

GESUNDHEITSWESEN AKTUELL 2016

BEITRÄGE UND ANALYSEN

herausgegeben von Uwe Repschläger,
Claudia Schulte und Nicole Osterkamp

Ursula Marschall, Helmut L'hoest, Till Beckmann, Andreas Wolik
Pharmakotherapie in der Schwangerschaft

AUSZUG aus:
BARMER GEK Gesundheitswesen aktuell 2016 (Seite 298–331)

Ursula Marschall, Helmut L'hoest, Till Beckmann, Andreas Wolik

PHARMAKOTHERAPIE IN DER SCHWANGERSCHAFT

Thema dieses Beitrages sind die besonderen Schwierigkeiten einer medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft. Kontrollierte Studien zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft existieren nicht. Vor diesem Hintergrund ergibt sich für alle an der Arzneimitteltherapie Beteiligten ein medizinisches, ethisches und juristisches Spannungsfeld. Der Beitrag untersucht die Herausforderungen der Arzneimitteltherapie während der Schwangerschaft bei chronisch erkrankten Patientinnen, da sich hier der Konflikt zwischen notwendiger Arzneimitteltherapie zur Behandlung einer Erkrankung bei gleichzeitigem Schädigungspotenzial für das Kind besonders ergibt. Daten der BARMER GEK bieten die Möglichkeit, Frauen mit Erkrankungen zu identifizieren, die mit Arzneimitteln behandelt werden und Kinder zur Welt bringen. Um mögliche Verordnungsmuster in der Versorgungsrealität darstellen zu können, werden die häufigen psychischen Erkrankungen Depression und Angststörung sowie chronisch entzündliche Erkrankungen wie Rheuma und die chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) zur Analyse ausgewählt.

Einleitung

Die Behandlung von Patientinnen mit einer der häufigen chronischen Erkrankungen gehört in den Alltag eines jeden Haus- und Facharztes. Auch die regelmäßige medikamentöse Therapie ist meist Routine und stellt für den erfahrenen Behandler keine Herausforderung dar. Anders verhält es sich jedoch bei der Pharmakotherapie im Rahmen einer Schwangerschaft und der Stillzeit. Hier kommt es bei Behandlern und Patientinnen häufig zu Verunsicherungen, weil der Einsatz von Medikamenten bei schwangeren Frauen den schlechten Ruf des Schädigenden hat (Schneider et al. 2014). Vor Jahren ging man davon aus, dass etwa ein Prozent der leichteren und neun Prozent der schwereren Fehlbildungen durch Medikamenteneinnahme verursacht sind (Ash et al. 1977). 85 Prozent der Frauen nehmen während der Schwangerschaft mindestens ein Medikament ein (Egen-Lappe et al. 2004).

Das Schädigungsmuster durch Medikamente variiert in den einzelnen Phasen der Schwangerschaft. Besonders im ersten Drittel (Trimenon) der Schwangerschaft, in dem die Organe angelegt werden, kann die Medikamenteneinnahme zu Fehlbildungen

und Schädigungen beim Kind führen. Ein Beispiel dafür ist der sogenannte Contergan-Skandal. Bis Ende der 1950er Jahre wurde das Medikament Contergan (Wirkstoff Thalidomid) als rezeptfreies Beruhigungs- und Schlafmittel für Schwangere empfohlen und auch häufig eingenommen. In der Folge kam es zu einer Häufung von schweren Fehlbildungen (Dysmelien) oder gar dem Fehlen (Aplasien) von Gliedmaßen und Organen bei Neugeborenen.

Bei manchen Medikamenten ist ein so hohes Schädigungspotenzial bekannt, dass eine Schwangerschaft unter der Einnahme sicher verhütet werden muss. Trotzdem kommt es, wenn auch selten, zu (ungeplanten) Schwangerschaften und damit auch zu Fehlbildungen. Erst im April des Jahres 2016 wurde aus Kanada berichtet, dass dort jährlich bis zu zwei Neugeborene mit Fehlbildungen geboren werden. Als Ursache wurde ein spezielles Medikament identifiziert, das bekanntermaßen die Erbinformation der Zellen schädigt. Dieses Arzneimittel wurde auch in der Schwangerschaft zur Behandlung einer Hautkrankheit eingenommen (Henry 2016).

Die Schwierigkeit bei der medikamentösen Therapie in der Schwangerschaft besteht darin, dass es kaum kontrollierte Studien zur Arzneimittelsicherheit in der Schwangerschaft gibt. Der behandelnde Arzt steht vor der Risikoabwägung, welche Folgen eine Weiterbehandlung für das Kind oder eine Nichtbehandlung für die Schwangere haben könnte (Neumann 2012). Damit begibt er sich in ein medizinisches, ethisches und juristisches Spannungsfeld. Im „Aciclovir-Urteil“ des Oberlandesgerichts Köln wurde die Nicht-Verordnung eines Medikamentes zur Behandlung einer Hirnhautentzündung bei einer Schwangeren als unterlassene Hilfeleistung beziehungsweise Behandlung gewertet, obwohl dieses Medikament keine Zulassung für den Einsatz bei Schwangeren hat. Die Verordnung nicht zugelassener Medikamente kann also je nach Situation unzulässig, erlaubt oder sogar dringend notwendig sein.

Es gibt nur wenige Medikamente, die nahezu ausschließlich während der Schwangerschaft gegeben werden. Eine kontrollierte Prüfung von neuen Substanzen bei gesunden Personen ist im Rahmen von pharmakologischen Zulassungsstudien notwendig und obligat. Eine solche Prüfung bei gesunden Schwangeren würde das Ungeborene und

die Schwangerschaft gefährden und verbietet sich aus ethischen Gründen. Daher ist die Medikamentenanwendung in der Schwangerschaft innerhalb des Zulassungsbereichs die Ausnahme und nicht die Regel (Schneider et al. 2014). Es liegen auch sonst kaum kontrollierte Studien vor, in denen der Einsatz von Medikamenten in der Schwangerschaft untersucht wird. Daher können Ärzte bei der Verschreibung von Arzneimitteln in der Gravidität (Schwangerschaft) auch nicht auf entsprechende Studienergebnisse zurückgreifen und diese als Basis für ihr Handeln nutzen.

Die Herausforderung der Arzneimitteltherapie während der Schwangerschaft stellt sich gerade bei chronisch erkrankten Patientinnen. Hier wird der Konflikt zwischen notwendiger Arzneimitteltherapie zur Behandlung der Grunderkrankung und gleichzeitig bestehendem Schädigungspotenzial für das Kind besonders deutlich. Die Frage nach einem Kinderwunsch sollte daher generell in die Therapieplanung einer chronischen Erkrankung einbezogen werden. Kinderwunsch und die bereits eingetretene Schwangerschaft sind wichtige Anlässe, die laufende Arzneimitteltherapie kritisch zu prüfen. Dies kann zum Absetzen der bisherigen Dauermedikation durch den Behandler, aber auch eigenmächtig durch die Patientin führen. Doch nicht nur die Möglichkeit einer Schädigung ist zu beachten. Eine gute medikamentöse Einstellung einer schwerwiegenden Erkrankung kann eine Schwangerschaft aber auch erst möglich machen (Lima et al. 1996).

Ein Verzicht auf eine notwendige medikamentöse Therapie aus mitunter unbegründeter Angst vor Nebenwirkungen kann letztlich zu einer mütterlichen Gefährdung führen und damit die Schwangerschaft und das Kind schädigen.

Im Zuge der letzten Aktualisierungen medizinischer Leitlinien wurden auch Empfehlungen zur Pharmakotherapie während der Schwangerschaft eingefügt. Auch Veröffentlichungen mit Hinweisen zur praktischen Versorgung stehen zur Verfügung. Wie aber sieht die Versorgungsrealität der Arzneimitteltherapie bei Schwangeren mit bestimmten chronischen Erkrankungen aus, die einer häufigen und stetigen Medikation bedürfen? Diese Frage lässt sich mithilfe von Routinedatenanalysen beantworten, die Gegenstand der nachfolgenden Untersuchungen sind.

Die Daten einer Krankenkasse bieten die Möglichkeit, Frauen mit Erkrankungen zu identifizieren, die mit Arzneimitteln behandelt werden und Kinder zur Welt bringen. Um mögliche Verordnungsmuster in der Versorgungsrealität darstellen zu können, sollten die zu untersuchenden Erkrankungen einen oft chronischen oder rezidivierenden Verlauf haben, relativ häufig in diesem Lebensabschnitt vorkommen und oft auch medikamentös behandelt werden.

Es wurden daher die häufigen psychischen Erkrankungen Depression und Angststörung sowie als chronisch entzündliche Erkrankungen das Rheuma (rheumatoide Arthritis – RA) und die chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) zur Analyse ausgewählt. Die Therapien der psychischen und der entzündlichen Erkrankungen unterscheiden sich in mehreren Aspekten, die für die Fragestellung relevant sind. Bei der RA und CED kommen als Dauertherapie entzündungshemmende Medikamente zum Einsatz, die zum Teil ein hohes Schädigungspotenzial in der Schwangerschaft haben. Dagegen gelten die häufigsten Antidepressiva als relativ sicher. Zudem werden bei den psychischen Erkrankungen auch nichtmedikamentöse Alternativen wie Gesprächs- und Verhaltenstherapien eingesetzt. Bei den einzelnen Erkrankungen stehen unterschiedliche Aspekte der Arzneimittelverordnung im Fokus, auf die bei der Beschreibung der einzelnen Erkrankung hingewiesen werden.

Methodik und medizinische Hintergründe zur Auswertungssystematik

Basis der Analysen waren pseudonymisierte Routinedaten der BARMER GEK mit 8,6 Millionen Versicherten im Beobachtungszeitraum 2009 bis 2015. Aus diesem Datenbestand wurden diejenigen Frauen identifiziert, die im Jahr 2012 ein Kind entbunden haben. Um einen möglichst langen Beobachtungszeitraum und damit einen Vergleich der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschafts- und Stillzeit mit der Medikamenteneinnahme zur Behandlung in der Zeit vor und auch nach der Schwangerschaft zu erhalten, mussten die versicherten Frauen folgende Kriterien erfüllen:

- Geburt eines Kindes im Jahr 2012
- ärztliche Diagnosen der definierten Erkrankungen in mindestens zwei Quartalen im Zeitraum von zwei Jahren vor der Geburt

- durchgängig versichert von 2009 bis 2012 (mindestens 360 Tage pro Jahr)
- die für die Erkrankungen typische Medikation wurde innerhalb von 36 Monaten vor und nach der Geburt analysiert. Dabei beziehen sich die relativen Veränderungen der mittleren Dosierungen pro Monat jeweils auf den ersten Monat im Beobachtungszeitraum, also auf die Zeit 36 Monate vor der Geburt.

Tabelle 1 zeigt eine Vorauswahl von Erkrankungen, bei denen es typischerweise zu den beschriebenen schwierigen Abwägungen zwischen einer medikamentösen Krankheitskontrolle und einer möglichen Gefährdung des Ungeborenen kommen kann. Die Tabelle zeigt, wie viele Schwangere die Diagnosekriterien dieser Erkrankungen erfüllten, wie viele davon eine typische Medikation erhielten und wie viele in den Folgejahren nach der Geburt beobachtet werden konnten. Die vier Krankheiten mit den meisten betroffenen Schwangeren wurden weiter untersucht.

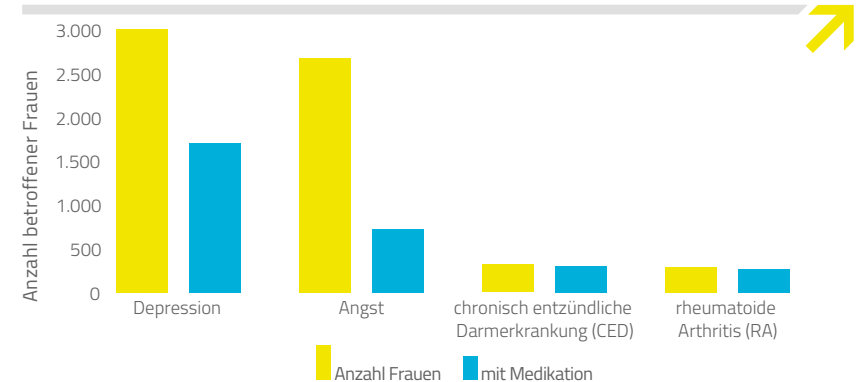
Tabelle 1: Anzahl der Schwangeren mit chronischer Erkrankung, Medikation und mit durchgängiger Versichertenzeit nach Entbindung

Diagnosegruppe	Anzahl	davon mit Medikation	durchgängig bis 2013 versichert	durchgängig bis 2014 versichert	durchgängig bis 2015 versichert
Depression	2.724	1.541	2.554	2.386	2.208
Angst	2.428	659	2.275	2.138	2.000
chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED)	289	274	273	258	242
rheumatoide Arthritis (RA)	261	247	251	242	227
Epilepsie	239	144	220	209	191
Zwang	76	40	72	69	66
Schizophrenie	74	46	70	69	67
bipolare Störungen	49	42	47	45	44

Quelle: BARMER GEK 2009 bis 2015

Abbildung 1 zeigt die vier näher betrachteten Erkrankungen. Die Abbildung macht deutlich, dass sich die psychiatrischen Erkrankungen sowohl in der Prävalenz als auch in der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie deutlich von den entzündlichen Erkrankungen unterscheiden.

Abbildung 1: Anzahl betroffener Frauen mit chronischer Erkrankung und Medikation



Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2015

Die Depressionen und Angsterkrankungen sind wesentlich häufiger als die entzündlichen Erkrankungen. Daher kann in den folgenden Analysen bei den psychiatrischen Erkrankungen das Ordnungsverhalten zeitlich differenzierter als bei den entzündlichen Erkrankungen untersucht werden. Bei den psychischen Erkrankungen wurden die Anteile der Frauen mit Medikation und die Veränderung der mittleren Dosierungen in Dreimonatsintervallen relativ zum Geburtsmonat zusammengefasst. Dabei bilden die Dreimonatsintervalle „minus 11“ bis „minus 3“ den Zeitraum vor der Schwangerschaft und die Intervalle „plus 1“ bis „plus 12“ die Phase nach der Schwangerschaft ab. Die Schwangerschaft selbst wird in die Intervalle „minus 2“ bis „0“ unterteilt. Der Geburtsmonat beendet den Zeitraum „0“.

Die entzündlichen Erkrankungen sind weniger häufig. Daher wurden die Anteile der Frauen mit Medikation und die mittleren Dosierungen weniger differenziert in fünf Phasen zusammengefasst, die die unterschiedlichen Therapiephasen im Umfeld einer Schwangerschaft beschreiben:

1. Vorphase: 35 bis 10 Monate vor der Geburt. In diese Zeit fällt auch schon die Therapieanpassung bei der Schwangerschaftsplanung.
2. Die Phase der Schwangerschaft.

3. 0 bis 6 Monate nach der Geburt. Häufig wird in dieser Zeit gestillt.
4. 7 bis 12 Monate nach der Geburt. Zum Teil noch Stillzeit.
5. 13 bis 36 Monate nach der Geburt. Beendigung der von der Geburt und Stillzeit dominierten Zeit.

Tabelle 2: Gegenüberstellung zur Phaseneinteilung

von Monat	bis Monat	Phase mit je drei Monaten	fünf Phasen
-33	-35	-11	Vorphase
-30	-32	-10	
-27	-29	-9	
-24	-26	-8	
-21	-23	-7	
-18	-20	-6	
-15	-17	-5	
-12	-14	-4	
-9	-11	-3	
-6	-8	-2	Schwangerschaft
-3	-5	-1	
0	-2	0	
1	3	1	1 bis 6 Monate nach Geburt
4	6	2	
7	9	3	7 bis 12 Monate nach Geburt
10	12	4	
13	15	5	13 bis 36 Monate nach Geburt
16	18	6	
19	21	7	
22	24	8	
25	27	9	
28	30	10	
31	33	11	
34	36	12	

Ergebnisse

Schwangerschaft bei Frauen mit vorbestehenden psychischen Erkrankungen

Depression

Die Schwangerschaft ist für Frauen ein Lebensabschnitt mit einer hohen Vulnerabilität für affektive (die Stimmung betreffende) Erkrankungen. Das Risiko für das (Wieder-) Auftreten psychischer Erkrankungen steigt besonders, wenn weitere Risikofaktoren dazukommen. Vor allem psychosoziale Faktoren wie eine positive Familienanamnese für depressive Störungen, aber auch niedriger sozialer Status, geringes Einkommen und fehlende soziale Unterstützung gelten als Risikofaktoren für das (Wieder-) Auftreten psychischer Erkrankungen (Bader et al. 2010).

Zu den seelischen Erkrankungen, die in der Schwangerschaft am häufigsten auftreten, gehören Depressionen. Dabei liegt das Risiko an einer Depression zu erkranken je nach Studie zwischen 7 und 15 Prozent in Industrieländern. In Entwicklungsländern ist die Erkrankungsrate mit 19 bis 25 Prozent deutlich höher. Die Prävalenzrate ist in den jeweiligen Phasen der Schwangerschaft unterschiedlich. Eine neuere Meta-Analyse beziffert diese mit 7,4 Prozent für das erste, 12,8 Prozent für das zweite und 12,0 Prozent für das dritte Trimenon (Bennett et al. 2004).

Vor dem Hintergrund der hohen Erkrankungsrate stellt sich den behandelnden Ärzten die Frage, ob ein Antidepressivum oder ein Stimmungsstabilisierer nach dem Bekanntwerden der Schwangerschaft ohne Schaden für das Kind fortgeführt beziehungsweise neu verordnet werden kann. Dabei ist nicht nur bedeutsam, um welches Medikament es sich handelt, sondern auch in welcher Phase der Schwangerschaft dieses Medikament eingenommen wird. Gerade bei ungeplanten Schwangerschaften muss berücksichtigt werden, dass diese in der Regel erst in der fünften bis sechsten Woche erkannt werden, also erst nach der Hälfte des ersten Trimenons. Bis zu diesem Zeitpunkt sind bereits wesentliche Schritte der Organogenese (Organentwicklung) abgeschlossen. Das bedeutet, dass die Empfindlichkeit des Embryos für toxische Einflüsse und damit das

Risiko für schwere Fehl- und Missbildungen gerade dann am größten ist, wenn die Schwangerschaft oft noch nicht bekannt ist. Durch das Absetzen der bisher eingenommenen Medikation zu diesem Zeitpunkt kann somit eine mögliche Störung der Organentwicklung nicht mehr verhindert werden (Rohde et al. 2010). Andererseits kann das abrupte Absetzen der Medikation mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Destabilisierung des psychischen Zustands auslösen. Eine niedrig dosierte Monotherapie sollte daher fortgeführt werden (S3-Leitlinie „Unipolare Depression“ 2015).

Kein einziges Antidepressivum, kein einziger Stimmungsstabilisierer oder irgendein anderes Psychopharmakon haben eine Zulassung für die Schwangerschaft. Dies ist vor allem auf haftungsrechtliche Erwägungen der Hersteller zurückzuführen und stellt keine realistische Risikoabschätzung dar. Weder die Fachinformationen noch andere Quellen geben gesicherte Auskünfte über das Risiko des jeweiligen Medikaments in der Schwangerschaft. Das kann behandelnde Ärzte verunsichern. Eine Überschätzung des Risikos liegt nahe, was zum Therapieabbruch führen kann. Der Abbruch einer laufenden Pharmakotherapie gerade bei affektiven (die Stimmung betreffende) Erkrankungen birgt ein erhebliches Exazerbationsrisiko (Wiederauftreten oder Verschlimmern der Erkrankung). Eine unrealistische Risikoeinschätzung kann dazu führen, dass der schwangeren Patientin eine erforderliche Therapie vorenthalten wird oder sogar gänzlich von einer Schwangerschaft abgeraten wird. Schlimmstenfalls kann eine solche Fehleinschätzung den Abbruch einer erwünschten und intakten Schwangerschaft zur Folge haben.

Gerade die Verordnung von Psychopharmaka in der Schwangerschaft ist eine individuelle Risiko-Nutzenabwägung. Der potenziellen Schädigung des Kindes durch Medikamenteneinflüsse muss der Gefährdung von Mutter und Kind durch Nichtbehandlung einer depressiven Erkrankung gegenübergestellt werden. Nicht behandelte Depressionen der Mütter erhöhen das Risiko für nachfolgende depressive Episoden nach der Entbindung, darüber hinaus werden erhöhte Fehl- und Frühgeburtsraten sowie Wachstumsstörungen und Entwicklungsverzögerungen beim Säugling berichtet (Yonkers et al. 2009). Schwerwiegende Konsequenzen stellen – obwohl selten auftretend – mütterliche Suizide und Infantizide (Tötung des Kindes durch die Mutter) dar; häufig im Rahmen von erweiterten Suiziden (Meltzer-Brody et al. 2013).

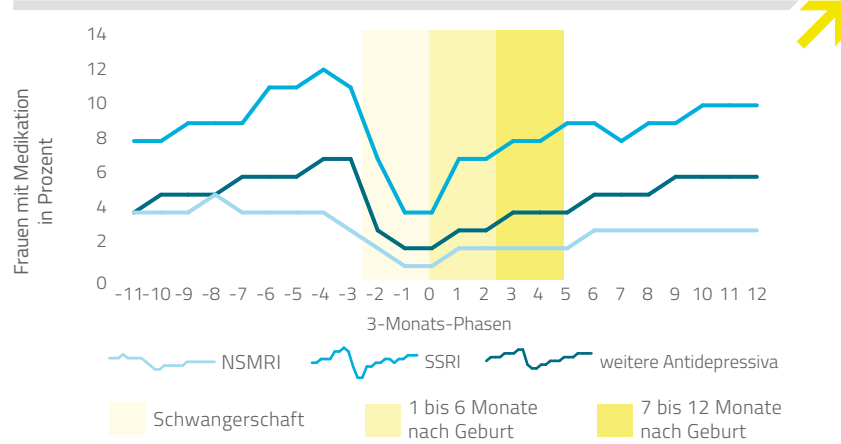
Damit Ärzte sich in ihrer Entscheidung auf eine medizinisch-wissenschaftliche Grundlage berufen können, sind konkrete Leitlinienempfehlungen erforderlich. In der aktuell überarbeiteten S3-Leitlinie zur unipolaren Depression wurden die entsprechenden Empfehlungen zur Pharmakotherapie während der Schwangerschaft überarbeitet. Die folgenden Analysen können Hinweise darauf geben, wie Antidepressiva bei Frauen im gebärfähigen Alter und im Rahmen einer Schwangerschaft in den letzten Jahren verordnet wurden und ob die Versorgungsrealität den aktuellen Empfehlungen entspricht.

Zur Behandlung von Depressionen kommen unterschiedliche Substanzklassen zum Einsatz. Viele Behandler bevorzugen SSRI (englisch: selektive serotonin reuptake inhibitors; deutsch: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer) auch deswegen, weil die Nebenwirkungsrate geringer als bei anderen Antidepressiva sein soll. Für die trizyklischen Antidepressiva (TZA) (beispielsweise Amitriptylin), die ebenfalls häufig verordnet werden, liegen die meisten Langzeiterfahrungen bei der Verwendung in der Schwangerschaft vor. Daher gelten sie als Mittel der ersten Wahl für den Einsatz in der Schwangerschaft. Die trizyklischen Antidepressiva werden zu den nicht selektiven Monoamin-Wiederaufnahmehemmern (NSMRI) gezählt. Auch wenn weder NSMRI noch SSRI in der Schwangerschaft kontraindiziert sind, gibt es doch Hinweise, dass es bei den SSRI ein leicht erhöhtes Schädigungspotenzial für das Kind gibt. Die Leitlinie empfiehlt daher während der Schwangerschaft eher den Einsatz von TZA.

Außerdem gibt es noch einige weitere Antidepressiva-Substanzgruppen wie die Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren oder auch pflanzliche Mittel wie Johanniskraut-Präparate. Für diese Präparate gibt es weniger Informationen zur Verwendung in der Schwangerschaft. Für alle Antidepressiva gilt, dass eine möglichst niedrige Dosierung in der Schwangerschaft angestrebt werden soll.

Der folgenden Abbildung kann man entnehmen, wie hoch der Anteil der Frauen mit Depressionen und einer der drei untersuchten Medikamentengruppen im zeitlichen Verlauf relativ zur Geburt war.

Abbildung 2: Patientinnen mit Depressionen und Verordnung von Antidepressiva



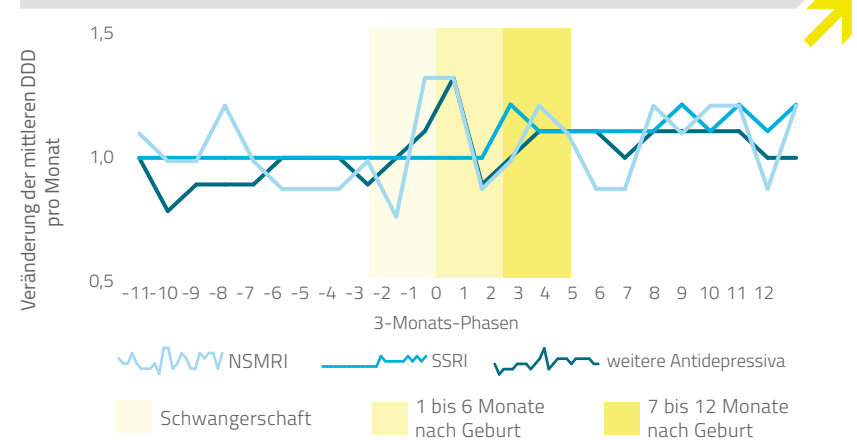
Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2015

Die Abbildung zeigt, dass bei Frauen im gebärfähigen Alter überwiegend SSRI verordnet werden. Bis zu sechs Monate vor der Schwangerschaft steigt der Anteil der Frauen mit Medikation an. Diese Tendenz betrifft besonders die Medikation mit SSRI. Bereits vor Beginn der Schwangerschaft fällt der Anteil der Frauen mit Medikation in der Phase 3 um 15 bis 20 Prozent des höchsten Vorwerts. Möglicherweise hat sich die Erkrankung bei einem Teil der Frauen vor der Schwangerschaft schon soweit gebessert, dass keine Medikation mehr erforderlich ist. Eine weitere Begründung für dieses Phänomen kann sein, dass bei geplanter Schwangerschaft die Medikation, wenn möglich, abgesetzt wird.

Mit Beginn der Schwangerschaft in der Phase -2 sinkt die Anzahl der mit Arzneimitteln behandelten Patientinnen auf 50 Prozent des Maximalwertes ab. Im letzten Trimenon erhalten dann nur noch etwa 30 Prozent der Frauen eines der Antidepressiva. Nach der Geburt steigt die Zahl der entsprechend therapierten Betroffenen zunächst innerhalb von drei Monaten wieder auf einen Wert wie zu Beginn der Schwangerschaft an. Im weiteren Verlauf steigt bei den SSRI und NSMRI die Rate der Frauen mit Medikation weiter an, ohne aber die Maximalwerte vor der Schwangerschaft zu erreichen. Bei der viel inhomogeneren Gruppe der weiteren Antidepressiva dagegen wird der Maximalwert in der Phase 12 fast wieder erreicht.

Betrachtet man die verabreichten Tagestherapiedosen dieser Substanzklassen in den untersuchten drei Monatsphasen, zeigen sich deutlich unterschiedliche Verläufe (Abbildung 3).

Abbildung 3: Veränderung der monatlichen mittleren Tagestherapiedosen verordneter Antidepressiva



Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2015

Die mittleren Tagesdosen beziehen sich nur auf die Frauen, die das Medikament in der jeweiligen Phase auch erhielten. Daher sinkt die durchschnittliche Dosierung nicht dadurch, dass bei vielen Frauen die Medikation komplett abgesetzt wurde.

Bei den Frauen, die SSRI weiterhin erhielten, bleibt die Dosierung bis zum letzten Trimenon der Schwangerschaft konstant. Nach der Schwangerschaft steigt die mittlere Dosierung dann schnell um 20 Prozent an und bleibt danach auf etwa diesem Niveau. Die Dosierung der NSMRI fällt vor der Schwangerschaft ab und zeigt dann aber einen deutlichen Anstieg im zweiten und dritten Trimenon. Diese Tendenz passt gut zu der Empfehlung der NVL-Leitlinie „Unipolare Depression“ für den Einsatz der trizyklischen Antidepressiva.

Auffällig ist auch eine deutliche Dosissteigerung bei den weiteren Antidepressiva im Verlauf der Schwangerschaft. Nähere Analysen zeigen, dass dieser Effekt durch einige wenige Frauen entsteht, die Johanniskraut als pflanzliches Antidepressivum erhalten. Bei diesen Frauen steigt die mittlere Dosierung vor allem im letzten Trimenon deutlich an. Möglicherweise wird das Mittel als weniger bedrohlich eingeschätzt, und es besteht wenig Scheu vor einer Dosissteigerung bei Symptomzunahme. Sowohl bei den NSMRI als auch bei den weiteren Antidepressiva fallen die mittleren Dosierungen nach der Schwangerschaft zunächst schnell wieder auf oder unter das Niveau, das kurz vor der Schwangerschaft bestand. In der Folgezeit ist ein verzögerter Anstieg der Dosierungen zu beobachten. Das unterscheidet sie deutlich von den SSRI, die sofort nach der Schwangerschaft eine stetige Zunahme der mittleren Dosierungen zeigen.

Dieser Befund passt zu der Annahme, dass sich bei vielen Frauen vermehrt Symptome zeigen, bei denen sicherheitshalber in der Schwangerschaft auf eine antidepressive Medikation, insbesondere mit SSRI, verzichtet wurde. Als Konsequenz wird dann nach der Geburt schnell und teilweise auch mit höheren Dosierungen versucht, wieder eine wirksame Therapie der Depression zu erreichen.

Zwischenergebnisse Depression

Depressionen gehören zu den häufigsten psychischen Erkrankungen und betreffen auch Frauen im gebärfähigen Alter. Zwar werden SSRIs und TZA leitliniengerecht als Arzneimittelwirkstoffe eingesetzt, aber nur ein Drittel der betroffenen Frauen erhält die Medikation auch noch am Ende der Schwangerschaft. Ob dies aus Angst vor den Nebenwirkungen der Medikamente oder aus anderen Gründen geschieht, kann mit Routinedatenanalysen nicht bewertet werden. Die Empfehlung der Leitlinie, die Dosierung der Medikamente zu senken, wird nach den gezeigten Daten nicht umgesetzt. Pflanzliche Antidepressiva werden sogar vereinzelt in deutlich höherer Dosierung als vor der Schwangerschaft eingesetzt. Diese Wirkstoffe werden in den Leitlinien zum Einsatz in der Schwangerschaft nicht aufgeführt.

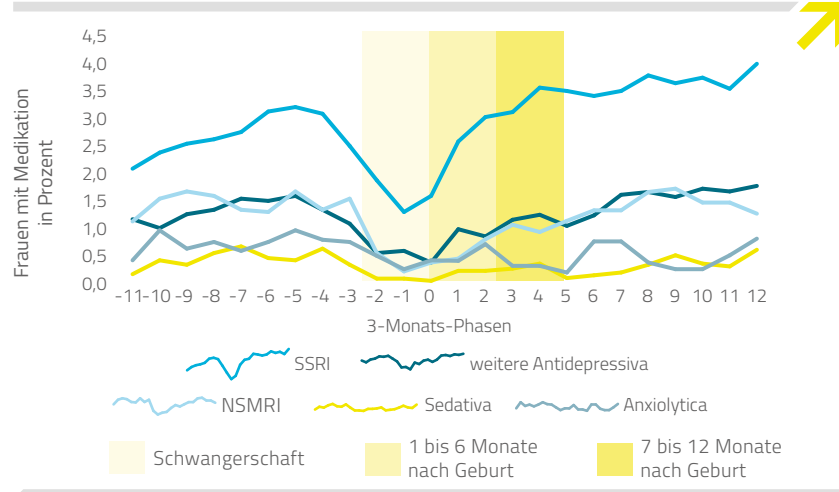
Angststörungen

Angststörungen gehören mit zu den häufigsten psychischen Störungen. Rund 15 Prozent der Bevölkerung erkranken hierzulande im Verlauf eines Jahres daran. Jedoch wird weniger als die Hälfte der Fälle diagnostiziert und behandelt. Dies liegt daran, dass die Patienten durch die häufig dominierenden körperlichen Symptome wie Herzrasen, Zittern oder Schwitzen nicht als Angstpatienten erkannt werden. Diese Beschwerden werden oft nicht als eigenständige Erkrankung interpretiert, sondern als Begleiterscheinung beispielsweise bei Herzerkrankungen. Viele Patienten gehen auch wegen des Stigmas, das mit psychischen Erkrankungen verbunden ist, nicht zum Arzt. Für die Pharmakotherapie von Angststörungen sind die SSRI die Mittel der ersten Wahl. Als Mittel der zweiten Wahl gelten trizyklische Antidepressiva wie Clomipramin (bei Panikstörungen/Agoraphobie). Diese Medikamentengruppe gehört zu den NSMRI.

Um akute Angstzustände zu behandeln, werden die sogenannten Sedativa eingesetzt. Zu den Hauptvertretern dieser Klasse gehören die Benzodiazepine (beispielsweise Diazepam). Besonders in der Schwangerschaft sollten diese Arzneimittel, häufig noch Standardmedikamente bei Angsterkrankungen, wegen ihrer teils gravierenden Nebenwirkungen (beispielsweise Abhängigkeitsentwicklung) nicht angeboten werden. In Ausnahmefällen, beispielsweise bei Krisen, wie schweren Panikattacken oder bestehender Suizidalität, können sie unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zeitlich eng befristet eingesetzt werden.

Betrachtet man die Arzneimitteltherapie bei Patientinnen mit bekannten Angststörungen in der Schwangerschaft, zeigt sich das Bild der Abbildung 4.

Abbildung 4: Medikamentös behandelte Patientinnen mit Angststörungen

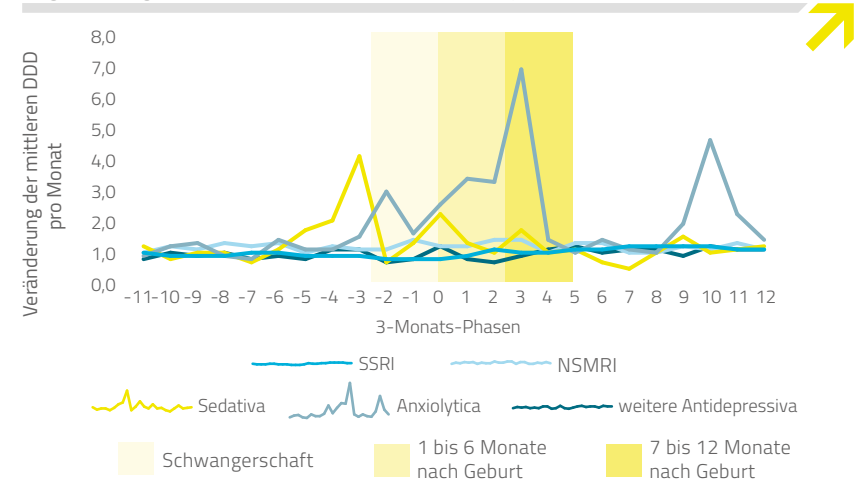


Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2015

Die Pharmakotherapie der Patientinnen mit Angststörungen unterscheidet sich nicht sehr von der Medikation bei der Behandlung von Depressionen. Allerdings wird weniger häufig medikamentös behandelt. Zu Beginn des Beobachtungszeitraums vor der Schwangerschaft benötigen nur etwa drei Prozent der Patientinnen Arzneimittel. Wie bei der Depression steigt der Prozentsatz gerade bei der Behandlung mit SSRIs bis einige Monate vor der Empfängnis kontinuierlich an, um dann schon vor Beginn der Schwangerschaft wieder abzusinken. Auch hier bieten sich zwei Erklärungen für das Phänomen an: Die Frauen werden schwanger, weil es ihnen besser geht, oder die Therapie wird wegen einer geplanten Schwangerschaft sicherheitshalber beendet. Bei Bekanntwerden der Schwangerschaft fällt die Zahl der medikamentös behandelten Frauen noch einmal deutlich. Nach der Entbindung und auch während der Stillzeit werden zunehmend mehr Patientinnen wieder behandlungspflichtig. Schon nach einem Jahr post partum (nach der Geburt) werden fast doppelt so viele Patientinnen mit SSRIs behandelt wie drei Jahre vor der Schwangerschaft.

Betrachtet man die durchschnittlichen Monatsdosierungen der jeweiligen Medikamentengruppen, ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 5).

Abbildung 5: Veränderung der mittleren Dosierung pro Monat bei Frauen mit Angststörungen und einer spezifischen Medikation je 3-Monats-Phase



Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2015

Wegen der geringeren Zahl der Frauen mit Medikation kann ein Verschreibungsmuster bei der Arzneitherapie anders als bei den Depressionen schlecht dargestellt werden. Die mittlere Dosierung bleibt bei allen betrachteten Arzneimittelgruppen in Anbetracht der größeren Schwankungsbreite vor, während und auch nach der Schwangerschaft annähernd gleich. Bei den Sedativa und Anxiolytika (Medikamente zum Lösen der Angst) kommt es bei einigen wenigen Zeitpunkten zu auffälligen Dosissteigerungen. Beide Medikamentengruppen werden besonders zur Krisenintervention eingesetzt. Da nur wenige Frauen diese Medikation erhalten, reichen schon therapeutische Interventionen in wenigen Fällen aus, um die dargestellten Effekte zu verursachen.

Die Leitlinienempfehlungen sehen folgende Empfehlungen vor (Bandelow et al. 2014):

- Die Behandlung mit SSRIs und NSMRIs in der Schwangerschaft stellt kein erhöhtes Risiko für das Kind dar, obwohl geringfügige Anomalien, Frühgeburten und frühkindliche Komplikationen im Zusammenhang mit diesen Medikamenten berichtet wurden (Tuccori et al. 2009).

- Antidepressiva sind relativ sicher in der Schwangerschaft. Bestimmte Sicherheitsbedenken bleiben aber bestehen, insbesondere ein erhöhtes Anpassungsrisiko für Neugeborene (Udechuku et al. 2010).
- Aufgrund der verfügbaren Arbeiten scheint die Einnahme von Diazepam (Benzodiazepin) in der Schwangerschaft sicher zu sein. Um ein potenzielles Risiko für Fehlbildungen zu vermeiden, sollten in begründeten Ausnahmefällen Benzodiazepine verwendet werden, zu denen jahrelange Erfahrungen vorliegen.

Vor dem Hintergrund dieser Empfehlungen ist die relativ gleichförmige Verordnung der Medikamente vor, in und nach der Schwangerschaft erklärlich. Durch die Medikation kann bei der Patientin eine Stimmungsstabilisierung erzielt werden, die auch für die Anpassung an die Mutterrolle immens wichtig ist. Auffällig ist, dass in der aktuellen Leitlinie keine konkreten Empfehlungen zur Dosierung einzelner Medikamente ausgesprochen werden.

Zwischenergebnisse Angststörungen

Auch wenn Angststörungen ebenfalls mit zu den häufigsten psychischen Erkrankungen gehören, wird nur ein sehr kleiner Teil der ausgewählten Patientinnen mit Medikamenten behandelt. Es kommen ähnliche Wirkstoffe wie zur Behandlung von Depressionen zum Einsatz, aber das Medikationsmuster in der Schwangerschaft unterscheidet sich deutlich von dem Muster bei einer Depression.

Schwangerschaft bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen

Kinderwunsch und Schwangerschaft bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen (Hauptvertreter ist die rheumatoide Arthritis – RA), im allgemeinen Sprachgebrauch als „Rheuma“ bezeichnet, stellen eine besondere Herausforderung in der Arzt-Patienten-Beziehung dar und erfordern eine optimale gemeinsame Strategie (Fischer-Betz et al. 2013). Patientinnen mit aktivem Rheuma haben durchschnittlich weniger Kinder als andere Frauen (Clowse et al. 2012). Als Gründe dafür werden neben persönlichen Entscheidungen der Frau angesichts der Sorge um die eigene Gesundheit beziehungsweise die des Kindes auch biologische Faktoren wie die veränderte Eierstockfunktion diskutiert. Auch der Einfluss von Medikamenten auf die Fertilität ist noch unklar.

Neuere Studien zum Verlauf von Rheuma während der Schwangerschaft bestätigen eine Abnahme der Krankheitsaktivität während der Gravidität. Jedoch ist der Anteil der Frauen, die von einer Besserung der Beschwerden profitieren, deutlich niedriger als früher angenommen (Hazes et al. 2011). Dies wird durch die Ergebnisse der PARA-Studie belegt. Dort konnte bei 48 Prozent der RA-Patientinnen (Patientinnen mit rheumatoider Arthritis, also mit Rheuma) eine Besserung der Gelenksymptome während der Schwangerschaft gezeigt werden, aber nur 27 Prozent erlebten eine komplette Remission (Beschwerdefreiheit) meist während der letzten drei Schwangerschaftsmonate (letztes Trimenon). Der Anteil von Patientinnen, die keiner medikamentösen Therapie mehr bedurften, stieg von 17 Prozent (vor der Schwangerschaft) auf 35 Prozent im letzten Trimenon.

In der PARA-Studie erhielten über 60 Prozent der schwangeren Patientinnen eine Medikation wie beispielsweise NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika wie etwa Diclofenac), Cortison (Steroide) oder DMARDs (disease-modifying anti-rheumatic drugs wie Methotrexat). Nach der Geburt kam es bei 39 Prozent der Betroffenen zu einem erneuten Schub.

Als Grund für die geringe Verbesserung der RA innerhalb der Schwangerschaft werden die modernen Therapieoptionen und damit auch die verbesserte Einstellung der Krankheitsaktivität im Vorfeld einer Schwangerschaft benannt. Damit ist für eine schwangerschaftsbedingte Verbesserung weniger Raum.

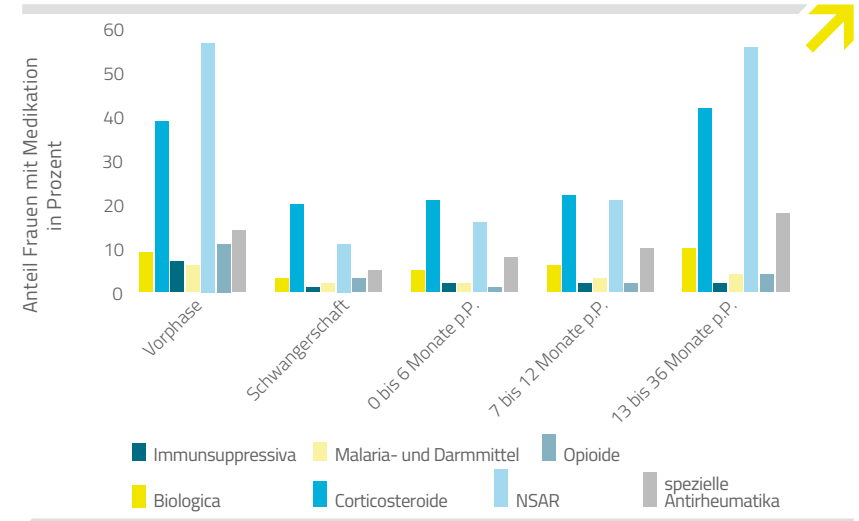
Die aktuelle Versorgungssituation wird in den nachfolgenden Routinedatenanalysen gezeigt. Die am häufigsten bei dieser Erkrankung zum Einsatz kommenden Arzneimittel wurden dabei untersucht. Analysiert werden die Daten von 261 Patientinnen, die im Jahr 2012 entbunden und in den zwei Jahren zuvor in mindestens zwei Quartalen eine ärztliche Diagnose einer RA erhalten haben. Davon wurden 247 Patientinnen medikamentös behandelt. Da es sich hierbei um eine relativ kleine Patientinnengruppe handelt, wird eine Darstellung, so wie sie bei den psychischen Erkrankungen gewählt wurde, zu unübersichtlich. Daher wird eine andere Form der Darstellung gewählt.

Rheumatoide Arthritis

Die rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung, bei der das Immunsystem das körpereigene Gewebe angreift. Daher kommen bei dieser Erkrankung als Basis-medikation entzündungshemmende Arzneimittel zum Einsatz, die die Krankheitsaktivität dauerhaft senken sollen. Die jeweiligen Wirkmechanismen sind dabei unterschiedlich, sodass die Medikamente auch in Kombination verordnet werden können. Häufig verordnete Medikamentengruppen sind:

- Opiode: Schmerzmittel mit hoher Wirksamkeit; haben keinen Einfluss auf die Entzündungsaktivität.
- NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; Schmerzmittel wie Diclofenac, die die Entzündungsaktivität und Schmerzen in den Gelenken reduzieren.
- Corticosteroide: Entzündungshemmende Hormone, die auch vom Körper selbst produziert werden. Der Wirkmechanismus ist vor allem die Entzündungshemmung.
- Die folgenden Wirkstoffe zählen zu den Basismedikamenten = DMARD: Disease Modifying Antirheumatic Drugs
- Malariamittel und Darmtherapeutika ; zu diesen entzündungshemmenden Basistherapeutika gehören Medikamente wie Sulfasalazin, ursprünglich ein Medikament zur Behandlung entzündlicher Darmerkrankungen und Chloroquin und Hydroxychloroquin, die auch gegen Malaria wirksam sind.
- Immunsuppressiva: Beispiel Methotrexat; Medikamente, die die Immunantwort des Körpers deutlich vermindern.
- Biologika: Für Patienten, die nur unzureichend oder gar nicht auf die Therapie mit klassischen Basismedikamenten ansprechen, steht seit einigen Jahren eine weitere hochwirksame Medikamentengruppe zur Verfügung. Die sogenannten Biologika sind gentechnisch hergestellte Wirkstoffe (beispielsweise Antikörper), die speziell gegen bestimmte Entzündungsbotenstoffe gerichtet sind oder Rezeptoren und Immunzellen hemmen. Zu dieser Substanzgruppe zählen die Antikörper gegen den Tumornekrosefaktor Alpha (TNF Alpha) wie Infliximab, Etanercept und Adalimumab.

Abbildung 6: Anteil der Patientinnen mit RA und spezifischer Medikation je Phase



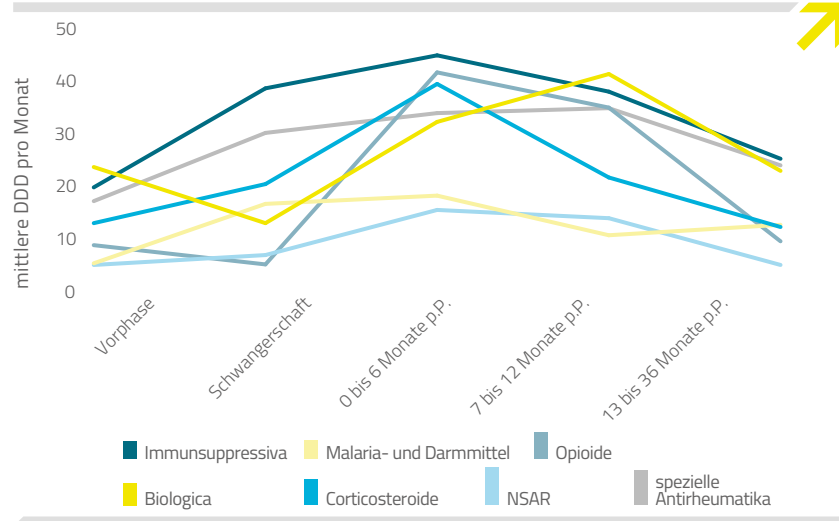
Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2015

Abbildung 6 zeigt die Patientinnen mit RA und die bei Ihnen verordnete Medikation. Die Abbildung zeigt, dass bereits vor einer etwaigen geplanten Schwangerschaft knapp 60 Prozent der Frauen mit NSAR und 40 Prozent mit Corticosteroiden behandelt wurden. Die übrigen Arzneimittel kamen vor einer Gravität nur bei etwa zehn Prozent der Frauen zum Einsatz. Dies kann als Indiz dafür gewertet werden, dass eine Schwangerschaft häufig in den Phasen mit niedriger Krankheitsaktivität geplant wird. Außerdem wird meist bei der Medikation mit potenziell schädigenden Medikamenten eine wirksame Empfängnisverhütung durchgeführt. Ansonsten würde man einen höheren Anteil an Frauen, die mit Basistherapeutika wie Immunsuppressiva oder DMARDs behandelt werden, erwarten.

Besonders die Immunsuppressiva sollten vor einer Schwangerschaft abgesetzt werden, denn bei ihnen besteht ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen (Teratogenität) (Fischer-Betz et al. 2013). Für NSAR und Corticosteroide besteht dieses Risiko nicht, sodass eine Weiterverordnung auch in der Schwangerschaft und Stillzeit möglichst in niedriger Dosierung und als Monotherapie angezeigt ist.

Die Dosierung der verabreichten Medikamente lässt sich in der Darstellung der verordneten durchschnittlichen Tagestherapiedosen pro Monat bei diesen Betroffenen ablesen. Dies zeigt Abbildung 7.

Abbildung 7: Durchschnitts-DDD pro Monat bei Frauen mit RA und einer spezifischen Medikation je Phase



Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2015

Die Darstellung zeigt, dass bei den vereinzelt Fällen, in denen Immunsuppressiva trotz der nachgewiesenen Teratogenität während der Schwangerschaft weiter verordnet werden, die mittlere Dosierung während der Schwangerschaft und auch in der Stillzeit höher ist als in der Phase zuvor. Auch Corticosteroide werden schon in der Schwangerschaft, aber vor allem in der Stillzeit deutlich höher dosiert. Eine deutliche Dosiserhöhung ist in der Stillzeit (die ersten sechs Monate nach der Geburt) bei den Opioiden und den Biologika erkennbar. Während die durchschnittlichen DDD pro Monat bei allen Substanzklassen in den Folgemonaten deutlich absinken und das Niveau vor der Schwangerschaft erreichen, steigt die Dosierung der Biologika zunächst noch einmal moderat an. Jedoch muss dieses Analyseergebnis mit Vorsicht interpretiert werden, denn zum einen handelt es sich hier um eine sehr kleine Zahl betrachteter Patientinnen, und zum anderen ist die

Marktdurchdringung dieser Substanzklasse nicht abgeschlossen, sodass die durchschnittlichen Dosierungen auch aus anderen Gründen steigen können. Insgesamt zeigt sich in diesen Darstellungen, dass gemäß der Expertenempfehlungen die Schwangerschaften in die aktivitätsarmen Krankheitsphasen geplant werden. Eine Überprüfung der Medikation nach Bekanntwerden der Schwangerschaft findet leitliniengerecht statt, denn in der Zeit der Schwangerschaft und Stillzeit werden wesentlich weniger Patientinnen medikamentös behandelt. Dass gerade die mittlere Dosierung der Immunsuppressiva in der Schwangerschaft erhöht ist, kann wegen der sehr kleinen Patientenzahl kaum bewertet werden. Es könnte sich um Patientinnen handeln, bei denen die Schwangerschaft spät erkannt wird.

Zwischenergebnisse Rheuma

Auch wenn Rheuma mit zu den häufigen chronischen Erkrankungen gehört, so haben nur wenige betroffene Frauen im Jahr 2012 entbunden. Da diese Erkrankung schubweise verläuft, sollte eine Schwangerschaft in eine aktivitätsarme Krankheitsphase geplant werden. Bei den entzündlichen Erkrankungen kommen Medikamente mit höherem Schädigungspotential als bei den psychischen Krankheiten zum Einsatz. Hier wird in den Leitlinien vor allem Kortison in niedriger Dosierung empfohlen. Die Auswertungen zeigen, dass die Dosierungen der meisten Medikamente während der Schwangerschaft erhöht sind, jedoch wenige Patientinnen behandelt werden. Die Entwicklung der Biologika und ihre Anwendung während der Schwangerschaft muss im Auge behalten werden. Die Verordnung dieser relativ neuen Medikamente wird in den nächsten Jahren weiter ansteigen.

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Unter dem Begriff der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden insbesondere der Morbus Crohn (MC) und die Colitis ulcerosa (CU) zusammengefasst. Beide sind durch akut und/oder chronisch auftretende Schleimhautentzündungen des Darms gekennzeichnet, die häufig schubförmig verlaufen. Der MC und die CU ähneln sich hinsichtlich der Symptomatik sehr. Die genaue Ursache der CED ist bisher nicht vollständig geklärt; vermutet wird bei beiden Erkrankungen eine multifaktorielle Genese und genetische Mutationen, eine gestörte Immunregulation, Veränderung der mikrobiellen Darmflora sowie Umweltfaktoren als Auslöser (Ponder et al. 2013).

CED betrifft oft Frauen im gebärfähigen Alter (Vind et al. 2006). Es gibt bislang aufgrund der mangelhaften Datenlage keine gesonderten Leitlinien. Während der Schwangerschaft kommt es physiologischerweise im Körper der Frau zu verschiedenen Adaptationsmechanismen. Innerhalb kurzer Zeit bildet sich ein neues Organ, die Plazenta, um die während der Schwangerschaft benötigten Hormone zu produzieren. Sie produziert TNF-Alpha, und das ist einer der relevantesten Entzündungsstoffe (Zytokine) im Krankheitsgeschehen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Aus diesem Grund kann es im Rahmen der Schwangerschaft zu einer Verstärkung der Krankheitsaktivität der CED kommen.

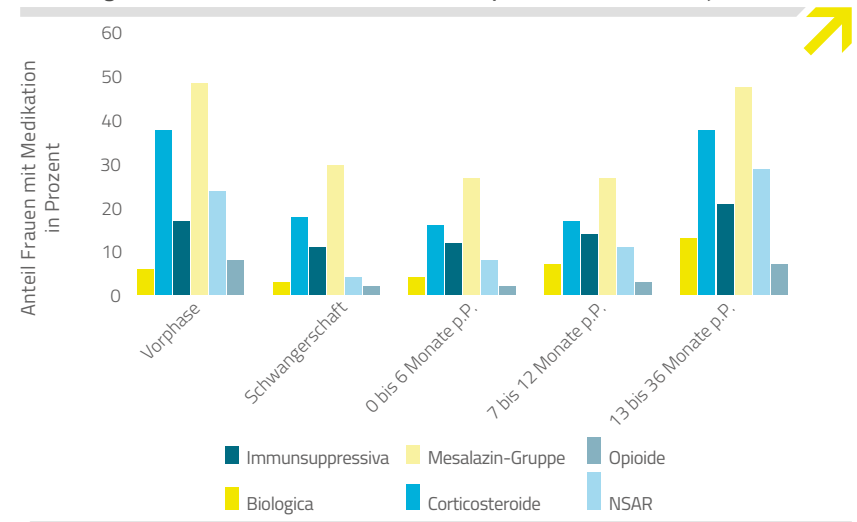
Alle CED-Patientinnen im gebärfähigen Alter sollten daher im Hinblick auf eine mögliche Schwangerschaft in einem ausführlichen Gespräch beraten werden (Amanzada 2015), auch weil eine akute Entzündungsreaktion zu einer deutlichen Zunahme des Risikos für eine Tot-, Früh- oder Fehlgeburt führen kann (Fonager et al. 1998). Im Gegensatz hierzu konnten Studien zeigen, dass CED-Patientinnen in Remission (keine oder nur sehr geringe Krankheitsaktivität) häufig einen normalen Schwangerschaftsverlauf zeigten (Hanan et al. 1985). CED-Patientinnen sind häufiger kinderlos als gesunde gleichaltrige Frauen (Selinger et al. 2013). Als mögliche Gründe hierfür sind zu nennen:

- die Angst vor einer Verschlechterung der Erkrankung durch die Schwangerschaft,
- die Möglichkeit einer Vererbung der Krankheit,
- ein möglicher ungünstiger Einfluss der Erkrankung auf den Verlauf der Schwangerschaft und
- mangelnde Informationen oder Fehlinformationen.

Gerade weil es während der Schwangerschaft auch zu einer Verschlechterung der Krankheitsaktivität der CED kommen kann, ist eine Pharmakotherapie in diesen Fällen erforderlich. Daher kommt der Auswahl der verwendeten Arzneimittel eine besondere Bedeutung zu. Abbildung 8 zeigt den Anteil der Patientinnen mit CED, die im Jahr 2012 entbunden haben und eine spezifische Medikation erhielten, je nach der entsprechenden Phase. Die Auswertung und Darstellung greift dabei die Systematik auf, die bereits bei der Darstellung zur Schwangerschaftsmedikation bei rheumatoider Arthritis gewählt wurde.

Dabei kommen bei der CED im Wesentlichen auch die Arzneimittelgruppen zum Einsatz, die auch die Entzündungsaktivität bei der rheumatoiden Arthritis reduzieren. Daher wird an dieser Stelle auf eine erneute Darstellung der spezifischen Wirkweise verzichtet. Besonders häufig werden bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Medikamente aus der sogenannten Mesalazin-Gruppe eingesetzt. Dazu gehören Sulfasalzin, Mesalazin und auch Olsalzin. Auch diese Arzneimittelgruppe wird vor allem zur Reduktion der Entzündungsaktivität eingesetzt.

Abbildung 8: Anteil der Patientinnen mit CED und spezifischer Medikation je Phase



Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2015

In der Abbildung 8 ist ersichtlich, dass die am häufigsten verordneten Medikamentengruppen – die Arzneimittel aus der Mesalazin-Gruppe und die Corticosteroide während der Schwangerschaft und Stillzeit bei deutlich weniger Patientinnen verordnet werden. Während vor der Schwangerschaft noch knapp 50 Prozent der Patientinnen mit Salazinen behandelt wurden, sind es in der Schwangerschaft und Stillzeit nur noch knapp 30 Prozent mit leicht sinkender Tendenz in Richtung Stillzeit. Erst 13 bis 36 Monate nach der Geburt werden wieder genauso viele Patientinnen mit diesen Medikamenten

therapiert wie vor der Geburt. Die gleiche Entwicklung ist bei den Corticosteroiden erkennbar. Vor der Schwangerschaft erhalten knapp 40 Prozent der Betroffenen diese Medikation, während der Gravidität und Stillzeit sinkt die Zahl bis auf 16 Prozent und erreicht erst nach frühestens 13 Monaten wieder den Ausgangswert vor der Schwangerschaft.

Bei der Verordnung von Immunsuppressiva ist eine andere Entwicklung erkennbar. Vor einer Schwangerschaft erhalten zwar nur 17 Prozent der Betroffenen diese Medikation, aber immerhin elf Prozent bekommen diese Medikamente auch während der Schwangerschaft und Stillzeit weiter verordnet. Bemerkenswert ist, dass ab 13 Monaten nach der Geburt sogar 20 Prozent der Patientinnen mit CED diese Arzneimittel erhalten. Dies ist mehr als vor der Schwangerschaft.

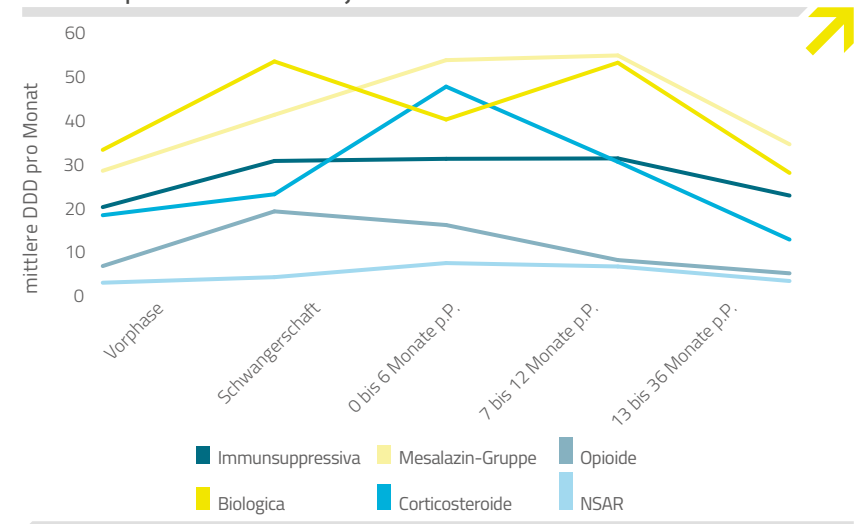
Betrachtet man die Arzneimittelverordnung bei diesen Patientinnen in Abhängigkeit von der durchschnittlichen monatlichen Tagestherapiedosis (DDD), ergibt sich das in Abbildung 9 gezeigte Bild.

Auch mit dieser Darstellung kann bestätigt werden, dass bei allen Medikamenten die niedrigste Dosierung vor Beginn der Schwangerschaft verordnet wird. Dies kann als weiterer Beleg für eine niedrige Krankheitsaktivität angesehen werden, sodass die Vermutung gestützt wird, dass in diesem aktivitätsarmen Zeitraum die Schwangerschaft geplant wurde.

Anders als bei den zuvor untersuchten Krankheitsbildern ist bei der CED auffällig, dass die DDDs bei den Mesalazinen, Corticosteroiden und auch Opioiden sogar in der Schwangerschaft ansteigen und bei den Mesalazinen und Corticosteroiden ihren Gipfel während der Stillzeit erreichen. Die Dosierung der Immunsuppressiva steigt während der Schwangerschaft an, und die Dosierung wird erst nach zwölf Monaten post partum wieder gesenkt. Nach 13 bis 36 Monaten werden wieder die Dosierungen wie vor der Schwangerschaft erreicht. Die Ergebnisse der Biologika imponieren hier in dieser Grafik, sind aber nur eingeschränkt beurteilbar. Wie aus Abbildung 8 erkennbar ist, werden nur fünf Prozent der Patientinnen mit dieser Stoffklasse behandelt. Die Biologika kommen

immer dann zum Einsatz, wenn andere Therapieschemata nicht ausreichend zur Beschwerdelinderung geführt haben. Daher ist die deutliche Dosierungserhöhung während der Schwangerschaft und Stillzeit als Ausdruck einer erhöhten Krankheitsaktivität zu werten. Allerdings ist die Datengrundlage hier sehr gering, sodass diese Ergebnisse nur eingeschränkt beurteilbar sind.

Abbildung 9: Durchschnitts-DDD pro Monat bei Frauen mit CED und einer spezifischen Medikation je Phase



Quelle: BARMER GEK-Daten 2009 bis 2015

Stellt man diesen Routinedatenauswertungen die Empfehlungen etwa der Morbus-Crohn-Leitlinien gegenüber (Preis et al. 2014), so werden dort folgende Empfehlungen gegeben: Die CED werden je nach entzündlicher Aktivität und Lokalisation der Erkrankung mit unterschiedlichen Medikamenten behandelt. Die Fetotoxizität der Medikamente im Falle einer mütterlichen Einnahme während der Schwangerschaft kann anhand einer Einteilung der Food and Drug Administration (FDA) vorgenommen werden. Die FDA hat für die wichtigsten (in den Routinedaten betrachteten) Medikamentengruppen folgende Risiken bewertet:

- Mesalazin-Gruppe: Medikament wird als relativ sicher eingestuft; kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bis 3 Gramm pro Tag.
- Corticosteroide: In tierexperimentellen Studien konnte ein nachteiliger Effekt auf die fetale Entwicklung festgestellt werden, entsprechende adäquate oder kontrollierte Studien beim Menschen existieren jedoch nicht. Es sollte in Erwägung gezogen werden, ob der potenzielle Nutzen eines Einsatzes des Medikaments bei schwangeren Frauen dennoch das Risiko einer nachteiligen Auswirkung auf die fetale Entwicklung überwiegt. Bevorzugte Anwendung: kurz wirksame Glukokortikoide, im ersten Trimester möglichst mit niedriger Dosis.

Immunsuppressiva: In human- und tierexperimentellen Studien konnten fetale Entwicklungsstörungen nachgewiesen werden beziehungsweise existieren klare Hinweise für fetale Risiken vor dem Hintergrund bisheriger klinischer Erfahrungen. Einige Immunsuppressiva wie Methotrexat gelten als teratogen und sind mindestens drei Monate vor Konzeption abzusetzen. Andere Substanzen wie das Azathioprin dagegen gelten als relativ sicher. Hier wurde nicht nach den unterschiedlichen Substanzen unterschieden, aber es ist davon auszugehen, dass die eher sicheren Präparate verordnet wurden; möglicherweise auch als weitere wirksame Substitution bei hoher Entzündungsaktivität, weil andere entzündungshemmende Alternativen wie Mesalazine und Corticosteroide nicht ausreichend wirksam waren.

Zwischenergebnisse CED

Die CED gehört ebenfalls zu den entzündlichen Erkrankungen. Ähnliche Medikamente wie bei Rheuma werden eingesetzt, aber es gibt darüber hinaus auch spezifische Arzneimittelgruppen, die nur bei dieser Erkrankung zum Einsatz kommen. Auch hier wird die Medikation bei weniger betroffenen Frauen in der Schwangerschaft eingesetzt, die Dosierung spezieller Medikamente aber ebenfalls deutlich erhöht.

Fazit, Diskussion, Zusammenfassung und Ausblick

Frauen mit chronischen Erkrankungen haben im gleichen Maße einen Kinderwunsch wie ihre gesunden Altersgenossinnen. Wie bereits zitierte Untersuchungen darstellen, ist die Zahl der tatsächlichen Geburten jedoch deutlich geringer. Die Gründe dafür sind

vielfältig. Sie reichen von der Angst vor Schädigung des ungeborenen Kindes wegen der eingenommenen Medikamente bis hin zur Weitergabe krankhafter Gene an die Nachkommen. Daher suchen betroffene Frauen wegen der weitverbreiteten Befürchtungen, dass die eingenommenen Medikamente das Kind oder die Schwangerschaft gefährden könnten, nicht nur die Beratung durch ihren Arzt, sondern informieren sich auch zunehmend über das Internet. Bedauerlicherweise entwickeln gerade Patientinnen mit psychischen Erkrankungen starke Ängste und sind wegen widersprüchlicher Information leicht so zu verunsichern, dass sie die Medikation einfach absetzen – dies auch abrupt.

In einer großen Kohortenstudie mit 228.876 Schwangerschaften stellten Hayes et al. (2012) fest, dass der Anteil der Frauen, die präkonzeptionell Antidepressiva eingenommen hatten, bei rund zehn Prozent lag. Mit Feststellung der Schwangerschaften setzten 75 Prozent der Anwenderinnen die Medikamente ab (Hayes et al. 2012); manchmal auch auf Anraten des Arztes, der unsicher in der Nutzen-Risikoabwägung ist (Rohde 2014). Rohde mahnt an, dass behandelnde Ärzte häufig ohne konkrete wissenschaftliche Entscheidungsgrundlage den Patientinnen von einer Schwangerschaft abraten oder im schlimmsten Fall sogar eine Schwangerschaftsunterbrechung empfehlen.

Dass die behandelnden Ärzte sich in einem Dilemma befinden, das aus dem Patientinnenwunsch auf der einen Seite und der Befürchtung vor juristischer Konsequenz wegen einer vermeintlichen kindlichen Schädigung auf der anderen Seite besteht, ist nachvollziehbar. Aber Rohde appelliert an alle behandelnden Ärzte, sich nicht mit dem Verweis auf potenzielle Risiken aus der Verantwortung zu stellen. Nach dem heutigen Stand des medizinischen Wissens sind die Risiken durch eine an die Schwangerschaft angepasste Pharmakotherapie während der Gravidität eher vertretbar gering. Sie weist eindringlich darauf, dass durch ein Absetzen der Medikation eher die Verschlechterung der psychischen Krankheitssituation und die Verschlechterung der Krankheitsprognose verursacht werden kann. Das gilt ebenso für die entzündlichen Erkrankungen.

Wie könnte nun eine Lösung dieses Dilemmas aussehen? Alle Medikamente werden auch weiterhin während der Schwangerschaft im Off-Label-Use verordnet werden müssen.

Verblindete, randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) von besonders hoher Aussagekraft verbieten sich auch weiterhin aus ethischen Gründen. Daher werden Ärzte nach wie vor eine solide wissenschaftliche Basis als Entscheidungsgrundlage vermissen.

Leitlinien können hier zumindest den aktuellen Stand der Wissenschaft sammeln und für die weitere Verwendung im praktischen Alltag verfügbar machen. Dabei ist aber darauf zu achten, dass diese Empfehlungen auch Antworten auf die Fragen des Versorgungsalltags geben. Nicht alle S3-Leitlinien berücksichtigen dies. Beispielsweise sind die Empfehlungen zur Pharmakotherapie in der Gravidität in der Kurzzusammenfassung der erst kürzlich aktualisierten Leitlinie zur Angststörung nicht enthalten. Dabei wäre dies genau der richtige Ort, um eine schnelle Information mit der bestmöglichen Evidenz für diese Fragen verfügbar zu machen. In der Langfassung finden sich sehr wohl entsprechende Orientierungshilfen. Die Langfassung der Leitlinien enthält die Informationen aber nicht praxistgerecht schnell auffindbar, konkret und übersichtlich.

In der Versorgungsrealität stellt sich für den behandelnden Arzt, aber auch für die betroffenen Patientinnen die Frage, an welchen Spezialisten derartige Fragen überhaupt zu richten wären. Braucht es dafür Spezialisten in einem spezialisierten Zentrum? Die Pharmakotherapieberatung gehört für jeden Arzt zum Behandlungsalltag. Damit müsste dieses Wissen auch verfügbar sein, auch außerhalb spezialisierter Zentren. Dennoch zeigt der Blick in die Literatur, dass hier ein großer Informationsbedarf besteht. Die Leitlinienempfehlungen werden nicht immer umfassend verfolgt, wie die vorstehenden Auswertungen mit Routinedaten zeigen.

Die Planung der Schwangerschaft in einer möglichst inaktiven Krankheitsphase und eine regelmäßige Überwachung ist von entscheidender Bedeutung. Dies bedeutet aber auch, dass hier die behandelnden Arztgruppen kontinuierlich zusammenarbeiten. Die Pharmakotherapie der Grunderkrankung, wie beispielsweise bei den entzündlichen Erkrankungen, obliegt dem Internisten und/oder Gastroenterologen. Die Begleitung der Schwangeren findet jedoch überwiegend beim Gynäkologen statt. Ein regelhafter Austausch zwischen diesen Disziplinen ist im Versorgungsalltag nicht vorgesehen. Er ist dennoch zwingend notwendig, denn insbesondere bei den schwangeren

CED-Patientinnen handelt es sich um eine Hochrisikogruppe, in der es signifikant häufiger zu Schwangerschaftskomplikationen kommt als bei nicht erkrankten Schwangeren. So ist beispielsweise die Rate an Kaiserschnitten, venösen Thromboembolien und spontanen Aborten bei diesen Patientinnen deutlich erhöht.

Neben der partizipativen Entscheidungsfindung mit der Schwangeren und ihrem Partner (sofern verfügbar) ist hier die gemeinsame Entwicklung einer Behandlungsstrategie erforderlich. Welches Medikament in der Gravidität und Stillzeit eingesetzt wird, wie eine gegebenenfalls erforderliche Reduktion der Medikation zu erfolgen hat und wie eine Krisenintervention aussieht, all dies sollte schriftlich fixiert werden.

Dass dies einen sinnvollen Weg im Management der Pharmakotherapie bei Schwangeren darstellt, zeigt die gynäkologische Psychosomatik am Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde des Universitätsklinikums Bonn. Hierzu liegen prospektive Erfahrungen bei inzwischen mehr als 96 Patientinnen vor (Dorsch 2014). Das peripartale (vorgeburtliche) Management wird verbindlich in einem Geburtsplan festgelegt und auch an alle anderen an der Geburt beteiligten Berufsgruppen (wie Hebammen, Psychiater, Gynäkologen und Geburtsklinik) weitergeleitet. Damit kann dem erhöhten Erkrankungs- und Rezidivrisiko gerade bei psychischen, aber auch beispielsweise entzündlichen Erkrankungen in der Schwangerschaft, Geburt und Stillzeit entgegengewirkt werden. Die Schwangere benötigt dazu in ihrer individuellen Situation klare Absprachen und Hinweise. Hierzu besteht dringender Ergänzungsbedarf in den Leitlinien, die auch als Patientenversion vielfach verfügbar sind, entsprechende Informationen aber vermissen lassen.

Gerade die Reduktion der Medikamentendosierung in der Gravidität konnte mit den Routinedaten nicht belegt werden. Im Gegenteil: Zwar wird die Anzahl der mit Medikamenten behandelten Frauen deutlich reduziert, die Frauen aber, die weiter Medikamente benötigen, erhalten oft steigende Dosierungen der jeweiligen Medikamente. Dies wird im Einzelfall oft wegen eines ungünstigen Krankheitsverlaufs notwendig sein, findet sich aber in dieser Form nicht in den Leitlinienempfehlungen.

Auch ohne hochwertige RCT-Studien steht bereits heute systematisch zusammengetragenes Wissen zu den möglichen Auswirkungen von Medikamenten auf den Embryo und Fetus und weitere eventuelle Risiken in der Schwangerschaft zur Verfügung (Dorsch 2014). Das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum der Charité (www.embryotox.de) bietet eine umfangreiche Datenbank, in der sich sowohl Ärzte als auch Patientinnen informieren können. Ein persönliches Beratungsangebot steht ebenfalls zur Verfügung.

Damit die Auswirkungen von Psychopharmaka in der Schwangerschaft und Stillzeit auch umfassend verfügbar sind und aktualisiert werden, stehen hier entsprechende strukturierte Dokumentationsbögen zur Verfügung, die sowohl von ärztlicher Seite, aber auch von den betroffenen Patientinnen ausgefüllt werden können. Mit dieser pragmatischen und bereits verfügbaren Lösung können weiterhin wichtige Informationen gesammelt und im Anschluss allen Beteiligten strukturiert wieder zur Verfügung gestellt werden. Damit ist die Basis für die Entwicklung eines entsprechenden „Schwangerenregisters“ gelegt, das sicherlich erst in Zukunft realisiert werden kann. Da die medizinischen und technischen Anforderungen eines solchen Projekts ebenso wenig geklärt sind wie dessen Finanzierung, wird eine Realisierung nicht kurzfristig möglich sein. Unzweifelhaft ist aber, dass der Bedarf dazu sowohl bei Behandlern als auch bei Betroffenen besteht.

Routinedatenanalysen können einen Teil zur Diskussion beitragen. Sie erhöhen die Transparenz im Versorgungsgeschehen und geben Hinweise auf mögliche Fehlentwicklungen. Hier sind sicherlich noch weitere Analysen erforderlich, die vor allem spezifische Versorgungsaspekte in den Fokus nehmen könnten. Dabei müssen die Limitationen berücksichtigt werden, die durch die sehr kleinen Fallzahlen bei einigen Erkrankungen bedingt sind. Inwieweit eine Kombination verschiedener Datenquellen (Primär- und Sekundärdaten) sinnvoll und machbar sein kann, ist Gegenstand laufender Prüfungen, auch bei der BARMER GEK. Eine pragmatische Lösung, die die Interessen aller Beteiligten – Ärzte, Patientinnen, Wissenschaft und auch Krankenkassen berücksichtigt, ist eine Herausforderung, der sich alle Beteiligten in Zukunft stellen müssen. Allein eine Weiterentwicklung von wissenschaftlichen Leitlinien wird hierbei nicht ausreichend sein.

Literatur

- Amanzada, A. (2015): Management der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen während der Schwangerschaft. In: Gynäkologe 48. S. 131–138.
- Ash, P., J. Vennart, C. O. Carter (1977): The incidence of hereditary disease in man. In: J Med Genet 14. S. 305.
- Bader, A., U. Frisch, A. Wirz-Justice, A. Riecher-Rössler (2010): Depression during pregnancy and its treatment. In: Nervenarzt 81. S. 267–276.
- Bandelow, B., J. Wiltink, G. W. Alpers et al. (2014): Deutsche S3-Leitlinie Behandlung von Angststörungen. www.awmf.org/leitlinien (Download am 29. Juni 2016).
- Bennett, H. A., A. Einarson, A. Taddio et al. (2004): Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. In: Obstet Gynecol 103. S. 698–709.
- Clowse, M. E., E. Chakravarty, K. H. Costenbader et al. (2012): Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. In: Arthritis Care Res 64 (5). S. 668–674.
- DGPPN, BÄK, KBV, AWMF, AkdÄ, BPtK, BApK, DAGSHG, DEGAM, DGPM, DGPs und DGRW (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression (2015): S3-Leitlinie/ Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung, 2. Auflage. 2015. Version 3. www.depression.versorgungsleitlinien.de. (Download am 29. Juni 2016).
- Egen-Lappe, V. und J. Hasford (2004): Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. In: Eur J Clin Pharmacol 60 (9). S. 659–666.
- Fischer-Betz, R. und S. Späthling-Mestekemper (2013): Schwangerschaft bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen. In: Z Rheumatol 72. S. 669–682.
- Fonager, K., H. T. Sorensen, J. Olsen et al. (1998): Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. In: Am J Gastroenterol 93. S. 2426–2430.
- Hanan, I. M. und J. B. Kirsner (1985): Inflammatory bowel disease in the pregnant woman. In: Clin Perinatol 12. S. 669–682.
- Hayes, R. M., P. Wu, R. C. Shelton et al. (2012): Maternal antidepressant use and adverse outcomes: a cohort study of 228.876 pregnancies. In: Am J Obstet Gynecol 207 49 (1). e1–9.

- Hazes, J., P. G. Coulie, V. Geenen et al. (2011): Rheumatoid arthritis and pregnancy: evolution of disease activity and pathophysiological considerations for drug use. In: *Rheumatology* 50. S. 1955–1968.
- Henry, D. (2016): Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. In: *CMAJ* April 25.
- Lima, F., F. Khama Lima, M. A. Khamashta, N. M. Buchanan et al. (1996): A study of sixty pregnancies in patients with the antiphospholipid syndrome. In: *Clin Exp Rheumatol.* 14. S. 131–136.
- Meltzer-Brody, S. et al. (2013): The EPDS-Lifetime: assessment of lifetime prevalence and risk factors for perinatal depression in a large cohort of depressed women. In: *Arch Womens Ment Health* 16 (6). S. 465–473.
- Neumann, A. (2012): Medikamentöse Therapie während der Schwangerschaft. In: *HNO* 2012 60. S. 647–650.
- Ponder, A. und M. D. Long (2013): A clinical review of recent findings in the epidemiology of inflammatory bowel disease. In: *Clin Epidemiol* 5. S. 237–247.
- Preiss, J. C., B. Bokemeyer, H. J. Buhr et al. (2014): Aktualisierte S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des M. Crohn“. www.dgvs.de/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Diagnostik-und-Therapie/MC-LL-2014_2014-08-27.pdf (Download am 23. Juni 2016).
- Rohde, A. (2014): Bitte übernehmen Sie Verantwortung! In: *DNP2014* 15 (10).
- Rohde, A. und C. Schäfer (2010): Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit. *Arzneisicherheit – Beratung – Entscheidungsfindung*. 3. Auflage. Stuttgart.
- Schneider, U., Schlußner, E. (2014): Pharma-Update Schwangerschaft und Geburt. In: *Gynäkologe* 47. S. 472–476.
- Selinger, C. P., J. Eaden, W. Selby et al. (2013): Inflammatory bowel disease and pregnancy: lack of knowledge is associated with negative views. In: *J Crohns Colitis* 7: e206–e213.
- Tuccori, M., A. Testi, L. Antonioli et al. (2009): Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. In: *Clin Ther* 31 Pt1. S. 1426–1453.
- Udechuku, A., T. Nguyen, R. Hill und K. Szego (2010): Antidepressants in pregnancy: a systematic review. In: *Aust N Z J Psychiatry* 44 (11). S. 978–996.

- Vind, I., L. Riis, T. Jess et al. (2006): Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. In: *Am J Gastroenterol* 101. S. 1274–1282.
- Yonkers, K. A. et al. (2009): The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. In: *Gen Hosp Psychiatry* 31 (5). S. 403–413.