoten

En.1: Schriftlicher Einstellungsbeschluss der Ersten Großen Strafkammer des Landgerichts Aachen im sog. Contergan-Verfahren, AZ: KMs 1/68 – 15 – 115/67, Mai

En 2: Der Griff der Graviden zum Teratogen, Arznei-Telegramm 1971, 6, S. 38

En 3: Schering Rechtsabteilung, Besprechungsvermerk, 21.2.1978 LAV Berlin B058 13199

En.4: Schering Rechtsabteilung, Cumorit/BGA, 20.9.1978, LAV Berlin B058 13199

En.5: BGA Kärber, Risikobewertung Contergan – Verschreibungspflicht für das Sedativum und Hypnotikum Contergan der Firma Chemie Grünenthal 24.6.1961 LAV NRW Gerichte Rep 139 54 252-62

En.6: Innenministerium Baden-Württemberg Schnellbrief, orale Antidiabetika Carbutamid und Tolbutamid, 26.7.1962, Bundesarchiv Koblenz B577/8

En.7: DFG, Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung. Boppard 1977

En.8: EWG MHRA, Re-analysis of epidemiological evidence, 2017, <https://mhra.gov.filecamp.com/s/o/wZS1hD90RgZwlbpX/m9rnGluUCRo6txXH/mkoz8lu3PYKnc59C>

En.9: Heinonen et al., Cardiovascular Birth Defects and antenatal Exposure to Female Sex Hormones, NEJM 1977, 296(2), 67-68

En.10: AgV 31,1.8.1978, Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.11: BMJFG Vermerk Gespräch RA Setseviz, 5.12.1980, Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.12: BMJFG, Schering Spezialität Duogynon, 18.10.1977, Bundesarchiv Koblenz B353-1465

En.13 Hoffmann, Vermerk, Schering Spezialität Duogynon, 20.2.1978, Bundesarchiv Koblenz BA353-1465

Fn.14: Duogynon Packungsbeilage Januar 1974, 1/1974 Bundesarchiv Koblenz B577/1

En.15: Contergan-Verfahren Pharmakologisches Hauptgutachten Prof Herken Kuschinsky, Lendle, LAV NRW Gerichte Rep 139 Nr 06 383-446

En.16: Abschlussbericht Untersuchungsausschuss Blutskanal
<https://dserver.bundestag.de/btd/12/085/1208591.pdf>

Rechtliche Prüfung MR Hoffmann BMJFG – Sachlage von v. Eickstedt (Schering-Vertrauter)

Rechtliche Prüfung MR Hoffmann BMJFG – Sachstand von v. Eickstedt (Schering-Vertrauter)

Die Sachverhaltsaufklärung enthält auch in den rechtshistorischen Darstellungen zahlreiche Problematiken wie Auslassungen und Korrekturbedürftigkeiten. Diese bewirken, dass Rechtsauffassungen der damaligen Aufsichtsbehörden nicht hinreichend kritisch dargestellt werden. Außerdem lautete der Auftrag, so ein Schreiben von

Staatssekretärin Dittmar vom 17.7.2023 (En.1): *„(...) auf Basis welcher Rechtsauffassungen die damaligen Entscheidungen der Aufsichtsbehörden getroffen wurden. Genau diese Darstellung war auch eine Aufgabenstellung der Studie.“* Der Verfasser sollte also die damaligen Entscheidungen erläutern. So lassen sich zahlreiche Auslassungen alternativer rechtlicher Handlungsmöglichkeiten, die nicht Bestandteil damaliger Entscheidungen waren, erklären. Schwerwiegendere Problematiken treten um die Aussage, ein Verbot sei rechtlich nicht möglich gewesen (S. 72, 77, 101), hervor. Diese Wertung vertrat der Verfasser bereits vor der Beauftragung der Sachverhaltsaufklärung in einem Artikel in der Zeitschrift DAZ, 2018 (40) (En.2). Dort formulierte er ohne Bezug auf eine Quelle (somit als eigene Wertung): *„Da ein Verbot des Mittels nicht möglich war (...)“* und verneinte damit bereits eine mögliche Amtspflichtverletzung der damaligen Aufsichtsbehörden. Denn wenn ein Verbot *angeblich* nicht möglich war, dann konnte auch das Unterlassen der Verfügung eines Verbots keine Amtspflichtverletzung darstellen. Der Frage, ob eine Amtspflichtverletzung der damaligen deutschen Aufsichtsbehörden vorlag, soll Herr Prof. Voit hingegen auf Basis der bereits präjudizierten Sachverhaltsaufklärung nachgehen. Es wird ihm unter diesen Umständen erschwert, diese Aufgabe ergebnisoffen zu bearbeiten.

In der Sachverhaltsaufklärung konkretisiert der Verfasser sodann die Wertung aus dem DAZ-Artikel *„Da ein Verbot des Mittels nicht möglich war (...)“*. Dabei kommt es zu besonders schwerwiegenden Auslassungen, denn der als „rechtliche Prüfung“ bezeichnete Vermerk für Bundesministerin Huber, der diese Wertung enthielt, kam unter Mitwirkung eines Fachreferatsleiters im BGA Prof. v. Eickstedt zustande, der sich u.a. als „Advokaten Scherings“ bezeichnet hatte. Der Vermerk enthielt in mindestens drei wesentlichen Punkten unzutreffende und irreführende Sachverhaltsdarlegungen, die von ebendiesem Prof. v. Eickstedt beigesteuert wurden. Die Spitze stellt eine irreführende Darstellung über die Frage der Ersetzbarkeit von Duogynon Dragees dar, die Bundesministerin Huber für maßgeblich erachtete, um ggf. eine sofortige Marktherausnahme anzustreben, Vermerk BMJFG vom 18.10.1977 (En.3):

„Ist das Präparat Duogynon in der oralen Form durch andere Arzneimittel ersetzbar? (Wenn diese Frage eindeutig bejaht werden kann, neigt Frau Minister dazu, eine sofortige Herausnahme von Duogynon aus dem Markt auf dem Verhandlungswege oder mit rechtlichen Mitteln anzustreben.)“

Diese Frage wurde irreführend beantwortet, indem nicht wie richtig gewesen wäre auf ein anderes unbedenkliches Arzneimittel, sondern auf ein anderes oral verabreichbares Arzneimittel abgestellt wurde (En.4): *„Diese anderen oralen Präparate (...)“*

Nur so konnte die Frage der Ministerin schließlich im am 20.2.1978 entworfenen und am 14.3.1978 vorgelegten Vermerk negativ und somit irreführend beantwortet werden. Richtig wäre gewesen, dass Duogynon Dragees zumindest durch die, als weniger bedenklich angesehenen Duogynon Injektionsformen, ersetzbar waren. So hätte auch ein

Fehlgebrauch besser kontrolliert werden können, da die Injektionsformen von medizinischem Personal verabreicht werden mussten. Allerdings ging es Schering um das Im-Markt-Behalten der Duogynon-Dragees. Sonst, so erklärte Schering gegenüber v. Eickstedt, würde das „Geschäft (...) vor allem auch im Ausland geschädigt“. Dazu heißt es weiter in dem Protokoll des Telefonats vom 21.12.1977, welches v. Eickstedt eigens für die Beantwortung der Fragen für die „rechtliche Prüfung“ mit Schering Vertriebsleiter Dr. Richter führte (En.5):

„(...) es gebe bekanntlich Märkte, in denen eine Voraussetzung für die Zulassung von Präparaten der Nachweis sei, dass diese Präparate sich im Heimatland im Verkehr befänden.“

Der Schering-Vertraute BGA-Mitarbeiter stimmte dem offenbar zu, indem er laut Protokoll erklärte:

„An dieser Stelle erwähnte Herr von Eickstedt, dass Herr Weiß, Boehringer Mannheim, bezüglich des Präparates Gynäkosid kürzlich ähnlich argumentiert habe. Damit war dann dieser Teil des Gesprächs beendet.“

Anstatt das Mitwirken des Schering-Vertrauten zu benennen, machte der Verfasser genau das Gegenteil und geht sogar so weit, in Bezug auf diesen Vermerk den falschen Eindruck zu erwecken, v. Eickstedt sei völlig unbeteiligt gewesen, s. S. 101 Sachverhaltsaufklärung:

„Ausschlaggebend dafür waren indes keine genuin medizinischen Sachverhalte, auf welche Eickstedt mit seiner Expertise oder einschlägigen Studien hätte Einfluss nehmen können, sondern eine rechtliche Beurteilung, namentlich durch den bereits erwähnten Ministerialrat Hoffmann. Demnach bestand ,keine Möglichkeit Duogynon zu verbieten“.

Der Name v. Eickstedt als „Berichterstatter“ stand auf allen Schreiben des BGA, die den Sachverhalt für den Vermerk insbesondere die Antworten auf die Fragen der Bundesministerin beisteuerten und wörtlich als Zitat übernommen wurden (En.6, En.7). Diese bedeutende Information lässt der Verfasser einfach aus. Und das obwohl sich dieses Kapitel „Ein ‚Handlanger‘ Scherings? Vorwürfe gegen das BGA“ der Sachverhaltsaufklärung explizit mit der Rolle und Vorwürfen gegen Prof. v. Eickstedt als Schering-Vertrauter und damit auch das BGA beschäftigt und darin im Ergebnis zu einer weitgehenden Entlastung v. Eickstedts und des BGA kommt.

Weitere irreführende Darstellungen, die auf Prof. v. Eickstedt zurückgehen, beziehen sich auf die Belastbarkeit eines begründeten Verdachts, indem die Relevanz einer britischen Studie, die einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Duogynon und Missbildungen aufzeigte, mit Scheinargumenten angegriffen wurde (s.u.). Weiterhin wurde das Risiko einer Fehlanwendung und damit vorgeburtlicher Schädigungen, als „ehemalig“ also als nicht vorhanden dargestellt. Tatsächlich bezifferte selbst der

Hersteller Schering den Fehlgebrauch also Anwendung als Schwangerschaftstest mit mehr als zwei Drittel der verkauften Packungen, oder mindestens 250.000 Packungen, noch in dem Jahr, also 1978, als dieser Vermerk erstellt wurde.

“Weiteres Material zu dem in Frage stehenden ehemaligen Risiko dieses oralen Schwangerschaftstests liegt dem Bundesgesundheitsamt aus der Bundesrepublik Deutschland nicht vor.”

Bei der Darstellung v. Eickstedts, eine britische epidemiologische Studie (die bei großer Datenmenge einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen Duogynon und Missbildungen ergab, und von Mitarbeitern der Regulierungsbehörde, dem Committee on Safety of Medicines, veröffentlicht wurde, gilt bis heute als robusteste Einzelstudie (En.8, En.9, En.10) sei nicht auf Deutschland übertragbar, handelt es sich um ein irreführendes Scheinargument:

„Die in Grossbritannien publizierten Daten können nicht auf unsere epidemiologischen Verhältnisse übertragen werden.“

Außerdem stellt der Verfasser die Studie Greenberg et. al. mit einer falschen Wiedergabe aus dem Telex-Schreiben des BGA an das BMFJG (Berichterstatter v. Eickstedt) vom 3.11.1977 auf Seite 71 der Sachverhaltsaufklärung wie folgt dar:

„Zugleich verwies das BGA auf die entsprechenden Warnungen in England, kritisierte aber die dortigen Studien als ‘ungenügend’.“

Hier ordnete der Verfasser das Adjektiv „ungenügend“ falsch zu und erweckt damit den nicht zutreffenden Eindruck, die Studie Greenberg, die bis heute die methodologisch beste Einzelstudie mit einem statistisch signifikanten Ergebnis darstellt, sei als ungenügend kritisiert worden. Das bezog v. Eickstedt tatsächlich nur auf die Vergleichbarkeit mit der deutschen Studie von Prof. Haller (Göttingen):

*“die in der neuesten veroeffentlichung von greenberg et al. (...) enthaltene statistik beruecksichtigt die abortprophylaxe mit oralen gestagenen nur **ungenuegend**, die in der bundesrepublik deutschland 1972 und 1973, den beiden jahren, auf die sich diese statistik in der hauptsache bezieht, noch verbreitetere anwendung fand als heute, die britische statistik kann nicht auf die deutschen verhaeltnisse uebertragen werden.”*

Festzuhalten ist, dass derartige auf Medikamenteneinnahme und nicht etwa Verbreitung von Krankheitserregern abzielende epidemiologische Untersuchungen gerade nicht davon abhängig sind, in welchem Land die Daten erhoben wurden. Die im AMG 1976 genannten Kriterien *wissenschaftliche Erkenntnisse* oder *Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft* wurden auch nicht mit den Einschränkungen „deutsch“ oder in „Deutschland erarbeitet worden sind“ versehen.

Die Sachverhaltsdarstellung von v. Eickstedt waren somit geeignet, Ministerin Huber, die ggf. eine sofortige Marktherausnahme anstrebte, irreführend zu informieren, indem die Relevanz eines *begründeten Verdachts* bagatellisiert, das Risiko der Fehlanwendung als Schwangerschaftstest – die tatsächlich hundertausendfach stattfand - sogar gänzlich als *ehemalig* abgetan und die Ersetzbarkeit durch ein unbedenkliches Arzneimittel verneint wurden. Auf dieser falschen und irreführenden Sachverhaltsdarlegung baute Ministerialrat Hoffmann seine „*rechtliche Prüfung*“ auf und kam zu dem falschen Ergebnis, dass ein Verbot rechtlich nicht möglich gewesen sei.

Im Fall der Biguanide, die als Blutzuckersenkler weiterhin entgegen Indikation somit als Fehlgebrauch verwendet wurden, konnte ein solches Verbot im selben Jahr 1978 sehr wohl erlassen werden (En.11, En.12). Im Fall der Blutzuckersenkler Carbutamid und Tolbutamid konnte das BGA bereits 1962 wegen des Verdachts auf abortive und teratogene Wirkung eine Empfehlung an die Hersteller zur Marktrücknahme veröffentlichen, und damit erheblichen Druck auch über die Öffentlichkeit ausüben, wie auch das Aufgreifen durch eine Landesbehörde dokumentiert (En.13):

„Das Bundesgesundheitsamt hat im Bundesgesundheitsblatt 1962 Nr.3 S.208 zur Frage der abortiven und teratogenen Wirkung der oralen Antidiabetika Carbutamid und Tolbutamid Stellung genommen und den Herstellern empfohlen, diese Arzneimittel aus dem Verkehr zu ziehen.“

Diese Fälle werden in der Sachverhaltsaufklärung entweder gar nicht erwähnt oder nicht in ihrer Tragweite gewürdigt. Zudem gab es im BGA auch andere Rechtsauffassungen, die der Hausjurist Hielscher in einem Schreiben an eine Ärzteinitiative „Gesundheitsladen e.V.“ vom 3.8.1979 so beschrieb und in der Sachverhaltsaufklärung immerhin, wenn auch nur in einer Fußnote (Fn. 432, S. 83) wiedergegeben wird (En.14):

„Der Begriff des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ist umstritten. Im Gegensatz zu Stimmen, die hierunter nur den vom Arzneimittel-Hersteller empfohlenen Gebrauch verstehen möchten, zählen wir hierzu auch Fehlverschreibungen der Ärzte, soweit dies nicht nur auf einzelne unbestreitbare Kunstfehler zurückzuführen ist, sondern in einem so erheblichen Umfang geschieht, daß die Fehlverschreibungen aus Gründen des Gesundheitsschutzes dem Arzneimittel-Unternehmer zugerechnet werden müssen.“

Aber genau dieses Kriterium des „erheblichen Umfangs“ war gegeben. Der Blick darauf wurde lediglich durch die falsche und irreführende Sachverhaltsdarlegung des Schering-Vertrauten Prof. v. Eickstedt verstellt, der diese als „ehemalig“ bezeichnete, trotz dessen, dass tatsächlich noch 250.000 Fehlgebräuche im Jahr 1978 stattfanden (En.15, En.16).

Es sei auch darauf hingewiesen, dass die Ministerin ein behördliches Eingreifen nicht ausschließlich im Sinne eines rechtlichen Verbots verstand, wie es der Verfasser auf der relevanten Seite 72 nahelegt (*„Wie Hoffmann in seinem Vermerk festhielt, war ein*

behördlicher Eingriff im Sinne eines Verkehrsverbots in diesem Fall „rechtlich nicht möglich“), sondern zuerst genannt den Verhandlungsweg anstrebte (En.3). Auch diesen Verhandlungsweg beschied Hoffmann ablehnend (En.4):

“Aufgrund der vorbezeichneten Sach- und Rechtslage erscheint ein derzeitiges Eingreifen des Ministeriums auch auf dem Verhandlungswege nicht sinnvoll.”

Diese grundsätzliche Ablehnung auch gegen ein Eingreifen auf dem Verhandlungsweg wird in der Sachverhaltsaufklärung an der relevanten Stelle nicht benannt.

Dass bei Aufsichtsbehörden, die keine Nähe zum Hersteller („Heimatland“, größtes Pharmaunternehmen in Berlin am Sitz des BGA, offensichtliche versuchte Einflussnahme durch einen BGA-Mitarbeiter) hatten, ganz andere Beurteilungen vorgenommen werden konnten zeigen Länder wie Neuseeland (En.17):

“This product is frequently used for pregnancy testing. It is not thought that amendment of the package insert or recommendations for usage are likely to lessen its use for this purpose.”

Oder die Niederlande, dessen Vorsitzender der Arzneimittel-Kommission Dr. Dukes das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägungen für Duogynon auf den Punkt brachte als „überflüssig und gefährlich“, (En.11) so dass in Folge eines Gesprächs der Behörden mit Schering die Marktrücknahme erfolgte (En.18).

Endnoten

En.1: 2023 07 Antwort BMG PSts Dittmar zu Duogynon

En.2: 2018 40 - DAZ - Duogynon - <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2018/daz-40-2018/der-fall-duogynon>

En.3: BMJFG, Vermerk AL-Besprechung, 18.10.1977, Bundesarchiv Koblenz BA353-1465

En.4: Hoffmann BMJFG, Vermerk, Schering Spezialität Duogynon, 20.2.1978, Bundesarchiv Koblenz BA353-1465

En.5: Schering AG Richter, Vermerk Telefonat v Eickstedt BGA, 21.12.1977, LAV Berlin B058 13199

En. 6: BGA v.Eickstedt, arzneispezialitaet duogynon der firma schering, berlin, 3.11.1977, Bundesarchiv Koblenz BA353-1465

En. 7: BGA v.Eickstedt, Anfrage zu Duogynon der Firma Schering, 11.1.1978 Bundesarchiv Koblenz BA353-1465

En. 8: Heneghan et al., Oral hormone pregnancy tests and the risks of congenital malformations: a systematic review and meta-analysis, 2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631442/>

En. 9: EWG MHRA, Re-analysis of epidemiological evidence, 2017, <https://mhra.gov.filecamp.com/s/o/wZS1hD90RgZwlpX/m9rnGluUCRo6txXH/mkoz8lu3PYKnc59C>

En. 10: Greenberg et al., Maternal drug histories and congenital abnormalities, BMJ 1977, 10, S. 853-856

En.11: AgV 31,1.8.1978, Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.12: BMJFG Vermerk Gespräch RA Setseviz, 5.12.1980, Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.13: Innenministerium Baden-Württemberg Schnellbrief, orale Antidiabetika Carbutamid und Tolbutamid, 26.7.1962, Bundesarchiv Koblenz B577/8

En.14: Hielscher BGA, Duogynon/Cumorit, 3.8.1979, Bundesarchiv Koblenz B577/6

En.15: StA Berlin Vernehmungsprotokoll Pritzsche, 9-4-80, LAV Berlin B58 1814 185-7

En.16: Telex SCL an SAG, Primodos, 26.6.1978, LAV Berlin B058 13200

En.17: Department of Health Neuseeland, Schreiben an Schering N.Z., 2.4.1975, Dokumentation Medsafe Neuseeland

En. 18: Schering AG, Aufstellung zur Duogynon-Situation im Ausland, 9.8.1978 Bundesarchiv Koblenz B577/2

Das BGA hatte Zweifel an der Wirksamkeit der Maßnahmen

Die vom BGA in der Öffentlichkeit als ausreichend dargestellten Maßnahmen wie Indikationsänderung und Aufnahme der Kontraindikation, ohne bis 1978 deutliche Hinweise auf der Verpackung, sowie die Studie zur Ermittlung eines möglichen fortbestehenden Fehlgebrauchs wurden intern als unwirksam oder möglicherweise ungeeignet angesehen und kritisiert. Dazu kommen Quellen wie der Contergan-Einstellungsbeschluss und Eingreifen und Bewertungen im Ausland, die darauf hindeuten, dass diese Einschätzungen beim BGA hätten erfolgen können.

So zog die wissenschaftliche Leiter Frau Dr. Pritzsche im Vernehmungsprotokoll im Ermittlungsverfahren der StA. Berlin vom 9.4.1980 (En.1) die Maßnahmen in Zweifel:

“Es ist auch möglich, daß Ärzte trotz der Information durch die Firma Schering davon überzeugt waren, daß bei einem Einsatz als Schwangerschaftstest ein

Risiko nicht vorhanden sei und das Mittel deshalb gleichwohl weiter verordnet haben. Hinzu kommt, daß eine Reihe von Patientinnen ihre behandelnden Ärzte gleichsam unter Druck gesetzt haben, um mittels Duogynon eine Schwangerschaft auszuschließen.“

Hier wird der Weitergebrauch als Schwangerschaftstest trotz Informationsänderung und der finanzielle Anreiz durch die Erstattung auf Rezept in Verbindung mit einem drohenden Praxiswechsel der Patientinnen angesprochen. Nicht ganz deutlich, aber möglich ist, dass Frau Dr. Pritzsche auch den Missbrauch als Abortivum indirekt anspricht.

Dann stellte Dr. Pritzsche noch die Wirksamkeit der Rote Hand Briefe in Zweifel:

„Mir ist bekannt, dass der Bundesverband der pharmazeutischen Industrie eine Befragung darüber durchgeführt hat, inwieweit die Ärzte von den Informationen durch Rote Handbriefe Kenntnis erlangen. In einzelnen Fällen sollen auch die Rote Handbriefe bereits von der Sprechstundengehilfin pp. Aussortiert worden sein.“

BGA-Jurist Hielscher räumte die Unwirksamkeit der Maßnahmen ein, indem er auf den trotz Indikationsänderung und Aufnahme der Kontraindikation weiterbestehenden finanziellen Anreiz durch die Verschreibung von Duogynon auf Rezept und der Kosten für einen extrakorporalen Schwangerschaftstest einräumt:

“Nicht auszuschließen läßt sich das Risiko des Arztwechsels z.B. wegen der mit dem zweimaligen Test zum Ausschluß der Schwangerschaft verbundenen Kosten, die in der Regel nicht von den Kassen übernommen werden.“

Dieses Zitat stammt aus Hielschers Schreiben an die Ärzteinitiative “Gesundheitsladen” vom 3.8.1979 (En.2) in dem es hieß (En.3):

“(…) muß der Schwangerschaftstest von der Frau selbst bezahlt werden, die Kosten liegen zur Zeit bei 20.- 25.-DM, d.h. die Frau muß 50,-DM bezahlen, während sie Cumorit auf Rezept kostenlos bekommt. Da der niedergelassene Gynäkologe befürchtet, daß seine Patientinnen schon aus diesem Grund den Arzt wechseln werden, wird er sicherlich Cumorit wie bisher das Duogynon früher und ohne zweimaligen Schwangerschaftstest verschreiben.“

Im selben Schreiben kritisiert Hielscher die von BGA und Schering vereinbarte Erhebung zu Fehlgebrauch, eine Stichprobenbefragung bei 98 Frauenärzten, als möglicherweise ungeeignet (En.2):

“Ob sie ein realistisches Bild ergeben kann, läßt sich noch nicht beurteilen, da die Anwendung von Cumorit ohne vorherigen Schwangerschaftsausschluss ein Kunstfehler ist (,) und von den Ärzten erwartungsgemäß kaum angegeben werden dürfte.“

In der Sachverhaltsaufklärung werden einige Punkte auf Seite 88 angesprochen. Dabei fallen diese Kritikpunkte an Schering auf das BGA zurück, da die Behörde es unterlassen hat, darauf hinzuwirken, die „fragwürdigen Verhaltensweisen Scherings“ abzustellen:

„In einer Vorlage für den BGA-Präsidenten Fülgraff wies Tschöpe am 9. Oktober 1978 gleich auf eine Vielzahl an Verhaltensweisen Scherings hin, die ihm fragwürdig erschienen. Tschöpe kritisierte etwa die „Unsitte“, chemisch unterschiedlich zusammengesetzte Präparate unter dem gleichen Warenzeichen zu vermarkten und regte eine juristische Prüfung an, ob es zulässig gewesen sei, in der Packungsbeilage der Duogynon Dragees die Injektionsform als Schwangerschaftstest zu empfehlen. Tschöpe monierte weiter, dass die Kontraindikation der Dragees bereits 1974 durch den Hinweis auf ein nur rein theoretisches Risiko ‚weiter abgeschwächt‘“

Hier hätte eine Einordnung in der Sachverhaltsaufklärung mithilfe des Contergan-Einstellungsbeschluss (En.4) einen Gewinn darstellen können, S.44 - und dies ist ausdrücklich auch auf rezeptpflichtige Arzneimittel bezogen:

“Schließlich muß die Information frei von irreführenden oder bagatellisierenden Angaben und Zusätzen sein, weil sonst ihr Schutzzweck gefährdet ist.”

Was die Kennzeichnung von Änderungen anbelangt, setzte der Einstellungsbeschluss (En.4) auch klare Vorgaben, ebenfalls S. 44:

“Außerdem muß durch eine besondere Gestaltung der Verpackung - etwa durch Änderung der Farbe, besser noch durch ausdrücklichen Hinweis - sichergestellt werden daß die Beipackzetteländerung auch zur Kenntnis genommen wird.”

Schließlich fielen die Aussendungen “Neues von Schering”, in denen Werbung und Produktinformationen in einer Veröffentlichung zusammengetragen wurden, unter die folgende Ausführung des Einstellungsbeschlusses (En.4), S. 44:

“Diese Informationsschreiben müssen sich eindeutig von Werbeaussendungen unterscheiden, weil sonst die Gefahr besteht, dass sie ungelesen weggeworfen werden.”

Deutlicher als die zeitgenössische Einschätzung der Neuseeländischen Behörden lässt sich die Unwirksamkeit der deutschen Maßnahmen wohl kaum zusammenfassen (En.5):

“This product is frequently used for pregnancy testing. It is not thought that amendment of the package insert or recommendations for usage are likely to lessen its use for this purpose.”

So kam auch 2020 die britische Untersuchung des Independent Medicines and Medical Devices Safety Review (En.6), die von Premierministerin Theresa May beauftragt worden

war, zu dem Ergebnis, dass „das Handeln der Behörden inadequat war“. Es wurde auch eine Entschuldigung von der britischen Regierung gefordert:

“In 1967 pregnancy testing with HPTs should have been stopped. In our view neither the CSD nor the manufacturers responded in a sufficiently precautionary way to concerns around HPTs in 1967. Further opportunities for CSD/CSM to act were missed at each of their interim study results (paragraph 3.74).”

Im Einzelnen wurde auch kritisiert, dass Informationsänderungen und Kontraindikation nicht ausreichend und damit nicht angemessen waren (En.6):

“The effectiveness of regulatory actions over HPTs was inadequate. Although the UK was one of the first countries to act on HPTs by removing the indication in 1970, this was done without any accompanying warning of the concerns raised at that time. Nor was it effectively communicated either to doctors or within the DHSS. Even after the 1975 warning, which was sent to doctors, HPTs were still used for pregnancy testing. This lack of regulatory effectiveness is neither limited to HPTs nor, sadly, is it a historic issue. (...)

An apology is due, and support is required for those who have suffered avoidable harm.”

Diese Kritik bezieht sich zwar auf Großbritannien. Da in der Bundesrepublik Deutschland ähnlich Maßnahmen ergriffen wurden, lässt sich diese Kritik in einem bestimmten Maß übertragen.

Endnoten

En.1: StA Berlin Vernehmungsprotokoll Pritzsche, 9-4-80, LAV Berlin B58 1814 185-7

En.2: Hielscher BGA, Duogynon/Cumorit, 3.8.1979, Bundesarchiv Koblenz B577/6

En.3: Gesundheitsladen – offener Brief an BGA Präsidenten Fülgraff, 1.12.1978, Bundesarchiv Koblenz B577/6

En.4: Schriftlicher Einstellungsbeschluss der Ersten Grossen Strafkammer des Landgerichts Aachen im sog. Contergan-Verfahren, AZ: KMs 1/68 – 15 – 115/67, Mai 1971

En.5: Department of Health Neuseeland, Schreiben an Schering N.Z., 2.4.1975, Dokumentation Medsafe Neuseeland

En.6: Independent Medicines and Medical Devices Safety Review, 2020, <https://www.immdsreview.org.uk/Report.html>

Nutzen-Risiko-Abwägungen

Das Thema Nutzen-Risiko-Abwägungen wird in der Sachverhaltsaufklärung unvollständig behandelt. So findet eine Einordnung in der Sache als ungünstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis nur einmal in einer Fußnote statt. Dokumente, die auf einen geringen therapeutischen Nutzen – dies besonders deutlich an Unvollständigkeiten bezüglich der Indikation sekundäre Amenorrhoe – bleiben unbenannt oder werden falsch wiedergegeben. Zudem bleiben Dokumente und Inhalte unbenannt, die das ungünstige Ergebnis von Risiko-Nutzen-Abwägungen des BGA oder anderer Zulassungsbehörden belegen. Insgesamt scheint der Autor das Thema zu meiden. Der Begriff kommt in der Sachverhaltsaufklärung genau sechsmal vor, davon dreimal in Fußnoten. Von den drei Stellen im Fließtext der Sachverhaltsaufklärung ist eine als Bagatellisierung von Nutzen-Risiko-Abwägungen schlechthin geeignet, eine andere gibt den Inhalt der Quelle unvollständig und verharmlosend wieder und die dritte deutet auf andere Unvollständigkeiten der Sachverhaltsaufklärung hin.

Im Einzelnen: Der Autor führt auf S. 69 unten aus:

“Das BGA wandte sich daraufhin am 9. Juni 1975 selbst an Professor Haller. Unter Hinweis auf die einschlägigen Verdachtsmomente und das Nutzen-Risiko-Verhältnis bat das BGA den Göttinger Gynäkologen um Stellungnahme.”

Mehr berichtet der Autor zu dieser Quelle nicht, auch nicht an anderer Stelle. Damit wird unterlassen, darauf hinzuweisen, dass das BGA das *ungünstige* Nutzen-Risiko-Verhältnis für Duogynon als Grundlage für eine einstweilige Rücknahme der Indikation als Schwangerschaftstest auch für die Injektionsform ansah. Stattdessen wird der Eindruck erweckt, als hätte das BGA keine Stellung bezogen *“und bat (...) den Göttinger Gynäkologen um Stellungnahme”*. So heißt es in der Quelle vollständig (En.1):

“Da die möglicherweise zu erwartenden Nebenwirkungen (Missbildungen) nicht reversibel sind, und der hormonelle Frühschwangerschaftstest durch ungefährlichere extrakorporale Untersuchungen ersetzt werden kann, sollte aus Gründen der Arzneimittelsicherheit die Indikation ‘Früherkennung der Schwangerschaft’ generell bei Arzneyspezialitäten, die weibliche Sexualhormone enthalten, solange gestrichen werden, bis der Nachweis der Unschädlichkeit für das Neugeborene erbracht ist.”

“Da die möglicherweise zu erwartenden Nebenwirkungen (Missbildungen) nicht reversibel sind” gibt der Verfasser verharmlosend als *“Unter Hinweis auf die einschlägigen Verdachtsmomente”* wieder.

An einer weiteren Stelle nimmt der Verfasser eine Einordnung von Nutzen-Risiko-Abwägungen mittels Literaturzitat vor, S.40:

*“Damit ging aber zugleich auch eine besondere **Nutzen-Risiko-Abwägung** einher, die sich in der Rückschau als höchst ambivalent erweist. ‘Ihr utopisches Versprechen’, so bringt es der Medizinhistoriker Heiko Stoff auf den Punkt, ‘schien auf der dystopischen Wahrheit zu beruhen, dass es keine unbedenkliche Dosierung, keine unschuldige chemische Struktur, keine gefahrlose physiologische Leistung gebe.’”*

Dieses Zitat ist geeignet Nutzen-Risiko-Abwägungen zu bagatellisieren, indem mit der enthaltenen Behauptung, die man als *“alles ist schlecht” auf den Punkt bringen könnte*, eine Differenzierung zwischen risikoarm und risikoreich als unrealistisch dargestellt wird. Aber gerade diese Differenzierung muss Bestandteil einer Nutzen-Risiko-Abwägungen sein.

An der dritten und letzten Stelle (S.88) heißt es: *“In einer Vorlage für den BGA-Präsidenten Fülgraff wies Tschöpe (Leiter der Abteilung Arzneimittelverkehr im BGA) am 9. Oktober 1978 gleich auf eine Vielzahl an Verhaltensweisen Scherings hin, die ihm fragwürdig erschienen.”* Diese Quelle stammt aus dem BfArM Bestand, der uns nicht vorliegt.

*“(...) Tschöpe monierte weiter, dass die Kontraindikation der Dragees bereits 1974 durch den Hinweis auf ein nur rein theoretisches Risiko „weiter abgeschwächt“ worden sei **und die Nutzen-Risiko-Abwägungen anderer Länder als bloße „Bedarfsnachweise“ verklärt würden.** Schließlich sei auch der Umgang mit der Fachliteratur problematisch: „Entlastende Befunde aus dem In- und Ausland werden als Argumente genutzt, belastende als unzureichend abqualifiziert.“*

Tschöpe nahm ganz offensichtlich auf die Schering-Liste *“Länder Verkaufseinstellungen”* Bezug (En.2), die in der Sachverhaltsaufklärung bei der Darstellung der Maßnahmen ausländischer Behörden, S. 84 u. 85 zwar offenbar *ausgewertet allerdings nicht genannt wurde*, (S. Ausarbeitung *“Arzneimittelrechtliche Verkehrsverbote (...)*). Bei den in der Schering-Liste benutzten verkürzenden Bezeichnungen für Grundlagen der Marktrücknahmen *“Bedarfsnachweise”* handelt es sich - wie Tschöpe analysierte - jeweils um *ungünstige* Ergebnisse von Nutzen-Risiko-Abwägungen ausländischer Behörden. Diese *ungünstigen* Ergebnisse von Nutzen-Risiko-Abwägungen ausländischer Behörden hätten bei einer vollständigen Liste ausländischer Staaten, in denen - dem deutschen Recht analog - *arzneimittelrechtliche Verkehrsverbote* verfügt worden waren, genannt werden können; somit insgesamt für die Staaten: Shri Lanka und Singapur, und zudem USA, Australien, Neuseeland, Niederlande, Norwegen, Schweden, Finnland und England¹ (En.2-En.9). Vom Vorsitzenden der niederländischen AM-Kommission Dr. Dukes wurde das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägungen *auf den Punkt gebracht* als

¹ Dr. Pritzsche hatte eine WHO-Mitteilung darüber vorliegen (En.6, En.7), die wie auch die Drug Information 144 nicht in den Unterlagen des BGA 355/1-7 überliefert zu sein scheint.

“überflüssig und gefährlich”. Siehe AgV 31 (En.9), auf die auch in einer Vorlage für Bundesministerin Huber (En.8) in diesem Zusammenhang verwiesen wird.

Behördliche Marktrücknahmen oder Einschränkungen erfolgten zuerst 1971 - bei fast allen wurde Bedenklichkeit und fehlender therapeutischer Nutzen (Bedarfsnachweis, Ersetzbarkeit) explizit bemängelt - bei manchen nur “Bedarfsnachweis” oder “Ersetzbarkeit”, was Bedenklichkeit des ersetzbaren AM impliziert, s.o. Tschöpe. Genau hieß es 1971 Finnland (En.2), “Verkaufsgenehmigung von den Behörden nicht mehr verlängert, weil ‘andere zuverlässige Laboratoriumstests vorhanden sind’”. Dann folgte eine ganze Reihe Länder im Jahr 1975, Australien, Neuseeland, England, Norwegen, Schweden und Sri Lanka, nachdem der Widerruf der Zulassung für Gestest in den USA erfolgte und im WHO Drug Information 150 vom 6.4.1975 (En.5) bekannt gegeben wurde, dass sich dies auch auf ähnliche Produkte also auch Duogynon erstreckte. Die FDA in den USA bemängelte neben Unbedenklichkeit den therapeutischen Nutzen aufgrund von Ersetzbarkeit. Auch in Deutschland wurde das BGA durch die Marktrücknahme in Australien (die sich explizit auch auf die USA bezogen) 1975 aufmerksam und leitete den Stufenplan nach AMG 1961 ein. Wie in der Kapitel „Arzneimittelrechtliche Verkehrsverbote im Ausland“ dargelegt, erscheint es unverständlich, warum das BGA einer Falschdarstellung Scherings folgte, das offizielle WHO Drug Information 144, das direkt auf einer Benachrichtigung durch das Australische Gesundheitsministerium basierte, sei fehlerhaft, und schließlich der Darstellung Glauben geschenkt zu haben scheint, es habe sich nur um einen vorübergehenden Importstopp gehandelt. Auf den offensichtlichen Widerspruch, dass es sich bei einem Importstopp in einem Rechtsstaat nur um ein Instrument zur Implementierung eines wie auch immer ausgestalteten oder bezeichneten Verbots handeln kann, wurde bereits an anderen Stellen aufmerksam gemacht.

Was die Behandlung der sekundären Amenorrhoe anbelangt, wird in der Sachverhaltsaufklärung deren geringer therapeutischer Nutzen an keiner Stelle genannt. Auch im Zusammenhang mit der endgültigen Marktrücknahme ist lediglich die Rede von (S.5):

*“Nachdem sich in der medizinischen Wissenschaft die Ansicht durchgesetzt hatte, dass Gestagen-Estrogen-Kombinationen für die Amenorrhoe-Behandlung **medizinisch überholt** sei, kündigte Schering im September 1980 die Marktrücknahme für alle Cumorit-Formen an, die in der Bundesrepublik Ende Februar 1981 erfolgte.”*

Dies bezieht sich auf einen mehrseitigen Übersichtsartikel, Ärzteblatt 15.5.1980, der auf Seite 105 der Sachverhaltsaufklärung wie folgt wiedergegeben wird:

“Demnach war die Gabe von Östrogen-Gestagen-Präparaten nur in wenigen Einzelfällen indiziert. Bei Hormongabe sollte die Behandlung in der Regel über 8 bis

12 Tage erfolgen, da dies den physiologischen Bedingungen eher entsprach als eine kurzdauernde Therapie.“

Das Zitat gibt die Therapieempfehlung insofern verkürzt wieder, da *“in wenigen Einzelfällen indiziert“*, nicht als *“medizinisch indiziert“* sondern vielmehr *“die allgemeine psychische Situation im Einzelfall ein medikamentöses Eingreifen erforderlich macht“* bedeutete (En.10, S.1322):

“Notwendigkeit einer Therapie der kurzdauernden Amenorrhoe

Eine medizinisch indizierte Indikation zur Therapie der ‘kurzdauernden Amenorrhoe’ besteht nicht! Wenn die allgemeine psychische Situation im Einzelfall ein medikamentöses Eingreifen erforderlich macht, kann die Verabreichung einer Östrogen-Gestagen-Kombination über mehrere Tage in Erwägung gezogen werden.“

Außerdem wird in der Sachverhaltsaufklärung der Sachverhalt nicht angesprochen, dass Schering und das BGA in der Kritik standen, eine Schering-eigene Definition der kurzdauernden Amenorrhoe zu benutzen, die um mehrere Monate Ausbleiben der Menstruationsblutung kürzer war als in der medizinischen Literatur definiert. Nach Produktinformation lag diese schon nach acht Wochen Ausbleiben der Menstruation und nach medizinischer Definition erst nach vier bis sechs Monaten vor. Dies wird in einem in der Sachverhaltsaufklärung genannten Dokument kritisiert allerdings nicht in der Sachverhaltsaufklärung aufgegriffen (En.11):

“In Abs, 2 des Ergebnis den Expertengespräches wird ausgeführt:

** Die Behandlung einer sekundären Amenorrhoe mit derartigen Präparaten (Hormonpräparaten) soll frühestens acht Wochen nach der letzten Regel und nach Ausschluss einer Schwangerschaft durch zweimaligen immunologischen Test im Abstand von mindestens acht Tagen erfolgen.**

In den Standardwerken der Gynäkologie ist die sekundäre Amenorrhoe wie folgt definiert: "Die Regelblutungen sind nach einer mehr oder weniger langen normalen Zyklustätigkeit länger als 4 Monate ausgeblieben, ohne dass die Frau schwanger ist." (Pschyrembel) oder ... Nach internationaler Übereinkunft, muss hierbei die letzte spontane Blutung länger als 6 Monate zurückliegen....* (Huber/Hiersche). Gynäkologen gehen anscheinend auf Grund langjähriger Erfahrungen davon aus, dass sich in diesem Zeitraum viele sek. Amenorrhoen, die in der Mehrzahl der Fälle psychisch bedingt sind, von alleine behoben haben. Ist das Bundesgesundheitsamt von dem von Schering neu eingeführten Krankheitsbegriff der * kurzfristigen sek. Amenorrhoe • beeinflusst worden?“*

Der Verfasser vermeidet in einer nicht referenzierten, somit von ihm selbst verfassten Definition der sekundären Amenorrhoe, die genaue Angabe der Monatszahl des Ausbleibens der Blutung (S. 4 Fn.8):

“Als sekundäre Amenorrhoe bezeichnet man das Ausbleiben der Menstruationsblutung über mehrere Monate, ohne Vorliegen einer Schwangerschaft und nachdem ein normaler Zyklus bereits vorhanden war.”

Es ist völlig unerklärlich, warum der Autor hier eine Definition selbst verfasst, und nicht die Definition des gynäkologischen Standardwerks, kurz als “Pschyrembel” bekannt, nennt oder zitiert, dessen Ausgaben der Jahre 1966 und 1968 auch im Literaturverzeichnis auf Seite 132 aufgeführt sind. Dort wurde wie o.g. das Vorliegen einer Amenorrhoe nach vier Monaten Ausbleiben der “Regel” definiert.

Hingegen ist diese Definition des Autors geeignet und führt auch dazu, den o.g. Widerspruch zwischen der Schering-eigenen und der medizinischen Definition des Symptoms nicht zu benennen, und den therapeutischen Nutzen somit nicht in Frage zu stellen. So wird weiter der Eindruck erweckt, es habe sich um ein AM mit (hohem) therapeutischen Nutzen gehandelt, das einer Nutzen-Risiko-Abwägung stand hielt.

In diesen Zusammenhang passt – bedauernswerterweise - auch die *Falschdarstellung* bei dem internationale Expertengespräch im BGA vom 10.10.1978 wären die *Meinungen auch hinsichtlich der Sinnhaftigkeit einer hormonellen Behandlung der sekundären Amenorrhoe naturgemäß auseinander gegangen* (S. 86):

“Bei der Zusammenkunft, die im Berliner Bendlerblock erfolgte, gingen die Meinungen naturgemäß auseinander, nicht nur mit Blick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Fehlbildungen und Hormongaben in der Frühschwangerschaft, sondern zum Beispiel auch hinsichtlich der Sinnhaftigkeit einer hormonellen Behandlung der sekundären Amenorrhoe.”

Ganz im Gegenteil erzielte die Gruppe der deutschen und ausländischen Experten laut englischem Protokoll (En.12) Einigkeit, dass Duogynon nicht für die Therapie der sekundären Amenorrhoe zu empfehlen sei.

“Pure progestogen-containing preparation without an estrogen will have the same effect in nearly all patients and in addition give more information about the form of short termed secondary amenorrhea which is present. Therefore the benefit of preparations of the Duogynon-type cannot be recommended any longer.”

Dass noch ein anderes Risiko bestand, der Missbrauch als Abortiv, räumt der Verfasser auf Seiten 46-48 relativ großen Raum ein. Dass Amenorrhoe auch eine Nebenerscheinung einer Schwangerschaft ist, und daher die Wiederherstellung der Blutung eine „Einladung“ zum Missbrauch als Abortiv darstellen kann, könnte noch hinzugefügt werden.

An einer anderen Stelle in der Sachverhaltsaufklärung wäre ein Exkurs auf externe Quellen wünschenswert gewesen, sofern das Thema Nutzen-Risiko-Abwägungen im Kontext der Zeit dargestellt werden sollte. Die Begründung des Einstellungsbeschlusses im "Contergan-Verfahren" hatte 1971 differenzierte Maßstäbe definiert, und zwar an einem Fall von Missbildungen. Diese hätten beispielsweise auf S. 26 u. 27, wo die Conterganentscheidung und Auswirkungen dargelegt werden, benannt werden können.

Endnoten

En.1: BGA GM7, Mögliche kindliche Missbildungen nach hormonellem Schwangerschaftstest, 9.6.1975, Bundesarchiv Koblenz BA577/1

En.2: Schering AG, Aufstellung zur Duogynon-Situation im Ausland, 9.8.1978 Bundesarchiv Koblenz B577/2

En.3: Department of Health Neuseeland, Schreiben an Schering N.Z., 2.4.1975, Dokumentation Medsafe Neuseeland

En.4: WHO, Drug Information NO 144, 1975, 11.2.1975, Dokumentation Medsafe Neuseeland

En.5: WHO, Drug Information No 150, 1975, 6.4.1975, Dokumentation Medsafe Neuseeland

En.6: BGA Pritzsche, Duogynon-Inj. zur Frühdiagnose der Schwangerschaft, 26.5.1975, Bundesarchiv Koblenz B577/1

En.7: BGA Pritzsche, Schreiben an BMJFG, Duogynon ,10.8.1978 LAV Berlin B058 13218

En. 8: Helmer BMJFG Ministervorlage, Duogynon Erstattungsverfahren der gesetzlichen Krankenkassen in den Niederlanden für Arzneimittel, 10.8.1978 Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En. 9: AgV 31,1.8.1978, Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.10: Ärzteblatt - Diagnostik und Therapie der Amenorrhoe, 15.5.1980 Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.11: Gesundheitsladen – offener Brief an BGA Präsidenten Fülgraff, 1.12.1978, Bundesarchiv Koblenz B577/6

En.12: BGA – englische Zusammenfassung Expertengespräch,10.10.1978, Bundesarchiv Koblenz B535 1465

Zahlen 100-tausendefacher Fehlgebrauch

In der Sachverhaltsaufklärung werden Anhaltspunkte aus den Unterlagen auf den Fehlgebrauch in “erheblichem Umfang” an keiner Stelle thematisiert, obwohl dieser nach dortigen Ausführungen eine rechtliche Voraussetzung für ein Verbot hätte darstellen können. Das BGA ging Anhaltspunkten u.a. auf eine wissentlich ungeeignete Weise nach. Schering bezifferte intern 70% der Verkaufszahlen der 1970er Jahre als Fehlgebrauch. Die Höhe der Verkäufe erschien z.B. einem MdL und einer Ärzteinitiative augenscheinlich als Anhaltspunkt auf Fehlgebrauch in “erheblichem Umfang”. Eine Kontrollrechnung mit damals bereits vorhandenen epidemiologischen Daten hätte auch ähnliche Zahlen über Fehlgebrauch gemessen an Verkaufszahlen wie bei Schering intern ergeben können. Außerdem bleibt der Zusammenhang unerwähnt, dass finanzielle Anreize für Fehlgebrauch bestanden: Duogynon wurde auf Rezept erstattet, zwei extrakorporale Tests kosteten 50 DM, Ärzte riskierten den Praxiswechsel der Patientinnen. Diese Unvollständigkeiten in der Sachverhaltsaufklärung sind geeignet die Entscheidungen im BGA zu entschuldigen sowie davon abzulenken, dass dem BGA ein Anhaltspunkt vorlag, dem nicht mit geeigneten Mitteln nachgegangen wurde.

In der Sachverhaltsaufklärung hat der Verfasser die Verkaufszahlen von Duogynon/Cumorit aus zahlreichen Einzelquellen aufwendig errechnet, und präsentiert sie anschaulich in nach Jahren und “Formen” aufgeschlüsselten Balkengrafiken (S. 128); für einzelne Jahre sogar monatlich (S. 131).² Hingegen unterlässt der Verfasser gänzlich den Versuch die Verkaufszahlen nach ihren Anwendungen – also indikationskonform *therapeutisch* oder Fehlgebrauch – einzuordnen, obwohl diese Einordnung nach Einschätzung der BGA-Rechtsabteilung für die Bewertung der Zulässigkeit eines Verbots, im Fall eines “erheblichen Umfangs” des Fehlgebrauchs eine maßgebliche Rolle spielte (En.1). In den Unterlagen – hingegen - befinden sich vielfältige Hinweise auf eine solche Einordnung von Verkaufszahlen in therapeutischen oder Fehlgebrauch, darunter die der Schering AG, die intern von 70 % Fehlgebrauch ausging (En.2). Von diesen vielfältigen Hinweisen hingegen ist kein einziger in der Sachverhaltsaufklärung benannt oder wiedergegeben.

² Hier ist allerdings anzumerken, dass der Autor die offenbar zugrundeliegende Annahme der Endlichkeit der Zahlen nicht weiter erläutert. Bei vielen der genannten Quellen handelt es sich um Angaben aus Schreiben der Firma Schering. Hier vertraut also der Autor lediglich auf die Richtigkeit der Angaben, obwohl ihm aus zahlreichen Quellen bekannt sein muss, und es auf Seite 64 auch direkt zum Ausdruck bringt, dass die Firma Schering nicht immer mit Informationen korrekt umgegangen ist. So hier über das Unterlassen Scherings, die deutschen Behörden über die Gal-Warnung zu informieren:

“(...) noch durch das Unternehmen, das sicherlich kein Interesse daran hatte, staatliche Stellen ohne Not auf Probleme mit den eigenen Arzneimitteln aufmerksam zu machen.”

Diese Unvollständigkeit erscheint bei einem in der Sachverhaltsaufklärung zitierten Dokument besonders erklärungsbedürftig. Es handelt sich um ein Schreiben des BGA-Juristen Hielscher an die Ärzteinitiative "Gesundheitsladen" vom 3.8.1979 (En.1). Daraus zitiert der Verfasser die juristische Einschätzung, wonach wenn ein Fehlgebrauch einem "erheblichen Umfang" annimmt, (verkürzt) dieser als bestimmungsgemäßer Gebrauch gewertet werden könne. In dem Schreiben räumt Hielscher dann noch ein: "(...) die Zahlen (...) immer noch relativ hoch erscheinen." Diesen Teil des Schreibens zitiert oder benennt der Verfasser allerdings nicht, obwohl diese Stelle den Sachverhalt zur wiedergegebenen Einschätzung der Rechtslage betrifft, da die Häufigkeit des Fehlgebrauchs als maßgeblich dargestellt wird.

Wie die Unterlagen aus dem Landesarchiv Berlin zeigen, wurde bei Schering spätestens im Juni 1978, möglicherweise schon früher, eine Rechnung aufgestellt, die 70% der Dragee-Verkäufe der zurückliegenden Jahre als Fehlgebrauch identifizierte. (En.2)³ Diese Zahlen wurden auch dem BGA mitgeteilt (En.4) Für das Jahr 1974, das auf die Streichung der Indikation Schwangerschaftstest folgte, und das nach 1971-73 das viertbeste Absatzjahr für Duogynon war, allesamt Jahre, in denen auch dem BGA das Thema Missbildungen durch die Veröffentlichung im Arznei-Telegramm von 1971 hätte bekannt sein müssen, wären dies bei über einer Million verkauften Duogynon Dragee Packungen 700.000 Fehlgebräuche. Wie aus der Quelle deutlich wird, verstand die britische Tochtergesellschaft, die sich zu dem 70% Fehlgebrauch - 30% therapeutischer Gebrauch-Verhältnis äußerte, dass dieses sich auf Verkaufszahlen der gesamten 1970er Jahre bezog. Interessant ist auch, dass diese Berechnung nicht Gegenstand der für die Umbenennung in Cumorit maßgeblichen Besprechung im BGA am 8.8.1978 war. Darin wurde lediglich vereinbart, dass Infratest oder ein anderes Meinungsforschungsinstitut eingeschaltet wird. Dieser TOP der Besprechung wird ebenfalls nicht in der Sachverhaltsaufklärung benannt. Auch ist auffällig, dass Cumorit Verkaufszahlen 1979 gemessen an den Duogynon-Zahlen um etwa 70% sinken, also das Maß, dass von Schering vorher definiert worden war und dem BGA bekannt war. Hier hätte in der Sachverhaltsaufklärung dargelegt werden müssen, warum der Autor die Zahlen als endlich einstuft; d.h., woher er die Gewissheit nimmt, dass die zumeist von Schering gemeldeten Zahlen auch den Tatsachen entsprachen.

So lautete es in dem von Schering über die Besprechung angelegte Vermerk (En.3)

"Eine Längere Diskussion entspannt sich über die Frage, wieviel Prozent der bisherigen Verordnungen therapeutische Zwecke betreffen und welche Meßzahl

³ Die britische Tochtergesellschaft Schering Chemicals Limited (SCL) kritisierte diese Berechnung eines "cut off points" nicht inhaltlich aber als gefährlich. In einem Gerichtsverfahren müssten in GB solche Dokumente offengelegt werden und könnten den Vorwurf aufkommen lassen, jahrelang sei mit Wissen um diesen hohen Fehlgebrauch weiterverkauft worden. S. (A1) Telex SCL an SAG vom 26.6.78. Wegen dieser retrospektiven Bewertung könnte die offenbar von SAG stammende Berechnung schon deutlich jüngeren Datums sein.

man entsprechend für einen Umsatzrückgang anlegen könnte. Wir begründeten im einzelnen die Schwierigkeiten für die Erstellung verlässlicher Zahlen. Das Amt bat uns, über dieses Thema weiter nachzudenken und insbesondere zu prüfen, ob Infratest oder ein Meinungsforschungsinstitut eingeschaltet werden könnte."

Die hier gewählte Formulierung "wieviel Prozent der bisherigen Verordnungen therapeutische Zwecke betreffen" deutet daraufhin, dass dem BGA schon früher bekannt gewesen sein muss, dass es sich nicht um Einzelfälle handelte, sondern um eine Mehrzahl an Prozenten der Verkäufe, wobei ein Prozent 1978 immer noch über 4.000 Verschreibungen ausmachte (Sachverhaltsaufklärung S. 132). Auch weist die Formulierung " Meßzahl (...) für einen Umsatzrückgang" auf die Annahme eines erheblichen Anteils beim BGA hin. Wie bereits ausgeführt war diese Meßzahl bei Schering intern bereits mit 70 % festgelegt worden. Selbstverständlich steht hier die Kritik an den Vertretern des BGA im Raum, die die Abwesenheit von Zahlen über den Fehlgebrauch zwar nach einer Diskussion aber letztendlich hingenommen haben.

Die schließlich von Schering vorgelegte Studie bestand aus einer Stichprobenbefragung bei 98 Frauenärzten (En.1), die BGA-Jurist Hielscher zwar als "statistische Erhebung" aufwertete dann aber methodisch als ungeeignet kritisierte:

"Ob sie ein realistisches Bild ergeben kann, lässt sich noch nicht beurteilen, da die Anwendung von Cumorit ohne vorherigen Schwangerschaftsausschluss ein Kunstfehler ist (,) und von den Ärzten erwartungsgemäß kaum angegeben werden dürfte."

Die Sachaufklärung berichtet immerhin über Zweifel im BGA an der Neutralität der Studien-Autoren, S. 90 Fn. 471:

"Dass (der) Bericht durch eine „wohlwollende Neutralität“ der Autoren gegenüber Schering geprägt sein gewesen dürfte, wurde im BGA in einem Vermerk von G VI (Tschöpe) v. 03.05.1979 (in: BArch, B 577/4) festgehalten."

Tatsächlich wurde das BGA von Schering auch zahlenmäßig über den „massenhaften“ Fehlgebrauch aufgeklärt. Das geht aus dem Vernehmungsprotokoll von Frau Dr. Pritzsche im Ermittlungsverfahren der StA. Berlin vom 9.4.1980 (En.4) hervor. Dieses belegt, dass das **BGA von Schering über eine Schätzung bezüglich der hohen Fehlgebrauchszahlen informiert wurde, und zwar über 2/3 Fehlgebrauch**. Diese Quelle wird auf S. 64 und 68 in anderen Zusammenhängen genannt. Die darin bewiesene Kenntnis des BGA vom "massenhaften" Fehlgebrauch (S. 83 Sachverhaltsaufklärung), der demnach in einigen Jahren der 1970er und noch nach der Indikationsänderung bei mitunter 700.000 Packungen und Patientinnen pro Jahr lag (s. meine Ausarbeitung: Zahlen Fehlgebrauch - Präzedenzfall Schweden), hielt der Autor der Sachverhaltsaufklärung offenbar nicht für berichtenswert.

*“Nach dieser Zusammenkunft kam es noch zwischen mir und Frau Dr. Lachnit zu einem informellen Gespräch. Dem Sinne nach sagte mir Frau Dr. Lachnit, Rückschlüsse könnten sich eventuell aus den Verbrauchszahlen in Frankreich gewinnen lassen. Nachdem in Frankreich die Schwangerschaft als Kontraindikation bezeichnet worden war, sei der Umsatz um 2/3 zurückgegangen. **Möglicherweise erlaube dies die Schlußfolgerung, daß 2/3 des Duogynons als Schwangerschaftstest verwandt worden sei.**”*

Darüber hinaus deutet Dr. Pritzsche darin an, dass ihr die Zahlen - 1/3 für den indikationskonformen Gebrauch – möglicherweise noch zu hoch erschienen, dass also darin auch noch ein Anteil für die Anwendung als Schwangerschaftstest enthalten sei:

“Dazu kommen Unsicherheiten, weil nicht ausgeschlossen werden kann, daß die Ärzte nach Kenntnisnahme von der Indikationsänderung weiterhin Duogynon als Schwangerschaftstest eingesetzt, im Rezept jedoch sekundäre Amenorrhoe oder ähnliches vermerkt haben. (Abrechnung bei den Ersatzkassen).”

In den weiteren Ausführungen stellt Dr. Pritzsche dann noch die vom BGA befürworteten Maßnahmen in Zweifel:

“Es ist auch möglich, daß Ärzte trotz der Information durch die Firma Schering davon überzeugt waren, daß bei einem Einsatz als Schwangerschaftstest ein Risiko nicht vorhanden sei und das Mittel deshalb gleichwohl weiter verordnet haben. Hinzu kommt, daß eine Reihe von Patientinnen ihre behandelnden Ärzte gleichsam unter Druck gesetzt haben, um mittels Duogynon eine Schwangerschaft auszuschließen.”

Hier wird der Weitergebrauch als Schwangerschaftstest trotz Informationsänderung und der finanzielle Anreiz durch die Erstattung auf Rezept in Verbindung mit einem drohenden Praxiswechsel der Patientinnen angesprochen. Nicht ganz deutlich aber möglich ist, dass Frau Dr. Pritzsche auch den Missbrauch als Abortivum indirekt anspricht.

Eine viel einfachere Analyse der Verkaufszahlen, per Augenschein oder Stichhaltigkeitsüberlegungen, und dass es sich um erheblichen Fehlgebrauch handeln musste, stellten offenbar der niedersächsische MDL Riege (En.5, En.6) und die Ärzteinitiative Gesundheitsladen an (beide Dokumente werden in der Sachverhaltsaufklärung zumindest nicht auf die Zahlen bezogen genannt). Riege nahm die gesamten Verkaufszahlen aller Duogynon-”Formen” von 1977 – 1,2 Millionen – als Aufhänger für Forderungen nach Maßnahmen. Es macht auch deutlich, dass diese Zahl schon durch Augenschein oder eine einfache Vergleichsrechnung auf Stichhaltigkeit Bedenken auslösen kann.

Zum Beispiel bedeuten 1,2 Millionen Einheiten Duogynon auf die damalige Bevölkerungszahl bezogen, dass in einem Kalenderjahr fast jeder zehnten Frau im

reproduktiven Alter Duogynon für die Behandlung einer sekundären Amenorrhoe verschrieben worden wäre. Nach Angaben von Schering war bei Duogynon und Terminolut die Anzahl der Patientinnen nur "etwas kleiner" als die der verkauften Einheiten (En.8): *"Jede einzelne Packung reicht zur Behandlung einer konkreten Störung bei einer Patientin."* Die Häufigkeit einer Mehrfachbehandlung pro Jahr bewertete Richter als *"Einzelfälle"*. Dazu kamen 1977 sehr ähnliche Präparate, für die Zahlen der Hersteller vorliegen, also mindestens: Terminolut: 27.852 (En.8) und Gynäkosit: 37.748 (En.9) - zusammen nochmal gut 65.000 Packungen.

Auf die Zahlen von 1978 bezogen meldete sich die Initiatoren des "Gesundheitsladen e.V" offenen Brief an BGA Präsident - ebenfalls in der Sachverhaltsaufklärung nicht wiedergegeben, dass ihnen 50.000 Cumorit Verschreibungen im Monat zu hoch erschienen (En.7):

"Auf der Veranstaltung am 10. 11. 78 wurde von Schering ausgeführt, daß 50.000 Packungen Cumorit pro Monat in der Bundesrepublik abgesetzt werden. Das entspricht zwar nur 50% der bisher monatlich verkauften Duogynon Menge, aber bei dieser immer noch sehr hohen Anzahl muß angenommen werden, daß das Präparat weiterhin mißbräuchlich angewandt wird."

Unter Anwendung der Schering internen Zahlen nach dem der Verkauf auf 30% zurückgehen sollte (En.2), um dem Fehlgebrauch zahlenmäßig beizukommen, war in den im Zitat genannten Schering-Verkaufs-Zahlen (und die wegen der Bedenken bezüglich der Informationsgepflogenheiten der Firma Schering keineswegs als endlich angesehen werden müssen), immer noch ein Fehlgebrauchsanteil von 40% oder 20.000 Einheiten im Monat enthalten.

Schließlich machte dieser offene Brief (En.7) auch auf einen finanziellen Anreiz für den Fehlgebrauch aufmerksam⁴:

"(...) muß der Schwangerschaftstest von der Frau selbst bezahlt werden, die Kosten liegen zur Zeit bei 20.- 25.-DM, d.h. die Frau muß 50,-DM bezahlen, während sie Cumorit auf Rezept kostenlos bekommt. Da der niedergelassene Gynäkologe befürchtet, daß seine Patientinnen schon aus diesem Grund den Arzt wechseln werden, wird er sicherlich Cumorit wie bisher das Duogynon früher und ohne zweimaligen Schwangerschaftstest verschreiben."

Dies räumte auch BGA-Jurist Hielscher in seinem Antwortschreiben auf den offenen Brief ein (En.1):

"Nicht auszuschließen läßt sich das Risiko des Arztwechsels z.2. wegen der mit dem zweimaligen Test zum Ausschluß der Schwangerschaft verbundenen Kosten,

⁴ Die Sachverhaltsaufklärung macht lediglich darauf aufmerksam (S.52), dass Duogynon kostenlos auf Rezept erhältlich war.

die in der Regel nicht von den Kassen übernommen werden. Hier kann jedoch nicht das Bundesgesundheitsamt helfen, da die Kostenerstattung außerhalb unserer Entscheidungsbefugnis liegt.“

Was das Monitoring der monatlichen Verkaufszahlen durch das BGA anbelangt, so wird in einem ebenfalls nicht benannten Dokument deutlich, dass zumindest eine gewisse Bereitschaft zur wohlwollenden Handhabung bestand. So wurde der Verkaufs-Anstieg von gut 50.000 Einheiten im Monat August auf etwa 85.000 bei Einführung von Cumorit im September 1978 zwar wahrscheinlich zutreffend als Bevorratung von Großhandel und Apotheken charakterisiert, hingegen nicht weiter kritisiert (En.10, En.11).

Als Alternative kommt und kam noch eine Kontrollrechnung in Frage, die auch möglicherweise in ähnlicher Form bei der Firma Schering für die Erkenntnis, dass es sich um 70% Fehlgebrauch handeln musste, durchgeführt worden war. Laut näher beieinander liegender Ergebnisse zweier epidemiologischer Studien (1973 – En.12 und 1992 – En.13) sowie einer Lehrbuchaussage aus Journal für Gynäkologische Endokrinologie/Österreich 2022 (En.14) liegt die Häufigkeit von sekundärer Amenorrhoe bei 3,3% (En.12), 3,0% (En.13) oder zwischen 3-5 % (En.14) der Frauen im reproduktiven Alter.

Bei 4% und einer Bevölkerung von 61,5 Millionen davon ca. 20% Frauen im reproduktiven Alter also 12,3 Millionen käme es zu knapp 500.000 Fällen. Allerdings suchen längst nicht alle betroffenen Frauen einen Arzt auf. Die Studie 1992 beziffert die Zahl mit 39 Prozent.⁵ Großzügig hochgerechnet ließen sich unter diesen Voraussetzungen maximal 250.000 Frauen ärztlich behandeln. Davon wurde wahrscheinlich auch nicht jeder Frau ein Hormonpräparat der Firma Schering verschrieben. Aus dieser Rechnung ergeben sich Anhaltspunkte, die bei den Verkaufszahlen den Verdacht auf einen ganz überwiegenden Fehlgebrauch hätten lenken können. Das BGA hätte diesem Anhaltspunkt leicht nachgehen können.

Wie hier dargelegt, werden in der Sachverhaltsaufklärung Hinweise aus den Unterlagen auf den Fehlgebrauch in “erheblichem Umfang” an keiner Stelle thematisiert, obwohl genau dies gemäß BGA-Jurist Hielscher (En.1) die rechtliche Voraussetzung für ein Verbot hätte darstellen können.

So führt der Verfasser auf Seite 83 aus:

⁵ Das liegt auch daran, dass das Absetzen von Ovulationshemmern eine Hauptursache für eine sekundärer Amenorrhoe darstellt. Das ist Frauen bekannt und sie warten beispielsweise ab, bis die Regel wieder einsetzt.

“Im BGA war man sich bewusst, dass die eigene Rechtsauffassung – vorsichtig formuliert – „umstritten“ und allenfalls dann haltbar war, wenn der Fehlgebrauch massenhaft erfolgte.”

Die Bezeichnung “massenhaft” geht offenbar auf die Wortwahl des Verfassers zurück. Denn im zitierten Dokument ist allenfalls von “erheblichem Umfang” die Rede. So ist hier die Wortwahl in der Sachverhaltsaufklärung geeignet, an einem entscheidenden Punkt den Maßstab an den Sachverhalt enger zu setzen als es die Quelle vorgibt, da mit “massenhaft” eine größere Zahl als mit “erheblichem Umfang” in Zusammenhang gebracht werden muss.

Bei dem zuvor genannten Zitat ging es um die Fragestellung, ob und unter welchen Voraussetzungen ein voraussehbarer Fehlgebrauch auch als bestimmungsgemäßer Gebrauch gewertet werden konnte. Dazu führt der Verfasser aus, dass BGA-Jurist Hielscher dieser Fragestellung im Sinne von Plagemann, mit dem er auch zu dem Thema im Austausch stand, positiv eingestellt war. In der dem letzten eingerückten Zitat zugehörigen Fn. 432 zitiert der Verfasser dann:

“BGA, R 1, an Gesundheitsladen e.V., 03.08.1979, in: BArch, B 577/6: ‘Der Begriff des bestimmungsgemäßen Gebrauchs ist umstritten. Im Gegensatz zu Stimmen, die hierunter nur den vom Arzneimittel-Hersteller empfohlenen Gebrauch verstehen möchten, zählen wir hierzu auch Fehlverschreibungen der Ärzte, soweit dies nicht nur auf einzelne unbestreitbare Kunstfehler zurückzuführen ist, sondern in einem so erheblichen Umfang geschieht, daß die Fehlverschreibungen aus Gründen des Gesundheitsschutzes dem Arzneimittel-Unternehmer zugerechnet werden müssen.’“

Dass hinter BGA R1 der Hausjurist Hielscher steht, wird hier nicht genannt. Hielscher kündigte in seinem Gesprächsvermerk vom 14.8.1978 ein “Papier zur Auslegung des Begriffs ‘bestimmungsgemäßer Gebrauch’” an, das hingegen nicht in den Unterlagen des BGA vorhanden ist.

Dass in diesen zeitlichen Kontext auch der Versuch von BGA v. Eickstedt fiel, ein “Verbot” aufgrund fehlender Wirksamkeit zu verhindern, ist wie schon in einem anderen Abschnitt ausgeführt ebenfalls nicht in der Sachverhaltsaufklärung erwähnt. Der Vermerk von Hielscher stammt vom 9.8.1978 und dieser über die Erkundigungen v. Eickstedts zur Abwehr eines Verbots vom 2.8.1978.

“Die Relevanz von Aussagen in dem Lehrbuch von Kepp und Staemmler bezüglich der Anwendung von Sexualhormon-Kombinationen zur Therapie der kurzdauernden sekundären Amenorrhö würde beispielsweise von Hammerstein angezweifelt. Eickstedt bittet uns, nach weiteren Lehrbuchzitaten zu suchen, die die Zweckmäßigkeit einer solchen Therapie mit Sexualhormonen belegen. Wir würden nach meinem Eindruck mit der Erfüllung dieser Bitte Herrn von Eickstedt

einen großen Gefallen tun, weil er die Abwehr von Forderungen, Duogynon in Deutschland zu verbieten, auch mit dem Hinweis auf die gültige Lehrmeinung deutscher Hochschullehrer begründen möchte.”

Abschließend ist zu bemerken, dass in der Bundesrepublik offenbar andere Standards zum Patienten- und Verbraucherschutz “am Werk” waren als in anderen Ländern, wo schon ein einzelner Fall von Missbildungen für zu viel gehalten wurde. So machten die neuseeländischen Behörden auf den Vorschlag Scherings noch die in der “pipe-line” befindlichen Packungen abverkaufen zu wollen, in einem Schreiben an die neuseeländische Schering-Tochter vom 26.5.1975 (En.17) deutlich:

*“The Department does not consider, however, that continued availability at retail level until stocks in the "pipe-line" are cleared is sufficient. Risk of foetal abnormality may be exceedingly small, **but even one case that could have been prevented would be one too many.***

It is considered that stock withdrawal from retail level should be implemented and all sales stopped.”

Endnoten

En.1: Hielscher BGA, Duogynon/Cumorit, 3.8.1979, Bundesarchiv Koblenz B577/6

En.2: Telex SCL an SAG, Primodos, 26.6.1978, LAV Berlin B058 13200

En.3: Schering AG, Cumorit – Gespräch mit dem BGA, 8.8.1978 - LAV Berlin B058 13199

En.4: StA Berlin Vernehmungsprotokoll Pritzsche, 9.4.1980, LAV Berlin B58 1814 185-7

En.5: MDL Riege an Sta Wolters BMJFG 15.3.1979 Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.6: SPD Pressemeldung Riege: Duogynon aus dem Markt nehmen! 19.3.1979
Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.7: Gesundheitsladen – offener Brief an BGA Präsidenten Fülgraff, 1.12.1978,
Bundesarchiv Koblenz B577/6

En.8: Schering AG Richter, Hormone und Schwangerschaft, 23.8.1978, Bundesarchiv
Koblenz B577/2

En.9: Boehringer, Umsatzzahlen Gynäkosit, 4.8.1978, Bundesarchiv Koblenz B577/2

En.10: Umsatzsituation Duogynon/Cumorit Stand Juli 1979, 17.8.1979, LAV Berlin B058
-13219

En.11: Duogynon/Cumorit verkaufte Packungen pro Monat 1978, LAV Berlin B058 13219

En.12: Pettersson et al., Epidemiology of secondary amenorrhea, AJOG, 117 (1), 1-9-73

En. 13: Münster et al., Secondary amenorrhoea - prevalence and medical contact—a cross-sectional study from a Danish county, Mai 1992, BJOG, 99(5), S.430-433

En. 14: Beitzl et al., Differenzialdiagnose: funktionelle hypothalamische Amenorrhö und polyzystisches Ovarsyndrom, Journal für Gynäkologische Endokrinologie-Österreich, 2022,32, S.31–32

En.15: Hielscher BGA, Besprechungsvermerk Zu Duogynon,14.8.1978 Bundesarchiv Koblenz B577/2

En. 16: Schering AG Richter, Vermerk Telefonat v Eickstedt BGA, 2.8.1978, LAV Berlin B058 13199

En.17: NZ Department of Health Clinical Services an Schering N.Z. 26.5.1975 - Dokumentation Medsafe Neuseeland

Verbote von Duogynon im Ausland

Entgegen der Darstellung in der Sachverhaltsaufklärung wurde Duogynon auch in Schweden, Norwegen, Australien, Niederlanden, Neuseeland und USA durch behördliches Einschreiten vom Markt genommen. Die Sachverhaltsaufklärung nennt hingegen nur *Sri Lanka und Singapur*. Aus einem offenbar für die Sachverhaltsaufklärung ausgewerteten aber nicht benannten Dokument - nur darin standen die Länder *Sri Lanka und Singapur* – geht hervor, dass auch in **Schweden, Norwegen, Neuseeland und Niederlanden** *arzneimittelrechtliche Verkehrsverbote* ergangen sein mussten. Die entsprechende Textpassage auf den Seiten 84 und 85 der Sachverhaltsaufklärung ist durch Widersprüche und zahlreiche Unvollständigkeiten gekennzeichnet. Die Länder USA, Australien und Schweden erfordern eine genauere Betrachtung: Die USA haben 1973, das chronologisch erste Verbotverfahren eingeleitet, das sich auch auf Duogynon erstreckte. Die behördliche Marktrücknahme in Australien stellte für das BGA 1975 einen Aufhänger für ein Stufenplan-Verfahren dar. Das BGA ließ sich trotz Vorliegen einer offiziellen WHO-Information über die behördliche Marktrücknahme in Australien auf offensichtliche Falschdarstellungen von Schering ein. Was Schweden anbelangt wird in der Sachaufklärung, wie zu befürchten ist, möglicherweise *gezielt (mehrfache Unvollständigkeit, und Verkürzung einer Quelle s.u.)* die behördlich erwirkten Marktherausnahme aufgrund fehlender therapeutischer Wirksamkeit verschwiegen. **Die Unvollständigkeiten in der Sachverhaltsaufklärung sind geeignet, das Handeln des BGA in ein besseres Licht zu rücken, weil, die Maßnahme Verkehrsverbot, die in Deutschland von Teilen der Öffentlichkeit gefordert und von der Bundesministerin erwogen wurde, angeblich in bis auf zwei kleineren Ländern, nirgendwo verfügt worden wäre.**

Der Verfasser resümiert den Abschnitt über Ermittlungen des BGA im Ausland (S. 84f – Zitat auf S.85) somit eindeutig falsch:

“Nach behördlichem Kenntnisstand war es allein in Sri Lanka und Singapur zu einem arzneimittelrechtlichen Verkehrsverbot gekommen, zudem zu Importstopps in Australien und Neuseeland.”

Hingegen lässt sich diese Liste “Sri Lanka und Singapur” auf Grundlage der Dokumente - und durch widersprüchliche Ausführungen in (und an derselben Stelle in) der Sachverhaltsaufklärung selbst auch um die Länder **Schweden, Norwegen, Australien, Niederlanden, Neuseeland und USA** erweitern. Für **Australien** und **Neuseeland**, s. Zitat, erscheint bereits die Nichtzurechnung von Importstopp und Verkehrsverbot im Text der Sachverhaltsaufklärung als Widerspruch. Wie kann ein Importstopp ohne Verkehrsverbot verhängt worden sein? Im Gegenteil spricht die Anwendung des Instruments Importstopp eher für die besonders gründliche Durchsetzung eines Verkehrsverbots. Dokumente aus Archiven in Australien und Neuseeland zeigen auch, dass es in diesen beiden Ländern eindeutig zu *arzneimittelrechtlichen Verkehrsverboten* kam. Die Unvollständigkeit der “Verbots-Länder-Liste” ergibt sich noch weiterhin aus dem Text der Sachverhaltsaufklärung selbst auf S. 84:

*“In **Norwegen** war 1974 die erforderliche Verlängerung für die Zulassung (die dort immer nur für 5 Jahre galten) nicht erteilt worden, da Schering keine medizinische Rechtfertigung nachweisen konnte.”*

Hier bleibt der Autor die Erklärung schuldig, warum das Nicht-Erteilen einer Zulassungsverlängerung, und die aufgrund des Fehlens einer Voraussetzung für die Verkehrsfähigkeit, “*medizinische Rechtfertigung*”, verwehrt wurde, kein behördliches Handeln in Analogie zu einem deutschen *arzneimittelrechtlichen Verkehrsverbot* darstellen soll.

Hingegen ergibt sich bei genauer Hinsicht ein weiterer durchaus folgenschwerer Widerspruch in der Textpassage: Dieser ergibt sich ebenfalls schon aus dem Text und Fußnoten ohne weitere Hinzunahme der Unterlagen. Der Autor leitet ein, indem er die Vorgehensweise des BGA darlegt:

*“Um die Maßnahmen ausländischer Behörden zu erfahren, wandte sich das BGA am 28. August 1978 an die Gesundheitsbehörden der Länder **Niederlande, Finnland, Norwegen, Schweden, Australien, Japan und England** und bat um Auskunft, wann das Präparat mit welchen Indikationen im Verkehr war und ob es ein behördliches Verbot gegeben habe.”*

Bei den Quellen (S. 84 Fn. 439-441) handelt es sich um Antworten von Gesundheitsbehörden dieser Länder oder im Fall Niederlande, die nicht geantwortet

hatten, um einen Bericht für die Bundesministerin (über ausschließlich die Niederlande) (S. 84 Fn. 442). Keine andere Quelle wird hier genannt.

Wenn also alle in diesem Abschnitt über das Ausland genannten Informationen auf Darstellungen ausschließlich aus den Ländern s.o.:

Niederlande, Finnland, Norwegen, Schweden, Australien, Japan und England

zurückgehen, stellt sich die Frage, warum der Autor im Resümee dieses Abschnitts überwiegend von ganz anderen Ländern berichtet, ohne eine andere Quelle anzugeben:

*“Nach behördlichem Kenntnisstand war es allein in **Sri Lanka** und **Singapur** zu einem arzneimittelrechtlichen Verkehrsverbot gekommen, zudem zu Importstopps in Australien und **Neuseeland**.“*

Es fehlt eindeutig die Benennung einer oder mehrerer anderer Quellen. Als Quelle kommt eigentlich nur das Dokument (En.1), Liste von Schering “Aufstellung zur Duogynon-Situation im Ausland - Begründung für die Verkaufseinstellung in den Ländern der Tabelle 1 “ vom 9.8.1978 in Frage.

Diese wurde vom BGA in Besprechung mit Schering vom 8.8.1978 angefragt und am Tag darauf beim BGA eingereicht. In keiner anderen Quelle der Unterlagen werden Sri Lanka und Singapur in Verbindung mit Begründungen für eine Verkaufseinstellung genannt. Auch zeitlich gibt es eine Übereinstimmung: Die Liste und die Erkundigungen des BGA bei ausländischen Behörden fielen jeweils in den August 1978. Dieses Dokument von Schering muss kritisch eingeordnet werden. Aber warum sollte die Firma Schering dem BGA delikate Sachverhalte über *arzneimittelrechtliche Verkehrsverbote* im Ausland mitteilen, wenn dies nicht der Fall war. Insofern ist diese Quelle glaubwürdig. Über **Finnland** wird darin von einem **behördlich angeordneten Streichen des Schwangerschaftstests** berichtet. Auch das wäre in diesem Abschnitt der Sachverhaltsaufklärung von Interesse gewesen. Anstatt dessen konstatiert der Verfasser lediglich, dass aus Finnland keine Antwort auf das BGA-Schreiben eingegangen war.

Allein aus der nicht genannten Schering Liste (En.1) geht hervor, dass auch in **Schweden, Norwegen, Neuseeland** und **Niederlanden** *arzneimittelrechtliche Verkehrsverbote* ergangen sein mussten, die in der Liste der Verbot-Länder - *insofern für eine solche Liste Vollständigkeit gefordert wird* - hätten aufgeführt werden müssen.

Bezüglich **Neuseeland**, für das die Sachverhaltsaufklärung ohne Angabe irgendeiner Quelle einen Importstopp konstatiert, lautet es in der Schering-Liste:

“Die Behörde forderte die Zurückziehung ‘wegen möglicher Nebenwirkungen und anderer Methoden für den Schwangerschaftstest’ der oralen Duogynon-Form im Juni 1975.

Die parenterale Form war nie im Handel."

Siehe auch das Schreiben des neuseeländischen Department of Health vom 2.4.1975 an Schering (N.Z) (En.2):

"The Drug Assessment Advisory Committee have recommended the withdrawal of such products from the New Zealand market."

In **Norwegen**, so die Liste (En.1), wurde von der „Behörde“ ein „Bedarfsnachweis“ gefordert, was inhaltlich der „medizinischen Rechtfertigung“ aus der Antwort von Statens Legemiddelkontroll entspricht (S. o.). Daraufhin wurde der Verkauf auch für die Anwendung sekundäre Amenorrhoe ab dem 1.4.1978 ganz eingestellt. In den **Niederlanden** wurde seitens der „Behörde“ ein „Beweis für den Bedarf“ gefordert und die orale Form ab Januar 1977 zurückgezogen. Bezüglich **Schweden** heißt es:

„Aufgrund weiterer Behördenauflagen - Wirksamkeitsnachweis für die Indikation sekundäre Amenorrhö von kurzer Dauer durch neue klinische Prüfungen - Verkauf ab 1.6.1978 eingestellt.“

Es ist offensichtlich, dass es sich bei all diesen genannten Gründen um arzneimittelrechtliche Voraussetzungen für die Verkehrsfähigkeit von Arzneimitteln in den jeweiligen Ländern handelte. In den unterschiedlichen Ländern wurde die Abwesenheit mindestens einer dieser Voraussetzungen für die Verkehrsfähigkeit seitens der Behörden bemängelt, die in etwa deutschen Begriffen wie „Unbedenklichkeit“, „therapeutische Wirksamkeit“ und „therapeutischer Nutzen“ analog sind. Wenn Behörden entweder einen Nachweis für die jeweilige Voraussetzung forderten oder die Voraussetzung als nicht gegeben ansahen und daraufhin das Arzneimittel auf die eine oder andere den jeweiligen Rechtssystemen konforme Weise – z.B. Erfordernis der Verlängerung in kurzen Abständen (Norwegen), mündliche Abklärung (Niederlande), schriftliche Abklärung (scheinbar in Schweden) usw. - vom Markt genommen wurde, dann handelt es sich analog um nichts anderes als um ein arzneimittelrechtliches Verkehrsverbot. Es ist nicht erforderlich, deutsche juristische Fachbegriffe, genau auf ausländische Rechtssysteme anwenden zu können.

Im Fall der **Niederlande**, die auf die BGA-Anfrage nicht geantwortet hatten, stützt sich die Sachverhaltsaufklärung auf eine Ministervorlage vom 9.8.1978 (En.4). Diese wird auch nicht vollständig wiedergegeben. Die Marktrücknahme hatte zwar seitens Scherings stattgefunden aber, wie es in dem Dokument heißt, allerdings nach „einem Gespräch des Holländischen Drug Committee mit dem Hersteller“. Dass in diesem Gespräch, wie aus der Schering Liste (En.1) eine Voraussetzung für die Verkehrsfähigkeit „Beweis für den Bedarf“ (therapeutischer Nutzen) und dann wahrscheinlich ein Verbot gedroht hätte, wird nicht wiedergegeben. Auf jeden Fall nahm Schering Duogynon danach vom Markt.

Die Umstände in den Niederlanden zeigen aber auch, dass auch die Erstattungsfähigkeit eine Rolle spielt (s. Auch Ausarbeitung – finanzielle Anreize ...). Dort so geht aus diesem und der Vorlage auf Nachfrage der Ministerin vom 10.8.1978 (En.5) hervor, wurde Duogynon weit weniger angewendet, weil es nicht auf eine Positivliste der Krankenkassen für erstattungsfähige AM gekommen war. Dies hat nicht nur Auswirkungen auf die Anwendungs- oder Fehlgebrauchshäufigkeit, sondern auch auf die Bereitschaft des Herstellers ein ggf. bedenkliches Mittel von sich aus vom Markt zu nehmen.

So sind auch die Hinweise anderer Länder auf der Schering Liste (En.1) zu verstehen, wo Duogynon wegen niedriger Umsätze aus dem Markt genommen wurde. Dabei handelt es sich um **England, Irland, Island** und **Japan**. In diesen Ländern, so darf angenommen werden und steht für England auch fest, hatte Schering anders als in Deutschland nicht die Zurückhaltung seitens der Behörden, und oder die Erstattungsfähigkeit durch die Krankenkassen.

Im Fall **Schweden** kommt es in der Sachverhaltsaufklärung zu einer auffälligen Kürzung in der Wiedergabe eines kurzen Satzes eines Dokuments, wodurch das behördliche Eingreifen mit Ergebnis einer Marktrücknahme unbenannt bleibt. Darüber hinaus sollte so die Sachverhaltsaufklärung in Fn. 429:

“BGA, G I 1, Besprechungsvermerk, 14.08.1978, in: BArch, B 577/2. Hielscher wollte ferner prüfen, ob auch ein Widerruf der Zulassung wegen fehlender Wirksamkeit in Betracht komme.”

Das zugehörige Zitat aus der Quelle (En.6) lautet:

“G I wird außerdem prüfen, ob entsprechend der Maßnahme in Schweden ein Widerruf der Zulassung oder Auflagen wegen fehlender Wirksamkeit in Betracht komme.”

Hier (oberes eingerücktes Zitat) verkürzt der Verfasser seine Wiedergabe, wie aus der ohnehin schon sehr kurz gefassten Quelle ersichtlich, und lässt die wichtige Information wegfallen, dass dies in Schweden als Maßnahme erfolgt war. Die Verkürzung der Quelle ist geeignet zu vermeiden, einen Präzedenzfall eines vergleichbaren europäischen Rechtsstaats zu benennen (das ergibt sich nicht nur aus dieser Quelle s.u.). Die Verkürzung der Wiedergabe der Quelle ist aber auch geeignet, die hierzu gegenläufige und wahrscheinlich (s.u. hierzu) unvollständige Darstellung von S. 84 der Sachverhaltsaufklärung, in der der Eindruck erweckt wird in Schweden sei – wie auch in anderen Ländern - kein Verbot ergangen, nicht in Frage zu stellen:

“wiesen die Behörden aus Japan, England und Schweden ausdrücklich darauf hin, Duogynon nicht verboten zu haben; hier war es lediglich zur Streichung der Indikation Schwangerschaftstest gekommen. (439)”

(...)

Fn. 439 "(...) National Board of Health and Welfare (Schweden) an BGA, undatiert (Eingang 27.10.1978)(...)"

Die Fußnote lässt sich nicht überprüfen, da das BfArM nach wie vor diese Unterlagen bisher zwar dem Verfasser zur Verfügung gestellt hat, deren angekündigte Überführung an das Bundesarchiv noch nicht erfolgt ist, oder dort für eine Nutzung zur Verfügung stehen.

Allerdings scheint die Einsicht in dieses Dokument auch nicht erforderlich, da es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um einen der beiden Vorgänge handelt, die Schering bereits vielzitierten Scheringliste (En.1) vom 9.8.1978 hier aus B577/2 "Aufstellung zur Duogynon-Situation in Ausland - Begründung für die Verkaufseinstellung in den Ländern der Tabelle 1" ergibt. Von den beiden aufgeführten Vorgängen benennt die Sachverhaltsaufklärung nur die für das BGA weniger delikate Streichung der Indikation Schwangerschaftstest und die andere – Verkauf musste eingestellt werden, weil die Behördenauflage eines Wirksamkeitsnachweises nicht erbracht wurde - nicht nennt (En.1).

"Schweden

Orale Form wurde am 1-2-1975 aus dem Handel gezogen, weil die Gesundheitsbehörde keine Notwendigkeit für die Anwendung als Schwangerschaftstest sah. Parenterale Form war bisher noch für die sekundäre Amenorrhoe von kurzer Dauer im Handel.

Aufgrund weiterer Behördenauflagen - Wirksamkeitsnachweis für die Indikation sekundäre Amenorrhoe von kurzer Dauer durch neue klinische Prüfungen - Verkauf ab 1.6.1978 eingestellt."

Das Vorenthalten der Information, dass schwedische Behörden aufgrund einer auch nach deutschem Recht vorgesehenen Voraussetzung für einen Widerruf der Zulassung einen solchen bewirkt hatten, ist geeignet das Handeln des BGA zu entschuldigen, weil durch Unvollständigkeit ein Präzedenzfall aus einem ähnlich gut entwickelten Rechtsstaat vorenthalten wird.

In den **USA** wurde das aus identischen synthetischen Hormonen bestehende Gestest der Firma Squibb durch Widerruf der Marktzulassung der FDA aus dem Markt genommen. Zu den Ausführungen auf der Seite 65 und in Fn. 332 u. 443 und der Nicht-Nennung in der "Verbots-Länder-Liste" ist zu bemerken und hinzuzufügen:

Das Verbot erstreckte sich auch auf Duogynon trotz dessen, dass es in den USA nicht zugelassen war, denn im Protokoll der FDA-Sitzung vom 10.2.1975 (En. 7) heißt es:

“All identical, related and similar drug products, (...), not the subject of an approved new drug application, are covered by the application reviewed and are subject to this notice.”

Es handelte sich also um ein *arzneimittelrechtliches Verkehrsverbot*, das sich vorsichtshalber/prospektiv auch auf Duogynon erstreckte.

Zu dem Vorgang heißt es in Fn.332: Am 7.2.1973 war die “Absicht der Zulassungsrücknahme” im Federal Register veröffentlicht worden, hingegen so die Sachverhaltsaufklärung “Die FDA vollzog die Rücknahme allerdings erst zum 12. (*korrekt ist 21.*)02.1975”. Diese Darstellung erweckt den Eindruck, es habe sich um zwei unterschiedliche Vorgänge gehandelt und mit der letztendlichen “Rücknahme” hätte es die FDA möglicherweise nicht so eilig gehabt. Zutreffend ist hingegen, dass die “Absicht der Zulassungsrücknahme” im Englischen “notice of opportunity of hearing”, die im Federal Register veröffentlicht wurde, nicht als Absicht im Sinne der Ankündigung oder Androhung einer zukünftigen Handlung - wie hier missverstanden werden könnte - sondern bereits die Einleitung eines ersten Schritts des Widerrufsverfahrens der Zulassung darstellte. Das dokumentiert auch die Reaktion Scherings, die wie auf Seite 65 wiedergegeben, daraufhin schnell die Indikation Schwangerschaftstest in Deutschland streichen ließen. **Somit waren die USA auch das chronologisch erste Land, das durch Verfahrensbeginn bereits 1973 ein Verbot einleitete und schließlich vollzog.**

Die “notice of opportunity of hearing” setzte als erster Schritt das Widerrufsverfahren der Zulassung (withdrawing of approval of the new drug application) durch die Eröffnung eines Anhörungsverfahrens in Gang. Diese Gelegenheit zur Anhörung hatten wie es im Protokoll der FDA-Sitzung vom 10.02.1975 hieß, weder der “holder of the new drug application” wahrgenommen noch eine “interested person” beantragt. Infolgedessen:

*“Therefore, approval of the new drug application is now being withdrawn:
Gestest (...)”*

Einen weiteren Hinweis, warum die USA auf der Verbots-Länder-Liste (S. 85) aufgeführt sein müsste, liefert der Autor selbst. Der Liste ist die Fn. 443 zugeordnet, in der es nicht um die Länder auf der Liste, sondern nur um die USA geht. Der Autor sieht somit die Notwendigkeit einer Erklärung, warum er nicht die USA (“Goldstandard” der AM-Regulierung – etliche Staaten orientierten sich an den Entscheidungen der FDA etc.), die 1973 sogar als erstes Land ein Verbot einleiteten, dafür hingegen die Länder Sri Lanka und Singapur in dieser Liste führt:

“Der Fall Gestest unterschied sich insoweit von Duogynon, als Gestest ausschließlich als Schwangerschaftstest vertrieben wurde und das Präparat mit dem Wegfall dieser Indikation kein Anwendungsgebiet mehr hatte.”

Hier deutet der Autor nur vorsichtig an (an anderen Stellen in der Sachverhaltsaufklärung tritt er durchaus selbstbewusster auf z.B. s. S. 30 "Mit dieser Interpretation stand Plagemann jedoch weitgehend allein."²⁾), dass – ohne es auszusprechen - damit der Verbots-Fall USA nicht auf die Liste gehöre. Auf jeden Fall soll dem Leser plausibilisiert werden, warum er gerade die USA, die bereits 1973 als erstes Land ein Verbot eingeleitet und letztendlich erlassen hatten, auf das auch Schering für Deutschland durch die Streichung des oralen Schwangerschaftstests Konsequenzen zog, nicht auf der Verbots-Länder-Liste aufführt.

Außerdem sei in Bezug auf den Inhalt dieser Andeutung angemerkt, dass selbst wenn Gestest für die Behandlung der sekundären Amenorrhoe zugelassen worden wäre, zu dem Zeitpunkt eine Zulassung oder der Fortbestand einer Zulassung von Hormonpräparaten für die Behandlung der sekundären Amenorrhoe als völlig ausgeschlossen erscheinen muss, da eine sekundäre Amenorrhoe ein Schwangerschafts-Symptom ist. Das geht aus dem Artikel des FDA Drug-Bulletins Februar/März 1975 hervor, "Warning on use of sex hormones in pregnancy". Darin heißt es im ersten Satz des (En.8):

"FDA emphasizes that estrogenic and progestational hormones should not be used in pregnancy for any purpose."

Die Aussage in der Sachverhaltsaufklärung, in **Australien** sei es 1976 zu einem Importstopp gekommen, trifft laut Schering-Länder-Liste (En.1) zu. Allerdings handelte es sich dabei um eine Begleitmaßnahme oder Instrument der am 14.1.1975 vom Department of Health angeordneten Marktrücknahme (En.3).

Der Marktrücknahme war eine Empfehlung des Australischen Drug Evaluation Committee vorausgegangen. Der Verfasser berichtet nur über die letztgenannte Empfehlung. Diese Information muss laut Darstellung in der Sachverhaltsaufklärung unvollständig von den Australischen Behörden übermittelt worden (s. S. 84, Fn. 441) sein. Die Quelle lässt sich nicht prüfen, weil sie sich noch beim BfArM befindet, und zumindest nur unter größten Hürden einsehbar ist. Allerdings stellt sich die Frage, warum Australische Behörden den Vorgang hätten unvollständig berichten sollen, zumal die Anfrage des BGA und deren Beantwortung im August und Oktober 1978 erfolgten und die Anordnung "has ordered the withdrawal from the market" vom 14.1.1975 bereits abgeschlossen war. Wie die gute Dokumentierung beim Australischen Nationalarchiv zeigt, wurden bei den australischen Behörden auch keine Unterlagen vernichtet oder verlegt. Zudem kann sicherlich aufgrund unterschiedlicher Rechts- und Statutennormen – beide Länder waren und sind Mitglieder der WHO - eine Verpflichtung zur *vollständigen* Information vorausgesetzt werden. Ganz davon abgesehen hätte eine kritische Einordnung – der Autor teilt mithin in der Sachverhaltsaufklärung die Informationen mit, dass es zum Importstopp gekommen war, und dass das Drug Evaluation Committee die

Marktrücknahme empfohlen hatte - die Schlussfolgerung erlaubt, dass es auch zur behördlichen Anordnung einer solchen Marktrücknahme hätte gekommen sein *müssen*.

Tatsächlich so ergeben die Unterlagen vom Australischen Nationalarchiv wurde die Marktherausnahme aller Formen von Duogynon auf Grundlage einer Verfügung des Department of Health vom 3.1.1975 (A1) nach *mehrmaligem Anlauf* endgültig am 16.12.1976 (A3) durch den vollständigen Entzug der Einfuhrgenehmigung vollzogen. Dem waren zwei auflagengebundene vorübergehende Importstopps vorausgegangen (3.1.1975 -A1- und 1.3.1976 -A2), die hingegen den Fehlgebrauch von Duogynon oral und simplex als Schwangerschaftstest nicht abstellen konnten.

Zum einen ist Australien in der Sache interessant, auch das BGA sah hier schon im Mai und Juni 1975 offenbar einen Präzedenzfall mit möglicher Signalwirkung für Deutschland (A4 und A5), das BGA erwog die Streichung der Anwendung Schwangerschaftstest auch für die Injektionsform. Zum anderen liegt am Australischen Nationalarchiv offenbar eine vollständige Dokumentierung des Vorgangs vor, die in den deutschen Dokumenten zumindest unvollständig *zu sein scheint* (s.o.).

In Australien kam es 1975 und 1976 insgesamt dreimal zur Anwendung des Instruments Importstopp, wobei der letzte vom 16.12.1976 für alle Formen von Duogynon galt und endgültig war. Diese basierten alle auf der ministeriellen Verfügung zur Marktrücknahme des Schwangerschaftstest vom 3. Januar 1975 (A1). Australien setzt ein Beispiel, wie Behörden konsequent den Fehlgebrauch Schwangerschaftstest unterbinden.

Der erste Importstopp wurde im selben Schreiben angeordnet (En.9). Darin wurde für eine erneute Ausstellung der Einfuhrgenehmigung eine Änderung der „product literature“ verfügt: Streichung des Schwangerschaftstests und die Aufnahme der Kontraindikation Schwangerschaft. Das australische Department of Health beobachtete in der Folge die Verkaufsentwicklung und teilte australischen Schering-Tochter am 1.3.1976 die erneute Aufhebung der Einfuhrgenehmigung aufgrund fortgeführtem Fehlgebrauch als Schwangerschaftstest mit (En.10). Nach Rücksendung der Dokumente der Einfuhrgenehmigungen sollte dann eine neue für die natürlichen Hormone für Duogynon simplex ausgestellt werden. Duogynon oral war somit endgültig in Australien vom Markt genommen auch für sekundäre Amenorrhoe. Als dann weiterhin die Anwendung als Schwangerschaftstest für die Injektionsform festgestellt wurde, kam es zum endgültigen Entzug der Einfuhrgenehmigung. Damit war Duogynon vollständig auch zur Behandlung von sekundärer Amenorrhoe vom Markt genommen (En.11).

In der Sachverhaltsaufklärung wird lediglich über *einen* Importstopp berichtet (S. 85). Dieser könnte sich auch aus den Unterlagen aus Ordner 577-1 rekonstruieren, also aus allen Unterlagen die entgegen den Unterlagen beim BfArM, die bisher nur dem Verfasser zur Verfügung standen, frei verfügbar sind. Im Frühjahr 1975 gingen beim BGA Informationen ein, dass der Schwangerschaftstest in Australien vom Markt genommen

worden war auch für die Injektionsform. Dies stieß offenbar auf Interesse, weil sich das BGA bereits für die Streichung des Schwangerschaftstests für alle Formen ausgesprochen hatte. So hieß es in einem Schreiben des BGA an Prof. Haller vom 9.6.1975 (En.12) als Resümee einer Nutzen-Risiko-Analyse – die in der Sachverhaltsaufklärung (S.69) lediglich genannt aber nicht in den Zusammenhang mit der Forderung des BGA für die Streichung des Schwangerschaftstests für alle Formen gebracht wird:

“Da die möglicherweise zu erwartenden Nebenwirkungen (Missbildungen) nicht reversibel sind und der hormonelle Frühschwangerschaftstest durch ungefährlichere extrakorporale Untersuchungen ersetzt werden kann, sollte aus Gründen der Arzneimittelsicherheit die Indikation "Früherkennung der Schwangerschaft" generell bei Arzneispezialitäten, die weibliche Sexualhormone enthalten, solange gestrichen werden, bis der Nachweis der Unschädlichkeit für das Neugeborene erbracht ist.”

Die wissenschaftliche Direktorin Frau Dr. Pritzsche forderte daraufhin Schering in einem Schreiben vom 26.5.1976 zu einer Stellungnahme auf, darin wurde auch das Missbildungsrisiko angesprochen:

“wegen des Risikos, kindliche Missbildungen hervorzurufen, wurden u.a. Duogynon Präparate in England und in Australien aus dem Handel gezogen”

Zusätzlich forderte Dr. Pritzsche auf (Fn.13):

“(…) mitzuteilen, ob Sie die Indikation Früherkennung der Schwangerschaft. Bei der Arzneispezialität Duogynon streichen werden.”

Die Antwort von Schering ging am 29.5.1976 (Fn.14) ein und bestritt zunächst nicht, dass Duogynon in Australien vom Markt genommen worden war, sondern lediglich, dass diese aufgrund von Missbildungsrisiken erfolgt war:

“Es trifft nicht zu, dass wegen des vermuteten Risikos, kindliche Mißbildungen hervorzurufen, Duogynon-Präparate in England und Australien aus dem Handel gezogen worden sind.”

Die Anordnung vom Australischen Department of Health vom 3.1.1975 nannte “questionable safety” (Fn.9) die deutlich auf das Missbildungsrisiko abzielte. Und wie es in der Presseerklärung des Gesundheitsministeriums vom 14.1.1975 (Fn.3), die über die Beratungen des Drug Evaluation Committee informierte, ganz unmissverständlich hieß:

“An investigator in Perth, Dr W.I. Brogan, has also recently suggested that hormonal pregnancy testing should not be used because of a potential teratogenic (foetal malformation) risk.”

Dann enthielt das Schreiben noch abschweifende Ausführungen über die weltweite – durch Schering (aufgrund des Zulassungs-Widerrufsverfahrens der FDA) veranlassten -

Rücknahme der Indikation Schwangerschaftstest für die Dragees, obwohl es hier um die Injektionsform ging.

Es enthielt aber auch den Hinweis auf die WHO Drug Information Nr. 144 (En.18), in dem offenbar über die behördliche Marktrücknahme in Australien (und England) berichtet worden war. Der WHO-Meldung war ein höheres Maß an Glaubwürdigkeit zuzuordnen als einem Schreiben des Herstellers (Fn.14), das offensichtlich darauf abzielte, die Indikationsänderung der Injektionsformen in Deutschland abzuwenden:

“bestehen unseres Erachtens keine Bedenken gegen die Anwendung der Injektionsformen von Duogynon.”

Die WHO Drug Information Nr. 144, bei der es sich um eine auf WHO-Resolutionen basierende offizielle Mitteilung über Maßnahmen von Mitgliedsstaaten handelte, hat dem BGA vorgelegen oder es Bestand Kenntnis über deren Inhalt (En.19). Es wäre in jedem Fall ein leichtes gewesen diese WHO-Dokument zu beschaffen, oder von Schering eine Kopie anzufordern.

Trotz Vorliegens oder Kenntnis über die WHO-Meldung 144, (En.18 - S. genaue Ausführung nächste Seite) und mit der ausdrücklichen Qualifizierung als Vermutung **akzeptierte Dr. Pritzsche die Falschdarstellung von Schering**, so schrieb sie am 9.6.75 (Fn.15):

*“Haben Sie vielen Dank für Ihr Schreiben vom 29. Mai d. J., in den Sie unter 2. darauf hinweisen, daß **vermutlich** eine Fehlinformation Seitens der WHO vorliegen.*

Bitte teilen Sie dem Bundesgesundheitsamt bis zum 16.Juni d.J. mit, ob Duogynon-Inf- in Australien aus dem Handel gezogen wurde. Falls das zutreffen sollte, geben Sie bitte auch die Begründung an.”

Die darauffolgende Antwort Scherings kann nur als offene Falschdarstellung bezeichnet werden (En.16):

“Dazu möchten wir bemerken, dass entgegen der unrichtigen WHO Drug Information No. 144 von 11. Februar 1975 weder Duogynon (Dragees), Duogynon (Injektion) noch Duogynon simplex (Injektion) in Australien aus dem Handel gezogen wurden, sondern dass vielmehr die Importerlaubnis der australischen Gesundheitsbehörde, das sog. TS 6, außer kraft gesetzt wurde, bis unsere australische Tochtergesellschaft die Auflage erfüllt hatte, in ihrem Informationsmaterial die Indikation "Schwangerschafts-diagnose" zu eliminieren. Als unsere australische Tochtergesellschaft dieser Forderung zustimmte, wurde ein neues TS 6 mit Datum vom 4. März 1975 (Kopie finden Sie in der Anlage) ausgestellt und der Import der Präparate wieder aufgenommen.”

Dazu legte Schering die neue Einfuhrerlaubnis vor (En.17) aus der eindeutig hervorging, dass die Anwendung Schwangerschaftstest auch für die Injektionsform in Australien verboten worden sein musste, weil das als Bedingung im neuen "permit" eingetragen war:

"This permission is subject to the following requirements or prohibitions: (...) Products not to be promoted for use as pregnancy testing"

Obwohl die Frage der Streichung des Schwangerschaftstests für die Injektionsform, um das es dem BGA ging, dokumentiert war, folgten seitens des BGA hierauf keine weiteren Schritte. Es wurden auch offene Widersprüche in den Darlegungen Scherings, es handele sich in Australien nicht um ein behördliches Verbot, und die Behauptung der Unrichtigkeit einer WHO-Meldung, die auf Anzeige durch die Australischen Behörden beruhen musste, einfach hingenommen.

Das Dokument "WHO Drug Information No. 144" vom 11. Februar 1975 befindet sich auch in den Archiv-Unterlagen der neuseeländischen Arzneimittelbehörde Medsafe (En.18). Wie zu erwarten war, handelt sich um die WHO-Mitteilung über den Erlass des Australischen Department of Health vom 3.1.1975 der Markrücknahme aller Formen von Duogynon als Schwangerschaftstests. Wie aus Unterschiedlichen Dokumenten deutlich wird, musste dieses Dokument beim BGA vorgelegen haben. Daher erscheint es besonders unverständlich, dass Dr. Pritzsche und das BGA die Falschdarstellung Scherings, es müsse sich um eine Fehlinformation der WHO handeln, akzeptierte.

Die WHO Drug Information No. 144 (En.18) war auf Grundlage einer Mitteilung des australischen Gesundheitsministeriums an die WHO erfolgt:

"The Australian Department of Health has informed the World Health Organization about the withdrawal from the market of a number of hormonal pregnancy testing preparations. The preparations are Duogynon, Duogynon simplex, Duogynon Oral, Amenorone Forte, and Secrodyl."

Die wissenschaftliche Direktorin Frau Dr. Pritzsche forderte Schering in ihrem Schreiben vom 26.5.1976 zu einer umgehenden Stellungnahme auf (En.13):

"Wegen des Risikos, kindliche Missbildungen hervorzurufen, wurden u.a. Duogynon Präparate in England und in Australien aus dem Handel gezogen."

Das Bundesgesundheitsamt bittet Sie (...) umgehend Ihre Stellungnahme hierzu bekanntzugeben und mitzuteilen, ob Sie die Indikation Früherkennung der Schwangerschaft bei der Arzneyspezialität Duogynon streichen werden."

Zwar benannte Dr. Pritzsche ihre Quelle nicht. Dass es sich für Australien um die WHO Drug Information No. 144 handeln musste, wird aus der Erläuterung dieses auch ersten Vorgangs der "Duogynon-Ermittlungen im Rahmen des Stufenplanes nach dem damals

geltenden AMG 1961” deutlich. In dem von Dr. Pritzsche selbst angefertigten Bericht vom 10.8.1978 heißt es über die Quelle ihres Schreibens vom 26.5.1975 (En.19):

“Nach Mittellungen der WHO sollen diese Arzneimittel wegen der Gefahr kindlicher Missbildungen in England und Australien aus dem Handel gezogen worden sein.”

Im Antwort-Schreiben vom 29.5.1976 (En.14) auf Pritzsches Schreiben vom 26.5.1975 (En.13) stellt Schering den Fall unisono als Fehler der WHO falsch dar:

“Es trifft nicht zu, dass wegen des vermuteten Risikos, kindliche Mißbildungen hervorzurufen, Duogynon-Präparate in England und Australien aus dem Handel gezogen worden sind.

Diese Ansicht beruht vermutlich auf einer Fehlinformation seitens der WHO, wie sie z.B. in Drug Information 144, vom 11.2.1975, veröffentlicht wurde.

Das BGA bzw. Dr. Pritzsche hakte nach dem Schriftwechsel, der mit dem Schering Schreiben vom 13.6.1975 (En.16) abbricht, offenbar nicht mehr nach. Sie nahm also die offensichtlichen Widersprüche hin. Dies erscheint unverständlich, da ihr oder Experten im BGA der offizielle Charakter der WHO-Mitteilungen bekannt sein mussten. Dazu ist noch auszuführen: Bei WHO Drug Information No. 144 wie auch No. 150 (En.20 u. En.21), die über den Widerruf der Zulassung von Gestest in den USA berichtete, handelte es sich um detaillierte Berichte über jeweils eine Arzneimittel-betreffende Maßnahme aus einem WHO-Mitgliedland. Es handelte sich also nicht um eine Schlagzeile, einen Nachrichtenbrief oder dergleichen, die ggf. Verkürzungen, Undeutlichkeiten und Missverständlichkeiten enthalten konnten. Diese wurden offenbar Mitgliedsstaaten zur Verfügung gestellt, und konnten abgesehen von den Unterlagen des neuseeländischen Department of Health auch in denen des britischen Department of Health gefunden werden. Daraus lässt sich folgern, dass diese auch dem BGA zugingen.

Endnoten

En.1: Schering AG, Aufstellung zur Duogynon-Situation im Ausland, 9.8.1978
Bundesarchiv Koblenz B577/2

En.2: Department of Health Neuseeland, Schreiben an Schering N.Z., 2.4.1975,
Dokumentation Medsafe Neuseeland

En.3: Australian Department of Health, Pregnancy Testing Preparations withdrawn,
14.1.1975 – Australisches Nationalarchiv NAA A1851 1975/1669

En.4: Helmer BMJFG Ministervorlage, Duogynon Situation in den Niederlanden, 9.8.1978
Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.5: Helmer BMJFG Ministervorlage, Duogynon Erstattungsverfahren der gesetzlichen Krankenkassen in den Niederlanden für Arzneimittel, 10.8.1978 Bundesarchiv Koblenz B353 1465

En.6: Hielscher BGA, Besprechungsvermerk Zu Duogynon, 14.8.1978 Bundesarchiv Koblenz B577/2

En.7: FDA, Sitzungs-Protokoll, 10.2.1975, National Archives Vereinigtes Königreich MH148/569

En.8: FDA, Drug Bulletin, Jan-Mär 1975, National Archives Vereinigtes Königreich MH148/569

En.9: Australian Department of Health, Schreiben an Schering Pty Ltd., 3.1.1975 Australisches Nationalarchiv NAA A1851 1975/1669

En.10: Australian Department of Health, Schreiben an Schering Pty Ltd., 1.3.1976, Australisches Nationalarchiv NAA A1851 1975/1669

En.11: Australian Department of Health, Schreiben an Schering Pty Ltd., 16.12.1976, Australisches Nationalarchiv NAA A1851 1975/1669

En.12: BGA GM7, Mögliche kindliche Missbildungen nach hormonellem Schwangerschaftstest, 9.6.1975, Bundesarchiv Koblenz BA577/1

En.13: BGA Pritzsche, Duogynon-Inj. zur Frühdiagnose der Schwangerschaft, 26.5.1975, Bundesarchiv Koblenz B577/1

En.14: Schering AG, Ihr Schreiben vom 26.5.75, 26.5.1975, Bundesarchiv Koblenz B577/1

En.15: BGA Pritzsche, Duogynon Ihr Schreiben vom 29.5.75, 9.6.1975, Bundesarchiv Koblenz B577/1

En.16: Schering AG, Duogynon Ihr Schreiben vom 9.6.1975, 13.6.1975, Bundesarchiv Koblenz B577/1

En.17: Australian Government Department of Health, Permit No. P13939, 4.3.1975, Bundesarchiv Koblenz B577/1

En.18: WHO, Drug Information NO 144, 1975, 21.2.1975, Dokumentation Medsafe Neuseeland

En.19: BGA Pritzsche, Schreiben an BMJFG, Duogynon , 10.8.1978 LAV Berlin B058 13218

En. 20: WHO, Drug Information No 150, 1975, 6.4.1975, Dokumentation Medsafe Neuseeland

En. 21: WHO, Drug Information No 150, 1975, 6.4.1975, National Archives Vereinigtes Königreich MH148/569

Epidemiologische und tierexperimentielle Studien

Die Sachverhaltsaufklärung wertet Studien und Untersuchungen ab, die eine zumeist statistisch signifikant Assoziation zwischen Duogynon und Missbildungen aufzeigen. Umgekehrt werden Studien, die einen Zusammenhang nicht aufzeigen, und die alle statistisch nicht signifikant waren und darüber hinaus schwerwiegende methodologische Mängel aufwiesen, aufgewertet. Das gilt sowohl für die in den 1960er und 1970er Jahre veröffentlichten Studien als auch für neue Studien und Untersuchungen aus den vergangenen zehn Jahren. Dabei kommt es zu Auslassungen und Korrekturbedürftigkeiten und sogar zu einer unsinnigen Darstellung.

So werden in der Sachverhaltsaufklärung Studien und Tierexperimente verharmlost, abgewertet oder ausgelassen, die einen begründeten Verdacht zwischen Duogynon und Missbildungen aufzeigen. Umgekehrt werden solche, die einen begründeten Verdacht nicht unterstützen, aufgewertet. Dem BGA waren drei ausländische Studien – Gal , Greenberg und Heinonen – (En.1, En.2, En.3, En.4, En.5) bekannt, die jeweils einen statistisch signifikanten Zusammenhang aufzeigten und methodologisch gut durchgeführt waren. Die statistische Signifikanz dieser Studien wird in der Sachverhaltsaufklärung entweder nicht benannt oder unzutreffend und in einem Fall sogar in einer unsinnigen Darstellung als eingeschränkt abgewertet. Die Veröffentlichung der deutlich besten Studie Greenberg 1977 (En.5) wird im Fließtext noch nicht einmal genannt, dabei spielt diese Studie eine zentrale Rolle beim Hauptargument der Sachverhaltsaufklärung des Vermerks Hoffmann (“Verbot rechtlich nicht möglich”). Umgekehrt lobt der Autor z.B. die methodologisch besonders schlechten Studien DFG 1977 (En.6) und Haller 1974 (En.7), die es bei zwei 2017 (Untersuchung der britischen Aufsichtsbehörde MHRA) (En.8) und 2019 (Universität Oxford Meta-Analyse – En.9) durchgeführten Neubewertungen aufgrund ihrer Mängel bei jeweils einer nicht einmal in die Auswahl schafften, während die statistische Signifikanz der Studien von Gal, Greenberg und Heinonen (En.8, En.9) deutlich bestätigt wurden. Haller 1974 schaffte es nur bei einer Neubewertung (Oxford Meta-Analyse) als schlechteste (NOS 2 von 9 möglichen Punkten! - eigentlich ein Ausschlusskriterium) und die DFG-Studie ausschließlich bei der MHRA in die Auswahl. Die Analyse der MHRA attestierte der DFG-Studie aufgrund von Verzerr-Faktoren gekoppelt mit Multiplicity, eine nur sehr beschränkte Aussagefähigkeit.

Dasselbe gilt für Tierexperimente von Schering. Hier präsentiert der Autor besonders harmlose Ergebnisse – kaum Schädigungen bei geradezu aberwitzig hohen Dosierungen 2.500-fache Humandosis (En.10) – dabei handelte es sich in dem Versuch noch nicht einmal um Duogynon sondern lediglich um Ethinylestradiol (EE)), das auch noch als Abtreibungsmittel geprüft wurde, daher auch die hohen Dosierungen. Umgekehrt wird

eine Versuchsreihe mit „Duogynon simplex“ (En.10) ausgelassen, in der an Ratten schon bei nur 1/3-Humandosis fast alle Föten (98%) abstarben und ein Versuch an Primaten, bei dem nahe der Humandosis nur ein Fötus überlebte. Davon abgesehen reflektiert der Autor an keiner Stelle die methodologische Erkenntnis, nach der in Tierexperimenten per se höhere Dosen verwendet werden müssen, da Human-Arzneimittel für die Anwendung beim Menschen entwickelt werden. Tiere verfügen aber über einen anderen Metabolismus und andere Rezeptoren, so dass mitunter auch deutlich höhere Dosen angewendet werden müssen, um beim Tier-Modell dieselben physiologischen Wirkungen herbeizuführen wie beim Menschen.

Auch erwähnt der Verfasser nicht, dass Schering dem BGA mitteilte, dass die Tierexperimente, bei denen sogar vereinzelt teratogene Schäden auftraten, methodologisch gar nicht geeignet waren, Missbildungen zu erfassen, weil die Anzahl der Testtiere viel zu gering war.

Die Ausführungen in der Sachverhaltsaufklärung zu neuen Untersuchungen und Bewertungen der Studien und Vorgänge der 1960er und 70er Jahre sowie einer neuen Missbildungs-Studie der letzten zehn Jahre auf S. 6 sind unvollständig und korrekturbedürftig. Sie sind ebenfalls geeignet, Ergebnisse abzuwerten, die einen meist statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen hormonellen Schwangerschaftstests und Missbildungen aufzeigen, und das zu späte Eingreifen von Behörden nicht angemessen zu kritisieren.

Um nur die Spitzen zu benennen: Es trifft nicht zu, dass das britische Expertengremium (EWG) 2017 „einen Zusammenhang für unwahrscheinlich“ hielt. Ein möglicher Zusammenhang wurde sogar vorausgesetzt. Hier war es lediglich zu einem durch eine undeutliche Formulierung ausgelösten Missverständnis zwischen kausalem und möglichem Zusammenhang gekommen (En.11). Die Vorsitzende der EWG Dr. Gebbie machte dann auch deutlich (En.12): „(...) we know ***there's a possible association. That was why we were doing the report.***“ Außerdem lässt der Verfasser aus, dass sowohl die epidemiologische Studie Tümmler (En.13) und die Meta-Analyse der Universität Oxford (En.9) einen statistisch signifikanten Zusammenhang berechnet haben.

Die epidemiologischen Studien der 1960er und 1970er Jahre

Die erste epidemiologische Fall-Kontroll-Studie die eine statistisch signifikante Assoziation - fast fünffache Häufung - zwischen Missbildungen (Spina Bifida und Hydrocephalus) und hormonellen Schwangerschaftstests aufzeigte, wurde von Isabel Gal am 7.10.1967 in der Zeitschrift Nature veröffentlicht (En.1, En.2). Darüber wurde in Deutschland erstmals im Arznei-Telegramm Nr. 6, 1971 berichtet (En.14). Vor wenigen Jahren wurde die Qualität dieser Studie durch Arbeiten im Rahmen einer Untersuchung der britischen Arzneimittelbehörde MHRA und durch eine Meta-Analyse des Centers for Evidence Based Medicine an der Universität Oxford bestätigt, die für Gal jeweils

statistische Signifikanz errechneten (Odds Ratios – Oxford: 1,84-17,22; MHRA: 1,76-23,49). Damit ist Gal bis heute deutlich besser bewertet als jede der in der Sachverhaltsaufklärung entgegengehaltenen deutschen Studien aus den 1960 und 70er Jahren.

Die DFG-Prospektivstudie: sie wurde bei der Auswahl der Oxford Meta-Analyse gar nicht erst aufgenommen, und von der MHRA wie folgt bewertet: *“one study (Boldt 1976²) may have been sponsored by industry, although this was not clear”*. Die MHRA Analyse bescheinigt ihr ungenügende Kontrolle von Verzerr-Faktoren (confounding factors) und eine nicht kontrollierte Vielzahl von Ergebnissen (multiplicity) – letzteres bedeutet es wurde eine Vielzahl von Ergebnissen untersucht, ohne diese Vielzahl von Ergebnissen methodologisch angemessen zu kontrollieren, so dass nicht nur die Gefahr sondern die Gewissheit mindestens einer zufälligen Zuordnungen besteht. Diese – hingegen schlechte Eigenschaft der DFG-Studie - stellt der Verfasser auf Seite 59 offenbar als ganz besonderes Qualitätsmerkmal heraus:

“insgesamt 14.774 Schwangerschaften an 21 Unikliniken intensiv beobachtete (pro Schwangerschaft und Kindesentwicklung bis zum 3. Lebensjahr 4.500 Einzeldaten auf 200 DIN A4-Seiten) und mit Unterstützung von zehn fachlichen Beratergruppen auswertete”

Hier hätte gewiss eher auf den Punkt gebracht werden können, dass bei solch einem *“Sammelsurium”*, 4.500 Einzeldaten und 10 Auswertungs-Teams (sic!), die Zurechnungsfähigkeit leiden kann. Schließlich attestiert die MHRA-Analyse auch noch die Note ungenügend bei Verzerr-Faktoren (confounding factors). Beides zusammen, führt zu einer starken Beeinträchtigung der Aussagefähigkeit und mag einen Grund dargestellt haben, warum die DFG-Studie für die Oxford-Meta-Analyse im Auswahlprozess ganz ausgeschieden ist. Es ist aber auch möglich, dass die niedrige Fallgruppe – 5 Fälle, die bei der Analyse von einem Teil der Daten - 7871 Datensätzen nicht 14.774 - herauskam schlicht wegen Irrelevanz zum Ausschluss führte.

Die Göttinger Studie von Prof. Haller wurde von der MHRA nicht ausgewählt und hat es mit *Biegen und Brechen* als methodologisch schlechteste einbezogene Studie in die Oxford-Meta-Analyse geschafft.

Die Oxford-Meta-Analyse hat ein Bewertungssystem (Newcastle Ottawa) für die methodologische Qualität von epidemiologischen Studien angewendet, in dem das Vorhandensein von neun methodologischen Voraussetzungen jeweils durch die Vergabe eines Punktes abgebildet wird. Hier konnte die Studie Haller 1974 nur zwei von neun Punkten erzielen, und war damit unter (oder gleich) drei, was eigentlich zum Ausschluss führen sollte. Zum Vergleich Gal kommt hier auf sechs Punkte und die Studie Greenberg kommt auf acht Punkte. Indem das Oxford-Team Haller 1974 mit nur zwei Punkten doch

noch aufnahm, kann ein gewisser guter Wille, wenigstens eine auch noch so schlechte deutsche Studie aus dem Untersuchungszeitraum einzubeziehen, erkannt werden.

Dem BGA und BMJFG lagen von 1971 bis 1977 drei Studien vor, die eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Missbildungen und hormonellen Schwangerschaftstest und Sexualhormonen begründeten. Das war Gal, berichtet im Arznei-Telegramm 1971, die Heinonen Boston-Studie 1977 und Greenberg 1975, mit einer Vorabmeldung über 149 Fälle, und 1977 die Veröffentlichung mit 839 Fall-Datensätzen.

In der Sachverhaltsaufklärung wird Gal 1967 auf Seite 60 ein ganzes Kapitel, „3.6. Der Verdacht von Gal und die Reaktionen Scherings“ gewidmet. Es habe sich bei Gal um einen „Leserbrief“ gehandelt relativiert der Verfasser, obwohl der über zwei Spalten laufende Bericht nicht wie für einen Leserbrief üblich mit „Sir-“ eingeleitet wurde und den Hinweis „revised“ also durch den Herausgeber geprüft enthielt. Es kann sich mithin nicht um einen Leserbrief gehandelt haben. Der Verfasser gibt den Inhalt der Studie und deren Einschränkung, die er gefunden haben will, wie folgt wieder:

“Wie eine Befragung der Mütter ergab, hatten 19 von ihnen einen hormonellen Schwangerschaftstest verwendet, in der Kontrollgruppe dagegen nur 4. Auch wenn Gal eine rein zufällige Abweichung nicht ausschloss, sah sie die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs mit diesen Tests, wobei sie Primodos ausdrücklich erwähnte.”

Die Formulierung „eine rein zufällige Abweichung nicht ausschloss“ kann sich nur auf eine Passage aus der Veröffentlichung beziehen:

“The possibility cannot be excluded that the difference significant at 1 percent level between the two groups of mothers whom we questioned might emerge purely by chance.”

Hier erläuterte die Autorin, Dr. Isabel Gal, allerdings rein methodologisch die zugrunde gelegten Berechnungskriterien für statistische Signifikanz, die bei einer möglichen Abweichung von nur maximal einem Prozent lag ($P < 0.01$). Damit beschrieb sie das Confidence-Intervall in diesem Fall 99%. Das ist sogar weit besser als die heute üblicherweise angewendeten 95% Confidence Intervall. Der Verfasser verwechselt somit eine Aussage zur Methodologie mit der Aussage über das wissenschaftliche Ergebnis. Insofern ist seine Aussage *“Auch wenn Gal eine rein zufällige Abweichung nicht ausschloss, sah sie die Möglichkeit eines ursächlichen Zusammenhangs mit diesen Tests”* nicht nur falsch, sondern auch geradezu **unsinnig**.³

So berichtete Dr. Gal nicht von möglichen Abweichungen von der statistisch signifikanten Assoziation, wie der Verfasser der Sachverhaltsaufklärung unsinnigerweise unterstellt. Ganz im Gegenteil stellte sie heraus, dass die statistische Signifikanz sogar nach

Ausschluss von möglichen verzerrenden Daten, so wurden Frauen über 35 herausgenommen, bestehen blieb:

“and so the tests of significance were repeated leaving out those cases over 35. A high level of significance remained ($P < 0'01$).”

Die Fall-Kontroll-Studie von Dr. Gal wurde in Deutschland durch die Veröffentlichung im Arznei-Telegramm 1971 bekannt. Darin wurde auch eine weitere Quelle genannt, die von Blutungen trotz Bestehen einer Schwangerschaft bei 5% der Schwangeren Anwenderinnen des hormonalen Schwangerschaftstests berichteten. Diese Quelle ist nicht vorhanden hingegen die Prozentangabe lässt darauf deuten, dass die Datengrundlage nicht auf wenigen Einzelbeobachtungen beruhte. In einer späteren Veröffentlichung über die Studie sah Dr. Gal hierin die Ursache für Missbildungen. In einer weiteren Veröffentlichung nennt sie noch drei weitere Studien und Fallbeobachtungen für Blutungen trotz Bestehen einer Schwangerschaft. Eine Übersichtsstudie von Danielsson et al. 2023 (En.15) macht auf die Ähnlichkeit zwischen Duogynon und Schädigungen durch das chemische Abtreibungsmittel Misoprostol aufmerksam.

Als gemeinsamer Mechanismus wird darin eine Uteruskontraktion identifiziert, die zum Abklemmen der Blutzufuhr zum Embryo von bis zu 45 Minuten führen kann. Wenn diese A- oder Hypoxie nicht zum Absterben des Embryos führt, dann kommt es nach Wiederherstellung der Blutzufuhr bei der Reoxigenisierung zu einer massiven Bildung von Reactive Oxygen Species (ROS) der Mytochondrien. Gegen diese hohe Konzentration von ROS wird die durch die vorhergegangene Hypoxie geschwächte antioxydative Verteidigung der Zelle überwältigt, was zum Zelltod führen kann. Besonders exponiert sind die sich bildenden Blutgefäße und deren innere Schicht, das Endothel, das sich zuerst bildet und noch nicht durch weitere Gewebeschichten ummantelt und somit noch ungeschützt ist. So erklären die Forscher auch die hohe Inzidenz von kardiovaskulären Schäden durch Duogynon. Zudem fanden sie eine bisher unbeachtete klinische Studie aus 1960, die Blutungen trotz Schwangerschaft bei einem hormonellen Schwangerschaftstest mit 9 % bezifferte (En.16). Es war schon lange bekannt, dass bei einigen Schwangerschaften nicht der typische hohe Hormonspiegel aufgebaut wird. Bei diesen Schwangerschaften wirkt Duogynon wie ein Abtreibungsmittel. Die Betroffenen sind Überlebende eines Abtreibungsvorgangs als Nebenwirkung des Schwangerschaftstests.

Im April 1975 folgte die Vorabveröffentlichung der Studie Greenberg, die bereits statistisch signifikant eine dreifach höhere Inzidenz feststellte. Bei Gruppenstärke 149, wurden in der Fallgruppe mit Missbildungen hormonelle Schwangerschaftstests 23 mal und in der Kontrolle nur 8 mal eingenommen.

Dazu heißt es in der Sachverhaltsaufklärung auf Seite 68:

„Zu einem weiteren Austausch zwischen BGA und Schering in Sachen Duogynon kam es erst im Mai 1975. Anlass dafür waren erneute Warnungen aus England. Dort hatte das British Medical Journal im April 1975 einen Leserbrief veröffentlicht, in dem Gillian Greenberg und William Inman vom Committee on Safety of Medicines über weitere Verdachtsmomente gegen Hormontests nach retrospektiven Erhebungen berichtet hatten.“

Hier wird der statistisch signifikante Zusammenhang zwischen Duogynon und Missbildungen lediglich als „weitere Verdachtsmomente“ abgewertet.

Weiter erläutert der Verfasser auf Seite 68 unten und 69 oben:

„Angesichts der abermaligen Gefahrenhinweise bat Pritzsche das Unternehmen am 26. Mai 1975 um Stellungnahme. (...) Schering antwortete rasch. In der Stellungnahme vom 29. Mai wiegelte das Unternehmen ab und verwies auf die fragliche Validität der Warnungen. Die „in der wissenschaftlichen Literatur geäußerten Vermutungen“ beruhten ausschließlich, so Schering, auf retrospektiven Erhebungen. Ein Zusammenhang könne allein durch prospektive Untersuchungen stichhaltig gemacht werden – und die prospektiven Studien, namentlich die in der Bundesrepublik durchgeführten Studien von Haller und der DFG, ergäben hierfür ‚keinen signifikanten Anhalt‘.“

Diese Korrespondenz bricht im Juni 1975 ab, das BGA gab sich einfach mit Erklärungen Scherings zufrieden. Die nächsten Dokumente aus dem BGA bezüglich ausländischer Studien sind die Vorgänge im Herbst 1977 und Frühjahr 1978. Da lag die endgültige Veröffentlichung von Greenberg und Inman vor und Bundesministerin Huber wurde schließlich in einem unter Mitwirken v. Eickstedts („Advokat-Scherings“) verfassten Vermerk (En.17) irreführend informiert.

So wurde die Frage der Ministerin nach der Ersetzbarkeit von Duogynon Dragees dahingehend irreführend beantwortet, dass auf eine Ersetzbarkeit durch andere orale Arzneimittel abgestellt wurde. Ersetzbarkeit bedeutet hingegen lediglich, dass ein anderes unbedenkliches Arzneimittel welcher Verabreichungsart auch immer verfügbar ist. Was Studien anbelangt, wurde in dem v. Eickstedt verfassten Teil u.a. gefordert, dass diese aus Deutschland stammen sollten. Das war ebenfalls irreführend, weil derartige auf Medikamenteneinnahme und nicht etwa Verbreitung von Krankheitserregern abzielende epidemiologische Untersuchungen naturgemäß nicht davon abhängig sind, in welchem Land die Daten erhoben wurden. Die Kriterien *wissenschaftliche Erkenntnisse* oder *Erkenntnisse der medizinischen Wissenschaft* wurden im AMG 1976 auch nicht mit den Einschränkungen „deutsch“ oder in „Deutschland erarbeitet worden sind“ versehen. Die Sachlagen-Darstellung von v. Eickstedt war somit geeignet das Vorliegen eines *begründeten Verdachts* nach AMG 1976 zu verharmlosen.

Tatsächlich ist dieser ganze Vortrag dazu geeignet, von der Relevanz der einen statistisch signifikanten Zusammenhang aufzeigenden britischen und US-amerikanischen Studien abzulenken, und wie der Verfasser sogar mit Blick auf Scherings Strategie feststellt, die Aufmerksamkeit auf die nicht aussagekräftigen deutschen Studien zu lenken:

„Ein Zusammenhang könne allein durch prospektive Untersuchungen stichhaltig gemacht werden – und die prospektiven Studien, namentlich die in der Bundesrepublik durchgeführten Studien von Haller und der DFG, ergäben hierfür ‘keinen signifikanten Anhalt’.“

Diese Strategie Scherings scheint aufgegangen zu sein. Das Insistieren auf prospektiven Studien muss als Scheinargument gewertet werden. Diese lagen in Deutschland vor, waren methodologisch so schlecht, dass sie in keiner Richtung auch nicht für das Nicht-Bestehen eines Zusammenhangs irgendeine Aussage treffen konnten. Deswegen konnte Schering und BGA-Mitarbeiter v. Eickstedt diese einem nicht hinreichend wissenschaftlich geschulten Publikum als geeignete Gegenstudien *verkaufen*. Rein theoretisch bestehen beim Design von Prospektivstudien methodologisch zwar die potenziellen Vorteile, dass bestimmte Medikamentengabe und -zeitpunkt genau dokumentiert, oder dass die Teilnehmer nachbetreut und gute Kontrollgruppen gebildet werden können. Dieses Potenzial wurde hingegen, das zeigen die zahlreichen methodologischen Mängel, bei den Studien der DFG und der Universität Göttingen (Haller) nicht ausgenutzt.

Den Inhalt der Studie von Greenberg und Inman 1977 lässt der Autor in der Sachverhaltsaufklärung völlig aus, obwohl es sich um die beste Studie mit großen Gruppen, jeweils 839 Teilnehmer in Fall- und Kontrollgruppen mit statistisch signifikanten Ergebnissen handelte. Sie wurde zudem von Mitgliedern der britischen Aufsichtsbehörde dem Committee on Safety of Medicines (CSM) durchgeführt, dessen Vorsitzende Dr. Inman war. Darüber hinaus wurden Verzerr-Faktoren durch gutes „matched pairing“ reduziert. In diesem Fall konnten, weil es sich um besonders umfangreiche Daten eines Regierungsprojekts handelte, jedem Missbildungs-Fall ein „Kontrollbaby“ aus derselben Arztpraxis zugeordnet werden, das innerhalb von drei Monaten nach dem fehlgebildeten Kind geboren wurde. So konnte sichergestellt werden, dass mögliche Änderungen der Verschreibungspraxis des Arztes, die ggf. durch die Geburt des fehlgebildeten Kindes ausgelöst wurde, noch keinen Einfluss auf die Arzneimittel-Einnahme der „Kontroll-Baby-Mutter“ hatte. In der Studie Greenberg ist sogar von „follow-ups“ die Rede, die man eigentlich nur in Prospektivstudien durchführen kann.

Das Hauptergebnis der Greenberg-Studie wurde mit dem schlichten Satz berichtet:

“Significantly more mothers of malformed babies had used HPT.”

Die hohe Qualität der Greenberg-Studie wurde später von Prof. Schnieders (er war auch in dem 1970er Jahren mit dem Vorgang Duogynon betraut) vom BGA eigenen Institut für Arzneimittel am 4.9.1985 wie folgt dargestellt (En.18):

“Im Abschlussbericht des Forschungsprojektes "Duogynon und angeborene Missbildungen" von Prof. Dr. E. Greiser vom Januar 1983 wird erwähnt, dass ,eine vergleichbare Fall-Kontroll-Studie für die Bundesrepublik Deutschland angezeigt erscheint.‘ Vergleichbar bezieht sich auf eine Fall-Kontroll-Studie von Greenberg und Mitarbeiter, deren Design Verzerrungsfaktoren bei der mütterlichen Arzneimittel-Anamnese wohl vollständig ausschließt.”

Es sollte nun doch eine Fall-Kontrollstudie, also keine Prospektivstudie, durchgeführt werden. Die sei hingegen „*nicht mit Aussicht auf Erfolg möglich*“. In einer dann eingeholten gutachterlichen Stellungnahme durch den Medizinmathematiker Prof. Jesdinsky (En.19) wird der wahre Grund deutlich. Die Studie käme zu spät und sei vor allem zu aufwendig. So stellt Jesdinsky schon in seinem Anschreiben vom 10.12.1985 heraus:

“Schon seinerzeit (1980) hatten Herr Greiser und ich überlegt, ob eine Studie möglich sei. Damals war das Ergebnis, man müsse sofort anfangen und erheblichen Aufwand treiben. Es gab inzwischen dringendere Dinge zu tun.”

In der Zusammenfassung heißt es:

“Das mögliche Risiko des hormonalen Schwangerschaftstests (bzw. Der Zufuhr weiblicher Sexualhormone in der Frühschwangerschaft) ist grundsätzlich auch heute noch mit einer Fall-Kontroll-Studie untersuchbar. Das Verhältnis von Aufwand und Nutzen rechtfertigt eine solche Studie aber kaum, insbesondere in Gegenwart anderer die Gesundheit des Embryos in viel bedeutenderem Umfang bedrohender bekannter Noxen, zu deren Vermeidung Anstrengungen derselben Forscher beitragen könnten, die durch die hier diskutierte Studie absorbiert würden.”

Die Boston-Studie war immerhin eine geforderte Prospektivstudie, sie ergab eine statistisch signifikante Assoziation zwischen Hormongabe und Missbildungen und basierte im Gegensatz zu den deutschen Studien auf einer methodologisch guten Menge an Daten (50.282 Datensätze). Nach einer kurzen Beschreibung resümiert der Verfasser der Sachverhaltsaufklärung auf S. 86 hingegen:

*“(…) eine **statistisch signifikante Assoziation** ergab sich indes **allein** zwischen **Gestagenen und kardiovaskulären Fehlbildungen.**”*

Hier will der Verfasser also eine Einschränkung gefunden haben: die statistisch signifikante Assoziation habe sich *allein* für Gestagene (Progesteron) ergeben. Damit stellt er fest, dass es sich nicht um Duogynon, sondern lediglich um eine Komponente

gehandelt habe. Das ist hingegen eindeutig falsch. Denn die Studie stellt besonders heraus, dass ausschließlich die Kombination von Estrogen und Progesteron, wie in Duogynon, statistische Signifikanz und die höchste Inzidenz (2,1-fache Häufung von Missbildungen) ergaben. Progesteron (Gestagene) allein zeigte eine 1,5-fache erhöhte Häufigkeit, allerdings ohne statistische Signifikanz.

*“the ratios of observed to expected numbers of malformed children were **2.1 for combined estrogen and progestogen exposure (P<0.05)**, and 1.4 for exposure to estrogens only and 1.5 for exposure to progestogens only. The latter two associations were not statistically significant.”*

Zur Erläuterung: Die Angabe des P-value ($P < 0.05$) weist auf die statistische Signifikanz bei einem Confidence Intervall 95% hin.

Die Textstelle wertet somit ein bedeutendes Ergebnis einer Prospektivstudie mit guter Datengrundlage, die eine statistisch signifikante mehr als doppelte Häufigkeit ergab, abzuwerten. Stattdessen stellt der Autor die Ergebnisse der aufgrund ihrer niedrigen Datensätze und schlechten Methodologie fragwürdigen DFG-Studie in der Textpassage voran und lenkt damit noch zusätzlich von der Heinonen-Studie und den durch diese nach AMG 1976 begründeten Verdacht ab.

Die britischen Aufsichtsbehörde (MHRA) bescheinigte der Heinonen-Studie in ihrer „Re-analysis“ 2017 die Bestnote:

“The study by Heinonen 1977 appears to be the most robust in terms of accounting for bias and reports a statistically significant 2-fold risk of heart defects associated with hormone exposure.”

Außerdem attestierte die Analyse der MHRA der Boston-Studie noch besonders gute Noten für die Auswahl der Kontrollgruppe und Kontrolle von Multiplicity (Vielzahl von Ergebnissen).

Tierexperimente und Toxikologie

Am 9.10.1978 hat Schering eine Ausarbeitung ihrer Haus-Experten für experimentelle Toxikologie, Dr. Günzel und Dr. Poggel, über bei Schering durchgeführte Tierversuche und veröffentlichte Studie „zusammen mit einem dicken Aktenordner, gefüllt mit Pharma Forschungsberichten und Arbeiten aus der Literatur“ für Prof. v. Eickstedt im BGA abgegeben. Das BGA hatte also Kenntnis von allen im Folgenden dargelegten Studien.

Der Verfasser der Sachverhaltsaufklärung behandelt diese Tierexperimente von Schering ähnlich wie die epidemiologischen Studien. Anstatt entsprechend der korrekten Methodologie von Toxikologie besorgniserregende Ergebnisse herauszustellen, macht er das ganze Gegenteil und präsentiert das harmloseste Ergebnis, das er finden konnte. So berichtet er ausschließlich über fast aberwitzige Überdosierungen – in der Spitze 2.500-

faches der Humandosis – hier handelte es sich allerdings gar nicht um Duogynon sondern um eine Komponente Ethinylestradiol, und nicht um die Anwendung als Schwangerschaftstest sondern als Abtreibungsmittel, S. 63 Sachverhaltsaufklärung:

„zum Teil bis 2.500-fache Humandosis täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen und mehr“.

Die 2.500-fache Humandosis war dann auch die, bei der „100% Resorptionsrate“ erreicht wurde, die für ein Abtreibungsmittel naturgemäß angestrebt wird.

In der zugehörigen Fn.331 präsentiert der Verfasser dann noch in eine völlig irrelevante Darstellung:

“Umgerechnet auf eine 50 kg schwere Frau entsprach dies einer Dosis von 50 mg EE, was wiederum der Menge von 2.500 Duogynon-Dragees entsprach. In einzelnen Toxizitätsversuchen wurde noch deutlich extremer dosiert. Die EE-Gabe von 5.000 mg/kg (Bericht Nr. 1/1/4801, 13.12.1978, in: LArch Berlin, B Rep. 058, Nr. 13196) entsprach bei 50 kg Körpergewicht dem EE-Gehalt von 12.500.000 (!) Duogynon-Dragees.”

Bei den Experimenten an Ratten von Nihon Schering Japan ging es nicht um Wirkungen in der Schwangerschaft auf den Embryo sondern um allgemeine Toxizität (En.20). Die Fragestellung lautete, welche Dosis für Ratten tödlich waren. Delikat erscheint hier, dass aus dem Versuch mit der Nummer 1115 hervorgeht (s.u.), dass Schering in Japan Ethinylestradiol als Abtreibungsmittel entwickelte. Vor dem Hintergrund mag auch diese toxikologische Studie mit den hohen Dosen gestanden haben. Hier sollte offenbar herausgefunden werden, ab welcher hohen Dosis Ethinylestradiol als Abtreibungsmittel auch die Mutter schädigen kann.

Besonders problematisch werden diese Ausführungen vor dem Hintergrund, dass eine Versuchsreihe mit Duogynon simplex nicht benannt wird, in der an Ratten schon bei nur 1/3-Humandosis fast alle Föten (98%) abstarben und ein Versuch an Primaten, bei dem nahe der Humandosis nur ein Fötus überlebte.

Die Versuche zur Embryotoxizität von Duogynon simplex mussten fünfmal mit jeweils niedrigerer Dosis wiederholt werden, um eine Dosis zu ermitteln, bei der ein nennenswerter Teil des Wurfs überhaupt überlebte. In den ersten drei Versuchen starben immer alle Föten ab, bei 10-facher, dann 3-facher und schließlich 1-facher Humandosis. So der Schering-Bericht:

„(...) daß die applizierten Substanzmengen hochgradig embryotoxisch wirken und zum Absterben aller implantierten Keime führen.“

Nun wurde die Dosis noch einmal heruntergesetzt auf ein Drittel und sogar nur ein Zehntel der Humandosis um, Zitat Schering-Bericht:

„Sinn der vorliegenden Untersuchung ist es, eine Dosis zu finden, die nicht mehr/oder nur noch zum Teil zum Absterben der Feten führt.“

Die Dosis wurde dann mit 1/10 Humandosis bestimmt, bei dieser wurden nur noch 38% der Föten abgetötet.

Die Versuchsreihe kann auch nicht übersehen worden sein, da sich der Schering-Bericht in der eingangs genannten Ausarbeitung befand, die Schering am 9.10.1978 beim BGA einreichte und auch den in der Sachverhaltsaufklärung zitierten Bericht über den Versuch mit der aberwitzigen 2.500-fachen Humandosis Ethinylestradiol enthielt. Weiterhin beinhaltet dieser Bericht die Ausführung Scherings über den methodologischen Mangel der Tierexperimente in Bezug auf Missbildungen. Sie wurden unter Verwendung zu weniger Versuchstiere durchgeführt, und es kam nur vereinzelt zu Missbildungen (s.u.) (En.10).

Die Untersuchungen von Schering beschränkten sich nicht auf Nagetiere, es befinden sich in der Ausarbeitung von Schering auch eine Experiment-Reihe mit Rhesusaffen, bei der nur ein Fötus überlebte:

„die gleiche Wirkung (diese Resorptionen oder Frühaborte) zeigte sich bei Rhesusaffen, die an 2 Tagen während des 1. Trimesters (Tag 20 + 21, Tag 27 + 28 bzw. Tag 34 + 35 p.c.) mit dem 25 fachen der HD i.m. behandelt wurden (...). nur in der Gruppe mit Behandlung am 21. + 22. Tag p.c. überlebte ein Fet bis zum Kaiserschnitt. die Untersuchung dieses Feten ergab keine äußerlichen oder Organ- bzw. Skelettmißbildungen.“

So berichtet der Autor lediglich, dass bei Schering Tierexperimenten zwar einige Missbildungen auftraten. Die bringt er mit hohen Dosierungen in Zusammenhang, also nicht mit Duogynon S. 63.

“Teratogene Anomalien traten dagegen bei den untersuchten Tierföten kaum auf. Sie wurden lediglich ganz vereinzelt beobachtet, wenn mit größeren Überdosierungen gearbeitet wurde, sodass die Experimentatoren zu dem Urteil kamen, dass teratogene Wirkungen bei extremen Dosen „nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden“ könnten. Bei Versuchen mit Affen, also den Menschen besonders nahestehenden Tieren, wurden trotz Überdosierungen keine teratogenen Effekte erzielt.“

Hier lässt der Verfasser aus, dass ohnehin alle bis auf einen Fötus abstarben: *„nur in der Gruppe mit Behandlung am 21. + 22. Tag p.c. überlebte ein Fet“*, dieser hatte dann zwar keine Missbildungen, aber das stellte sicherlich keine solide Datengrundlage da, um Missbildungen auszuschließen.

In Bezug auf Missbildungen, lässt der Autor aus, dass Schering dem BGA in der Ausarbeitung mitteilte, dass die durchgeführten Tierexperimente methodologisch gar nicht geeignet waren, weil die Anzahl der Tiere viel zu gering war:

*“In den Versuchen mit ÄO (EE) an Ratten und Kaninchen sowie in dem Versuch mit ÄO (EE) + NEA an Ratten, wurden vereinzelt Anomalien gefunden. Da diese Anomalien nur vereinzelt auftraten, keinem einheitlichen Typ angehörten und überwiegend als Spontananomalien bei den verwendeten Tierstämmen auftreten, ist hier ein Substanzeffekt wenig wahrscheinlich. Ein biometrisch gesicherter Nachweis eines Zusammenhanges mit der Substanzapplikation (bei einer 95%igen Sicherheit) war in keinem Fall möglich. Im Hinblick auf das hier beobachtete, nur vereinzelt Auftreten von Anomalien ist andererseits anzumerken, daß bei **Gruppengrößen von 20 tragenden Tieren**, die keine erhöhten Resorptionsraten aufweisen dürfen, erst Differenzen der Anomalienraten von 5 % (Ratte) bzw. 8 % (Kaninchen) zu den Kontrollgruppen statistisch gesichert werden können.*

*Um für einen Anstieg der Anomalienrate von 0 % ca. 1 - 3 % die Null-Hypothese (d.h. "Substanz hat keinen Effekt") bei $\alpha = 0.01$ und $\beta = 0.05$ ablehnen zu können, **müßten ca. 528 -1598 Feten untersucht werden.** Geht man jedoch davon aus, daß die Spontanrate an schweren Mißbildungen bei den Versuchstieren bei etwa 0.5 - 1 x liegt, so müßten für die Ablehnung der Nullhypothese bei den o.g. **Vorgaben ca. 1567 – 9400 Feten** behandelter Muttertiere untersucht werden*:*

** Setnikar, I. und V. Pietra, Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity, Vol. XI, 1970, S•92-99”*

Die Ergebnisse von Tierexperimenten, bei denen es trotzdem zu Fehlbildungen kam, fasst der Verfasser in Fn. 322 auf S.63 zusammen

“Zitat aus Bericht Nr. 1441, 27.04.1970, in: LArch Berlin, B Rep. 058, Nr. 13227; BfArM-Archiv, GV1, Duogynon (Cumorit), Ordner 13 (2 Anomalien nach täglicher Gabe von 5 mg/kg Norethisteronacetat (NEA) und 0,01 mg/kg EE über 10 Tage = Substanzmenge von 250 Duogynon Dragees). Ähnliches wurde berichtet in folgenden Versuchen: Bericht Nr. 983, 12.06.1973, in: LArch Berlin, B Rep. 058, Nr. 13226; auch in: BfArM-Archiv, GV1, Duogynon (Cumorit), Ordner 11 (3 Fehlbildungen bei 88 lebend gewonnenen Föten nach täglicher Gabe von 0,3 mg/kg EE über 10 Tage = EE-Menge von 7.500 Duogynon-Dragees; „Bei der Applikation dieser Substanzmenge kann eine teratogene Wirkung nicht ausgeschlossen werden, da in dieser Gruppe vermehrt Feten mit äußerlich sichtbaren Anomalien gefunden wurden“); Bericht Nr. 1115, 10.10.1973, in: LArch Berlin, B Rep. 058, Nr. 13226; auch in: BfArM-Archiv, GV1, Duogynon (Cumorit), Ordner 11 (jeweils 1 Fehlbildung nach täglicher Gabe von 0,03 mg/kg EE bzw. 0,1

*mg/kg EE über 13 Tage = EE-Menge von 975 bzw. 3.250 Duogynon-Dragees; „**teratogene Wirkung nach 0,03 und 0,1 mg/kg nicht mit letzter Sicherheit auszuschließen**“); Bericht Nr. 3491, 09.11.1978, in: BfArM-Archiv, GV1, Duogynon (Cumorit), Ordner 13 (2 Fehlbildungen nach 2-tägiger Gabe von 0,5 mg/kg NEA und 0,001 mg/kg EE = Substanzmenge von 25 Duogynon-Dragees; „Die Art und die Anzahl der beiden Mißbildungen ist uns aus Kontrollgruppen früherer Versuche mit demselben Kaninchenstamm bekannt, so daß ein Zufallsbefund hier angenommen werden kann. **Ein Zusammenhang mit der Substanzapplikation ist mit Sicherheit jedoch nicht auszuschließen**“); Bericht Nr. 3861, 11.07.1979, in: BfArM-Archiv, GV1, Duogynon (Cumorit), Ordner 13 (6 Anomalien nach täglicher Gabe von 50 mg/kg NEA und 0,1 mg/kg EE über 10 Tage = Substanzmenge von 2.500 Duogynon Dragees; „**might indicate, that clearly embryotoxic dosage may also lead to a higher rate of anomalies**“). Alle hier angegebenen Drageemengen beziehen sich auf 50 kg Körpergewicht.“*

Eines der in der Fußnote genannten Tierexperimente, verdient eine genauere Betrachtung, denn darin wird festgestellt, das Ethinylestradiol (EE) als Abtreibungsmittel entwickelt wurde und deswegen auch die besonders hohen Dosen sowohl für die Wirkung an der Leibesfrucht als auch an der Mutter getestet wurden.

„(...) Eine teratogene Wirkung nach 0,3 mg/kg kann nicht ausgeschlossen werden, da in dieser Gruppe vermehrt Feten mit äußerlich sichtbaren Anomalien beobachtet wurden (je einmal Agnathie des Unterkiefers, Ringelschwanz (Pig tale), Anlage des Schwanzes als Rudiment und oedematoese Aufschwemmung des ganzen Körpers).“

Weiter heißt es in dem Bericht:

„die Frage, ob ZK 4.944 in dem Dosisbereich über 0,03 mg/kg, in dem eine teilweise embryoletale Wirkung eintritt (bei der Ratte bis zu 1,0 mg/kg), auch teratogene Effekte hervorruft, sollte auf lange Sicht in weiteren Versuchen geklärt werden.

*Zum gegenwärtigen Zeitpunkt halten wir diese Versuche nicht für notwendig, da bei der **vorgesehenen Verwendung zur Schwangerschaftsunterbrechung („p.c. Notfall -Präparat“)** in der Präparate -Information darauf hingewiesen werden soll, dass bei Versagen eine Interruptio vorgenommen werden muss.“*

Ethinylestradiol wurde somit von Schering als Abtreibungsmittel entwickelt. Dass in dem Zusammenhang ggf. auch Studien zur Toxizität für die Mutter, also nicht an trächtigen Tieren, durchgeführt wurden, ist selbstverständlich. Die Information auszulassen, dass es sich hierbei um die Entwicklung eines Abtreibungsmittels handelte, und allein die in diesen Studien exzessiven Dosen Ethinylestradiol zu nennen, wie in der Sachverhaltsaufklärung auf S. 63 und Fn. 321, muss als irreführend gewertet werden.

Die **Endnoten** sind mit denen des folgenden Abschnitts zusammengeführt und die Aufstellung befindet sich am Ende des folgenden Abschnitts.

Untersuchungen und Studien der letzten zehn Jahre

Der Autor handelt alle neueren Untersuchungen, Berichte und Studien der vergangenen zehn Jahre – insgesamt fünf - in gerade einmal vier vollen Sätzen ab. Dabei fallen auch wesentliche Aussagen einer offiziellen Untersuchung der damaligen Maßnahmen der britischen Behörden „unter den Tisch“ wie: **„In 1967 pregnancy testing with HPTs should have been stopped. (...) effectiveness of regulatory actions over HPTs was inadequate“** Das verkürzte und falsche Ergebnis „dass ein Zusammenhang unwahrscheinlich ist“, stellt er gleich im ersten Satz für die epidemiologische Studie Tümmeler und Mitarbeiter fest.

Die Studie berechnet hingegen einen statistisch signifikanten Zusammenhang, somit eher das Gegenteil von einem „unwahrscheinlichen Zusammenhang“. Eine Missbildungsart trat sogar mit 37-facher Häufungen (*mindestens s. u. zur Methodologie* dieser Studie) auf. Zwar stellten die Autoren hier die Frage nach der Existenz eines Bias. Der konnte sich bei genauer Hinsicht allerdings nicht auf die Daten ausgewirkt haben (s.u.). In jedem Fall bezieht der Verfasser die schon für Tümmeler und Mitarbeiter falsche Feststellung, „dass ein Zusammenhang unwahrscheinlich ist“ sodann auf:

„Zum gleichen Ergebnis kam 2017 ein Expertengremium, das 2015 vom britischen Parlament eingesetzt worden war, um das gesamte verfügbare Datenmaterial auszuwerten.“

Mit Expertengremium ist die Expert Working Group (EWG) der britischen Arzneimittelbehörde (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA) gemeint. Und dieses Gremium hat tatsächlich nicht nur einen Zusammenhang für möglich gehalten, sondern diesen sogar zugrunde gelegt.

So machte die Vorsitzende Dr. Ailsa Gebbie deutlich:

*„In our terms of reference the first sentence was to consider all available evidence and possible association. **Again, we know there’s a possible association. That was why we were doing the report.** But then when the report came out, we were criticised because we hadn’t actually picked up on saying was there a possible association or not. **But there is a possible association.**“*

Bei der Rezeption des Abschlussberichts der EWG vom Oktober/November 2017 kam es lediglich zu Missverständnissen zwischen kausaler und möglicher Assoziation. Wie später durch die Klarstellung der Vorsitzenden Prof. Ailsa Gebbie (S.u.) besonders deutlich wurde – und sich bei genauer Hinsicht auch aus der Formulierung im Bericht ergibt - äußerte sich das Expertengremium lediglich **zusätzlich zu kausaler Assoziation,**

weil eine mögliche Assoziation ohnehin als gegeben festgestellt wurde. So heißt es auf Seite römisch XX unter „Summary conclusions 1.“:

„The EWG’s overall finding is that the available scientific evidence, taking all aspects into consideration, does not support a causal association between the use of HPTs, such as Primodos, during early pregnancy and adverse outcomes, either with regard to miscarriage, stillbirth or congenital anomalies. All the available relevant evidence on a possible association has been extensively and thoroughly reviewed with the benefit of up-to-date knowledge by experts from the relevant specialisms.”

Im zweiten Satz wird „*possible association*“ in keiner Weise – etwa durch „hypothetical“ o.ä. in Frage gestellt, somit als Grundannahme vorausgesetzt.

Wie Dr. Gebbie einräumte, war die Formulierung im Bericht nicht besonders deutlich. Die abschlägig bewertete kausale Assoziation war der möglichen Assoziation in einem getrennten Satz vorausgegangen und so konnten Leser diese abschlägige Bewertung auch als auf die mögliche Assoziation bezogen verstehen.

Die andere Studie, der der Verfasser das falsche Ergebnis „*dass ein Zusammenhang unwahrscheinlich ist*“ zuordnete ist die epidemiologische Studie und Doktorarbeit Tümmler und Mitarbeiter von 2014. Ganz im Gegenteil berechnete die Studie statistisch signifikante bis zu 37fache Häufungen von Missbildungen nach Duogynon. Zwar stellten die Autoren die Frage nach der Existenz eines Bias, der sich bei genauer Hinsicht allerdings nicht auf die Daten ausgewirkt hatte.

„Bereits 2010 hatte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) das Pharmakovigilanzzentrum für Embryonaltoxikologie an der Berliner Charité beauftragt, den Zusammenhang von Duogynon und Fehlbildungen zu prüfen: mit dem Ergebnis, dass ein Zusammenhang unwahrscheinlich ist.“

Die Studie hat hingegen für eine Reihe von Missbildungen an Organsystemen oder einzelne Missbildungen statistisch signifikante Zusammenhänge berechnet. Dabei stieß die Missbildung Blasenextrophie mit einer überdeutlichen statistischen Signifikanz hervor: (OR 37,27; 95%-CI 14,95-95,28), d.h. die Inzidenz war um das 37-fach erhöht und statistisch signifikant. Außerdem ergab sich für Schädigungen an Nieren, Skelett, Neuralrohr sowie für Gaumen- und Lippenpalten statistische Signifikanz.

Die Studie hatte zwei Fall-Gruppen, 75 Fälle, die bereits in den späten 1970er Jahren erfasst worden waren und eine andere mit 217 Datensätzen, die Herr Sommer nach 2009 sammelte. Die Doktorarbeit diskutiert daher das Problem eines zu befürchtenden Bias:

„Congenital bladder exstrophy associated with Duogynon hormonal pregnancy tests—Signal for teratogenicity or consumer report bias?“

Dieser wird im Text wie folgt erklärt:

„Cautiously expressed, the excess of bladder exstrophy observed in our study may be explained by information bias. The coordinator of the secondary source was himself born with an exstrophy of the bladder. There were numerous reports on television programs and newspapers about his case and the alleged causality of Duogynon. These media reports may have prompted similarly affected patients to report their cases.“

Ein Bias sollte nicht einfach hingenommen, sondern gegengesteuert oder kontrolliert und die Auswirkung auf Daten minimiert werden. Dazu könnten z.B. zusätzliche Informationen erhoben werden. Herr Sommer hat Herrn Tümmeler angeboten, die in der zweiten Gruppe gemeldeten Blasenextrophie-Fälle nochmals genauer zu befragen. Dieses Angebot blieb bis zur Veröffentlichung und darüber hinaus unbeantwortet.

Nichtsdestotrotz, hätte aber auch eine Konsistenzprüfung der Daten angestellt werden können. Abbildung 2 der Studie stellt ohnehin die relativen Häufungen unterschiedlicher Fehlbildungen der beiden Fall-Gruppen anschaulich nebeneinander. Es wird deutlich, dass nur vereinzelt nennenswerte Abweichungen auftreten. Im Großen und Ganzen liegen die relativen Häufigkeiten der berichteten Missbildungen in den beiden Gruppen nahe beieinander. Insbesondere kommt es zu keiner wesentlichen Abweichung der Meldungen in der zweiten angeblich durch Berichterstattung beeinflussten Gruppe. Wenn sich der Bias auf die Daten ausgewirkt hätte, wäre ein Überberichten also eine Abweichung von den früheren Daten aus der primären Fall-Gruppe für die der sekundären Fall-Gruppe mit höheren Zahlen zu erwarten.

Bei den Blasenextrophie-Fällen ist allerdings genau das Gegenteil der Fall. Das Ergebnis: primäre Fall-Gruppe n = 5 (aus 75); 6,66%, sekundäre Fall-Gruppe n= 12 (aus 217); 5,52% zeigt, dass in der sekundären Fall-Gruppe, die angeblich durch die Berichterstattung in der Öffentlichkeit beeinflusst war, ganz im Gegenteil nicht zu einer erhöhten sondern im Gegenteil zu einer niedrigeren Berichtrate gekommen war. Der befürchtete Bias kann sich auf die Zahlen von Blasenextrophie-Fällen somit gar nicht ausgewirkt haben.

Außerdem hat Tümmeler die Duogynon Blasenextrophie-Fälle nicht mit dem Auftreten in einer der Gesamtpopulation repräsentativen Kontrollgruppe „alle Geburten“ verglichen, sondern mit einer anderen Fall-Gruppe nämlich Missbildungen. Das waren 3.676 Fälle von Missbildungen aus einem Geburtenregister der DDR, die bei 171.660 Geburten aufgetreten waren. Anstatt nun wie üblich alle Geburten als Kontrolle zu wählen, wurden die Geburten mit Missbildungsfällen angesetzt.

“All cases ascertained between 1980 and 1989, i.e. 3 676 malformed infants out of a total of 171 660 births, served as a control group for our study.” (S. auch Tabelle 5)

Die Aussage einer epidemiologischen Studie bezieht sich üblicherweise auf das Verhältnis eines Ergebnisses auf die Gesamtbevölkerung, z.B. „bei 2,5 Prozent aller Geburten treten Missbildungen auf“. Also wäre hier wünschenswert: wie hoch ist die Inzidenz von Blasenextrophie-Fällen bei Duogynon verglichen mit der erwartbaren Inzidenz von Blasenextrophien bei allen Geburten? Durch die Eingrenzung der Vergleichsgruppe nur auf Missbildungsfälle verschiebt sich diese Aussagefähigkeit auf, wie häufig sind Blasenextrophie-Fälle bei Duogynon verglichen mit der Häufigkeit von Blasenextrophien bei allen Missbildungen?

Das hatte mathematisch die folgende Auswirkung: es wurden 6 Fälle im DDR-Geburtenregister erfasst, somit eine Häufigkeit von 6 Blasenextrophien auf 171.660 Geburten. Daraus wurden 6 Blasenextrophien auf 3.676 Missbildungsfälle so fiel die Inzidenz von 1 zu 28.610 auf 1 zu 612. Dazwischen liegt ein Faktor von 48 – hätte Tümmler also wie *üblich* mit allen Geburten und nicht mit anderen Missbildungsfällen verglichen, dann wäre eine Häufung um das 1.739-fache herausgekommen, d.h. bei Duogynon treten Blasenextrophien nach den Ergebnissen von Tümmler sogar 1.739-mal häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung (dieser Gruppe aus dem DDR-Geburtenregister). Diese Zahl wundert auch nicht, da es sich bei Blasenextrophien um sehr seltene Erscheinungen handelt. Die Zahlen waren also durch Auswahl der Methodologie bereits stark nach unten „korrigiert“, indem angegeben wurde: bei Duogynon treten Blasenextrophie 37-mal häufiger auf als bei anderen Geburten mit Missbildungen. Trotzdem war auch dieses Ergebnis statistisch signifikant.

Als nächste neue Untersuchung behandelt der Verfasser in diesem Abschnitt der Sachverhaltsaufklärung:

„Eine weitere, vom britischen Parlament in Auftrag gegebene Studie kam 2020 zu dem Schluss, dass die britischen Behörden dennoch nicht alles getan hätten, um eventuelle Schäden von der Bevölkerung abzuwenden.“

Diese Passage ist sehr verkürzt und dazu geeignet die Aussagen des Independent Medicines and Medical Devices Safety Review des von Premierministerin Theresa May beauftragten Teams der Oberhausabgeordneten Baroness Cumberledge zu bagatellisieren. Tatsächlich wurde nicht festgestellt, die „Behörden hätten nicht alles getan“ sondern z.B. „das Handeln der Behörden war inadäquat“ oder „weder die Aufsichtsbehörde noch die Hersteller haben hinreichend vorbeugend gehandelt“. Es wurde eine Entschuldigung von der amtierenden Regierung gefordert, die von Gesundheitsminister Matt Hancock am 8.7.2020 persönlich abgegeben wurde.

“In 1967 pregnancy testing with HPTs should have been stopped. In our view neither the CSD nor the manufacturers responded in a sufficiently precautionary way to concerns around HPTs in 1967. Further opportunities for

CSD/CSM to act were missed at each of their interim study results (paragraph 3.74).

The effectiveness of regulatory actions over HPTs was inadequate. Although the UK was one of the first countries to act on HPTs by removing the indication in 1970, this was done without any accompanying warning of the concerns raised at that time. Nor was it effectively communicated either to doctors or within the DHSS. Even after the 1975 warning, which was sent to doctors, HPTs were still used for pregnancy testing. This lack of regulatory effectiveness is neither limited to HPTs nor, sadly, is it a historic issue. (...)

An apology is due, and support is required for those who have suffered avoidable harm.

Weiter heißt es in diesem Abschnitt der Sachverhaltsaufklärung – und nun folgen gleich zwei Studien in einem Satz:

„Die Betroffenen sehen sich bestärkt durch Forschungen (...)“

Damit deutet der Verfasser an, dass diese Forschungen Zusammenhänge aufzeigen, die er durch die Formulierung abwertet, „die Betroffenen sehen sich bestärkt“. Er erweckt den Eindruck, es handele sich lediglich um eine Einschätzung der Betroffenen – „sehen sich bestärkt“. Und die Betroffenen, so klingt es implizit mit, haben naturgemäß ein Interesse am Bestehen eines Zusammenhangs und können daher ohnehin nicht als objektive Instanz gelten. Zusätzlich wertet er die nächstgenannte Studie (En.21) noch weiter ab:

*des schottischen Biologen Neil Vargesson, dessen Arbeitsgruppe 2018 darauf hinwies, mit **hohen Duogynon-Dosierungen Entwicklungsschäden** am Zebrafisch-Embryo erzeugen zu können, (...)“*

Hier ist abgesehen von der starken Verkürzung der Hinweis „hohe Duogynon-Dosierungen“ geeignet, die Forschungsergebnisse abzuwerten, indem angedeutet wird, dass die hohen Dosen ursächlich für die Entwicklungsschäden sein könnten. Dabei werden methodologisch in Tierexperimenten per se höhere Dosen verwendet, denn Human-Arzneimittel werden für die Anwendung beim Menschen entwickelt. Tiere verfügen hingegen über einen anderen Metabolismus oder Rezeptoren etc., so dass mitunter auch deutlich höhere Dosen angewendet werden müssen, um beim Versuchstier dieselben physiologischen Wirkungen herbeizuführen wie beim Menschen. Die Autoren Brown und Mitarbeiter begründen die höheren Dosen in diesem Fall mit der Affinität der Rezeptoren. Es ist selbstverständlich anzunehmen, dass Rezeptoren des Versuchstiers, Human-Hormone schlechter aufnehmen können:

“We have used a NA/EE-mixture composed of synthetic human progestogen and oestrogen compounds, but whether the zebrafish progesterone and oestrogen receptors bind these compounds with a similar affinity to human progesterone and

oestrogen receptors is unclear, and this might contribute to why high doses of the NA/EE-mixture were needed to see zebrafish embryonic damage.”

Auch durch Contergan verursachte Schäden erfordern hohe Dosen für deren Nachbildung im Tiermodell:

“From other animal models of drug-induced teratogenesis, for example thalidomide exposure, higher doses, than used in humans, are required to reciprocate the damage seen in humans due to differences in applications, uptake and metabolism.”

Zudem verharmlost der Verfasser die Ergebnisse zusätzlich durch die Wortwahl „Entwicklungsschäden“. Entwicklungsschäden können auch solche Schäden enthalten, die nach der Geburt reversibel sind, sich also aufholen lassen. In der Studie handelte es sich allerdings um Missbildungen.

In der beschriebenen Versuchsreihe konnten Missbildungen schon innerhalb weniger Stunden festgestellt werden. Dabei handelte es sich auch um Gliedmassenmissbildungen, Missbildungen an Gesicht, ZNS, Gehirn und Herz.

Die Autoren kündigten auch weitere Forschungen und Veröffentlichungen an, indem sie auf deren Erforderlichkeit hinweisen.

Die verkürzte Wiedergabe der nächsten und letzten Studie findet sodann in der zweiten Satzhälfte statt:

„(...) und durch eine Metaanalyse einer Arbeitsgruppe von der Universität Oxford.“

Hier wäre die Information zu erwarten gewesen, dass die Metaanalyse statistisch-signifikante Assoziationen in fast allen Missbildungsgruppen aufzeigte: 1,4-fache Häufung von allen Missbildungen, 1,89-fache für kardiovaskuläre, 2,98fache für Schädigungen des Nervensystems, 2,24-fache für muskuloskeletale Schäden und 7,47-fache für das VACTREL Syndrom, einem Muster mit mehrere Missbildungsarten. Für gastrointestinale Schäden berechnete das Team zwar auch eine 4,5-fache Häufung, die allerdings nicht statistisch signifikant war, das gilt auch für urogenitale Fehlbildungen, die zwar eine Odds-Ration von 2,68-fachem aufwiesen hingegen nicht signifikant waren. Festzuhalten ist, dass der Verfasser der Sachverhaltsaufklärung statistisch Signifikante Zusammenhänge verharmlosend bezeichnet als „Die Betroffenen sehen sich bestärkt“.

Endnoten der beiden letzten Abschnitte

En.1: Gal et al. Hormonal Pregnancy Tests and Congenital Malformations, Nature 1967, 216, S.83

En.2: Gal et al., Risk and Benefits of the Use of Hormonal Pregnancy Tablets, Nature 1972, 240, S. 241-242

En.3: Heinonen et al., Cardiovascular Birth Defects and antenatal Exposure to Female Sex Hormones, NEJM 1977, 296(2), 67-68

En.4: Greenberg et al., Hormonal pregnancy tests and congenital malformations, BMJ 1975, 4, 191-192

En.5: Greenberg et al., Maternal drug histories and congenital abnormalities, BMJ 1977, 10, S. 853-856

En.6: DFG, Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung. Boppard 1977

En.7: A7 Haller, Hormontherapie während der Gravidität, Ärzteblatt 1974, 71, S. 1013-1015

En.8: EWG MHRA, Re-analysis of epidemiological evidence, 2017, <https://mhra.gov.filecamp.com/s/o/wZS1hD90RgZwlpX/m9rnGluUCRo6txXH/mkoz8lu3PYKnc59C>

En.9: Heneghan et al., Oral hormone pregnancy tests and the risks of congenital malformations: a systematic review and meta-analysis, 2019 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30631442/>

En.10: Schering, Pharma Forschung, ‚Duogynon‘ Tierexperimentelle Daten für das BGA, 12.10.1978, LAV Berlin B058 13194

En.11: MHRA, Report-CHM-EWG-HPTs_FINAL, Nov. (Okt.) 2017
https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a81fea640f0b62305b91eab/Report-CHM-EWG-HPTs_FINAL.pdf

En.12: Independent Medicines and Medical Devices Safety Review, 2020
https://www.immdsreview.org.uk/downloads/IMMDSReview_Web.pdf

En.13: Tümmler et al., Congenital bladder exstrophy associated with Duogynon hormonal (...), Reproductive Toxicology, 2014, 45, S. 14-19

En.14: Der Griff der Graviden zum Teratogen, Arznei-Telegramm, 1971, 6, S. 38

En.15: Danielsson et al., Teratogenicity and Reactive Oxygen Species after transient embryonic hypoxia - Experimental and clinical evidence with focus on drugs causing failed abortion in humans, Reproductive Toxicology, 2023, 122, 108488
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37852333/>

En.16: Rawlings, TRIAL OF "ORASECRON" AS A PREGNANCY TEST, MJA 1960, 8, S. 213

En.17: Hoffmann, Vermerk, Schering Spezialität Duogynon, 20.2.1978, Bundesarchiv Koblenz BA353-1465

En.18: Schnieders, Abschlussbericht des Forschungsprojekts „Duogynon und angeborene Missbildungen - Zwischenbericht“, 4.9.1985, Bundesarchiv Koblenz BA353-1466

En.19: Jesdinsky, Duogynon (...), 10.12.1985, Bundesarchiv Koblenz BA353-1466

En.20: Nihon Schering K.K., Acute Toxicity Studies Ethinyl Estradiol in Rats and Mice after single Oral Subcutaneous and Intra-peritoneal Administration, 13.12.1983, LAV Berlin B058 13196

En.21: Brown et al., The Primodos components (...), Nature, 2018, (2018)8, S.2917ff