

MISSBILDUNGEN DURCH GABE VON SEXUALSTEROIDEN IN DER FRÜHSCHWANGERSCHAFT

... Versuch einer Analyse des Weltschrifttums und ein Kommentar

Als erster deutschsprachiger Informationsdienst warnte *arznei-telegramm* in Ausgabe 6 (1971), 38 vor der Anwendung von Gestagen-Östrogen-Kombinationen in der Frühschwangerschaft. Inzwischen gehören weibliche Sexualhormone zu den Pharmaka, „von denen mit hinreichender Sicherheit angenommen werden muß, daß sie das Risiko erhöhen, ein abnormes Kind zur Welt zu bringen.“ Aber selbst wenn ein Medikament das Risiko einer sonst selten auftretenden Mißbildung um das 500fache erhöht, würde der Effekt unter den heutigen Bedingungen in der Bundesrepublik wahrscheinlich erst nach Jahren entdeckt werden, weil ein ausreichendes „Monitorsystem“ fehlt (Neubert, D., *Internist* 19 (1978), 308).

Nachfolgend soll versucht werden, die bisher in der Fachliteratur erschienenen Mitteilungen über die Gabe von Sexualhormonen während der Schwangerschaft im Zusammenhang mit dem Risiko von Mißbildungen zu beurteilen. Diese Berichte lassen sich nicht zusammenfassen, und ein Vergleich ist wegen der jeweils unterschiedlichen Bedingungen schwierig. Ein solcher Versuch wäre vermutlich ergiebiger, wenn epidemiologische und tierexperimentelle Daten der Pharma-Unternehmen für die Öffentlichkeit zugänglich wären.

1. Klinische Studien

Es liegt nahe, daß nach Sexualhormon-Gabe zuerst auf die Entwicklung der Genitalorgane des Neugeborenen geachtet wurde. Da möglicherweise Mißbildungen der Genitalorgane nach Sexualsteroiden auf andere Wirkungsmechanismen zurückzuführen sind als Mißbildungen anderer Organe, werden sie hier getrennt abgehandelt.

1.1. Mißbildungen der Genitalorgane

1.1.1. Androgene

Nachdem schon in den Jahren 1936 und 1937(1,2) die ersten tierexperimentellen Berichte über Androgen-induzierte Maskulinisierungen und Pseudohermaphroditismus veröffentlicht wurden, kam die systematische Verabreichung von Substanzen dieser Wirkungsgruppe nicht länger in Betracht. Die Fallberichte, die dennoch von Pseudo-Hermaphroditismus oder Maskulinisierung nach Gabe von verschiedenen Androgenen handelten, bezogen sich überwiegend auf Frauen, die auch während der Schwangerschaft Androgene zur Therapie eines Mamma-Karzinoms bekamen.(3–12)

1.1.2. Gestagene

Mit der weitverbreiteten Anwendung von Gestagenen zur Verhinderung eines drohenden Abortes nahmen auch die Berichte über Maskulinisierungserscheinungen bei weiblichen Neugeborenen zu. WILSON spricht von über 600 betroffenen weiblichen Babies zwischen 1950 und 1960.(13) Das Risiko wurde von einem Autor mit 1 bis 2% für weibliche Neugeborene angegeben.(14) Verantwortlich für diesen Mißbildungseffekt waren Gestagene mit androgener Wirkung, vor allem die Substanzen *Ethisteron* und *Norethisteron*.(14a)

1.1.3. Östrogene

Eine maskulinisierende Wirkung nach Gabe von östrogen-wirksamen Substanzen ist nur selten beschrieben worden, nach *Äthinylöstradiol* und *Östradiol* nur in Kombination mit Androgenen.(5,10) Über *Diäthylstilböstrol* – eine östrogen-wirksame Substanz ohne Steroidgerüst – beschreibt jedoch eine Veröffentlichung Fälle von Maskulinisierung bei vier weiblichen Neugeborenen.(15) Auf die Ausbildung einer vaginalen Adenosis bei bis zu 95% der weiblichen Nachkommen und dem Risiko von 0,14 bis 1,4% eines „clear cell“-Karzinoms der Vagina

bei diesen Mädchen nach Gabe von *Diäthylstilböstrol* während der Schwangerschaft soll hier nicht eingegangen werden.

Nur ein Fall eines männlichen Pseudo-Hermaphroditismus nach *Diäthylstilböstrol*-Gabe wurde bisher berichtet.(16)

1.2. Andere Mißbildungen

1.2.1. Androgene

Es liegt ein Bericht vor, in dem bei drei Kindern Extremitätenmißbildungen nach Gabe von *Testosteron* während der Schwangerschaft beschrieben werden.(17)

1.2.2. Östrogene

Berichte über Mißbildungen nach alleiniger Östrogen-Gabe während der Schwangerschaft sind ebenfalls selten. 1959 erschien eine Arbeit über drei Kinder mit Mißbildungen des Magen-Darm-Traktes und des ZNS nach *Dienöstrol*-*diazetat*- oder *Östron*-Gabe. Andererseits enthalten einige Publikationen keinen Hinweis auf ein erhöhtes Mißbildungsrisiko nach einer Östrogen-Gabe während der Schwangerschaft.(18,19) Auf nicht-steroidale Antiöstrogene wie *Clomiphen* (*DYNERIC*) soll hier nicht eingegangen werden. Sie sind mit hoher Wahrscheinlichkeit die Ursache für ein erhöhtes Aneenzephalierisiko.

1.2.3. Gestagene

Mit Substanzen dieser Gruppe befassen sich verschiedene Einzelberichte. Es handelt sich neben den oben erwähnten Genitaldefekten überwiegend um Defekte an Skelett und ZNS nach *Progesteron*, *Medroxyprogesteronazetat*, *Hydroxyprogesteronkapronat* und *Dimethisteron*.(17,19,20,21,56) Diesen Fallberichten stehen allerdings Studien gegenüber, die zeigen, daß nach *Medroxyprogesteronazetat*-Gabe als Depotkontrazeptivum bei 261 Frauen, die unter dieser Therapie schwanger wurden, die Mißbildungsrate nicht erhöht war (22,22a)

1.2.4. Gestagen-Östrogen-Kombinationen

Wesentlich häufiger sind Berichte – sowohl positive als auch negative –, die sich mit Gestagen-Östrogen-Kombinationen befassen. Diese Untersuchungen lassen sich allerdings nicht summarisch behandeln. Abhängig von verschiedenen Indikationen wechseln die Substanzen, die Dosierungen, die Dauer und die Häufigkeit der Gabe und die betroffene Schwangerschaftsphase. Vor allem die Beendigung der Sexualsteroid-Einnahme vor Beginn der Schwangerschaft muß gesondert behandelt werden.

1.2.4.1. Schwangerschaft nach Beendigung hormoneller Kontrazeption

Sowohl die retrospektiven Untersuchungen von Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft die Pille genommen hatten als auch die von Kindern mit bestimmten Mißbildungen bleiben kontrovers. JANERICH berichtete, daß von Kindern mit „limb reduction defects“ (Gliedmaßenfehlbildungen) ein großer Anteil von Müttern geboren wurde, die vor der Schwangerschaft Kontrazeptiva benutzt hatten.(23) Berichten über ein vermehrtes Auftreten von Trisomien(24) wurde von anderen Autoren widersprochen.(25) Auch über ein erhöhtes Abort- und Mißbildungsrisiko gibt es positive(26,27) wie negative Stellungnahmen.(28,29,30,31,32,33) JANERICH regte allerdings an,(34) aus zwei negativen Befunden nicht voreilig negative Schlüsse zu ziehen.

1.2.4.2. Gestagen-Östrogen-Einnahmen während der Frühschwangerschaft

Über das vermehrte Auftreten bestimmter Mißbildungen wurde immer häufiger berichtet nach Anwendung hormoneller Schwangerschaftstests, nach Einnahme von Sexualsteroiden zur Verhinderung eines drohenden Abortes, nach Pillen-Einnahme trotz schon bestehender Schwangerschaft und nach versuchter Abortprovokation mit Sexualsteroiden. Aber auch die Zahl der Untersuchungen, die keinen Zusammenhang zwischen Sexualsteroid-Einnahme und bestimmten Mißbildungen feststellen konnten, nahm zu.

1967 beschrieben GAL et al., daß bei 19 von 100 Fällen mit Anecephalie die Mütter Kombinationen von Norethisteron und Äthinylöstradiol oder Ethisteron und Äthinylöstradiol als Schwangerschaftstests bekommen hatten.(35) Bei 100 Kontrollbabies waren nur bei 4 Müttern hormonelle Schwangerschaftstests durchgeführt worden. Nachdem LAURENCE et al. in 271 Fällen von Anecephalie und Spina bifida keine häufigere vorangegangene Applikation von hormonellen Schwangerschaftstests gefunden hatten(36), verglich GAL diese untersuchten Gruppen 1972 noch einmal nach verschiedenen Risikofaktoren und kam zum gleichen Ergebnis wie zuvor.(37)

Nach Sexualhormongabe aus verschiedenen Ursachen während der Frühschwangerschaft wurden gehäuft Extremitätenmißbildungen („limb-reduction defects“) gefunden.(21,23,38,39)

Der von LEVY et al. 1973 berichtete Verdacht einer Häufung von Transpositionen der großen Gefäße(40) nach Sexualsteroiden wurde in zwei Analysen mit größeren Fallzahlen nicht bestätigt.(41,42) Eine erhöhte Rate von angeborenen Herzfehlern insgesamt wurde allerdings auch von NORA und NORA(43) festgestellt. Sie fanden ebenfalls eine größere Anzahl von Mißbildungen der großen Gefäße als bei den Kontrollen. Weitere Fälle von angeborenen Herzfehlern nach Gestagen-Östragon-Kombinationen wurden von ROBERTSON-RINTOUL publiziert.(44)

NORA und NORA beschrieben nach Norethisteron oder Medroxyprogesteronazetat als Gestagen plus Äthinylöstradiol oder Mestranol als Östrogen ein Syndrom, das Wirbel-, Anal-, Herz-, Trachea-, Ösophagus-, Nieren- und Extremitätenmißbildungen umfaßt und von ihnen abgekürzt VACTERL-Syndrom* genannt wurde.(43,45) KAUFMAN und BALCI et al. fügten weitere Fallberichte hinzu.(46,47) Eine Analyse von 345 Fällen mit Ösophagusatresie ohne weitere Mißbildungen erbrachte allerdings keine Häufung dieser speziellen Mißbildung nach Sexualsteroiden während der Schwangerschaft.(48)

BROGAN berichtete über gehäuftes Auftreten von Lippen- und Gaumenspalten.(49) Über verschiedene Skelettmißbildungen existieren ebenfalls einzelne Berichte,(50–54) ebenso über verschiedene andere, meist multiple Mißbildungen.(55)

1.3. RETROSPEKTIVE EPIDEMIOLOGISCHE STUDIEN IM ZUSAMMENHANG MIT DER EINNAHME VON GESTAGEN-ÖSTROGEN-KOMBINATIONEN WÄHREND DER FRÜHSCHWANGERSCHAFT

Es gibt einige zumeist ältere retrospektive Untersuchungen von Kindern, deren Mütter Gestagen-Östrogen-Kombinationen während der Schwangerschaft bekommen hatten.(19,57,58,59) Diese Untersuchungen, die allerdings im einzelnen nur wenige Patienten umfassen, fanden kein erhöhtes Mißbildungsrisiko.

In einer Veröffentlichung wurden 466 Embryos von Müttern, die Sexualhormone während der Frühschwangerschaft erhalten hatten, nach induziertem Abort nach äußerlich sichtbaren Mißbildungen und nach größeren Herzmißbildungen untersucht.(60) Dabei wurde im Vergleich mit Embryos von unbehandelten Müttern keine Mißbildungshäufung gefunden.

Neuere retrospektive Untersuchungen mit größeren Fallzahlen von mißgebildeten Neugeborenen kommen von zwei Arbeitsgruppen.(61,62) Die erste von OAKLEY et al. mit 433 Kindern hat den Nachteil, daß keine Kinder mit isolierter Herzmißbildungen aufgenommen wurden.(61) Die Häufigkeit für bestimmte Mißbildungen (Gaumenspalte, Ösophagusatresie, „limb-reduction defects“, multiple Mißbildungen) war nach hormonellen Schwangerschaftstests etwas erhöht; diese Erhöhung war jedoch für keine Mißbildung signifikant. In einer Studie, die die bisher größte Anzahl miß-

gebildeter Kinder auch nach dem Gesichtspunkt der Anwendung hormoneller Schwangerschaftstests untersucht (836 mißgebildete Kinder und 836 Kontrollen), war der Anteil von Müttern, bei denen hormonelle Schwangerschaftstests durchgeführt worden waren, signifikant höher als derjenige bei Kontrollmüttern.(62) Ebenfalls erhöht war bei den mißgebildeten Kindern der Anteil der Mütter, die Hormone zur Schwangerschaftserhaltung bekommen hatten; diese Erhöhung war jedoch angesichts der zu geringen Fallzahlen nicht signifikant. Untersucht wurde insgesamt: nach Defekten abhängig vom Verschluß des Neuralrohres, nach Lippen- und/oder Gaumenspalten und nach Extremitätenmißbildungen. Alle geprüften Mißbildungsraten erhöhten sich hier etwa im gleichen Ausmaß.

Daß kasuistische Mitteilungen nur ein Indiz sind und Anregungen für weitere Untersuchungen sein sollten, leuchtet ein. Die retrospektiven Untersuchungen von Neugeborenen mit bestimmten Mißbildungen und von insgesamt Mißgebildeten weisen deutlich darauf hin, daß die Häufigkeit bestimmter Mißbildungen nach Gabe von Gestagen-Östrogen-Kombinationen während der Frühschwangerschaft zunimmt. Daß die einzelnen Untersuchungen trotz deutlicher Hinweise oft keine statistische Signifikanz aufweisen, liegt an den relativ kleinen Zahlen. Da die vermutete Zunahme des Risikos für etwas häufigere Mißbildungen etwa zwischen dem 1,7–2,3fachen schwankt, benötigt man sehr umfangreiche Untersuchungen, um für eine Aussage eine statistische Signifikanz zu erhalten. Andererseits wird jeder, der seine Interessen durch solche Ergebnisse gefährdet sieht, dem Untersucher eine mehr oder weniger willkürliche Selektion des Untersuchungsmaterials vorwerfen. Es wird allerdings immer schwierig sein, der Fallgruppe eine wirklich „entsprechende“ Kontrollgruppe gegenüberzustellen, in der tatsächlich alle Risikofaktoren berücksichtigt sind. Als Beispiel mag der drohende Abort dienen: Ein Abort könnte Folge einer kindlichen Mißbildung sein, oder eine Mißbildung könnte ebenso wie eine Plazentainsuffizienz auf einer Krankheit der Mutter beruhen. Aus diesen verschiedenen Problemen resultiert das Bedürfnis nach umfassenden prospektiven Untersuchungen.

1.4. PROSPEKTIVE UNTERSUCHUNGEN

Es liegen bisher nur wenige prospektive Untersuchungen vor, die die Einnahme von Sexualhormonen während der Schwangerschaft berücksichtigen. Sie sind in ihrem Aufbau und in ihrer Qualität unterschiedlich, weshalb sie hier einzeln abgehandelt werden.

In der ersten Untersuchung von SPIRA et al.(64) konnten 8387 schwangere Frauen und davon 143 mit schwer mißgebildeten Kindern die Frage nach der Einnahme von Sexualsteroiden während der Schwangerschaft beantworten. Eine Häufung von Mißbildungen insgesamt, bedingt durch Sexualsteroiden, war nicht festzustellen. Nach Indikation der Hormongabe, nach betroffener Schwangerschaftsphase und Dosierung wurde nicht unterschieden. Obwohl für einzelne Mißbildungen (Gaumenspalten, ZNS-Mißbildungen) eine gewisse Zunahme festzustellen war, wurde eine weitere Aufschlüsselung wegen der für diese Zwecke zu geringen Fallzahl nicht vorgenommen.

In einer zweiten Studie derselben Gruppe (9662 Frauen ohne und 1145 mit Hormonexposition)(65) wurde ebenfalls keine generelle Erhöhung des Mißbildungsrisikos nach Gestagen-Östrogen-Kombinationen gefunden. Allerdings lag die Rate von Mikrozephalien signifikant höher nach Hormongabe.

1975 erschien eine Studie über 11.468 Babies, davon 447 mit schweren und 525 mit geringfügigeren Mißbildungen(66). Die Mißbildungshäufigkeit insgesamt war nach Sexualhormon-Gabe während der Schwangerschaft und besonders nach Gabe von Gestagenen signifikant erhöht. Die Häufigkeit von Herz-, Genital- und bestimmten Extremitätenmißbildungen war deutlich erhöht (allerdings nicht signifikant), signifikant häufiger waren Hämangiome und Teleangiektasien. Die Studie betont selbst einen Mangel an Sekundär-

* VACTERL = vertebral, anal, cardiac, tracheal, esophageal, renal and limb defect.

informationen, wie Risikofaktoren und Einzelheiten der Therapie.

Die 1977 erschienenen vorläufigen Ergebnisse einer Studie der Deutschen Forschungsgemeinschaft über 5222 Kinder geben nur bei den Frauen, die Kinder mit Herzmißbildungen hatten, Auskunft über die Einnahme von Sexualsteroiden während der Schwangerschaft.(67)** Die 33 Mütter von Kindern mit Herzmißbildungen wurden mit 66 Müttern von gesunden Kindern verglichen. 5 Mütter von den 33 mit Herzmißgebildeten Kindern hatten DUOGYNON genommen und 8 andere Medikamente mit Sexualsteroiden. Von den 66 Kontrollmüttern hatten 6 DUOGYNON und 10 andere Hormonpräparate bekommen. Die Ergebnisse sind ebenfalls angesichts der geringen Fallzahlen nicht signifikant.

Die ausführlichste bisher erschienene Untersuchung – sowohl in der Untersuchungszahl als auch in der Aufschlüsselung – ist die sog. „Boston-Study“.(68) Die Kinder von 50.285 Müttern wurden untersucht und die Mütter befragt. Die Erhöhung der Rate der gesamten Mißbildungen nach Gestagen-Einnahme und nach Medroxyprogesteron im besonderen war statistisch signifikant. Nach Gestagenen stieg die Rate der Herzmißbildungen auf das 1,8fache, die der Kinder mit Hypospadie auf das 1,7fache. Nach Östrogenen ist der Anstieg ähnlich (1,9- und 1,7fach), und auch nach oraler Kontrazeptiva-Einnahme während der Schwangerschaft steigt die Rate für diese beiden Mißbildungstypen (2,4- und 2,7fach). Diese Gruppe von Müttern ist jedoch in dieser Untersuchung sehr klein. In einer anderen Analyse derselben untersuchten Gruppe, bei der nur die Beziehung von kardiovaskulären Mißbildungen zur Einnahme von weiblichen Sexualhormonen beurteilt wurde,(69) finden dieselben Autoren einen signifikanten Anstieg dieses Mißbildungstyps nach Gabe von Gestagen-Östrogen-Kombinationen, nach Östrogen allein oder in Kombination und nach Gabe von Gestagenen oder in Kombination.

Eine weitere prospektive Untersuchung wird gegenwärtig von NORA und NORA durchgeführt. Die ersten vorläufigen Ergebnisse(70,71) sprechen ebenfalls für eine Erhöhung des Risikos schwerer Mißbildungen nach Einnahme von weiblichen Sexualhormonen.

Auch die bisher ausführlichste Untersuchung(68) vermag nicht alle wesentlichen Fragen zu beantworten, z.B. nach Dosierungen und nach betroffenen Phasen der Frühschwangerschaft. Selbst die Zahl von über 50.000 untersuchten Müttern und deren Kindern ist also für eine breit aufgeschlüsselte Untersuchung noch zu klein.

2. Tierversuche

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse von Tierversuchen auf die Situation beim Menschen bleibt problematisch, besonders wenn die Untersuchungen nicht an Primaten vorgenommen wurden. Tierversuche können nur Hinweise geben. Von geringer Bedeutung für die Entstehung von menschlichen Mißbildungen nach Gabe von Sexualsteroiden dürften z.B. Untersuchungen sein, die sich auf die Nachkommen von Nagetieren beziehen, die während der Schwangerschaft ovariectomiert oder hypophysectomiert wurden und deren Schwangerschaft durch Östrogen- und Gestagen-Gaben aufrechterhalten wurde. Diese Untersuchungen sind daher hier nicht berücksichtigt. Ebenfalls nicht berücksichtigt sind hier die Untersuchungen, die sich mit der Erzeugung von Karzinomen und Präkanzerosen bei weiblichen Nachkommen nach Gabe von Diäthylstilböstrol an die Mutter befassen, wobei allerdings die Frage nicht geklärt ist, ob sich sol-

** Blutungen in der Frühschwangerschaft gelten als Risikofaktoren mit weitreichender Konsequenz. Alarmierend erscheint in dieser Hinsicht ein Ergebnis der DFG-Studie: „Nicht nur die Einnahme von DUOGYNON war vermehrt mit Blutungen trotz bestehender Gravidität assoziiert (24,8% Blutungen), sondern auch die vorangegangene Anwendung von Ovulationshemmern (23,7%).“ – Nach noch unveröffentlichten Untersuchungen an Primaten (Rhesusaffen) besitzt die in DUOGYNON enthaltene Wirkstoffkombination abortive Eigenschaften und kann zur Virilisierung weiblicher Feten führen.

che Erscheinungen nicht auch durch weibliche Sexualhormone mit Steroidgerüst hervorrufen lassen.

2.1. MIßBILDUNGEN AN DEN GENITALORGANEN NACH SEXUALSTEROIDEN

Daß sich Veränderungen der Sexualorgane an den Nachkommen nach Behandlung der Mutter während der Schwangerschaft mit Androgenen, Antiandrogenen, Östrogenen und Gestagenen erzeugen lassen, steht inzwischen fest. Es ist nur zu klären, für welche Substanzen der einzelnen Gruppen, für welche Dosierungen und für welche Form der Mißbildung das jeweils zutrifft. Es ist daher müßig, jede Arbeit aufzuführen, die sich mit dieser Frage auseinandersetzt. Im folgenden soll nur beschrieben werden, für welche Substanzen positive Ergebnisse vorliegen.

2.1.1. Androgene und Antiandrogene

Nach Testosteron (in allen untersuchten Versuchstieren einschließlich Primaten) wurde eine Maskulinisierung der weiblichen Feten festgestellt.(1,2,6,72) Durch Methyltestosteron-Gabe konnte eine Maskulinisierung bei Ratten, Kaninchen und Hunden induziert werden,(73,74,75) durch Dehydroepiandrosteron bei Mäusen und Ratten(6,76) und nur bei Ratten durch Androsteron, Androsteron, Dehydrotestosteron.(76,77) Abnorme Genitalentwicklung nach dem Antiandrogen Cyproteronazetat (außerdem ein sehr wirksames Gestagen) wurden regelmäßig bei den männlichen Nachkommen von fast allen Versuchstieren gefunden.(78)

2.1.2. Östrogene

Östrogen-Gaben während der Schwangerschaft können sowohl zu Feminisierung der männlichen Rattenfeten als auch zu Maskulinisierung der weiblichen führen.(79) Diese Effekte sind bisher nur für Diäthylstilböstrol und Östradiol nachgewiesen, jedoch nicht für die therapeutisch häufig verwandten Substanzen Äthinylöstradiol oder Mestranol.

2.1.3. Gestagene

Einzelne Gestagene haben androgene Eigenschaften und können daher eine Maskulinisierung weiblicher Rattenfeten bewirken: Medroxyprogesteronazetat,(80,81,82) Norethisteron,(80,81) Ethisteron,(81) Chlormadinonazetat(83) und in geringem Maße Norethynodrel und Progesteron.(82)

2.2. ANDERE MIßBILDUNGEN NACH SEXUALSTEROIDEN

Über vermehrtes Auftreten von Mißbildungen nach Östrogen-Gabe liegt nur ein Bericht vor. NISHIHARA fand nach Östron- und nach Östradiol-Gabe an schwangeren Mäusen eine Zunahme von Gaumenspalten.(84) Nach Äthinylöstradiol und nach Mestranol waren die Mißbildungsraten nach den bisher vorliegenden Untersuchungen nicht gehäuft.(85,86,87)

Chlormadinonazetat-Behandlung bewirkte Gaumenspalten- und Klumpfußausbildung bei Mäusen und multiple Mißbildungen bei Kaninchen.(88) Nach Cyproteronazetat-Behandlung war die Häufigkeit von Gaumenspalten, Nieren-, Herz-, Respirationstraktmißbildungen und Exenzephalien erhöht.(89) Medroxyprogesteronazetat-Gabe führte bei Kaninchen zu einer Häufung von Gaumenspalten, jedoch nicht bei Mäusen und Ratten.(90) Nach Norethynodrel wurden bei Mäusen vermehrt Exenzephalien, Hydrozephalus internus und Skelettanomalien gefunden.(91, 92) Andere Untersucher fanden nach dieser Substanz bei Mäusen die Resorptionsrate erhöht.(93) Norethisteron und Ethynodiolazetat führten ebenfalls zu einer Erhöhung der Mißbildungsrate.(91) Der Einwand, daß sich die Ergebnisse von Tierversuchen nicht direkt auf den Menschen übertragen lassen, scheint grundsätzlich richtig zu sein. Die Formen der Mißbildungen sind weitgehend anders,

und Tierversuche werden meist mit höheren Dosierungen vorgenommen. Ein Verdacht muß jedoch auch nach den Ergebnissen der Tierversuche in dieser Häufung für den Menschen ausgesprochen werden.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß nach den vorliegenden klinischen und tierexperimentellen Berichten eine Erhöhung der Rate von bestimmten Mißbildungen beim Menschen vom Bereich der Möglichkeit in den der statistisch begründeten Wahrscheinlichkeit rückt. Das gilt zumindest für bestimmte kardiovaskuläre und Genitalmißbildungen. Aus allen diesen Untersuchungen läßt sich allerdings nicht der strikte Beweis ableiten, daß das Mißbildungs- oder Abortrisiko durch die Gabe von weiblichen Sexualhormonen während der Frühschwangerschaft – wohl aber nach der Gabe von androgen wirkenden Hormonen – erhöht ist. Eine teratogene Wirkung gilt ohnehin erst für sehr wenige Substanzen als gesichert: neben Androgenen und Diäthylstilböstrol für Thalidomid (CONTERGAN) und Folsäureantagonisten.(13) Unsere Gesellschaft würde sich ein Armutszeugnis ausstellen, wenn sie für die Eliminierung eines entbehrlichen Arzneimittels, das im begründeten Verdacht steht, teratogen zu wirken, schlüssige Beweise der Gefährlichkeit verlangt.

In diesem Zusammenhang verdient auch die von der Schering AG oft für die Harmlosigkeit von DUOGYNON bemühte Stellungnahme der „Ständigen Kommission Steroidtoxikologie“ der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie vom 22. Februar 1978 Kritik: In ihrer Kernaussage, Mißbildungen ließen sich durch Verabreichung von Sexualhormonen in der Frühschwangerschaft im Tierexperiment nicht hervorrufen, beruht die Stellungnahme in diesem Punkt allein auf dem Gutachten eines Schering-Endokrinologen. Abgesehen davon, daß eine solche Aussage unrichtig ist, berührt merkwürdig, daß die Stellungnahme der zitierten Kommission erstmalig und exklusiv von der Schering AG verbreitet und später von der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und dem Bundesgesundheitsamt als „neutrale Erkenntnis“ übernommen wurde.

Zum Schluß noch einige Feststellungen zur Höhe des möglichen Risikos, nach Behandlung mit weiblichen Sexualhormonen während der Schwangerschaft ein mißgebildetes Kind zur Welt zu bringen.

Angenommen, die „Spontan-Mißbildungsrate“ beträgt etwa 5%, und es sei gesichert, daß bestimmte Mißbildungsraten durch Sexualsteroid verdoppelt werden, so würde

sich für die als Folge der Sexualhormonanwendung besonders diskutierten Fehlbildungstypen folgendes Bild ergeben:

	(Annahme A)		(Annahme B)
Sexualhormonen angelastete Mißbildungen (im allgemeinen)	Häufig- keit	Sexualhormonen angelastete Mißbildungen (vermutete spezifische Defekte)	Häufig- keit
ZNS Mißbildungen	0,5%	Spina bifida, Anecephalie	0,08%
Herz- und Gefäßmißbildungen	0,8%	Ventrikelseptumdefekt Transpos. d. gr. Gefäße	0,4 %
Extremitäten- mißbildungen	0,8%	Syndaktylien, Dysplasien Dislokationen	0,4 %
	2,1%		ca. 0,9 %

Verdoppelten sich alle Mißbildungsraten einiger Organe – Annahme A – würde das Risiko von 5% auf 7,1% steigen. Realistischer erscheint die Annahme B: Das Risiko erhöhte sich von 5% auf 5,9% aufgrund einer Verdoppelung des Risikos einiger spezifischer Defekte. Somit dürfte für eine schwangere Frau kein Grund zur Panik bestehen, wenn sie während der Schwangerschaft ein Hormonpräparat wie DUOGYNON erhalten hat. Die gesundheitspolitische Implikation dieser potentiellen Risikohöherung für die Gesellschaft ist freilich immens. Bei einer angenommenen Zahl von jährlich 500.000 Geburten hierzulande würde daraus eine erhebliche Zunahme angeborener Mißbildungen folgen.

Die Gefährlichkeit von Hormonpräparaten wie DUOGYNON resultiert aus ihrem massenhaften Absatz: Auch nachdem der Hersteller im September 1973 die Indikation „zur Frühdiagnose der Schwangerschaft“ gestrichen hatte, blieb die Nachfrage bis 1977 nach diesen Mitteln mit jährlich rund 1,2 Mio. verkauften Packungen in der Bundesrepublik Deutschland nahezu unverändert. Mutmaßliche Ursache: Die Schering AG verzichtete auf eine nachhaltige Information der Ärzteschaft über die entfallene Indikation von DUOGYNON und betrieb stattdessen eine pro-forma-Information zur juristischen Absicherung. In der Broschüre „Neues von Schering“ vom September 1973 empfiehlt die Firma (auf Seite 10 in 11 Druckzeilen) vor der Behandlung einer sekundären Amenorrhoe, eine Schwangerschaft auszuschließen. „Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von oralen Gestagenen mit geringer und androgener Restwirkung auszuschließen“ – ohne Hinweis darauf, welche tatsächlichen Risiken bereits damals im Schrifttum diskutiert wurden.

1 DANTCHAKOFF, V. Bull. Biol. Fr. Belg. 70 (1936), 241
2 RAYNAUD, A. C.R. Seances Soc. Biol. Paris 126 (1937), 866
3 BLACK, J.A., BENTLEY, J.F.R. Lancet 1 (1959), 21
4 CARPENTIER, P.J. Bull. Soc. R. Belge Gynecol. Obstet. 28 (1958), 137
5 GOLD, A.P., MICHAEL, A.F. J. Pediatr. 52 (1958), 279, 283
6 GRUMBACH, M.M., DUCHARME, J.R. Fertil. Steril. 11 (1960), 157
7 GRUNWALDT, E., BATES, T. Pediatrics. 20 (1957), 503
8 HELWIG, H. Münch. Med. Wschr. 107 (1965), 1816
9 MONCRIEFF, A. Lancet 2 (1958), 267
10 NELLHAUS, G. N. Engl. J. Med. 258 (1958), 935
11 SERMENT, H., RUF, H. Bull. Fed. Soc. Gynecol. Obstet. 20 (1968), 69
12 ZANDER, J., MÜLLER, H. Geburtshilfe, Frauenheilkd. 13 (1953), 216
13 WILSON, J.G., Embryotoxicity of Drugs in Man, Handbook of Teratology, 1. Gen. Principles and Etiology (1977), 309
14 BONGIOVANNI, A.M., MCPADDEN, A.J. Fertil. Steril. 11 (1960), 181
15 a) WILKINS, L. J. Am. Med. Assoc. 172 (1960), 1028
15 BONGIOVANNI, A.M. et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 19 (1959), 1004
16 KAPLAN, N.M. N. Engl. J. Med. 261 (1959), 641
17 MARTINIE-DUBOUSQUET, J. Rev. Pathol. Gen. Comp. 53 (1953), 1065
18 BIRNBERG, C.H. et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 63 (1952), 1151
19 HAGLER, S. et al. Am. J. Dis. Child. 106 (1963), 586
20 IMBACH, P. Helv. Paediatr. Acta 26 (1971), 14
21 JAFFE, P. Lancet 1 (1975), 526
22 JOST, A. Acta Endocrinol. Copenhagen Suppl. 34 (50), (1960), 119
22a DILLON, S. Practitioner 205 (1970), 80
23 JÄNERICH, D.T. Lancet 2 (1973), 96
24 CARP, D.H. Can. Med. Assoc. J. 103 (1970), 343
25 BOUÉ, J. et al. Teratology 12 (1975), 11
26 POLAND, B.J., ASH, K.A. Am. J. Obstet. Gynecol. 116 (1973), 1138
27 RICHARDS, I.D.G. in KLINGBERG, M.A. et al. Drugs and Fetal Development (1972), 441

28 PETERSON, W.F. Obstet. Gynecol. 34 (1969), 363
29 RICE-WRAY, E. et al. J. Reprod. Med. 6 (1971), 101
30 ROBINSON, S.C. Am. J. Obstet. Gynecol. 109 (1971), 354
31 RUTENSKOLD, M. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 50 (1971), 203
32 GIROTTI, M., SCHAEER, A.E. Malformations after anti-ovulatory Drugs, Excerpta Medica, Amsterdam (1973), 52
33 Royal College of General Practitioner's Oral Contraception Study 1976, Br. J. Obstet. Gynecol. 83 (1976), 608
34 JÄNERICH, D.T. Lancet 1 (1975), 681
35 GAL, I. et al. Nature 216 (1967), 83
36 LAURENCE, M. et al. Nature 233 (1971), 495
37 GAL, I. Nature 240 (1972), 241
38 JÄNERICH, D.T. N. Engl. J. Med. 291 (1974), 697
39 HELLSTRÖM, B. et al. Lancet 2 (1976), 372
40 LEVY, E.P. et al. Lancet 1 (1973), 611
41 MUNSHI, S.R., RAO, S.S. Indian J. Med. Res. 57 (1969), 1475
42 YASUDA, M., MILLER, J.R. Teratology 12 (1975), 239
43 NORA, J.J., NORA, A.H. Lancet 1 (1973), 941
44 ROBERTSON-RINTOUL, J. Lancet 2 (1974), 515
45 NORA, A.H., NORA, J.J. Arch. Environ. Health 30 (1975), 17
46 BALCI, S. et al. Lancet 2 (1973), 1098
47 KAUFMAN, R.L. Lancet 1 (1973), 1396
48 DAVID, T.J., O'CALLAGHAN, S.E. Lancet 1 (1974), 1236
49 BROGAN, W.F. Med. J. Aust. 1 (1975), 44
50 BIANCHINI, J.W. et al. Lancet 1 (1971), 1017
51 ENGEL, W. et al. Humangenetik 6 (1968), 311
52 GARDNER, L.I. et al. Lancet 2 (1970), 667
53 PAPP, Z., GARDOS, S. Lancet 1 (1971), 753
54 SPRANGER, J. et al. Lancet 2 (1970), 716
55 FROST, O. Trancheo-oesophageal Fistula associated with Hormonal Contraception during Pregnancy (1976)
56 ROBERTS, I.F., WEST, R. Lancet 2 (1977), 982
57 HERMANDEZ-TORRES, A., SATTERTHWAITE, A.P. Am. J. Obstet. Gynecol. 108 (1970), 183
58 LIND, T. Lancet 1 (1965), 317
59 THIERSTEIN, S.T. et al. J. Kans. Med. Soc. 63 (1962), 288
60 NISHIMURA, H. et al. Teratology 10 (1974), 93
61 OAKLEY, G.P. et al. Lancet 2 (1973), 256
62 GREENBERG, G. et al. Brit. Med. J. 2 (1977), 853
64 SPIRA, N. et al. Rev. de Med. 41 (1972), 2683

65 GOJJARD, J., RUMEAN-ROUQUETTE, C. Lancet 1 (1977), 482
66 HARLAP, S. et al. Birth Defects and Oestrogens and Progesterones in Pregnancy (1975)
67 Schwangerschaft und Kindesentwicklung – Forschungsbericht der Deutschen Forschungsgemeinschaft (1977)
68 REVENON, O.P. et al. Birth Defects and Drugs in Pregnancy Publishing Sciences Group, U.S.A. (1977)
69 HEINONEN, O.P. et al. N. Engl. J. Med. 296 (1977), 67
70 NORA, J.J., NORA, A.H. Lancet 1 (1976), 313
71 NORA, J.J., NORA, A.H. Am. J. Anat. 13 (1976), 32
72 BRUNNER, J., WITSCHI, E. Am. J. Anat. 79 (1946), 293
73 JOST, A. Arch. Anat. Microsc. Morphol. Exp. 36 (1947), 242
74 Jost, A. Ann. Endocrinol. (Paris) 17 (1956), 118
75 SHANE, B.S. et al. Biol. Reprod. 1 (1969), 41
76 GREENE, R.R. et al. Am. J. Anat. 65 (1939), 415
77 SCHULTZ, F.M., WILSON, J.D. Endocrinology 94 (1974), 979
78 NEUMANN, F. et al. A. Dr. Biosci. 13 (1974), 71
79 GREENE, R.R. et al. Am. J. Anat. 67 (1940), 305
80 REYESZ, C. et al. Endocrinology 95 (1960), 140
81 SCHOLTER, H.F.L., WACHTER, de, A.M., Acta Endocrin. 38 (1961), 128
82 SUCHOWSKY, G.K., JUNKMANN, K. Endocrinology 68 (1961), 341
83 CHAMBON, Y. et al. C. R. Assoc. Anat. 50 (Bull. 131) (1965), 270
84 NISHIHARA, G. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 97 (1958), 809
85 DGBREN, R.A., CLANCEY, D.P. Int. J. Fertil. 13 (1968), 209
86 MORRIS, J.M. Contraception 2 (1970), 85
87 SAUNDERS, F.J., ELTON, R.I. Toxicol. Appl. Pharmacol. 11 (1967), 229
88 TAKANO, K. et al. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 121 (1966), 455
89 EIBS, H.G. et al. Effects of Steroid Sex Hormones on the Development of Early Mouse Embryo in vitro and in vivo. In: New Perspectives in Teratology (1978)
90 ANDREW, F.D., STAPLES, R.E. Teratology 15 (1977), 25
91 ANDREW, F.D. et al. Teratology 5 (1972), 249
92 GIDLEY, J.T. et al. Teratology 3 (1970), 339
93 ROY, S.K., KAR, A.B. Indian J. Exp. Biol. 5 (1967), 14