

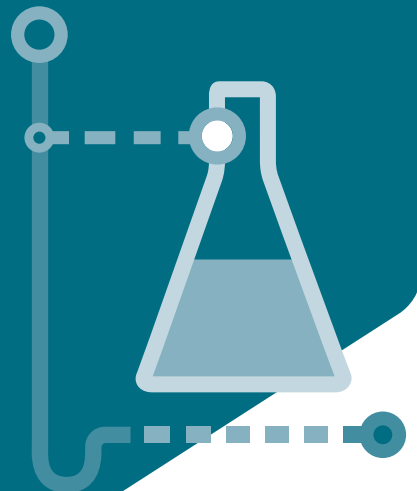
Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 29

BARMER

Arzneimittelreport 2021

Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und
bei Frauen im gebärfähigen Alter

Daniel Grandt, Veronika Lappe
und Ingrid Schubert



Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 29

BARMER

Arzneimittelreport 2021

Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und
bei Frauen im gebärfähigen Alter

Daniel Grandt, Veronika Lappe
und Ingrid Schubert

Impressum

Herausgeber:

BARMER

Postfach 11 07 04

10837 Berlin

Autoren:

Daniel Grandt, Klinikum Saarbrücken
gGmbH, Klinik für Innere Medizin I,
Saarbrücken

Veronika Lappe und Ingrid Schubert,
Universitätsklinikum, Universität zu Köln,
PMV forschungsgruppe, Köln

Durchführung und Auswertung

der Versichertenbefragung:

Thomas G. Grobe, Nahne-Alina Knizia
aQua – Institut für angewandte Qualitäts-
förderung und Forschung im Gesundheits-
wesen GmbH in Göttingen

Allgemeine Datenanalyse:

Angela Fritsch, Daniela Stahn

Konzeption, Redaktion und fachliche Prüfung:

André Breddemann, Heidi Günther,
Nora Hoffmann, Ursula Marschall,
Nicole Osterkamp, Nikolaus Schmitt,
Christina Wittkop

BARMER

Design und Realisation:

zweiband.media GmbH, Berlin

ISBN (Print) 978-3-946199-62-5

ISBN (PDF) 978-3-946199-63-2

Im Sinne der besseren Lesbarkeit wurde überwiegend die grammatikalisch männliche Sprachform gewählt. Wenn im Text die männliche Sprachform genannt ist, ist damit sowohl die männliche als auch die weibliche Sprachform gemeint.

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Herausgebers unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmung und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Die in diesem Buch verwendeten und nicht besonders kenntlich gemachten, durch Dritte geschützten Marken- und Warenzeichen unterliegen den Bestimmungen des jeweils gültigen Kennzeichenrechts und den Besitzrechten der jeweiligen eingetragenen Eigentümer. Änderungen und Irrtümer vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	6
Zusammenfassung	8
1 Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER	24
1.1 Regulatorische Entwicklungen des Arzneimittelmarktes 2020	24
1.2 Datenbasis und Methodik der Analysen	26
1.3 Ergebnisse der Analysen	27
1.3.1 Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter	27
1.3.2 Ausgabenentwicklung für Arzneimittel im Zeitverlauf	29
1.3.3 Arzneimittel mit den höchsten Umsätzen	31
1.3.4 Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen	36
1.3.5 Arzneimittelausgaben pro Versicherten im Jahr 2020	37
1.3.6 Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen und Arzneimitteln	40
1.3.7 Arzneimitteltherapie nach Facharztgruppe	47
1.3.8 Versicherte nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte	51
1.3.9 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen	54
1.3.10 Regionale Unterschiede der Arzneimitteltherapie nach KV-Regionen	57
1.3.11 Verordnung von Biosimilars	60
1.3.12 Ausgabenentwicklung bei medikamentöser Tumortherapie	72

2	Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter	84
2.1	Risiken der Schädigung des ungeborenen Kindes durch inadäquate Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft	84
2.2	Onlinebefragung von Müttern zur Arzneimitteltherapie in ihrer Schwangerschaft	87
2.2.1	Gegenstand und Ziele der Befragung	87
2.2.2	Methodik der Befragung	88
2.2.3	Ergebnisse der Befragung	89
2.3	Analysen zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter	103
2.3.1	Gegenstand und Ziele der Analysen	103
2.3.2	Methodik der Analysen	104
2.3.3	Grundgesamtheit betrachteter Frauen	105
2.3.4	Verordnung von Arzneimitteln vor, in und nach der Schwangerschaft	107
2.3.5	Verordnung von in der Schwangerschaft zu vermeidenden Arzneimitteln	124
2.4	Zusammenfassung, Bewertung und Empfehlungen	158
	Autorenbeiträge zum Themenschwerpunkt	172
	Wie werden Arzneimittel auf die Sicherheit ihrer Anwendung in der Schwangerschaft überprüft?	172
	Elke Röhrdanz, Thomas Eucker, Christine Herrington, Doris Höschele, Sabine Kudicke	
	Arzneimitteltherapie chronischer Erkrankungen in der Schwangerschaft	182
	Katarina Dathe, Christof Schaefer	

Anhang	194
Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen und zur Befragung	194
Veronika Lappe, Thomas Grobe, Ingrid Schubert	
Tabellenanhang	207
Verzeichnisse	214
Abkürzungsverzeichnis	214
Abbildungsverzeichnis	216
Tabellenverzeichnis	219
Literaturverzeichnis	224
Autorenverzeichnis	243

Vorwort

Ungeeignete Arzneimittel in der Schwangerschaft können Gesundheit und Leben ungeborener Kinder bedrohen. Das wissen wir spätestens seit der Contergan-Tragödie. Glücklicherweise ist heute besser denn je bekannt, wie Arzneimittel ohne Risiko für Mutter und Kind in der Schwangerschaft angewendet werden können. Aber werden diese Kenntnisse bei der Behandlung Schwangerer ausreichend berücksichtigt? Das Schwerpunktkapitel des aktuellen Arzneimittelreports widmet sich genau dieser Frage. Ergänzt haben die Autorinnen und Autoren die Analysen um eine Befragung von mehr als 1.000 Frauen nach der Entbindung zu ihrer Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft. 52 Prozent der befragten Frauen gaben an, Angst vor einer Schädigung des ungeborenen Kindes gehabt zu haben. Das ist nicht verwunderlich. Dass im Jahr 2018 aber 10 von 1.000 werdenden Müttern im ersten Drittel der Schwangerschaft ein Arzneimittel verordnet bekamen, das zu Missbildungen beim Fötus führen könnte, ist schlicht inakzeptabel! Valproinsäure kann zum Beispiel zu schwerwiegenden Fehlbildungen wie einem offenen Rücken, einer Gaumenspalte oder einem Herzfehler führen. Die Risiken bestimmter Präparate sind groß, und sie sind häufig überflüssig. Denn oft gibt es risikoärmere Alternativpräparate. Wir brauchen in Deutschland daher dringend ein vorausschauendes Risikomanagement bei der Arzneimitteltherapiesicherheit.

Die Arzneimitteltherapie bei Frauen im gebärfähigen Alter ist jedoch schlecht dokumentiert. Das geht aus unseren Umfrageergebnissen hervor. Nur wenige Frauen, die bereits vor ihrer Schwangerschaft regelmäßig Arzneimittel einnahmen, besitzen einen Medikationsplan. Und sogar nur 2 von 100 Frauen mit Arzneimitteltherapie verfügten über einen bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP). Dabei sollten alle Frauen im gebärfähigen Alter, die Arzneimittel einnehmen, eine Übersicht haben, die die Gesamtmedikation umfasst. Dazu muss der gesetzliche Anspruch auf den BMP auf die betroffenen Frauen mit Arzneimitteltherapie, unabhängig von der Anzahl verordneter Arzneimittel, ausgedehnt werden. Darüber hinaus muss regelhaft und systematisch geprüft werden, ob die von den Frauen eingenommenen Arzneimittel auch im Falle einer Schwangerschaft unbedenklich sind.

Die BARMER tut dies in enger Zusammenarbeit mit Ärzteschaft, Apotheken sowie Patientinnen und Patienten. Im Innovationsfondsprojekt AdAM hat die BARMER sichergestellt, dass ambulant behandelnde Ärztinnen und Ärzte vollständig über die Arzneimitteltherapie ihrer Patientinnen und Patienten informiert werden und dass sie Hinweise auf potenziell vermeidbare Risiken der laufenden Arzneimitteltherapie erhalten. Hierzu bekommen sie mit Einverständnis der Versicherten Informationen zur medizinischen Vorgeschichte aus Abrechnungsdaten der BARMER extrahiert und zur Verfügung gestellt. Das nutzt den Patientinnen und Patienten. Im gerade gestarteten Innovationsfondsprojekt TOP hat die BARMER dieses Konzept auf die sektorenübergreifende Behandlung ausgeweitet. Darüber hinaus wird derzeit das Innovationsfondsprojekt eRIKA geplant. Es soll unter anderem dafür sorgen, dass die Ärztin oder der Arzt bereits beim Ausstellen eines Rezepts Transparenz zur Gesamtmedikation erhält. Hier arbeitet die BARMER neben Ärzteschaft und Apotheken auch mit „embryotox“ – dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité-Universitätsmedizin Berlin – zusammen. Die Projekte haben im Hinblick auf Schwangere das gemeinsame Ziel, dass potenziell kindsschädigende Verordnungen in der Schwangerschaft zu sogenannten „never events“ werden. Darunter versteht man Ereignisse, die grundsätzlich vermeidbar sind und solche katastrophalen Konsequenzen hätten, dass sie nie auftreten dürfen.

Mein Dank gilt in besonderer Weise den Autorinnen und Autoren des Reports. Dieser ist ein Gemeinschaftswerk um Professor Daniel Grandt aus Saarbrücken und Dr. Veronika Lappe und Dr. Ingrid Schubert von der PMV forschungsgruppe der Universität zu Köln. Den Leserinnen und Lesern des Reports wünsche ich eine anregende und aufschlussreiche Lektüre.

Berlin, im August 2021

Prof. Dr. med. Christoph Straub

Vorstandsvorsitzender der BARMER

Zusammenfassung

Schwerpunktthema des diesjährigen Arzneimittelreports der BARMER sind die Arzneimitteltherapie Schwangerer und die Arzneimitteltherapie von Frauen im gebärfähigen Alter. Insbesondere werden im ersten Trimenon der Schwangerschaft für das ungeborene Kind potenziell schädliche Verordnungen betrachtet, sogenannte potenziell teratogene Arzneimittel. Für das zweite und dritte Trimenon der Schwangerschaft wird die Verordnung fetotoxischer Arzneimittel untersucht. Darüber hinaus wird die Verordnung teratogener Arzneimittel bei Frauen im gebärfähigen Alter in den Blick genommen. Die Contergan-Tragödie, bei der das als Sedativum und Antiemetikum 1957 zunächst freiverkäufliche Arzneimittel mit dem Wirkstoff Thalidomid durch teratogene Wirkung bei mehr als 10.000 Kindern zu schweren Missbildungen verschiedener Organsysteme geführt hat, unterstreicht die Bedeutung des Themas.

Für Fragestellungen, die nicht mit Routinedaten von Krankenkassen untersucht werden konnten, wurde eine Befragung von mehr als 1.000 Müttern, die 2020 ein Kind geboren haben, durchgeführt. Hierbei wurden Einstellungen zur Arzneimitteltherapie erfragt und die Beratung zur sowie die tatsächlich erfolgte Arzneimitteltherapie inklusive der Selbstmedikation in der Schwangerschaft untersucht. Dies schien erforderlich, da verordnete und abgegebene Arzneimittel nicht gleichgesetzt werden dürfen mit tatsächlich eingenommener Medikation. In der „Multinational Medication Use in Pregnancy Study“ in Italien haben 27 Prozent der 926 online befragten Frauen angegeben, verordnete Arzneimittel bewusst nicht eingenommen zu haben (Lupattelli et al., 2020). Die Befragung im Rahmen des vorliegenden Arzneimittelreports bestätigt dies: 22 Prozent der befragten Frauen gaben an, dass sie verordnete Arzneimittel aus Angst vor Schädigung des Kindes abgesetzt hätten – jede dritte Frau (33 Prozent) davon ohne Rücksprache mit dem Arzt oder Apotheker.

Potenziell Schwangere mit Arzneimitteltherapie erhalten keinen Medikationsplan

30 Prozent der befragten Frauen nahmen vor der Schwangerschaft regelmäßig Arzneimittel ein. In 62 Prozent erfolgten Verordnungen durch Hausärzte, nur in 24 Prozent

durch Gynäkologen. Eine Dokumentation der Therapie durch einen Medikationsplan ist dabei die Ausnahme. Nur 14 Prozent der Frauen mit Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft gaben an, einen Medikationsplan zu besitzen. Nur 2 von 100 Frauen mit Arzneimitteltherapie verfügten über einen bundeseinheitlichen Medikationsplan. Dies wäre aber wichtig, da es mit Eintritt der Schwangerschaft zu einem Wechsel des primären Ansprechpartners für die Arzneimitteltherapie kommt. Während vor Eintritt der Schwangerschaft der Hausarzt Hauptverordner und Ansprechpartner war, wurden Gynäkologen für 88 Prozent der Schwangeren zum Hauptansprechpartner für die Besprechung der Unbedenklichkeit der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft.

Verordnung potenziell teratogener Arzneimittel bei Frauen im gebärfähigen Alter ist häufig

Risiken durch Arzneimitteltherapie entstehen nicht nur durch Verordnungen in der Schwangerschaft. Insgesamt 153.653 Frauen – das heißt 7,8 Prozent der Frauen im gebärfähigen Alter – waren von der Verordnung eines potenziell teratogenen Arzneimittels betroffen. 14 von 1.000 BARMER-versicherten Frauen im gebärfähigen Alter haben innerhalb eines Jahres eine Verordnung eines als gesichert und/oder stark teratogen eingestuftem Arzneimittels erhalten. Valproinsäure und Retinoide waren die am häufigsten verordneten starken Teratogene. Drei Viertel der exponierten Frauen erhielten starke Teratogene länger als ein Quartal. 68 von 1.000 Frauen im gebärfähigen Alter erhielten Verordnungen eines oder mehrerer schwacher Teratogene.

Arzneimitteltherapie-Sicherheitsprüfung vor Eintritt der Schwangerschaft findet nicht regelhaft statt

Eine systematische Prüfung der Medikation dieser potenziell Schwangeren ist somit erforderlich, findet aber nur bei einem Teil der Frauen statt. Bei 69 Prozent der Frauen mit ungeplanter und 32 Prozent der Frauen mit geplanter Schwangerschaft wurde die Arzneimitteltherapie nicht vor Konzeption auf Unbedenklichkeit geprüft.

Arzneimitteltherapie-Sicherheitsprüfung nach Eintritt der Schwangerschaft kann Missbildungen nicht verhindern

Da bei potenziell Schwangeren die Arzneimitteltherapie nicht regelhaft auf Unbedenklichkeit für die Schwangerschaft geprüft wird, hat die Prüfung der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft besondere Bedeutung. Die vulnerabelste Phase für das Kind ist die Organogenese, die bis zur achten Schwangerschaftswoche (SSW) dauert. Entscheidend ist, in dieser Phase die Anwendung von teratogenen Arzneimitteln zu verhindern. Eine Prüfung und die Korrektur der Medikation nach dieser Phase sind unzureichend, da ein möglicher Schaden durch teratogene Arzneimittel bereits eingetreten sein könnte.

Die Einnahme eines potenziell teratogenen Arzneimittels führt nicht in jedem Fall, also zwingend, zur Schädigung des ungeborenen Kindes. Die Verordnung stellt auch nicht immer einen Behandlungsfehler dar. Vielmehr erhöhen diese Arzneimittel in unterschiedlichem Ausmaß bei Exposition der Schwangeren und abhängig von der Phase der Schwangerschaft das Risiko der Schädigung des Kindes. Im Einzelfall kann die Verordnung eines potenziell teratogenen oder fetotoxischen Arzneimittels nach sorgfältiger Abwägung der Notwendigkeit und Prüfung des Einsatzes nicht teratogener alternativer Arzneimittel sowie unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsphase eine vertretbare oder gar notwendige therapeutische Entscheidung sein. Für die Gabe unzweifelhaft stark teratogener Wirkstoffe in der Frühschwangerschaft und fetotoxischer Arzneimittel, für die es sichere Alternativen gibt, kann dies aber nicht gelten. Nach dem Ausmaß der Risikoerhöhung werden teratogene Arzneimittel in drei Risikoklassen eingeteilt. Arzneimittel der höchsten Risikoklasse „unzweifelhaft starke Teratogene“ verzehnfachen das Risiko von Missbildungen, drei von zehn exponierten Kindern werden geschädigt. Arzneimittel der niedrigsten Risikoklasse, sogenannte „schwache Teratogene“, sind mit einem Risiko für Fehlbildungen von 1:100 bis 1:1.000 verbunden, also deutlich weniger gefährlich. Das „Hintergrundrisiko“ für grob strukturelle Missbildungen ohne risikoerhöhende Faktoren liegt im Vergleich dazu bei drei Prozent, das heißt, 3 von 100 Kindern sind betroffen.

Die Umfrageergebnisse zeigen, dass Frauen ihre Schwangerschaft im Mittel in der fünften Schwangerschaftswoche bemerken. Die erste Besprechung der Arzneimitteltherapie mit dem Arzt erfolgte im Mittel in der siebten SSW. Für die Verhinderung von Missbildun-

gen durch teratogene Arzneimitteltherapie ist dies eindeutig zu spät! Und: Bei jeder fünften Frau (18 Prozent) erfolgte auch nach Feststellung der Schwangerschaft keine Besprechung der Unbedenklichkeit ihrer Medikation mit dem Arzt.

Verordnung teratogener Arzneimittel erfolgt auch im ersten Trimenon der Schwangerschaft

663 der insgesamt 66.549 analysierten BARMER-versicherten Frauen mit Geburt in 2018 – also etwa 10 pro 1.000 – haben im ersten Trimenon der Schwangerschaft die Verordnung eines potenziell teratogenen Arzneimittels erhalten. Drei Prozent der potenziell teratogenen Verordnungen entfielen auf starke Teratogene, das heißt, es waren insgesamt 20 Frauen betroffen. Fünf Prozent der potenziell teratogenen Verordnungen entfielen auf gesicherte Teratogene: 32 Frauen waren betroffen. Bei der Verordnung unzweifelhaft starker Teratogene im ersten Trimenon fällt auf, dass die Gruppe der Neurologen für 62 Prozent der Verordnungen verantwortlich ist. Mit 15 betroffenen Frauen ist Valproinsäure das relevanteste unzweifelhaft stark teratogene Arzneimittel, das 2018 im ersten Trimenon der Schwangerschaft verordnet wurde. Fingolimod und Teriflunomid waren weitere in der Schwangerschaft strikt zu vermeidende Substanzen, die verordnet wurden. Topiramate und Carbamazepin waren die am häufigsten verordneten Substanzen der mittleren Risikokategorie (gesichert teratogen). Nicht die Neuverordnung, sondern die Fortführung einer bereits erfolgenden teratogenen Therapie ist dabei das Hauptproblem. Nur jedes dritte schwache Teratogen, jedes vierte gesicherte Teratogen und jedes zehnte starke Teratogen wurde im ersten Trimenon der Schwangerschaft neu verordnet. Dies unterstreicht noch einmal die Notwendigkeit der Prüfung der Unbedenklichkeit der Medikation bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft und der Vermeidung teratogener Arzneimittel bei Frauen im gebärfähigen Alter, soweit möglich.

Häufigkeit der Verordnung fetotoxischer Arzneimittel im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft

Insgesamt 1.210 Schwangere, das heißt fast zwei Prozent der Frauen, erhielten im zweiten und/oder dritten Trimenon eine Verordnung mit einem potenziell fetotoxischen Wirk-

stoff. Vier von fünf Verordnungen fetotoxischer Arzneimittel im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft sind keine Neuverordnungen, sondern Weiterverordnungen. Einem Teil dieser Verordnungen können Abwägungsentscheidungen zugrunde liegen, die vertretbar oder sogar notwendig sind. Bei einem wesentlichen Teil aber muss man von Medikationsfehlern ausgehen. Ein Beispiel: 18 Schwangere erhielten im zweiten und/oder dritten Trimenon eine Verordnung eines Tetracyclins, ein Antibiotikum, das zu einer Schädigung der Zahnanlage des Kindes führt. Ein vermeidbarer Schaden, der lange bekannt ist und durch den Einsatz alternativer Antibiotika verhindert werden kann (Batagol, 1980; Stauffer, 1967). Eine solche Verordnung ist als Medikationsfehler zu werten.

In der Schwangerschaft notwendige Arzneimitteltherapie erfolgt nicht regelhaft

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (DGE, 2018 und 2020) empfiehlt zur Verringerung des Risikos kindlicher Schädigung Folsäure – beginnend vier Wochen vor Eintritt der Schwangerschaft (bis zum Ende des ersten Trimenons) – und die Einnahme von Jod. Entgegen dieser Empfehlung – so das Ergebnis der Befragung – haben vier von zehn befragten Frauen keine Folsäure und sechs von zehn Frauen kein Jod eingenommen.

Zusammenfassende Bewertung der erhobenen Ergebnisse

Obwohl – wie die Datenanalyse zeigte – 14 von 1.000 BARMER-versicherten Frauen im gebärfähigen Alter innerhalb eines Jahres mindestens eine Verordnung eines als gesichert und/oder stark teratogen eingestuften Arzneimittels erhielten, wird der Befragung zufolge dieses Risiko weder regelhaft mit den Frauen besprochen noch erhalten die Frauen einen Medikationsplan, der dieses Risiko ausweist und eine Prüfung und Korrektur der Unbedenklichkeit der Medikation erleichtert. Selbst bei Frauen mit geplanter Schwangerschaft wurde die Arzneimitteltherapie bei 32 Prozent nicht vor Konzeption auf Unbedenklichkeit geprüft. Eine Prüfung nach Eintritt der Schwangerschaft kommt definitiv zu spät, weil sie erst nach (fast) abgeschlossener Organogenese – also der vulnerabelsten Phase der Schwangerschaft – erfolgen kann. Dass die Verordnung selbst unzweifelhaft stark teratogener Arzneimittel im ersten Trimenon nicht sicher verhindert wird, ist inak-

zeptabel. Dass fast zwei Prozent der Frauen im zweiten und/oder dritten Trimenon eine Verordnung mit einem potenziell fetotoxischen Wirkstoff erhielten, zeigt, dass auch in dieser Phase die Behandlung mit problematischen Arzneimitteln zu unkritisch erfolgt.

Bezüglich des Behandlungsprozesses zeigen die Analysen die vorherrschende Bedeutung der Gynäkologen als Ansprechpartner für Arzneimitteltherapie und Fragen der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in der Schwangerschaft. Die Analysen zeigen außerdem, dass Weiterverordnungen und nicht Neuverordnungen teratogener Arzneimittel der wichtigste Risikofaktor sind.

Mehr als die Hälfte der befragten Frauen (52 Prozent) haben Angst vor Schädigung des Kindes durch eine Arzneimitteltherapie während der Schwangerschaft. Leider ist diese Sorge nicht unberechtigt. Die vermeidbare Gefährdung und Schädigung von ungeborenen Kindern durch unzweifelhaft stark teratogene Arzneimittel in der Frühschwangerschaft ist ein nicht auf Deutschland beschränktes Problem. Die nationale Zulassungsbehörde für Arzneimittel in Frankreich (ANSM) wurde – so berichtet das British Medical Journal im November 2020 – im Juli 2020 wegen Körperverletzung und Totschlag durch Unterlassen angeklagt, weil es ihr nicht gelungen war, die Einnahme des stark teratogenen Antiepileptikums Valproinsäure in der Frühschwangerschaft zu verhindern (Dyer, 2020).

Hinzu kommt, dass die Prävalenz inadäquater Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft durch die vorliegenden Daten unterschätzt werden könnte. Untersuchungen der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft anhand von Krankenkassendaten in Deutschland erfassen nur die zur Geburt führenden Schwangerschaften. Aborte sind nicht sicher in den Daten abgebildet, so dass gerade die Schwangeren, bei denen vielleicht auch Arzneimittel zu einem Abbruch der Schwangerschaft geführt haben könnten, nicht erkannt und berücksichtigt werden (Egen-Lappe & Hasford, 2004; Köster & Ferber, 1995; Reimann et al., 1996). Eine Kohortenstudie bei Schwangeren in Frankreich zeigt, dass 75,5 Prozent der 36.065 ausgewerteten Schwangerschaften zur Geburt – darunter 0,7 Prozent Totgeburten – führten. 18,6 Prozent der Schwangerschaften endeten mit spontanen, 5,8 Prozent mit induzierten Aborten (Berard et al., 2019).

Notwendige und umsetzbare Maßnahmen zum Schutz des ungeborenen Kindes

Bei den identifizierten Qualitätsdefiziten der Arzneimitteltherapie Schwangerer und potenziell Schwangerer handelt es sich nicht um unvermeidbare Risiken. Ihre Persistenz über Jahre ist vielmehr Zeichen einer unzureichenden Priorisierung des Schutzes des ungeborenen Kindes und unzureichend sicherer Organisation der Behandlungsprozesse. Dies ist zu ändern durch

1. Priorisierung des Schutzes des ungeborenen Kindes durch Gewährleistung von Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in der Schwangerschaft und Einführung des „Never Event“-Konzepts

Ein Konzept, das zur Verbesserung von Risikowahrnehmung und -management führt und zur Verhinderung von medizinischen Fehlern mit katastrophalen Konsequenzen beitragen kann, ist das Konzept der „never events“. Darunter versteht man Schadensereignisse, die sehr schwerwiegend und weitgehend vermeidbar sind, wenn mögliche risikominimierende Maßnahmen angewendet werden (Lovern, 2001; Austin & Pronovost, 2015). Die Definition von „never events“ stärkt die Wahrnehmung vermeidbarer Risiken und führt zur strukturierten Analyse und Optimierung des Behandlungsprozesses. Nicht zuletzt können „never events“ auch als Indikator für Behandlungsqualität und -sicherheit dienen. Das Konzept der „never events“ sollte, ausgehend von der Verordnung von stark teratogenen Arzneimitteln in der Schwangerschaft, auch in Deutschland eingeführt werden. Eine Konsensuskonferenz von niedergelassenen Ärzten aus England und Schottland hat aus 721 Vorschlägen in einem systematischen Verfahren zehn „never events“ für die ambulanten Bereich entwickelt. Nur drei dieser zehn „never events“ wurden mit einer Zustimmung von 100 Prozent der Teilnehmer beschlossen. Darunter ist das „Verschreiben eines teratogenen Arzneimittels bei einer Schwangeren“ (de Wet et al., 2014).

2. Einführung des Anspruchs auf den bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP) für alle Frauen im gebärfähigen Alter mit Arzneimitteltherapie, Einführung einer systematischen Prüfung auf Unbedenklichkeit der Arzneimittel für eine Schwangerschaft und Kenntlichmachung potenziell in der Schwangerschaft problematischer Arzneimittel auf dem BMP

Es ist zu fordern, dass Frauen im gebärfähigen Alter – was Schwangere natürlich einschließt – bei jeder Verordnung und nicht erst ab drei verordneten Arzneimitteln einen BMP erhalten, auf dem zusätzlich zu den bisher vorgesehenen Angaben die regelhaft zu prüfende Unbedenklichkeit für eine Anwendung auch in der Frühschwangerschaft bewertet und kenntlich gemacht wird. § 31a SGB V ist dementsprechend anzupassen.

3. Berechtigung der Krankenkassen zur Übernahme der Kosten für Folsäure und Jodprophylaxe in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch

Obwohl wissenschaftlich belegt und für alle Frauen empfohlen, nimmt ein großer Teil der Schwangeren weder Folsäure noch Jod ein. Um die Durchführung dieser wichtigen Prophylaxe zu unterstützen, sollte die Übernahme der Kosten für die Substitution von Folsäure und Jod bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch grundsätzlich in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen werden. Hierfür ist es erforderlich, die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Erstattung anzupassen.

Zusammenfassung der allgemeinen Analysen zur Verordnung von Arzneimitteln

2020 stand ganz unter dem Zeichen der SARS-CoV-2-Pandemie, die ambulantes und stationäres Versorgungsgeschehen prägte. Das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung (ZI) berichtet, dass mit dem Beginn der Coronapandemie im März 2020 die Zahl der ambulanten Behandlungsfälle bis Ende Mai im Vergleich zum Vorjahr um bis zu 23 Prozent gesunken war. Mit drei Prozent lag die Gesamtfallzahl von Ende Mai bis zum 30. Juni dann wieder leicht über der Fallzahl des Vorjahreszeitraums, um mit dem zweiten Lockdown ab November 2020 erneut deutlich nachzugeben. Mit Beginn des vierten Quartals stiegen die Gesamtfallzahlen gegenüber dem Vorjahr zwar zunächst leicht an (+6,3 Prozent), waren dann ab Anfang November aber mit einem Minus von bis zu 4,5 Prozent gegenüber den Vorjahresmonaten wieder stark rückläufig (ZI, 2020).

172 Millionen Euro Mehrausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter 2020

Den Ausgabenanstieg bei ambulant verordneten Arzneimitteln hat dies nicht verhindert. 75 Prozent der Versicherten sind 2020 mit verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für durchschnittlich 1.023 Euro behandelt worden. Die Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER-Versicherten waren 2020 um vier Prozent höher als im Vorjahr. 2020 wurden für BARMER-Versicherte 7,0 Milliarden Euro und damit 172 Millionen Euro mehr für Arzneimittel aufgewendet als 2019.

Für die vier umsatzstärksten Arzneimittel wurde 2020 über eine halbe Milliarde Euro aufgewandt. Während über Jahre das Biologikum Adalimumab diese Liste von Arzneimitteln mit den höchsten Umsätzen durch die Behandlung BARMER-Versicherter anführte, steht mit Apixaban (Eliquis®) 2020 ein direkt wirkendes Antikoagulans (DOAK) an der Spitze der umsatzstärksten Wirkstoffe bei BARMER-Versicherten. Dies zeigt die weiter zunehmende ökonomische Relevanz der direkten Antikoagulanzen. Die Anzahl von Patienten, die mit neuen Antikoagulanzen behandelt wurden, hat 2020 um fast zehn Prozent zugenommen.

Bei Betrachtung der absoluten Steigerung der Ausgaben nach Arzneimitteln im Jahresvergleich führt Pembrolizumab 2020, wie bereits 2019 und 2018, die Rangliste mit einer Ausgabensteigerung von 32,4 Millionen Euro für BARMER-Versicherte an. Neben Pembrolizumab weisen 13 weitere Arzneimittel Ausgabenanstiege für BARMER-Versicherte von mehr als zehn Millionen Euro im Jahresvergleich auf.

Überproportionaler Ausgabenanstieg onkologischer Arzneimittel

Die Ausgaben für onkologische Arzneimittel sind 2020 mehr als dreimal so stark gestiegen wie die Ausgaben für Arzneimittel insgesamt. 2020 wurden für onkologische Arzneimittel zur Behandlung von Versicherten der BARMER 1,34 Milliarden Euro ausgegeben, das ist ein Anstieg um acht Prozent im Vergleich zum Vorjahr, entsprechend fast 99 Millionen Euro Mehrausgaben für onkologische Arzneimittel 2020 im Vergleich zu 2019. Die Verordnungen niedergelassener Hämato-/Onkologen beliefen sich 2020 auf

980.566.703 Euro, das sind 105.096.056 Euro beziehungsweise zwölf Prozent mehr als 2019. Die Mehrausgaben für Arzneimittelverordnungen der niedergelassenen Hämato-/Onkologen von 2019 zu 2020 sind damit fast doppelt so groß wie die Verordnungskosten der niedergelassenen Kardiologen 2020 insgesamt.

Der Preis onkologischer Arzneimittel ist ein unverändert wichtiges Thema in Deutschland. Eine aktuelle Analyse zeigt noch einmal, dass die Preise onkologischer Arzneimittel nicht mit dem nachgewiesenen klinischen Nutzen korrelieren (Vokinger et al., 2020).

Larotrectinib wurde zwar nur bei wenigen Patienten eingesetzt, führt aber mit 183.748 Euro Behandlungskosten im Betrachtungsjahr die Rangliste onkologischer Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Patient im ambulanten Sektor an. Larotrectinib ist ein selektiver Inhibitor von Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen und das erste Arzneimittel, das von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) ausschließlich für die tumoragnostische Krebstherapie zugelassen wurde, das heißt ausschließlich biomarkerabhängig, nicht aber nach Lokalisation oder histologischer Klassifikation des Tumors ausgewählt wird (Dunn, 2020; Filippi et al., 2021). Kontrollierte Studien mit einem direkten oder indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens fehlen, so dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) keinen Beleg für einen Zusatznutzen feststellte.

Auch die Entwicklungskosten können die Preise onkologischer Arzneimittel nicht begründen. Eine 2020 in JAMA erschienene Analyse zeigt, dass pharmazeutische Unternehmen eine deutlich höhere Profitabilität haben als alle anderen Industriezweige (Cutler, 2020; Ledley et al., 2020).

Ausgabenkonzentration auf wenige Versicherte durch höchstpreisige Orphan Drugs

Immer höhere Preise für Orphan Drugs sind verantwortlich für die starke Konzentration der Ausgaben auf einen kleinen Anteil der Versicherten. Für etwa 14 Prozent, also ein Siebtel der Versicherten, wurden 2020 80 Prozent der Arzneimittelausgaben aufgewendet. Für etwa 98 Prozent der Versicherten betragen die durchschnittlichen Ausgaben für

Arzneimittel 520 Euro, während die durchschnittlichen Arzneimittelausgaben der oberen etwa zwei Prozent bei 29.735 Euro in 2020 lagen. Die Frage einer fairen Preisbildung für Arzneimittel muss Gegenstand öffentlicher, politischer, aber auch wissenschaftlicher Diskussion werden und sollte Gegenstand von Entscheidungen auf Systemebene sein (Cutler, 2020; Ledley et al., 2020; Vogler et al., 2017).

Zunahme der Anzahl verordneter Tagesdosen pro Patient hält an

Nicht nur die Kosten, auch die Anzahl verordneter Tagesdosen ist weiter gestiegen. Auch bei den über 74-Jährigen haben die Verordnungen im Fünfjahresvergleich zugenommen. Dies, obwohl insbesondere für Patienten mit Multimorbidität und Polypharmazie Strategien zur Reduktion der Anzahl verordneter Arzneimittel auf ein für den Patienten akzeptables und verträgliches Maß propagiert werden (Thio et al., 2018; Leitliniengruppe Hessen, DEGAM, 2021). „Deprescribing“ als hierfür geprägter Begriff hat sich eingebürgert, die Umsetzung des Konzepts aber steht offensichtlich noch aus (O’Mahony & Parbhoo, 2020; Reeve et al., 2015). Selbst für die Altersgruppe von 90 bis 95 Jahren ist festzustellen, dass 2020 im Vergleich zu 2016 etwa fünf Prozent mehr Tagesdosen pro Patient verordnet worden sind. Das schlägt sich auch in den Kosten nieder. Ab 65 Jahren liegen die durchschnittlichen Ausgaben pro Versicherten 2020 etwa 20 Prozent über den von 2016.

Medizinisch nicht begründete regionale Verordnungsunterschiede persistieren

Regionale Unterschiede der Arzneimitteltherapie haben sich im Jahresvergleich nicht relevant verändert. Wieder liegen die standardisierten Arzneimittelausgaben pro Versicherten in Sachsen-Anhalt am höchsten: 2020 mit 830 Euro im Vergleich zu 809 Euro in 2019. Auch der Abstand von der teuersten zur preiswertesten Region hat sich mit 61 Prozent gehalten. Dieser hohe Prozentsatz ist mehr, als durch medizinisch begründete Unterschiede erklärt werden kann.

Unbefriedigende Verbesserung der Nutzung von Biosimilars

Nur unbefriedigende Verbesserung zeigt der Report auch bei der Nutzung des Einsparpotenzials durch die Verordnung von Biosimilars. Biosimilars sind seit 2006 und aktuell für 16 Arzneimittelwirkstoffe in Deutschland verfügbar. Die Gleichwertigkeit von Biosimilars und Referenzarzneimitteln ist wissenschaftlich ausreichend belegt und unstrittig. Die Evidenz hierzu findet sich übersichtlich zusammengefasst in den 2021 aktualisierten Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Behandlung mit Biosimilars (AkdÄ, 2021). Die AkdÄ (2021) stellt fest: „Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in allen zugelassenen Indikationen dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden.“ Seit der Zulassung des ersten Biosimilars im Jahr 2006 sind bei keinem einzigen Biosimilar unbekannte Sicherheitsprobleme aufgetreten. Die AkdÄ empfiehlt daher sowohl bei der Erstverordnung von Biologika als auch bei der Folgeverordnung zur Fortsetzung der Therapie jeweils die wirtschaftlichere Verordnungsalternative auszusuchen (AkdÄ, 2021).

Dennoch werden weiterhin vermeidbare Kosten durch medizinisch nicht begründete Verordnung von Referenzarzneimitteln statt preiswerteren Biosimilars verursacht. Es gibt keinen Wirkstoff, bei dem die biosimilaren Verordnungsquoten in allen KV-Regionen zumindest 75 Prozent betragen. 71,8 Millionen Euro wären 2020 bei BARMER-Versicherten eingespart worden, wenn durchgehend statt des biologischen Originals die qualitativ gleichwertigen Biosimilars verordnet worden wären. Auch sind die Unterschiede zwischen den Biosimilarquoten in den verschiedenen KV-Regionen unverändert groß. Wie bereits im letzten Jahr hält Westfalen-Lippe den Spitzenplatz und Mecklenburg-Vorpommern bildet das Schlusslicht der Biosimilarverordnung.

Biosimilars haben erhebliche Wirkungen auf den Preis der Therapie, auch auf den Preis des Referenzarzneimittels. Im Mai 2019 waren von Adalimumab Biosimilars in 24 von 30 europäischen Ländern verfügbar. Nach dem Markteintritt der Biosimilars wurde der

gestaltete Preis von Humira® in 11 der 24 Länder gesenkt. Die Preissenkungen betragen bis zu 80 Prozent in Dänemark, Italien und Norwegen und 80 bis 90 Prozent in den Niederlanden (Moorkens et al., 2020). Dies zeigt, was für ein Preisspielraum vorhanden ist.

Adalimumab, für das mit dem Patentablauf des Adalimumab-Referenzarzneimittels Humira® seit 2018 preiswertere Biosimilars verfügbar sind, hat mit einem Anteil von 46 Prozent am ungenutzten Einsparpotenzial die größte ökonomische Bedeutung. Die Biosimilarquoten für Adalimumab nach KV-Regionen bewegen sich zwischen 47 Prozent in Sachsen-Anhalt und 77 Prozent in Bremen. Maßnahmen zur Akzeptanzverbesserung der Biosimilars durch kassenärztliche Vereinigungen sind offensichtlich wirksam und flächendeckend zu fordern.

Kapitel 1

Analysen zur Arzneimittel- therapie von Versicherten der BARMER

1 Analysen zur Arzneimitteltherapie von Versicherten der BARMER

1.1 Regulatorische Entwicklungen des Arzneimittelmarktes 2020

Viele regulatorische Maßnahmen und Entscheidungen im Bereich der Arzneimittel waren im Jahr 2020 besonders durch die Coronapandemie geprägt. So war es erforderlich, vor dem offiziellen Beginn der Impfkampagne Ende Dezember 2020 eine transparente Regelung für die Impfreiheitsfolge zu definieren, da vor allem zu Beginn der Impfungen nicht genug Impfstoffdosen zur Verfügung standen. In diesem Zusammenhang hatten die Ständige Impfkommission, der Ethikrat und die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina Ende November 2020 gemeinsam empfohlen (Positionspapier, 2020), dass zunächst besonders gefährdete Gruppen der Bevölkerung, wie zum Beispiel Bewohner von Pflegeheimen, vorrangig bei der Impfung zu berücksichtigen sind. Darüber hinaus galt es aber auch, weitere Maßnahmen zur Sicherstellung der Versorgung mit notwendigen Arzneimitteln und Medizinprodukten zu treffen. Bereits im April 2020 wurde in diesem Zusammenhang die sogenannte SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung erlassen. Ein vorrangiges Ziel dieser Verordnung war die Sicherstellung der Versorgung chronisch Kranker sowie von Patientinnen und Patienten in Quarantäne und die Reduktion von vermeidbaren Arzt- und Apothekenkontakten. Die wichtigsten Regelungen der Verordnungen waren dabei

- eine zeitlich befristete Vergütung der Botendienste von Apotheken (jede Lieferung wurde mit fünf Euro je Lieferort vergütet), um die Versorgung auch in häuslicher Isolation zu sichern, und
- eine Ausweitung der Möglichkeiten, verordnete Arzneimittel bei Nichtverfügbarkeit auszutauschen, damit Patientinnen und Patienten ohne zusätzliche Arzt- und Apothekenkontakte auch bei Lieferengpässen unbürokratisch mit den notwendigen Arzneimitteln versorgt werden.

Aber auch langjährige, „reguläre“ Gesetzesvorhaben konnten abgeschlossen werden. So ist über vier Jahre nach dem Urteil des Europäischen Gerichtshofs zu den sogenannten „Rx“-Boni (hiermit sind Rückvergütungen oder Rabatte auf verschreibungspflichtige Arzneimittel gemeint) das „Gesetz zur Stärkung der Vor-Ort-Apotheken“ (VOSG) am 15. Dezember 2020 in Kraft getreten. Das Gesetz soll die seit dem „Rx“-Boni-Urteil bestehende Schieflage zwischen EU-Versandapotheken und deutschen „Vor-Ort-Apotheken“ auflösen. Hintergrund ist dabei die in Deutschland geltende Arzneimittelpreisbindung, die es deutschen Apotheken grundsätzlich nicht erlaubt, „Rx“-Boni zu gewähren. Eine zentrale Regelung des Gesetzes schreibt daher zukünftig für gesetzlich Versicherte gleiche Preise für verschreibungspflichtige Arzneimittel vor – unabhängig davon, ob diese in der „Vor-Ort-Apotheke“ oder über eine EU-Versandapotheke bezogen werden.

Als weiteres stärkendes Element für die „Vor-Ort-Apotheken“ sieht das Gesetz vor, eine Regelung aus der SARS-CoV-2-Arzneimittelversorgungsverordnung zu verstetigen. Ab Beginn des Jahres 2021 wird den Apotheken dauerhaft die Möglichkeit eingeräumt, bei der Abgabe von verschreibungspflichtigen Arzneimitteln an Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung im Wege des Botendienstes einen zusätzlichen Betrag in Höhe von 2,50 Euro je Lieferort und Tag zu erheben.

Darüber hinaus sollen mit dem Ziel, die Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimitteltherapie zu verbessern, zusätzliche pharmazeutische Dienstleistungen zwischen dem Deutschen Apothekerverband und dem GKV-Spitzenverband vereinbart werden. Hierfür werden jährlich 150 Millionen Euro zur Verfügung gestellt. Die konkreten Inhalte dieser neuen pharmazeutischen Dienstleistungen müssen bis zum 30. Juni 2021 definiert werden. Sollte keine Einigung erzielt werden, wird die Schiedsstelle hierüber entscheiden. Denkbare Dienstleistungen wären beispielweise eine pharmazeutische Betreuung während einer Krebstherapie oder ein inhaltlich noch zu definierendes Medikationsmanagement.

Eine weitreichende Strukturveränderung im Bereich der Hämophilieversorgung wurde bereits im Jahr 2019 eingeleitet. Mit dem GSAV („Gesetz zur Sicherheit in der Arzneimittelversorgung“) wurde der sogenannte „Direktbezug“ (das heißt die direkte Abgabe durch den Arzt) der Faktorpräparate abgeschafft und diese Präparate wurden dem Bezugsweg über Apotheken zugewiesen. Zusätzlich wurde dem GKV-Spitzenverband die Aufgabe übertragen, auf Basis einer Preiserhebung bei Herstellern und Kassen für diese Präparate einen einheitlichen Herstellerabgabepreis festzusetzen. Dieses Verfahren wurde im August 2020 erfolgreich abgeschlossen, insgesamt wurde eine relevante Preisabsenkung in Höhe von 14,5 Prozent zum bisher gezahlten Durchschnittspreis festgesetzt. Auf diesem Wege können laut Berechnungen der BARMER jährlich Kosteneinsparungen für die GKV in Höhe von über 100 Millionen Euro realisiert werden. Der GKV-Spitzenverband hat bereits für 2021 eine neue Preisrunde eingeleitet. Ergänzend hierzu können die Krankenkassen weiterhin Rabattverträge mit den pharmazeutischen Herstellern zu diesen Faktorpräparaten abschließen.

1.2 Datenbasis und Methodik der Analysen

Die nachfolgenden Analysen beziehen sich auf Versicherte der BARMER, das heißt auf die Versicherten der BARMER GEK und der Deutschen BKK, die zum 1. Januar 2017 zur BARMER fusioniert haben. Als BARMER-Versicherter wurde gewertet, wer während des analysierten Zeitraums vom 1. Januar 2020 bis zum 31. Dezember 2020 für eine beliebige Versicherungsdauer bei der BARMER als Mitglied oder mitversicherter Familienangehöriger versichert war. Da nicht alle Versicherten das ganze Jahr bei der BARMER versichert waren, wird als rechnerische Bezugsgröße, bis auf besonders gekennzeichnete Ausnahmen, die Versichertenzeit in Jahren angegeben. Es erfolgt also eine Umrechnung auf „ganzjährig Versicherte“, der leichten Lesbarkeit halber in diesem Report „BARMER-Versicherte“ genannt.

Nicht nur die Berechnungen für das Jahr 2020, sondern auch die zu früheren Jahren berücksichtigen alle Versicherten der beiden fusionierten Kassen. Die Grundgesamtheit entspricht der im Arzneimittelreport 2020, aber nicht der Grundgesamtheit früherer Arzneimittelreporte der BARMER. Die Ergebnisse sind daher nicht mit denen der Arzneimit-

telreporte bis 2019 vergleichbar, welche ausschließlich BARMER GEK Versicherte berücksichtigten. Angaben zu Arzneimitteln umfassen Fertigarzneimittel und parenterale Rezepturarzneimittel. Letztere sind insbesondere bei der medikamentösen Tumorthera- pie relevant. Eine ausführliche Erläuterung der Methodik findet sich im Anhang.

Die Grundgesamtheit für die Berechnungen im vorliegenden Report für das Jahr 2020 sind 9.115.833 Versichertenjahre, von denen 5.144.364, das sind 56 Prozent, auf Frauen, und 3.971.469, das sind 44 Prozent, auf Männer entfallen.

1.3 Ergebnisse der Analysen

1.3.1 Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter

Die Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter lassen für 2020 die fol- genden Trends erkennen:

1. Der Anstieg des Durchschnittsalters setzt sich fort. Er beträgt im Jahresvergleich von 2020 zu 2019 – wie im Vorjahr – etwas mehr als vier Monate (+138 Tage versus +129 Tage im Vorjahr). 28 Prozent der Versicherten waren 65 Jahre oder älter.
2. Die Ausgaben für Arzneimittel 2020 pro Versicherten waren um vier Prozent höher als im Vorjahr. Das Ausmaß der jährlichen Ausgabensteigerung pro Versichertenjahr hat sich im Vergleich zum Vorjahr (+8,5 Prozent) halbiert. Wie im Vorjahr war der Aus- gabenanstieg 2020 bei Männern mit +4,7 Prozent etwas größer als bei Frauen, bei denen er +3,4 Prozent betrug.
3. Im Gegensatz zum Vorjahr ist der Ausgabenanstieg 2020 stärker auf Mehrverord- nung (+2,9 Prozent) als auf gestiegene durchschnittliche Kosten pro Tagesdosis (+1,0 Prozent) zurückzuführen.
4. 75 Prozent der Versicherten wurden 2020 mit Arzneimitteln behandelt, das heißt 4,5 Prozent weniger Versicherte als im Vorjahr.

Die Ausgaben für Arznei- mittel 2020 pro Versi- cherten sind um 4 % und damit nur halb so stark gestiegen wie im Vorjahr.

Mehrverordnung war ein stärkerer Kostentreiber als höhere Arzneimittel- preise.

Tabelle 1.1: Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter im Jahr 2020

Versichertenjahre	2020	Veränderung zum Jahr 2019	
	Anzahl	Anzahl	Prozent
Frauen	5.144.364	-80.341	-1,54
Männer	3.971.469	-45.984	-1,14
insgesamt	9.115.833	-126.324	-1,37
Durchschnittsalter	Jahre	Jahre/Tage	Prozent
Frauen	50,5	0,4/154	+0,84
Männer	44,5	0,3/123	+0,76
insgesamt	47,9	0,4/138	+0,80
≥ 65-Jährige Versicherte	Anzahl	Anzahl	Prozent
Frauen	1.656.117	+11.742	+0,71
Männer	924.445	+6.398	+0,70
insgesamt	2.580.561	+18.140	+0,71
Arzneimittelausgaben	Euro	Euro	Prozent
Frauen	3.987.726.515	+71.354.343	+1,82
Männer	3.015.059.588	+100.965.394	+3,46
insgesamt	7.002.786.103	+172.319.736	+2,52
Arzneimittelausgaben pro Versichertenjahr	Euro	Euro	Prozent
Frauen	775	+26	+3,41
Männer	759	+34	+4,66
insgesamt	768	+29	+3,94
verordnete Tagesdosen pro Versichertenjahr	Anzahl	Anzahl	Prozent
Frauen	690	+19	+2,91
Männer	614	+17	+2,90
insgesamt	657	+18	+2,89
durchschnittliche Kosten pro Tagesdosis	Euro	Euro	Prozent
Frauen	1,12	+0,01	+0,49
Männer	1,24	+0,02	+1,71
insgesamt	1,17	+0,01	+1,02

Versicherte mit Arzneimitteltherapie (Versichertenjahre)	2020	Veränderung zum Jahr 2019	
	Anzahl	Anzahl	Prozent
Frauen	4.126.650	-173.574	-4,04
Männer	2.719.520	-145.289	-5,07
insgesamt	6.846.170	-318.863	-4,45

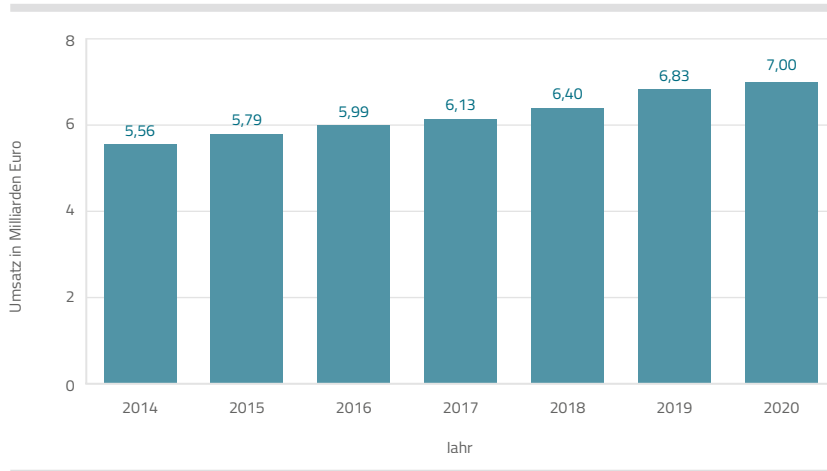
Quelle: BARMER-Daten 2020

1.3.2 Ausgabenentwicklung für Arzneimittel im Zeitverlauf

Die Gesamtausgaben für Arzneimittel zur Behandlung BARMER-Versicherter betragen in 2020 7,0 Milliarden Euro. Im Vergleich dazu betragen die Ausgaben vor sechs Jahren (2014) 5,6 Milliarden Euro. Dies entspricht einer Steigerung der Arzneimittelausgaben für BARMER-Versicherte um 1,4 Milliarden Euro über sechs Jahre (+25 Prozent). Damit beträgt die durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Arzneimittelausgaben der BARMER 4,2 Prozent. Absolut betrachtet wurden für BARMER-Versicherte 2020 172,3 Millionen Euro mehr für Arzneimittel aufgewendet als 2019.

2020 wurden für BARMER-Versicherte 7,0 Mrd. € und damit 172 Mio. € mehr für Arzneimittel aufgewendet als 2019.

Abbildung 1.1: Gesamtausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter 2014 bis 2020



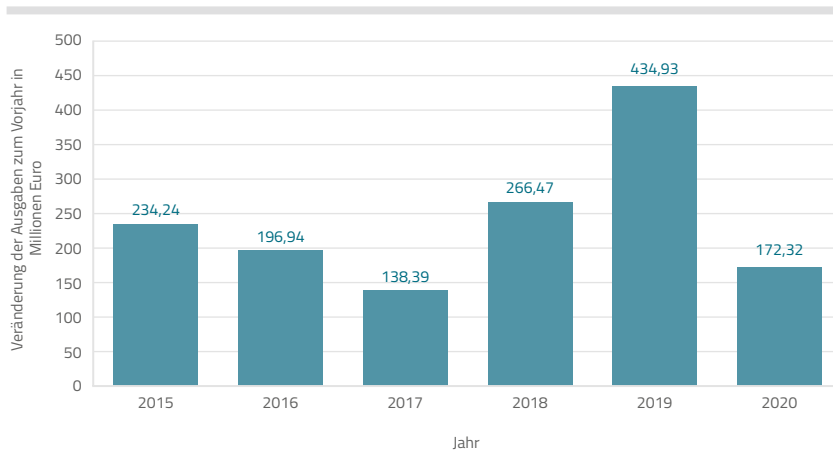
Quelle: BARMER-Daten 2020

Tabelle 1.2: Gesamtausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter 2014 bis 2020

Jahr	Umsatz in Milliarden Euro	Veränderung absolut zum Vorjahr in Millionen Euro
2014	5,56	–
2015	5,79	234,24
2016	5,99	196,94
2017	6,13	138,39
2018	6,40	266,47
2019	6,83	434,93
2020	7,00	172,32

Quelle: BARMER-Daten 2020

Abbildung 1.2: Veränderung der Arzneimittelausgaben für BARMER-Versicherte im Vergleich zum Vorjahr 2015 bis 2020 in Millionen Euro

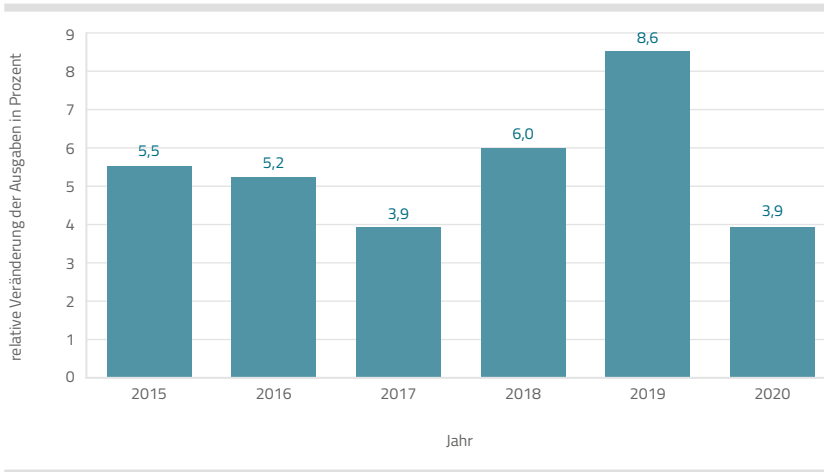


Quelle: BARMER-Daten 2020

Der Ausgabenanstieg hat sich 2020 verlangsamt. Die Zunahme betrug 3,9%.

Abbildung 1.3 veranschaulicht die Geschwindigkeit der Ausgabenzunahme. Mit 3,9 Prozent lag sie 2020 4,7 Prozentpunkte (absolut) unter der Ausgabenzunahme in 2019 im Vergleich zum Vorjahr. Wie zuletzt 2017 kam es 2020 zu einer Verlangsamung des Ausgabenwachstums für Arzneimittel. Dieses war nur etwa halb so groß (46 Prozent) wie im Vorjahr.

Abbildung 1.3: Veränderung der Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER-Versicherten im Vergleich zum Vorjahr 2015 bis 2020 in Prozent



Quelle: BARMER-Daten 2020

1.3.3 Arzneimittel mit den höchsten Umsätzen

Es wurde untersucht, welche Arzneimittel 2020 die höchsten Umsätze in der Behandlung BARMER-Versicherter erzielten.

Während über Jahre das Biologikum Adalimumab diese Liste anführte, steht mit Apixaban (Eliquis®) 2020 ein direkt wirkendes Antikoagulans (DOAK) an der Spitze der umsatzstärksten Wirkstoffe bei BARMER-Versicherten. Ein weiteres Antikoagulans folgt mit Rivaroxaban auf Rangposition 4. Dem liegt der zunehmende Einsatz der DOAK sowohl bei Patienten mit absoluter Arrhythmie als auch in weiteren Indikationen zugrunde, der durch die im Vergleich zur Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten weniger Kontrollen erfordernde Therapie unterstützt wird (Chaudhary et al., 2020; Lee et al., 2021; Liao et al., 2020). Die Anzahl behandelter Patienten hat bei Apixaban um 15 Prozent zugenommen, wie auch bei einem weiteren Antikoagulans, Edoxaban (Lixiana®), das auf Rangposition 14 steht. Die Anzahl behandelter Patienten ist für Rivaroxaban (Xarelto®) auf hohem Niveau stabil.

Apixaban hat Adalimumab als umsatzstärkstes Arzneimittel bei BARMER-Versicherten abgelöst.

Adalimumab, für das mit dem Patentablauf des Adalimumab-Referenzarzneimittels Humira® seit 2018 preiswertere Biosimilars verfügbar sind, folgt auf Rangposition 2 (siehe auch Kapitel 1.3.11).

Einen starken prozentualen Zuwachs behandelter Patienten im Jahresvergleich 2020 zu 2019 bei den Top-20-Arzneimitteln nach Umsatz hatte wie im Vorjahr Pembrolizumab, das auf Rangposition 3 der Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2020 steht. 2020 wurden 32 Prozent mehr Patienten mit Pembrolizumab behandelt als 2019. Pembrolizumab ist ein PD-1-Rezeptorantikörper, der im Juli 2015 zunächst zur Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen wurde (Bottomley et al., 2021; Robert et al., 2015). Es folgte die Zulassung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte nichtkleinzellige Bronchialkarzinom mit PD-L1-Expression nach vorheriger Chemotherapie. Insgesamt ist Pembrolizumab inzwischen für mehr als zehn onkologische Indikationen zugelassen (Mo et al., 2021). Weitere Indikationsausweitungen, insbesondere auch in Kombinationen mit anderen neuen (hochpreisigen) Onkologika, zeichnen sich ab (Abdel-Rahman, 2016; Frederickson et al., 2019; Keeping et al., 2018). 2020 hat die Europäische Kommission Pembrolizumab (Keytruda®) als Monotherapie in der Erstlinie für Erwachsene mit metastasierendem Kolorektalkarzinom mit hochfrequenter Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) zugelassen (Andre et al., 2021; Trullas et al., 2021). Den größten relativen Anstieg in der Anzahl behandelter Patienten bei den umsatzstärksten Arzneimittelwirkstoffen hatte Bevacizumab mit 179 Prozent.

Bevacizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den Gefäßwachstumsfaktor VEGF, der in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen – zum Beispiel metastasiertes Kolon- oder Rektumkarzinom, metastasiertes Mammakarzinom, inoperables fortgeschrittenes, metastasiertes oder rezidivierendes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom sowie fortgeschrittenes Nierenzell-, Ovarial- und Zervixkarzinom – zugelassen ist (Baraniskin et al., 2019; Ferrara et al., 2020; Gay et al., 2019; Raouf et al., 2019).

Um mehr als 20 Prozent gestiegene Patientenzahlen zeigten ansonsten Daratumumab mit 28 Prozent und Ibrutinib mit 22 Prozent.

Daratumumab ist ein humaner CD38-Antikörper, der erste, der 2016 als Orphan Drug für die Monotherapie von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom zugelassen und dessen Einsatzspektrum danach kontinuierlich erweitert wurde (Chong et al., 2021; Giri et al., 2020; Xu et al., 2019). 2020 hat die Europäische Kommission eine Marktzulassung für die subkutane Formulierung von Daratumumab (Darzalex®) für alle derzeit zugelassenen Indikationen der intravenösen Verabreichungsform des Wirkstoffs erteilt. Dies erleichtert die Anwendung im Vergleich zur bisherigen Infusion. Damit ist Daratumumab derzeit der einzige zur subkutanen Anwendung verfügbare gegen CD38 gerichtete monoklonale Antikörper.

Ibrutinib ist ein oral einzunehmender kleinmolekularer selektiver Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor, der initial zur Zweitlinientherapie des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms und der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) nach mindestens einer anderen Therapie, zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind, sowie bei Morbus Waldenström zugelassen wurde (Hou et al., 2020; Molica et al., 2020). Indikationserweiterungen folgten und Ibrutinib ist seit September 2020 in Kombination mit Rituximab auch zur Behandlung therapienaiver Patienten mit CLL zugelassen. Die Zulassungserweiterung basiert auf den Ergebnissen der ECOG1912-Studie, die einen Überlebensvorteil für Ibrutinib plus Rituximab zeigte (Chanan-Khan et al., 2016; Gordon & Danilov, 2021). Dies spiegelt sich in der Zunahme der Anzahl behandelter Patienten wider.

Für die fünf umsatzstärksten Arzneimittel wurden 2020 fast 640 Millionen Euro aufgewandt, für die vier umsatzstärksten Arzneimittel über eine halbe Milliarde Euro.

Für die 4 umsatzstärksten Arzneimittel wurde 2020 über eine halbe Mrd. € aufgewandt.

Betrachtet man die Arzneimittel mit den höchsten Therapiekosten pro Patient und Jahr unter den Arzneimittelwirkstoffen mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten, finden sich 2020 unter den Top 15 insgesamt 13 Onkologika und nur auf Rangposition 8 Immunglobuline und auf Rangposition 15 ein Antikoagulans. Daratumumab,

Onkologische Therapie
wird pro Patient
kontinuierlich teurer.

Lenalidomid und Pembrolizumab führen die Liste an mit Kosten von 46.666 Euro bis 63.018 Euro pro Patient. Dies ist noch einmal eine deutliche Kostensteigerung pro Versicherten im Vergleich zum Vorjahr, in dem in dieser Gruppe 55.020 Euro pro Versicherten (für Lenalidomid) das Maximum war. Onkologische Therapie – das zeigen die Daten – wird pro Patient kontinuierlich teurer.

Tabelle 1.3: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2020

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatz 2020 in Euro	Kosten pro Patient in Euro	Veränderung Patientenzahl gegenüber 2019 in Prozent
1	B01AF02	Apixaban	143.703.982	771	+15,2
2	L04AB04	Adalimumab	140.804.928	11.777	+6,3
3	L01XC18	Pembrolizumab	122.483.076	46.666	+32,3
4	B01AF01	Rivaroxaban	115.645.917	939	-0,6
5	L04AX04	Lenalidomid	114.518.387	57.662	+7,7
6	L04AC05	Ustekinumab	75.702.171	22.960	+15,8
7	L01XC07	Bevacizumab	74.259.484	7.370	+178,6
8	J06BA02	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	72.771.354	22.238	-0,6
9	L04AB01	Etanercept	72.313.648	10.024	+1,4
10	S01LA05	Aflibercept	68.109.280	5.064	+4,7
11	L01XC17	Nivolumab	66.393.578	36.270	-10,5
12	S01LA04	Ranibizumab	63.375.253	5.637	-2,0
13	L01XC03	Trastuzumab	62.474.425	18.380	-1,7
14	B01AF03	Edoxaban	61.399.191	770	+15,8
15	L01EL01	Ibrutinib	59.039.030	46.387	+22,5
16	L02BX03	Abirateron	55.729.852	26.954	+2,2
17	L01XC24	Daratumumab	54.954.032	63.018	+28,4
18	A02BC02	Pantoprazol	54.830.864	48	-2,9
19	N02BB02	Metamizol-Natrium	53.482.601	45	-2,8
20	A10AE04	Insulin glargin	52.194.393	406	-2,0

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833), 2019 (N = 9.242.157)

Tabelle 1.4: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten nach Kosten pro Versicherten mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2020

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro behandelten Versicherten in Euro
1	L01XC24	Daratumumab	63.018
2	L04AX04	Lenalidomid	57.662
3	L01XC18	Pembrolizumab	46.666
4	L01EL01	Ibrutinib	46.387
5	L01XC17	Nivolumab	36.270
6	L02BX03	Abirateron	26.954
7	L04AC05	Ustekinumab	22.960
8	J06BA02	Immunglobuline, normal human, zur intravasalen Anwendung	22.238
9	L01XC03	Trastuzumab	18.380
10	L04AB04	Adalimumab	11.777
11	L04AB01	Etanercept	10.024
12	L01XC07	Bevacizumab	7.370
13	S01LA04	Ranibizumab	5.637
14	S01LA05	Aflibercept	5.064
15	B01AF01	Rivaroxaban	939
16	B01AF02	Apixaban	771
17	B01AF03	Edoxaban	770
18	A10AE04	Insulin glargin	406
19	A02BC02	Pantoprazol	48
20	N02BB02	Metamizol-Natrium	45

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833)

Behandlungskosten
lagen für Ravulizumab
und Emicizumab über
300.000 € pro Patient.

1.3.4 Arzneimittel mit den höchsten Umsatzsteigerungen

Betrachtet man die Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten 2020 im Vergleich zum Vorjahr, fällt auf, dass unter den Top 20 zwei Wirkstoffe sind, deren Kosten pro Versicherten und Jahr über 300.000 Euro liegen: Ravulizumab mit 304.093 Euro pro Versicherten bei insgesamt 61 behandelten Patienten und Emicizumab mit 361.678 Euro im Schnitt für jeden der 43 behandelten Versicherten.

Ravulizumab (Ultomiris®) ist zugelassen zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) für erwachsene PNH-Patienten mit Hämolyse und klinischen Symptomen, die auf eine hohe Krankheitsaktivität hinweisen, und seit Juni 2020 auch für Personen mit atypisch hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS).

Emicizumab (Helimbra®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der als bispezifischer Antikörper sowohl die Aktivierung von Gerinnungsfaktor IXa als auch von Faktor X verhindert. Emicizumab ist seit März 2018 zur Behandlung von Menschen mit Hämophilie Typ A und Faktor-VIII-Hemmkörpern zugelassen. Seit März 2019 darf der Wirkstoff auch bei Personen mit einer schweren Hämophilie A ohne Faktor-VIII-Hemmkörper eingesetzt werden.

Neben den bereits oben besprochenen onkologischen Wirkstoffen und den Antikoagulanzen ist das auf Rangposition 3 gelistete Tafamidis hervorzuheben, das bei 132 Patienten eingesetzt für fast 22 Millionen Euro Ausgaben verantwortlich ist. Pro Kopf betragen die Behandlungskosten für Tafamidis im Durchschnitt 164.465 Euro. Tafamidis (Vyndaqel®) ist seit Februar 2020 zugelassen als Orphan Drug und indiziert zur Behandlung der Wildtyp- oder hereditären Transthyretin-Amyloidose bei erwachsenen Patienten mit Kardiomyopathie. Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat der G-BA Anhaltspunkte für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tafamidis festgestellt, insbesondere da sich für die Gesamtmortalität ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten einer Behandlung mit Tafamidis zeigt (G-BA, 2020).

Tabelle 1.5: Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten von 2019 bis 2020

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Umsatzsteigerung absolut in Euro	Umsatz im Jahr 2020 in Euro	Versicherte mit Arzneimittel	Kosten pro Versicherten mit Arzneimittel in Euro
1	L01XC18	Pembrolizumab	32.428.358	122.483.076	2.625	46.666
2	B01AF02	Apixaban	20.107.948	143.703.982	186.422	771
3	N07XX08	Tafamidis	17.025.796	21.668.546	132	164.465
4	L01XC32	Atezolizumab	14.166.269	24.773.796	839	29.516
5	R07AX32	Ivacaftor, Tezacaftor und Elexacaftor	13.922.628	13.922.628	310	44.984
6	L04AC05	Ustekinumab	13.355.059	75.702.171	3.297	22.960
7	L04AX04	Lenalidomid	13.085.916	114.518.387	1.986	57.662
8	L01XG01	Bortezomib	12.953.820	13.527.948	1.039	13.022
9	D11AH05	Dupilumab	12.851.581	28.275.887	2.037	13.878
10	L01XC24	Daratumumab	12.749.059	54.954.032	872	63.018
11	L01EL01	Ibrutinib	12.720.874	59.039.030	1.273	46.387
12	C09DX04	Valsartan und Sacubitril	11.739.540	38.214.595	24.499	1.560
13	L04AA43	Ravulizumab	11.452.132	18.523.918	61	304.093
14	B01AF03	Edoxaban	10.222.410	61.399.191	79.783	770
15	B05XA14	Dinatrium-1-glycerophosphat	8.717.178	8.746.881	328	26.671
16	L01XG02	Carfilzomib	8.108.817	8.115.269	258	31.400
17	A10BJ06	Semaglutid	8.055.164	8.055.164	13.613	592
18	B02BX06	Emicizumab	7.798.489	15.499.759	43	361.678
19	L01CE02	Irinotecan	7.588.227	7.604.394	2.417	3.146
20	L01XK01	Olaparib	7.487.961	22.035.844	548	40.207

Quelle: BARMER-Daten 2019–2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833), 2019 (N = 9.242.157)

1.3.5 Arzneimittelausgaben pro Versicherten im Jahr 2020

Nicht alle Versicherten erhalten zu Lasten der GKV verschreibungsfähige Arzneimittel. Es wurde untersucht, wie hoch der Anteil von Versicherten mit verordneter Arzneimitteltherapie an der Gesamtheit aller Versicherten ist. Im Vergleich zum Vorjahr ist festzustellen, dass 2020 mit 75 Prozent der Versicherten etwa drei Prozent weniger Versicherte als

75% der Versicherten sind 2020 mit Arzneimitteln für durchschnittlich 1.023 € behandelt worden.

2019 mit verordneten Arzneimitteln behandelt wurden. Bezieht man die Arzneimittel-
ausgaben der BARMER nur auf die Versicherten, denen Arzneimittel verordnet wurden,
so ergibt sich ein Durchschnittswert der Arzneimittelausgaben von 1.023 Euro pro Versi-
cherten mit Arzneimitteltherapie 2020 im Vergleich zu 953 Euro pro Versicherten mit
Arzneitherapie 2019 und damit ein Anstieg von 7,3 Prozent. Bezogen auf alle Versicher-
ten fällt der Anstieg mit 768 Euro im Vergleich zu 739 Euro mit 3,9 Prozent geringer aus.

Tabelle 1.6: BARMER-Versicherte mit Arzneimittelverordnungen im Jahr 2020

Versicherte	
Anzahl der Versicherten	9.115.833
Anzahl der Versicherten mit Arzneimitteltherapie	6.846.170
Anteil von Versicherten mit Arzneimitteltherapie an Gesamtversicherten in Prozent	75
Ausgaben für Arzneimittel in Euro	
insgesamt	7.002.786.103
Ausgaben für Arzneimittel pro Versicherten	
bezogen auf alle Versicherten	768
bezogen auf alle Versicherten mit Arzneimitteltherapie	1.023

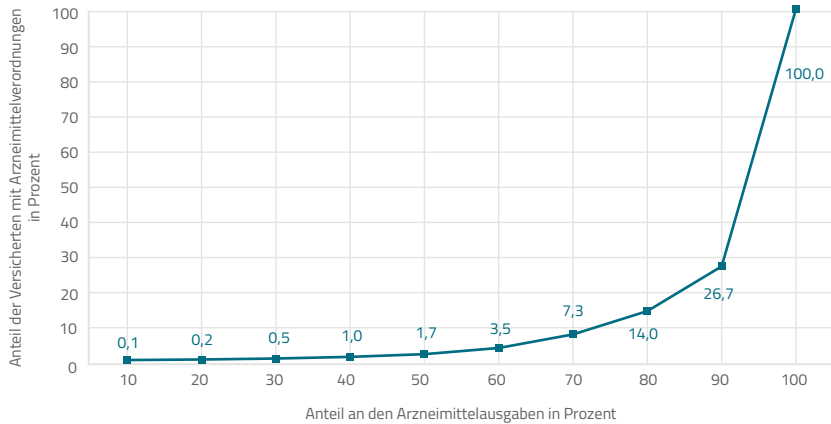
Quelle: BARMER-Daten 2020

Die ausgabensteigernde Wirkung hochpreisiger Arzneimittel wird im Arzneimittelreport
der BARMER in jedem Jahr durch Analysen belegt und illustriert. Am deutlichsten sind die
Effekte höchstpreisiger Arzneimittel zu erkennen, wenn man berechnet, welcher Anteil
der Ausgaben auf welchen Anteil der Versicherten entfällt.

2020 wurden für 1,72 Prozent der Versicherten 50 Prozent der Arzneimittelausgaben der
BARMER aufgewandt. Das entspricht dem Wert des Vorjahres (1,69 Prozent). Für diese
etwa zwei Prozent der Versicherten betragen 2020 die durchschnittlichen Ausgaben für
Arzneimittel damit 29.735 Euro, während die durchschnittlichen Arzneimittelausgaben
der übrigen 98 Prozent der Versicherten bei 520 Euro lagen.

Für etwa 14 Prozent, also ein Siebtel der Versicherten, wurden 2020 wie im Vorjahr
80 Prozent der Arzneimittelausgaben aufgewendet.

Abbildung 1.4: Anteil an den Arzneimittelausgaben nach Anteil der BARMER-Versicherten im Jahr 2020



Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.883)

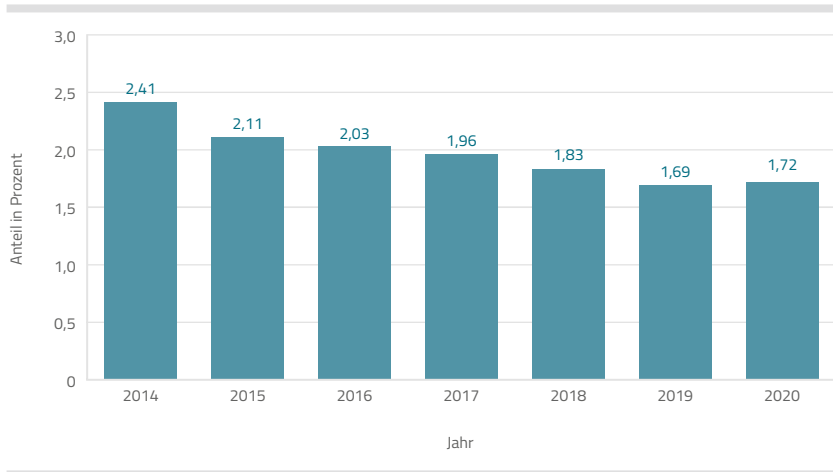
Tabelle 1.7: Anteil BARMER-Versicherter mit darauf entfallendem Anteil der Arzneimittelausgaben im Jahr 2020

Anteil der Arzneimittelausgaben 2020 in Prozent	Anteil der Versicherten mit Arzneimittelverordnungen in Prozent
10	0,05
20	0,20
30	0,48
40	0,95
50	1,72
60	3,48
70	7,35
80	13,98
90	26,72
100	100,00

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.883)

Während 2014 2,41 Prozent der Versicherten für 50 Prozent der Ausgaben verantwortlich waren, hat sich dieser Anteil der Versicherten über die Jahre kontinuierlich bis auf 1,83 Prozent 2018, 1,69 Prozent 2019 und 1,72 Prozent 2020 verringert. Die Konzentration der Ausgaben besteht unverändert fort, hat sich 2020 aber nicht weiter verstärkt. Die Frage einer fairen Preisbildung für Arzneimittel muss Gegenstand öffentlicher, politischer, aber auch wissenschaftlicher Diskussion werden und sollte Gegenstand von Entscheidungen auf Systemebene sein (Cutler, 2020; Ledley et al., 2020; Vogler et al., 2017).

Abbildung 1.5: Anteil der BARMER-Versicherten, für deren Behandlung 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel aufgewendet werden, in den Jahren 2014 bis 2020



Quelle: BARMER-Daten 2020

1.3.6 Verordnungshäufigkeit von Wirkstoffen und Arzneimitteln

Was wurde wie häufig verordnet? Die Antwort auf diese Standardfrage des Arzneimittelreports der BARMER gibt Tabelle 1.8.

Tabelle 1.8: Top 20 der am häufigsten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe nach Anzahl BARMER-Versicherter mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2020

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Anzahl Versicherter mit Arzneimittel	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2019 in Prozent
1	M01AE01	Ibuprofen	1.564.989	-12,0
2	N02BB02	Metamizol-Natrium	1.195.375	-2,8
3	A02BC02	Pantoprazol	1.131.427	-2,9
4	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	1.020.830	-1,0
5	C09AA05	Ramipril	806.725	-1,5
6	C07AB07	Bisoprolol	766.629	+1,2
7	C07AB02	Metoprolol	595.890	-2,6
8	C09CA06	Candesartan	593.991	+2,9
9	C08CA01	Amlodipin	585.033	+1,2
10	C10AA01	Simvastatin	525.105	-8,7
11	C03CA04	Torasemid	507.812	+1,1
12	C10AA05	Atorvastatin	468.413	+10,7
13	J01CA04	Amoxicillin	418.457	-26,9
14	R03AC02	Salbutamol	411.884	-11,6
15	M01AB05	Diclofenac	406.258	-11,8
16	H02AB06	Prednisolon	378.987	-11,0
17	A10BA02	Metformin	358.880	+1,0
18	B01AC06	Acetylsalicylsäure	332.923	-0,3
19	M04AA01	Allopurinol	290.699	-2,5
20	A02BC01	Omeprazol	288.439	-7,8

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833)

„Nach Ibuprofen finden sich auf den Rangpositionen 2, 3 und 4 mit Metamizol, Pantoprazol und Levothyroxin-Natrium drei Wirkstoffe, die dafür bekannt sind, dass ihr Einsatz in relevantem Umfang außerhalb medizinischer Notwendigkeit erfolgt.“ Dies ist ein Zitat aus dem BARMER-Arzneimittelreport 2020, das auch die aktuellen Analysen präzise zusammenfasst und zeigt, dass 2020 wie 2019 identische Wirkstoffe die Rangliste der Verordnungshäufigkeit anführen und dass die bekannten Probleme persistieren:

- die unkritisch häufige und teilweise langfristige Verordnung von Metamizol trotz der Einschränkung der Zulassung und des Risikos der Agranulozytose (Klose et al., 2020) sowie der aktuell in den Fokus geratenen Lebertoxizität (Sebode et al., 2020; Weber et al., 2021);
- Protonenpumpeninhibitoren (PPI), die sowohl im ambulanten Sektor als auch im Krankenhaus häufig ohne beziehungsweise nach Wegfall medizinischer Notwendigkeit eingesetzt werden (Batuwitage et al., 2007; Nardino et al., 2000). Dies wird durch eine aktuelle Studie noch einmal bestätigt (Muheim et al., 2021);
- die Substitution von Schilddrüsenhormonen ohne medizinische Notwendigkeit. International spricht sich keine Leitlinie für eine Substitution unter TSH-Werten von 10 U/l aus (Bekkering et al., 2019). In der Praxis werden allerdings häufig auch euthyreote Patienten und Patienten mit nicht substituitionsbedürftiger TSH-Erhöhung mit Schilddrüsenhormonen behandelt. Die nicht indizierte Bestimmung von TSH ist häufig der erste Schritt zur nicht indizierten Hormonverordnung (Wintemute et al., 2019).

1.3.6.1 Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten

Verordnungstrends lassen sich sehr gut anhand der Analyse auf Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten erkennen. Ergebnisse dieser Untersuchung zeigt Tabelle 1.9. Was fällt auf?

Immer mehr Versicherten wird ein Lipidsenker verordnet.

Die Zunahme des Einsatzes des Lipidsenkers Rosuvastatin setzt sich fort. Wie bereits im Arzneimittelreport 2019 berichtet, sind der Verlust des Patentschutzes 2018 und die Verfügbarkeit als Generikum eine wichtige Ursache. Immerhin fast 36.510 zusätzliche Versicherte der BARMER haben 2020 im Vergleich zu 2019 eine Therapie mit Rosuvastatin erhalten (+73 Prozent). Noch stärker ist die Anzahl von mit Atorvastatin behandelten Patienten gestiegen (+45.199), was als Zeichen der vermehrten Umsetzung der Empfehlungen zu intensiverer Senkung des LDL-Cholesterins zu sehen ist.

Die European Society of Cardiology und die European Atherosclerosis Society haben im August 2019 ihre drei Jahre alte Leitlinie zum Management von Dyslipidämien aktualisiert (Mach et al., 2020). Bei den Zielwerten geht die neue europäische Leitlinie über die vor zehn Monaten publizierte amerikanische Leitlinie deutlich hinaus. Angestrebt wird bei Personen mit sehr hohem kardiovaskulärem Grundrisiko ein LDL-Zielwert kleiner

55 mg/dl – und zwar in der Sekundär- und in der Primärprävention. Die neue Leitlinie erweitert damit erheblich den Kreis der medikamentös behandlungsbedürftigen Menschen mit Hyperlipidämien. Die Grenze zwischen Primär- und Sekundärprävention wird aufgehoben. Es fällt auf, dass 19 der 21 Leitlinienautoren Interessenkonflikte mit einem oder mit bis zu 48 pharmazeutischen Unternehmen angegeben haben, auch 82 Prozent der Gutachter der Leitlinie haben Gelder von pharmazeutischen Unternehmen erhalten. Ein Leitlinien-Report, der den Umgang mit diesen Interessenkonflikten darlegt, fehlt (Mortensen & Nordestgaard, 2020; Pavlovic et al., 2020).

Auffallend ist daneben die Zunahme von Schutzimpfungen im Rahmen der personenbezogenen Verordnung: Influenza-, Meningokokken- und Pneumokokken-Impfstoffe sind unter den Top-20-Arzneimitteln mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten im Jahr 2020. Dies ist vermutlich vor allem der COVID-19-Pandemie zuzuschreiben, die zu einer größeren Bereitschaft zur Impfung gegen andere Infektionskrankheiten gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) geführt zu haben scheint.

Ansonsten sind im Vergleich zur letztjährigen Rangliste Ezetimib und Semaglutid neu vertreten. Der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib verstärkt die Cholesterinsenkung durch Statine und reduziert kardiovaskuläre Ereignisse, ohne Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Die IMPROVE-IT-Studie bei Hochrisikopatienten mit akutem Koronarsyndrom hat gezeigt, dass Ezetimib zusätzlich zu Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse um 6,4 Prozent senkt, ohne Abnahme der kardiovaskulären Mortalität (Cannon et al., 2015a; Cannon et al., 2015b). Der G-BA hat dies durch die Aufhebung des Therapiehinweises zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von Ezetimib berücksichtigt.

Semaglutid ist ein Glucagon-Like-Peptide-1-Agonist (GLP-1), der die Insulinfreisetzung stimuliert, die Magenentleerung verzögert und den Appetit reduziert (Scheen, 2017). Semaglutid ist seit 2018 in Deutschland auf dem Markt zunächst zugelassen worden als Zusatz zu einer Diät und körperlicher Bewegung zur Behandlung von Patienten mit Typ-2-Diabetes (Davies et al., 2021). Semaglutid hat wegen des verstärkten Sättigungsgefühls und der verlangsamten Magenentleerung einen signifikanten Gewichtsver-

lust zur Folge und ist daher zur Behandlung von krankhaftem Übergewicht geeignet (Davies et al., 2021). Hierbei ist es stärker wirksam als das seit 2016 in dieser Indikation zugelassene Liraglutid (Pratley et al., 2019).

Tabelle 1.9: Top-20-Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten im Jahr 2020

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Veränderung Versicherte mit Arzneimitteln zu 2019 absolut	Veränderung Versicherte mit Arzneimittel zu 2019 in Prozent
1	C10AA05	Atorvastatin	45.199	+10,7
2	C10AA07	Rosuvastatin	36.510	+73,4
3	B01AF02	Apixaban	24.602	+15,2
4	J07BB02	Influenza, inaktiviert, Spaltvirus oder Oberflächenantigen	20.514	+195,2
5	C09CA06	Candesartan	16.593	+2,9
6	C03BA04	Chlortalidon	16.029	+38,0
7	C10AX09	Ezetimib	15.541	+36,3
8	J01CA08	Pivmecillinam	14.455	+52,1
9	A10BJ06	Semaglutid	13.613	im Vorjahr keine VO
10	J07AH09	Meningokokken B, Multikomponenten-Impfstoff	13.423	+105,1
11	C08CA13	Lercanidipin	13.170	+7,9
12	A11CC05	Colecalciferol	13.004	+4,8
13	J07AL01	Pneumokokken, gereinigtes Polysaccharid-Antigen	11.917	+346,2
14	B01AF03	Edoxaban	10.914	+15,8
15	J07BK03	Zoster Virus, gereinigtes Antigen	9.842	+117,2
16	C07AB07	Bisoprolol	9.165	+1,2
17	M03BX03	Pridinol	8.412	+41,6
18	A10BK03	Empagliflozin	7.848	+16,8
19	A10BK01	Dapagliflozin	7.034	+27,3
20	C08CA01	Amlodipin	6.680	+1,2

Quelle: BARMER-Daten 2019–2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833)

1.3.6.2 Verordnungshäufigkeit und Umsatz nach ATC-Gruppen im Jahr 2020

Die Betrachtung der Verordnungshäufigkeit von Arzneimitteln nach ATC-Gruppen 2020 zeigt relevante Veränderungen vor allem in vier ATC-Gruppen.

Wie bereits zuvor nimmt die Anzahl von Patienten, die mit neuen Antikoagulanzen behandelt werden, weiter deutlich zu (+9,6 Prozent). Parallel dazu nimmt die Verordnung von Vitamin-K-Antagonisten ab (–15,2 Prozent). Insgesamt hat die Anzahl mit Antikoagulanzen behandelte Patienten 2020 um 13.684 zusätzlich behandelte Versicherte zugenommen. Der Einsatz der neuen Antikoagulanzen stützt sich dabei auf zunehmend umfangreichere Evidenz zu Wirksamkeit und Nebenwirkungen (Chaudhary et al., 2020; Lee et al., 2021; Liao et al., 2020).

Die Anzahl von Patienten, die mit neuen Antikoagulanzen behandelt wurden, hat 2020 um fast 10% zugenommen.

Auch die Anzahl von Versicherten, die mit Antibiotika behandelt werden, nimmt 2020 weiter und sogar stärker als 2019 ab (–22 Prozent versus –7,8 Prozent). Die wegen der COVID-19-Pandemie eingeführten Hygieneregeln werden vermutlich auch die Übertragung von bakteriellen Infektionen verringert haben. Viel stärker aber könnte ins Gewicht fallen, dass weniger virale Infekte aufgetreten und nicht ohne Indikation mit Antibiotika behandelt worden sind.

Tabelle 1.10: Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen im Jahr 2020 nach prozentualer Veränderung der behandelten Versicherten im Vergleich zum Jahr 2019

Rang nach Höhe des Umsatzes	Bezeichnung	Umsatz in Euro	Versicherte mit Arzneimitteln	Veränderung Versicherte mit Arzneimitteln zu 2019 absolut	Veränderung Versicherte mit Arzneimitteln zu 2019 in Prozent
16	Antibiotika	74.591.418	1.888.560	–532.697	–22,0
29	Vitamin-K-Antagonisten	4.770.869	116.614	–20.969	–15,2
30	Otologika	2.553.913	111.153	–18.757	–14,4
5	Ophthalmika	222.989.774	869.510	–130.744	–13,1
4	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	277.605.823	869.840	–93.671	–9,7
14	Interferone	83.231.196	4.652	–468	–9,1

Rang nach Höhe des Umsatzes	Bezeichnung	Umsatz in Euro	Versicherte mit Arzneimitteln	Veränderung Versicherte mit Arzneimitteln zu 2019 absolut	Veränderung Versicherte mit Arzneimitteln zu 2019 in Prozent
21	Heparine	45.024.422	238.896	-23.486	-9,0
9	antivirale Arzneimittel	135.810.984	116.905	-5.937	-4,8
28	Anxiolytika	8.513.351	176.279	-8.613	-4,7
10	Dermatika	117.904.065	1.508.672	-72.385	-4,6
15	Protonenpumpeninhibitoren	75.369.983	1.452.945	-53.437	-3,6
25	Antidementiva	15.171.353	55.428	-1.335	-2,4
7	Opioide	187.012.561	494.235	-11.783	-2,3
26	Hypnotika und Sedativa	14.161.330	179.539	-4.204	-2,3
18	Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen	63.059.745	145.361	-2.661	-1,8
8	Insuline und Analoga	177.140.915	236.441	-2.952	-1,2
12	Antidepressiva	97.735.498	819.147	-10.169	-1,2
19	Urologika	49.734.442	333.434	-2.421	-0,7
22	Thrombozytenaggregationshemmer	27.229.237	407.457	-2.684	-0,7
17	Antiparkinsonmittel	74.056.720	117.955	-687	-0,6
2	kardiovaskuläre Arzneimittel	658.048.236	3.132.655	-15.123	-0,5
23	Psychostimulantien	19.016.839	46.034	-33	-0,1
27	Kontrazeptiva	13.859.348	155.845	1.242	+0,8
11	Antiepileptika	103.252.724	331.451	3.484	+1,1
20	Erythroetine	45.926.628	18.324	233	+1,3
6	Antidiabetika ohne Insuline	194.292.962	513.298	7.852	+1,6
13	Antipsychotika	90.156.636	271.945	4.325	+1,6
3	neue Antikoagulantien	339.517.573	395.463	34.653	+9,6
1	antineoplastische Mittel	1.166.028.806	66.264	7.653	+13,1
24	Impfstoffe	15.366.347	137.945	21.681	+18,7

Quelle: BARMER-Daten 2019–2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833), 2019 (N = 9.242.157)

1.3.7 Arzneimitteltherapie nach Facharztgruppe

Der Anteil der Hausärzte an den Arzneimittelausgaben geht langsam, aber stetig zurück: von fast 40 Prozent 2016 auf etwa 35 Prozent 2020. Der Rückgang von 2019 auf 2020 betrug dabei 0,7 Prozent. Der Anteil der Onkologen nimmt dafür kontinuierlich zu. Im Vergleich von 2019 zu 2020 ist er um 1,2 Prozentpunkte auf 14,0 Prozent angestiegen.

Der Anstieg der Ausgaben für Arzneimittelverordnungen der niedergelassenen Hämato-/Onkologen von 2019 zu 2020 ist fast doppelt so hoch wie die Verordnungskosten der niedergelassenen Kardiologen 2020.

Auch die Pro-Kopf-Verordnungskosten der Hämatologen/Onkologen sind weiter gestiegen, von 12.825 Euro 2019 auf 13.771 Euro 2020, das heißt um 7,4 Prozent. Damit führen die Hämatologen und Onkologen wie in den vorherigen Jahren die Rangliste der teuersten Verordner mit weitem Abstand an. Im Fünfjahresvergleich (2016 bis 2020) sind die Verordnungskosten pro Patient bei den Hämato-/Onkologen um 55 Prozent gestiegen, im Vergleich zu 3,9 Prozent bei den Hausärzten in der gleichen Zeitspanne.

Die Frage nach der Verhältnismäßigkeit von Nutzen und Preis onkologischer Arzneimittel zur Gewährleistung der Bezahlbarkeit der Therapien wird seit Jahren gestellt (Cutler, 2020; Vogler et al., 2017).

Die frühe Nutzenbewertung von neuen Arzneimitteln gehört heute – gut zehn Jahre nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) – zwar zum Standard der Gesundheitsversorgung in Deutschland, bedarf aber bezüglich der Nutzenbewertung von onkologischen – insbesondere als Orphan Drug zugelassenen – Arzneimitteln der Weiterentwicklung und der Komplementierung durch eine besser am belegten Zusatznutzen orientierten Preisfindung.

Der Anstieg der Ausgaben für Arzneimittelverordnungen der niedergelassenen Hämato-/Onkologen von 2019 zu 2020 ist fast doppelt so hoch wie die Verordnungskosten der niedergelassenen Kardiologen 2020.

Tabelle 1.11: Ausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2016 und 2020

Rang	Facharztgruppe	Ausgaben 2020 in Euro	Anteil 2020 in Prozent	Anteil 2016 in Prozent	Veränderung Ausgaben in Prozent
1	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	2.472.070.686	35,3	39,7	+3,9
2	Hämatologie und Onkologie	980.566.703	14,0	10,5	+55,3
3	Neurologie	448.156.769	6,4	7,6	-1,2
4	Rheumatologie	288.675.794	4,1	3,7	+31,3
5	Pneumologie	208.135.103	3,0	2,1	+66,7
6	Augenheilkunde	203.790.521	2,9	2,8	+20,2
7	Urologie	195.583.454	2,8	2,5	+30,0
8	Dermatologie	191.831.395	2,7	2,1	+53,3
9	Gynäkologie	173.030.596	2,5	2,8	+2,7
10	Gastroenterologie	163.896.018	2,3	2,3	+20,2
11	Nephrologie	127.302.480	1,8	1,8	+18,4
12	Pädiatrie	118.807.839	1,7	1,9	+7,2
13	HNO-Heilkunde	69.085.493	1,0	0,6	+81,3
14	Psychiatrie und Psychotherapie	67.521.363	1,0	1,0	+10,3
15	Orthopädie	55.583.761	0,8	0,9	+5,6
16	Kardiologie	53.467.976	0,8	0,6	+59,1
17	Endokrinologie und Diabetologie	24.252.255	0,3	0,3	+32,0

Quelle: BARMER-Daten 2016 und 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833), 2016 (N = 9.693.151)

59 Prozent der Versicherten wurden 2020 von einem Facharzt für Allgemeinmedizin oder einem hausärztlich tätigen Internisten mit Arzneimitteln behandelt (Tabelle 1.13). Alle anderen Arztgruppen behandeln jeweils weniger als zehn Prozent der Versicherten. Dies hat sich im Mehrjahresvergleich nicht geändert und zeigt die Bedeutung der Hausärzte und hausärztlich tätigen Internisten als primäre Ansprechpartner und Primärversorger der Versicherten.

Tabelle 1.12: Durchschnittliche Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER-Versicherten nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2016 und 2020

Rang 2020	Rang 2016	Facharztgruppe	Ausgaben pro Versicherten 2020 in Euro	Ausgaben pro Versicherten 2016 in Euro	Veränderung in Euro	Veränderung in Prozent
1	1	Hämatologie und Onkologie	13.771	10.390,3	3.380	+32,5
2	2	Rheumatologie	3.396	2.856,6	539	+18,9
3	4	Nephrologie	1.910	1.616,3	294	+18,2
4	3	Gastroenterologie	1.856	1.624,5	232	+14,3
5	5	Neurologie	1.008	1.003,1	5	+0,5
6	6	Endokrinologie und Diabetologie	937	733,6	204	+27,8
7	7	Pneumologie	806	485,5	321	+66,1
8	8	Urologie	547	397,9	149	+37,4
9	9	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	460	393,5	66	+16,8
10	10	Psychiatrie und Psychotherapie	330	354,2	-24	-6,9
11	11	Augenheilkunde	321	248,0	73	+29,6
12	12	Kardiologie	304	216,8	87	+40,1
13	14	Dermatologie	263	160,4	103	+64,3
14	13	Gynäkologie	231	201,7	29	+14,4
15	15	Pädiatrie	212	158,3	54	+33,9
16	17	HNO-Heilkunde	180	69,3	110	+159,4
17	16	Orthopädie	89	83,1	6	+7,5

Quelle: BARMER-Daten 2016 und 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833), 2016 (N = 9.693.151)

Zwar können die Analysen nicht die Anzahl der von einem Arzt durchschnittlich behandelten Patienten zeigen, doch gibt die Zahl behandelter BARMER-Versicherter einen Anhalt und eine Möglichkeit zum Vergleich. Die meisten Patienten pro Arzt (mit Verordnung eines Arzneimittels) behandeln Dermatologen (139 Patienten/Arzt) und Pneumologen (114 Patienten/Arzt). Die geringste Anzahl von Patienten behandeln die Hämato-/Onkologen (24 Patienten/Arzt) und die Nephrologen (28 Patienten/Arzt).

Tabelle 1.13: Anzahl mit Arzneimitteln behandelter BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes im Jahr 2020

Rang 2020	Facharztgruppe	Anzahl Versicherter behandelt mit Arzneimitteln	Veränderung im Vergleich zum Jahr 2016 in Prozent	Anteil an allen Versicherten in Prozent	Anzahl verordnender Ärzte	mittlere Anzahl Versicherter mit Arzneimittelverordnung pro Arzt
1	Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	5.376.830	-11,0	59,0	67.543	80
2	Gynäkologie	749.833	-10,2	8,2	13.524	55
3	Dermatologie	728.157	-6,7	8,0	5.243	139
4	Augenheilkunde	634.102	-7,3	7,0	7.534	84
5	Orthopädie	622.155	-1,7	6,8	10.422	60
6	Pädiatrie	560.512	-20,0	6,1	10.455	54
7	Neurologie	444.616	-1,6	4,9	6.462	69
8	HNO-Heilkunde	384.405	-30,1	4,2	5.315	72
9	Urologie	357.726	-5,4	3,9	4.395	81
10	Pneumologie	258.121	+0,4	2,8	2.266	114
11	Psychiatrie und Psychotherapie	204.823	+18,5	2,2	5.962	34
12	Kardiologie	176.058	+13,6	1,9	3.894	45
13	Gastroenterologie	88.306	+5,2	1,0	2.271	39
14	Rheumatologie	85.002	+10,4	0,9	1.334	64
15	Hämatologie und Onkologie	71.208	+17,2	0,8	3.029	24
16	Nephrologie	66.648	+0,2	0,7	2.357	28
17	Endokrinologie und Diabetologie	25.874	+3,3	0,3	530	49

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833), 2016 (N = 9.693.151)

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Spektrum der vom Hausarzt verordneten Arzneimittelwirkstoffe. Hier setzt sich der Trend fort, dass Antikoagulanzen die umsatzstärksten Arzneimittel des Hausarztes sind. Apixaban und Rivaroxaban stehen dabei unverändert auf den Rangpositionen 1 und 2 und sind für höhere Arzneimittelausgaben verantwortlich als alle Arzneimittel auf den Rangpositionen 3 bis 6 zusammen. Im Gegensatz zu 2019 steht in 2020 auf Rangposition 3 mit Edoxaban ein weiteres Antikoagulans. Die ökonomische Relevanz der Antikoagulation nimmt weiterhin zu.

Tabelle 1.14: Die 20 umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2020

Rang 2020	Rang 2019	Wirkstoff	Umsatz in Euro	Versicherte	Kosten pro Versicherten und Jahr in Euro
1	1	Apixaban	134.204.799	176.939	758
2	2	Rivaroxaban	106.255.855	113.741	934
3	6	Edoxaban	56.957.153	75.658	753
4	3	Pantoprazol	49.360.042	991.283	50
5	5	Levothyroxin-Natrium	48.653.227	986.739	49
6	4	Insulin glargin	48.351.713	121.495	398
7	8	Candesartan	45.401.806	576.137	79
8	7	Metamizol-Natrium	42.556.297	911.344	47
9	9	Ramipril	37.215.280	788.272	47
10	10	Metoprolol	36.213.816	578.359	63
11	11	Bisoprolol	35.437.898	743.209	48
12	12	Sitagliptin	34.499.157	96.607	357
13	13	Insulin lispro	31.131.149	48.671	640
14	21	Empagliflozin	28.954.991	52.276	554
15	28	Valsartan und Sacubitril	28.921.740	20.891	1.384
16	15	Metformin und Sitagliptin	28.550.806	74.740	382
17	14	Simvastatin	26.928.599	513.281	52
18	18	Torasemid	25.745.854	487.186	53
19	17	Insulin aspart	25.668.674	43.514	590
20	16	Fentanyl	25.405.734	34.846	729

Quelle: BARMER-Daten 2019–2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833)

1.3.8 Versicherte nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte

Vermeidbare Risiken der Arzneimitteltherapie sind zu einem relevanten Teil auf immer komplexer werdende Behandlungsstrukturen zurückzuführen, wie im Arzneimittelreport der BARMER 2018 dargestellt. Immer mehr Ärzte behandeln einen Patienten, ohne dass die Organisation der Behandlung und die Behandlungscoordination mit der zunehmenden Komplexität Schritt hält. Unzureichender Informationsaustausch und inadäquate Behandlungscoordination sind nicht nur in Deutschland ein Problem, hier aber vielleicht besonders

stark ausgeprägt (Schoen et al., 2011; Sovran et al., 2020). Vermeidbare Nebenwirkungen von Arzneimitteln führen zu vermeidbaren Krankenhausaufenthalten (Heider et al., 2017; McDonnell & Jacobs, 2002; Spector et al., 2013). Kommunikationsfehler und daraus resultierende Informationsdefizite sind eine wichtige Ursache vermeidbarer Schädigung von Patienten im ambulanten wie im stationären Behandlungssektor und insbesondere bei sektorenübergreifender Behandlung (Desai et al., 2011; Glintborg et al., 2007; Witherington et al., 2008). Dies bestätigen die Analysen im letztjährigen Arzneimittelreport und die Ergebnisse der darin wiedergegebenen Patientenbefragung. Hemmnisse effektiver Behandlungscoordination sind Gegenstand von Untersuchungen (Esteve-Matali et al., 2021) wie auch Strategien zur Problemlösung (Russ-Jara et al., 2021).

2/3 der Patienten werden durch mehr als einen Arzt medikamentös behandelt.

Die nachfolgenden Analysen zeigen, dass nur ein Drittel der Versicherten ihre Arzneimitteltherapie durch einen einzigen Arzt erhält, aber zwei Drittel durch mehrere Ärzte medikamentös behandelt werden und 20 Prozent der Versicherten – also jeder Fünfte – durch vier oder mehr Ärzte mit Arzneimitteln therapiert wird. Im Jahresvergleich haben sich hier praktisch keine Änderungen ergeben. Behandlungscoordination ist damit für die Gewährleistung von Qualität und Sicherheit der Therapie unverzichtbar.

Tabelle 1.15: BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte im Jahr 2020

Anzahl verordnender Ärzte	Versicherte mit Arzneimitteln	Anteil Versicherter mit Arzneimitteln in Prozent	Anteil in Prozent (kumulativ)
1	2.418.055	35,3	35,3
2	1.870.616	27,3	62,6
3	1.170.699	17,1	79,7
4	662.664	9,7	89,4
5 und mehr	724.138	10,6	100,0

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833)

Eine detaillierte Betrachtung der fachgruppenspezifischen Behandlung der Versicherten der BARMER zeigt die nachfolgende Tabelle. Hat sich etwas geändert im Vergleich zu den Ergebnissen dieser Analyse im letzten Jahr? Die meisten Abweichungen sind so gering, dass sie nicht als Tendenz gewertet werden können, sondern eher zufälligen Schwankungen entsprechen dürften.

Einzig in der Pädiatrie ist der Anteil der von mehr als einem Arzt der Facharztgruppe behandelten Versicherten von 35 Prozent 2019 auf 30 Prozent 2020 zurückgegangen.

Tabelle 1.16: BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe im Jahr 2020

Facharztgruppe	Versicherte mit Arzneimittel	Versicherte mit Arzneimittel durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe	Anteil Versicherter mit Arzneimittel durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe in Prozent	Veränderung Anteil Versicherter mit Arzneimittel durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe zum Jahr 2019 in Prozent	Versicherte mit Arzneimittel durch mehr als zwei Ärzte der Fachgruppe	Anteil Versicherter mit Arzneimittel durch mehr als zwei Ärzte der Fachgruppe in Prozent
Allgemeinmedizin (inkl. HA-Int.)	5.376.830	2.069.444	38,5	+0,2	605.346	11,3
Augenheilkunde	634.102	161.038	25,4	+1,7	39.660	6,3
Dermatologie	728.157	74.885	10,3	+0,5	9.475	1,3
Endokrinologie und Diabetologie	25.874	1.549	6,0	+0,6	181	0,7
Gastroenterologie	88.306	7.088	8,0	+1,0	1.082	1,2
Gynäkologie	749.833	127.734	17,0	+1,1	19.926	2,7
HNO-Heilkunde	384.405	35.348	9,2	-0,3	4.039	1,1
Hämatologie und Onkologie	71.208	15.683	22,0	+0,9	4.126	5,8
Kardiologie	176.058	15.910	9,0	+0,4	2.364	1,3
Nephrologie	66.648	20.535	30,8	+1,9	8.637	13,0
Neurologie	444.616	62.571	14,1	+0,6	10.373	2,3
Orthopädie	622.155	71.075	11,4	+0,5	9.431	1,5
Pneumologie	258.121	28.657	11,1	+1,0	2.895	1,1
Psychiatrie und Psychotherapie	204.823	17.926	8,8	+1,4	2.426	1,2
Pädiatrie	560.512	168.096	30,0	-5,3	40.581	7,2
Rheumatologie	85.002	8.204	9,7	+1,1	1.045	1,2
Urologie	357.726	52.508	14,7	+0,9	7.264	2,0

Quelle: BARMER-Daten 2019–2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833), 2019 (N = 9.242.157)

38% der mit Arzneimittel behandelten Versicherten werden von mehr als einem Hausarzt behandelt.

Weiterhin ist es aber so, dass 38 Prozent der mit Arzneimittel behandelten Versicherten von mehr als einem Hausarzt behandelt werden. Egal wie häufig dies auf abwesenheitsbedingte Vertretung des Hausarztes oder auf eine tatsächliche Parallelbehandlung durch mehrere Hausärzte zurückzuführen ist, die Organisation der Behandlungscoordination sollte dem Rechnung tragen, wie in dem von der BARMER initiierten Innovationsfondprojekt AdAM geschehen.

Die Anzahl verordneter Tagesdosen ist im 5-Jahres-Vergleich bei den über 74-Jährigen gestiegen.

1.3.9 Alters- und geschlechtsspezifische Analysen

Es ist bekannt, dass die Anzahl verordneter Arzneimittel mit der Anzahl bestehender Erkrankungen korreliert und die Anzahl gleichzeitig bestehender Erkrankungen wiederum mit dem Lebensalter steigt (Davies et al., 2021). Die Analysen zeigen, dass der Anteil von Versicherten mit Arzneimitteltherapie bei beiden Geschlechtern über die letzten Jahre geringfügig zurückgegangen ist, bei Frauen um drei Prozentpunkte, bei Männern um fünf Prozentpunkte. Dieser Rückgang betrifft bei beiden Geschlechtern aber nicht die über 74-Jährigen. Die Anzahl verordneter Tagesdosen ist in dieser Altersgruppe sogar gestiegen. Die Ausgaben pro Versicherten liegen bei Versicherten ab 65 Jahren zwischen knapp unter 1.000 und knapp über 1.800 Euro pro Jahr.

Tabelle 1.17: Arzneimittelausgaben pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht in den Jahren 2016 und 2020

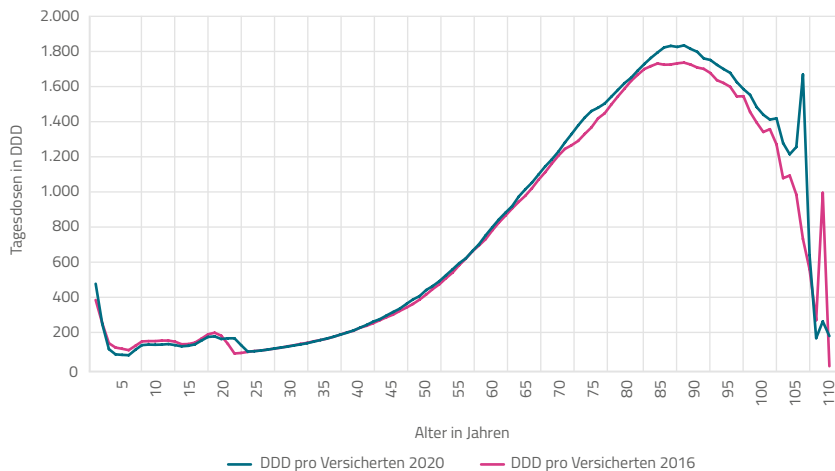
Altersgruppe	Anteil Versicherter mit Arzneimitteln in Prozent				Anzahl verordneter Tagesdosen (DDD) pro Versicherten				Ausgaben für Arzneimittel pro Versicherten in Euro			
	Frauen		Männer		Frauen		Männer		Frauen		Männer	
	2016	2020	2016	2020	2016	2020	2016	2020	2016	2020	2016	2020
jünger als 20	80	70	72	64	175	151	131	118	151	155	155	201
20 bis 64	78	75	65	61	383	408	364	387	529	632	478	578
65 bis 74	91	90	89	88	1.081	1.103	1.291	1.359	988	1.148	1.176	1.459
älter als 74	96	96	95	95	1.534	1.604	1.650	1.759	1.136	1.360	1.426	1.813
insgesamt	83	80	72	68	632	690	559	614	636	775	595	759

Quelle: BARMER-Daten 2016 und 2020; BARMER-Versicherte 2016 (N = 9.693.151), 2020 (N = 9.115.833); Anmerkung: Abweichungen zu Werten im Text basieren auf Rundungsdifferenzen.

Vergleicht man die Ausgaben 2020 mit 2016, zeigt sich ein deutlicher Kostenanstieg in allen Altersgruppen. Dies, obwohl insbesondere für Patienten mit Multimorbidität und Polypharmazie Strategien zur Reduktion der Anzahl verordneter Arzneimittel auf ein für den Patienten akzeptables und verträgliches Maß propagiert werden (Thio et al., 2018; Leitliniengruppe Hessen, DEGAM, 2021). „Deprescribing“ als hierfür geprägter Begriff hat sich eingebürgert, die Umsetzung des Konzepts aber steht offensichtlich noch aus (O'Mahony & Parbhoo, 2020; Reeve et al., 2015).

Eine rationale und regelmäßige evidenzbasierte Prüfung der Arzneimitteltherapie bei Patienten mit Multimorbidität ist wichtig, da sowohl zu viel als auch zu wenig Arzneimittel zu patientenrelevantem Schaden führen können (Wauters et al., 2016). Strategien für den Umgang mit Therapiekonflikten bei Multimorbidität entwickeln Fachgesellschaften, koordiniert durch die Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin im Rahmen der Innovationsfondsprojekte AdAM und TOP der BARMER.

Abbildung 1.6: Tagesdosen pro Versicherten nach Lebensalter im Jahr 2020

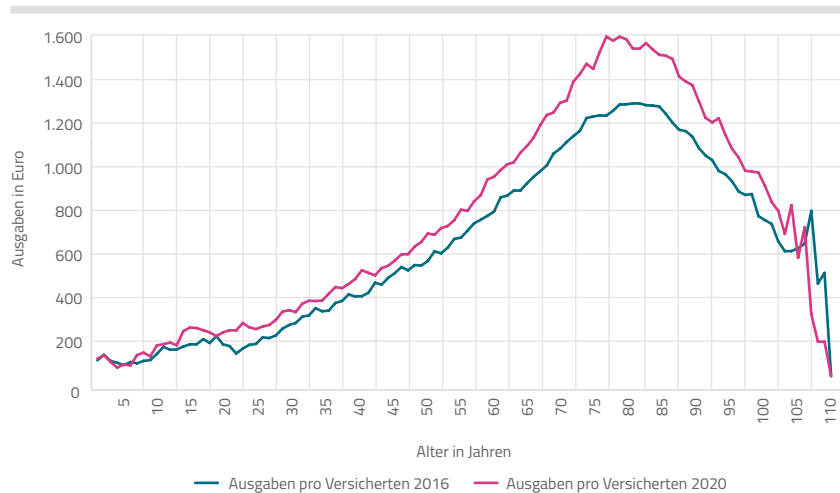


Quelle: BARMER-Daten 2016 und 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833), 2016 (N = 9.693.151)

Die in Abbildung 1.6 und 1.7 dargestellten Analysen untersuchen die folgenden Fragen: Sind älteren Versicherten weniger Arzneimittel verschrieben worden? Kann man das Konzept des Absetzens von nicht zwingend erforderlichen Arzneimitteln in Daten zu Routineversorgung bereits erkennen?

Abbildung 1.6 zeigt die Anzahl verordneter Tagesdosen nach Lebensalter. Für die Altersgruppe von 90 bis 95 Jahren ist festzustellen, dass 2020 im Vergleich zu 2016 etwa fünf Prozent mehr Tagesdosen pro Patient verordnet worden sind.

Abbildung 1.7: Ausgaben pro Versicherten nach Lebensalter im Jahr 2020



Alter der BARMER-Versicherten	Veränderung Ausgaben zu 2016 in Prozent	Veränderung DDD zu 2016 in Prozent
65	18,6	+3,7
70	19,6	+1,9
75	17,7	+6,8
80	23,3	+2,0
85	18,5	+3,6
90	20,7	+5,2
95	18,8	+4,9

Quelle: BARMER-Daten 2016 und 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833), 2016 (N = 9.693.151)

Bei Versicherten von 60 bis 100 Jahren ist keine Altersgruppe zu finden, die 2020 im Vergleich zu 2016 weniger Arzneimitteldosen verordnet bekommen hat. Im Gegenteil, fast in jedem Alter hat die Anzahl verordneter Tagesdosen zugenommen.

Neben der zunehmenden Verordnung von Arzneimitteln spielen auch die zunehmend teuren Arzneimittel eine Rolle. Ab 65 Jahren liegen die durchschnittlichen Ausgaben pro Versicherten 2020 etwa 20 Prozent über den von 2016. Der Preisanstieg ist damit über die letzten fünf Jahre betrachtet für die Ausgabenentwicklung relevanter als der Anstieg der verordneten Mengen.

Ab 65 Jahren liegen die durchschnittlichen Ausgaben pro Versicherten 2020 etwa 20% über denen von 2016.

1.3.10 Regionale Unterschiede der Arzneimitteltherapie nach KV-Regionen

Die regionalen Unterschiede in der Altersstruktur BARMER-Versicherter haben sich im Jahresvergleich nicht relevant verändert. In drei Regionen – Sachsen-Anhalt (34 Prozent), Thüringen (37 Prozent) und Sachsen (41 Prozent) – liegt der Anteil von Versicherten mit einem Alter von zumindest 65 Lebensjahren über 30 Prozent. Hamburg (24 Prozent) und das Saarland (25 Prozent) haben den geringsten Anteil an Versicherten von 65 Jahren und älter. Im Vergleich zu 2019 hat das Durchschnittsalter in allen Regionen gering zugenommen.

Die Abrechnungsdaten wurden vor den Analysen zu regionalen Arzneimittelausgaben für Alters- und Geschlechtsunterschiede korrigiert („standardisiert“), so dass sie die theoretische Situation einer identischen Alters- und Geschlechtsstruktur in allen KV-Regionen abbilden. Direkte Vergleiche werden damit möglich, zulässig und aussagekräftig.

Tabelle 1.18: Altersverteilung BARMER-Versicherter nach KV-Region im Jahr 2020

Rang 2020	KV-Region	Anteil Versicherter ≥ 65 Jahre in Prozent gesamt	Durchschnittsalter		
			gesamt	Frauen	Männer
1	Hamburg	24,1	45,6	47,8	43,0
2	Saarland	25,4	47,3	49,4	44,7
3	Baden-Württemberg	26,0	46,6	49,1	43,5
4	Bremen	26,1	46,7	48,9	44,0
5	Westfalen-Lippe	26,2	47,1	49,9	43,3
6	Hessen	26,6	47,1	49,6	43,9
7	Bayern	26,9	47,1	49,7	43,8
8	Rheinland-Pfalz	26,9	47,4	50,0	43,9
9	Berlin	27,6	47,3	49,9	43,9
10	Nordrhein	27,9	48,1	50,9	44,3
11	Brandenburg	28,2	47,9	50,2	44,9
12	Schleswig-Holstein	28,4	47,8	50,3	44,6
13	Mecklenburg-Vorpommern	29,8	48,3	50,8	45,0
14	Niedersachsen	29,9	48,9	51,3	45,9
15	Sachsen-Anhalt	34,2	50,6	53,4	46,8
16	Thüringen	37,3	52,1	54,7	48,5
17	Sachsen	41,0	53,5	56,4	49,6

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833); Rangliste nach Anteil der Versicherten ≥ 65 Jahre

Auch in 2020 liegen die
 Arzneimittelausgaben
 pro Versicherten
 in Sachsen-Anhalt
 am höchsten.

Wieder liegen die Arzneimittelausgaben pro Versicherten in Sachsen-Anhalt am höchsten: 2020 mit 830 Euro im Vergleich zu 809 Euro 2019. Auch der Abstand von der teuersten zur preiswertesten Region hat sich mit 61 Prozent gehalten – mehr, als durch medizinisch begründete Unterschiede erklärt werden kann. Weiterhin preiswerteste KV-Region ist Bremen, allerdings auch mit 16 Euro höheren Durchschnittskosten als 2019. Berlin liegt stabil mit 41 Prozent deutlich über den Arzneimittelausgaben pro Versicherten der KV-Region Bremen.

Tabelle 1.19: Alters- und geschlechtskorrigierte Ausgaben für Arzneimittel und DDD pro BARMER-Versicherten im Jahr 2020 nach KV-Region

Rang 2020	KV-Region	Kosten pro Versicherten, standardisiert	relative Kosten pro Versicherten, bezogen auf KV-Region mit den geringsten Kosten pro Versicherten in Prozent	DDD pro Versicherten mit Arzneimitteln, standardisiert
1	Bremen	516	100	501
2	Baden-Württemberg	633	123	504
3	Bayern	647	125	523
4	Hessen	665	129	539
5	Westfalen-Lippe	676	131	596
6	Rheinland-Pfalz	679	132	569
7	Schleswig-Holstein	692	134	562
8	Nordrhein	698	135	569
9	Niedersachsen	700	136	579
10	Saarland	723	140	603
11	Berlin	728	141	552
12	Hamburg	733	142	517
13	Sachsen	736	143	578
14	Brandenburg	741	144	615
15	Thüringen	753	146	634
16	Mecklenburg-Vorpommern	781	152	651
17	Sachsen-Anhalt	830	161	659

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte mit KV-Zuordnung 2020 (N = 9.115.833), standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2019

Der alters- und geschlechtskorrigierte regionale Vergleich wirft die Frage nach den Ursachen so stark unterschiedlicher Kosten pro Kopf auf. Regionale Steuerungsmechanismen und -anstrengungen sollten daraufhin untersucht werden. Das Solidaritätsprinzip sollte zu gleichermaßen wirtschaftlicher Verwendung der Versichertengelder in allen Regionen führen. Ansonsten subventionieren beispielsweise die Versicherten in Bremen weiterhin die Therapie der Versicherten in Sachsen-Anhalt.

1.3.11 Verordnung von Biosimilars

1.3.11.1 Verfügbare Biosimilars in Deutschland

Biosimilars sind seit 2006 in Deutschland verfügbar. Für 16 Arzneimittelwirkstoffe stehen aktuell 52 Biosimilars zur Verfügung, zehn weitere Biosimilars sind zugelassen, aber noch nicht im Markt. Einen aktuellen Überblick gibt die nachfolgende Tabelle. Die Wirkstoffe Bevacizumab und Insulin aspart sind ab Juli beziehungsweise September 2020 neu als Biosimilars in den Markt eingetreten.

Tabelle 1.20: Im Februar 2021 in Deutschland zugelassene und verfügbare biosimilare Wirkstoffe

Wirkstoff	ATC-Code	Referenzprodukt
Adalimumab	L04AB04	Humira®
Bevacizumab	L01XC07	Avastin®
Enoxaparin- Natrium	B01AB05	Clexane®
Epoetin	B03XA01	Erypo®
Etanercept	L04AB01	Enbrel®
Filgrastim	L03AA02	Neupogen®
Follitropin alfa	G03GA05	GONAL-f®
Infliximab	L04AB02	Remicade®
Insulin aspart	A10AB05	NovoRapid®
Insulin glargin	A10AE04	Lantus®
Insulin lispro	A10AB04	Humalog®
Pegfilgrastim	L03AA13	Neulasta®
Rituximab	L01XC02	MabThera®
Somatropin	H01AC01	Genotropin®
Teriparatid	H05AA02	Forsteo®
Trastuzumab	L01XC03	Herceptin®

Quelle: AkdÄ, 2021

Bei den Vergleichsauswertungen zu 2019 ist zu beachten, dass 2019 der Wirkstoff Teriparatid erst im September neu als Biosimilar auf den Markt gekommen ist.

Die Auswertungen wurden auf die Bevölkerung Deutschlands standardisiert (Statistisches Bundesamt, 2021). Dadurch wurden Alters- und Geschlechtsunterschiede ausgeglichen und es wird ein Vergleich zwischen den KV-Regionen ermöglicht.

1.3.11.2 Nicht genutztes Einsparpotenzial durch Verordnung von Referenzarzneimitteln statt Biosimilar 2020

Berechnet wurde das Einsparpotenzial, das erreicht worden wäre, wenn alle Originalverordnungen durch die Verordnung eines Biosimilars ersetzt worden wären. Dabei wurden die Kosten pro DDD für das Originalpräparat und für das Biosimilar jeweils pro Alters- und Geschlechtsgruppe und KV-Region ermittelt und zugrunde gelegt.

Tabelle 1.21: Nicht genutzte Einsparungsmöglichkeiten durch Originator statt Biosimilarverordnung 2020

Wirkstoff	verordnete Tagesdosen 2020	Biosimilaranteil 2020 in Prozent	Biosimilaranteil 2019 in Prozent	Veränderung 2020 zu 2019 absolut in Prozent	Kosten Biosimilar im Vergleich zum Originator in Prozent	Zusätzliche Einsparung bei 100 Prozent Biosimilarverordnung in Euro
Adalimumab	3.168.546	63,5	44,1	19,4	-43,5	33.044.356
Bevacizumab*	157.348	52,9	0,0	52,9	-75,1	2.879.235
Erythropoietin	3.386.407	88,5	85,2	3,3	-13,5	316.032
Etanercept	1.575.035	73,1	62,8	10,3	-21,2	4.541.982
Enoxaparin	10.374.949	13,2	17,8	-4,6	-57,7	7.261.679
Filgrastim	50.475	78,5	79,5	-1,1	6,2	90.285
Pegfilgrastim	261.832	56,5	34,6	21,9	-16,2	1.898.815
Follitropin	54.984	37,2	36,5	0,7	-37,7	153.423
Infliximab	2.355.215	70,4	64,0	6,5	-5,7	500.038
Insulin aspart*	6.128.281	0,2	0,0	0,2	-44,5	3.138.521
Insulin glargin	24.199.606	13,6	11,5	2,0	-11,8	4.718.208
Insulin lispro	20.121.147	4,4	3,1	1,3	-11,5	3.381.152
Rituximab	320.477	84,5	76,2	8,3	-9,9	998.770
Somatropin	719.091	22,8	22,3	0,5	-31,5	5.139.132
Teriparatid*	169.711	20,7	5,2	15,5	-36,2	800.351
Trastuzumab	526.179	76,6	63,4	13,2	-6,7	2.970.846
Gesamt						71.832.824

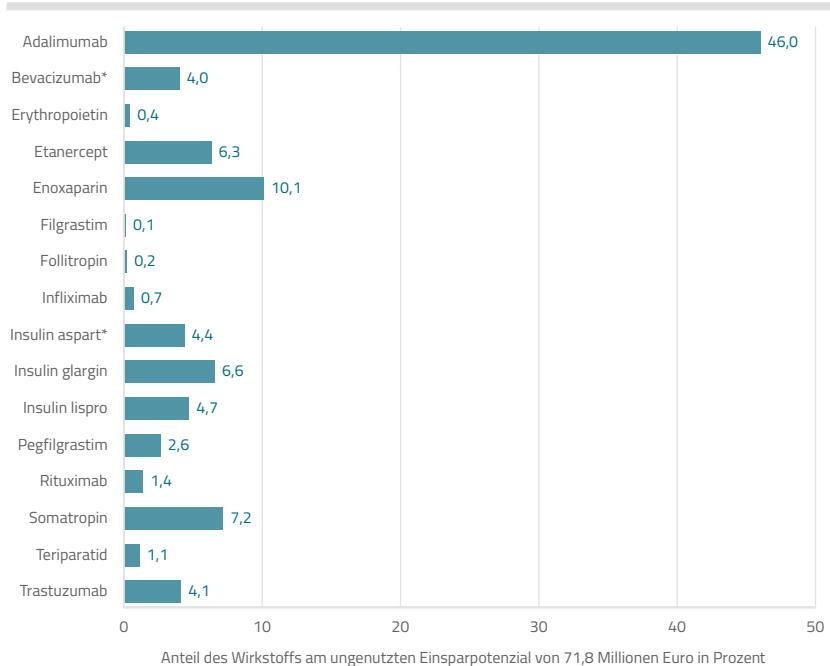
* Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Bevacizumab ab 07/2020, Insulin aspart ab 09/2020, Teriparatid ab 09/2019.

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2019

Fast 72 Mio. € hätten bei BARMER-Versicherten 2020 durch Verordnung von Biosimilars eingespart werden können.

71,8 Millionen Euro wären 2020 bei BARMER-Versicherten eingespart worden, wenn durchgehend statt des biologischen Originals die qualitativ gleichwertigen Biosimilars verordnet worden wären. 2019 belief sich das ungenutzte Einsparpotenzial auf 81,3 Millionen Euro. Abbildung 1.8 zeigt den Anteil der einzelnen biosimilaren Wirkstoffe an dem ungenutzten Einsparpotenzial.

Abbildung 1.8: Ungenutztes Einsparpotenzial nach biosimilaren Wirkstoffen



* Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Bevacizumab ab 07/2020, Insulin aspart ab 09/2020.

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2019

Adalimumab hat mit einem Anteil von 46 Prozent am ungenutzten Einsparpotenzial die größte ökonomische Bedeutung und ist für mehr als viermal so hohe vermeidbare Ausgaben durch Verordnung des Originators statt gleichwertiger Biosimilars verantwortlich wie der nächstrelevante Wirkstoff Enoxaparin (10,1 Prozent). Das Referenzarzneimittel von Adalimumab, Humira®, ist seit Jahren das umsatzstärkste Arzneimittel in der GKV und bei BARMER-Versicherten. Seit Oktober 2018 sind mit dem Patentablauf von Humira® preiswertere Biosimilars verfügbar.

Adalimumab ist für 46 % des ungenutzten biosimilaren Einsparpotenzials verantwortlich.

1.3.11.3 Regionale Analysen zum Einsatz von Biosimilars bei BARMER-Versicherten 2020

Tabelle 1.22 zeigt die Verordnungshäufigkeit von biosimilaren Arzneimitteln im regionalen Vergleich auf der Ebene der kassenärztlichen Vereinigungen. Es zeigt sich eine große regionale Heterogenität, vor allem gibt es aber noch größere Unterschiede zwischen den Verordnungshäufigkeiten der verschiedenen biosimilaren Wirkstoffe. Für drei Wirkstoffe (Enoxaparin, Insulin aspart und Insulin lispro) liegen die biosimilaren Verordnungsquoten in allen KV-Regionen unter 25 Prozent, während es keinen Wirkstoff gibt, bei dem die biosimilaren Verordnungsquoten in allen KV-Regionen zumindest 75 Prozent betragen.

Für keinen Wirkstoff liegen die biosimilaren Verordnungsquoten in allen KV-Regionen bei mindestens 75%.

Erstaunlich ist, dass die in 2019 in Bremen erreichte 100-prozentige Biosimilarquote bei Infliximab in 2020 auf 78,4 Prozent zurückgegangen ist. Auch für Enoxaparin hat sich in dieser KV die Biosimilarquote im Jahresvergleich von 30,6 Prozent in 2019 auf 15,7 Prozent in 2020 praktisch halbiert.

Tabelle 1.22: Relative Verordnungshäufigkeit biosimilarer Arzneimittel nach KV-Regionen im Jahr 2020

KV-Region	Biosimilarquote in Prozent															
	Adalimumab	Bevacizumab*	Erythropoietin	Etanercept	Enoxaparin	Filgrastim	Pegfilgrastim	Follitropin	Infliximab	Insulin aspart*	Insulin glargin	Insulin lispro	Rituxi-mab	Somatropin	Teriparatid	Trastuzumab
Schleswig-Holstein	60,7	38,3	89,6	71,7	15,0	79,7	60,1	53,3	84,4	0,0	11,3	2,2	90,5	28,5	13,5	74,5
Hamburg	63,0	46,5	95,7	73,0	15,1	70,4	62,2	16,3	80,7	0,0	14,0	1,6	86,1	25,0	1,2	64,3
Bremen	76,8	98,5	98,0	82,6	15,7	100,0	47,0	27,2	78,4	0,0	15,9	0,5	77,9	0,0	–	92,9
Niedersachsen	71,5	58,8	91,4	77,8	16,8	89,0	71,4	36,2	83,5	0,2	22,5	13,6	85,9	32,2	29,9	79,5
Westfalen-Lippe	73,8	58,2	93,0	82,5	17,1	83,7	65,3	38,0	85,2	0,1	32,8	12,3	92,8	39,7	16,7	85,6
Nordrhein	63,1	51,3	85,2	79,8	13,8	70,8	53,8	20,5	68,9	0,6	9,4	1,2	90,0	20,3	37,8	73,4
Hessen	55,1	37,0	84,3	66,3	10,8	72,5	32,6	45,7	63,4	0,2	13,8	2,0	74,7	14,3	41,5	66,5
Rheinland-Pfalz	66,9	43,4	88,7	79,2	11,5	81,3	59,0	26,3	66,9	0,0	9,5	1,2	79,6	25,3	17,0	76,9
Baden-Württemberg	70,8	55,1	65,3	75,2	9,7	77,3	52,8	42,3	64,5	0,0	7,3	1,1	83,1	15,5	15,2	77,0
Bayern	65,2	66,2	96,0	79,9	11,6	82,1	76,4	67,5	65,0	0,1	6,1	1,7	89,5	23,1	24,6	85,7
Berlin	56,7	47,2	94,1	66,7	12,8	58,6	59,9	25,7	53,8	0,3	16,6	5,1	80,6	20,4	34,2	73,0
Saarland	64,9	41,3	85,9	81,1	11,3	82,7	20,4	27,9	58,3	0,0	8,8	0,6	82,9	4,0	32,2	68,3
Mecklenburg-Vorpommern	55,8	27,1	86,9	62,1	15,9	63,3	53,1	42,5	64,8	0,1	4,7	1,1	59,0	9,4	12,2	78,3
Brandenburg	63,5	45,3	84,6	65,2	13,1	75,1	46,6	14,6	74,8	0,4	19,1	6,8	74,8	27,0	5,9	70,9
Sachsen-Anhalt	47,4	48,4	90,9	63,1	10,3	78,8	42,4	46,6	59,8	0,1	10,0	1,5	82,2	11,0	1,2	72,7
Thüringen	58,4	60,6	93,2	63,3	14,4	78,6	41,9	64,6	72,2	0,0	9,6	0,7	79,7	27,4	8,5	59,0
Sachsen	54,1	74,1	91,3	60,7	13,0	93,4	71,9	16,6	56,2	0,0	5,3	0,6	92,4	28,0	6,0	78,8
Alle KV-Regionen	63,5	52,9	88,5	73,1	13,2	78,5	56,5	37,2	70,4	0,2	13,6	4,4	84,5	22,8	20,7	76,6

* Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Bevacizumab ab 07/2020, Insulin aspart ab 09/2020.

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2019

Die Unterschiede zwischen den Biosimilarquoten in den verschiedenen KV-Regionen sind unverändert groß, wie nachfolgend dargestellt. Bis auf wenige Ausnahmen (rot markierte Felder in Tabelle 1.23 zeigen Regionen mit Rückgang der Biosimilarquote) sind sowohl die niedrigsten wie die höchsten Biosimilarverordnungsquoten gestiegen.

Tabelle 1.23: Spannweite der Biosimilarquoten zwischen den KV-Regionen in den Jahren 2019 und 2020

Wirkstoff	niedrigste Biosimilarquote 2020 in Prozent	Veränderung im Vergleich zu 2019 in Prozentpunkten	höchste Biosimilarquote 2020 in Prozent	Veränderung im Vergleich zu 2019 in Prozentpunkten
Adalimumab	47,4	18,4	76,8	11,5
Bevacizumab*	27,1	27,1	98,5	98,5
Erythropoietin	65,3	3,7	98,0	-1,0
Etanercept	60,7	14,9	82,6	1,8
Enoxaparin	9,7	1,6	17,1	-16,2
Filgrastim	58,6	-11,6	100,0	0,0
Pegfilgrastim	20,4	18,6	76,4	24,4
Follitropin	14,6	2,1	67,5	5,9
Infliximab	53,8	10,7	85,2	-14,8
Insulin aspart*	0,0	0,0	0,6	0,6
Insulin glargin	4,7	0,7	32,8	5,3
Insulin lispro	0,5	0,5	13,6	2,8
Rituximab	59,0	3,2	92,8	1,5
Somatropin	0,0	0,0	39,7	-0,3
Teriparatid	1,2	1,2	41,5	11,2
Trastuzumab*	59,0	17,6	92,9	10,1

* Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Bevacizumab ab 07/2020, Insulin aspart ab 09/2020, Teriparatid ab 09/2019.

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2019

Tabelle 1.24 zeigt die Verordnungsquoten für alle Biosimilars nach Rangpositionen der Regionen. Wie bereits im letzten Jahr hält Westfalen-Lippe den Spitzenplatz und Mecklenburg-Vorpommern bildet das Schlusslicht der Biosimilarverordnung.

Tabelle 1.24: Übersicht der Rangpositionen der Biosimilarquoten nach KV-Regionen im Jahr 2020

Rang gesamt	KV-Region	Rangplätze für einzelne Biosimilars															
		Adalimumab	Bevacizumab*	Erythropoietin	Etanercept	Enoxaparin	Filgrastim	Pegfilgrastim	Follitropin	Infiximab	Insulin aspart*	Insulin glargin	Insulin lispro	Rituximab	Somatropin	Teriparatid	Trastuzumab
1	Westfalen-Lippe	2	6	6	2	1	4	4	8	1	6	1	2	1	1	8	3
2	Niedersachsen	3	5	7	7	2	3	3	9	3	5	2	1	7	2	5	4
3	Hamburg	10	11	3	9	5	15	5	16	4	14	6	8	6	8	15	16
4	Schleswig-Holstein	11	15	10	10	6	8	6	3	2	13	8	5	3	3	10	9
5	Brandenburg	8	12	15	13	9	12	13	17	6	2	3	3	15	6	14	13
6	Bremen	1	1	1	1	4	1	12	11	5	15	5	17	14	17	17	1
7	Berlin	13	10	4	11	11	17	7	13	17	3	4	4	11	10	3	11
8	Bayern	6	3	2	4	12	6	1	1	10	7	15	7	5	9	6	2
9	Nordrhein	9	8	14	5	8	14	9	14	8	1	12	11	4	11	2	10
10	Rheinland-Pfalz	5	13	11	6	13	7	8	12	9	16	11	10	13	7	7	8
11	Hessen	15	16	16	12	15	13	16	5	13	4	7	6	16	13	1	15
12	Thüringen	12	4	5	14	7	10	15	2	7	11	10	14	12	5	12	17
13	Baden-Württemberg	4	7	17	8	17	11	11	7	12	10	14	12	8	12	9	7
14	Sachsen-Anhalt	17	9	9	15	16	9	14	4	14	8	9	9	10	14	16	12
15	Saarland	7	14	13	3	14	5	17	10	15	17	13	16	9	16	4	14
16	Sachsen	16	2	8	17	10	2	2	15	16	12	16	15	2	4	13	5
17	Mecklenburg-Vorpommern	14	17	12	16	3	16	10	6	11	9	17	13	17	15	11	6

* Berücksichtigung der Wirkstoffe erst ab Markteintritt: Bevacizumab ab 07/2020, Insulin aspart ab 09/2020.

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2019

Adalimumab-Biosimilars haben eine herausgehobene ökonomische Relevanz und werden daher genauer betrachtet. Nachfolgend werden die Rangpositionen biosimilarer Verordnung 2020 und 2019 für Adalimumab nach KV-Region verglichen. Es fällt auf, dass Bremen, Westfalen-Lippe und Niedersachsen in beiden Jahren die Spitzenpositionen halten und dass Sachsen und Sachsen-Anhalt das Schlusslicht bilden. Während das Saar-

land (+5), Baden-Württemberg (+4), Bayern (+3) und auch Berlin (+3) ihre Rangpositionen verbessern konnten, haben Schleswig-Holstein (-7), Nordrhein, Hessen und Hamburg (-4) Rangpositionen verloren. Aus der Tabelle lässt sich ableiten, in welchen Regionen Maßnahmen zur Verbesserung der Akzeptanz von Biosimilars bereits greifen und wo Aktivitäten verstärkt werden müssen.

Tabelle 1.25: Rang Biosimilarverordnung Adalimumab nach KV-Regionen in den Jahren 2019 und 2020

Rang Biosimilarverordnung Adalimumab			
KV-Region	2020	2019	Veränderung Rangposition
Bremen	1	3	2
Westfalen-Lippe	2	1	-1
Niedersachsen	3	2	-1
Baden-Württemberg	4	8	4
Rheinland-Pfalz	5	7	2
Bayern	6	9	3
Saarland	7	12	5
Brandenburg	8	10	2
Nordrhein	9	5	-4
Hamburg	10	6	-4
Schleswig-Holstein	11	4	-7
Thüringen	12	13	1
Berlin	13	16	3
Mecklenburg-Vorpommern	14	15	1
Hessen	15	11	-4
Sachsen	16	14	-2
Sachsen-Anhalt	17	17	0

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2019

Tabelle 1.26 zeigt die ökonomischen Konsequenzen der medizinisch nicht begründbaren Zurückhaltung beim Einsatz von Biosimilars nach Regionen auf. Insgesamt hätten 2020 71,8 Millionen Euro Ausgaben für biologische Arzneimittel vermieden werden können, wenn statt des Referenzarzneimittels ein Biosimilar verordnet worden wäre.

Tabelle 1.26: Ungenutztes Einsparpotenzial in Euro durch Behandlung mit Referenzarzneimittel statt Biosimilar nach KV-Region im Jahr 2020

KV-Region	Einsparpotenzial in Euro	Anteil Einsparpotenzial in Prozent
Nordrhein	9.052.069	12,6
Bayern	8.393.060	11,7
Hessen	6.857.148	9,5
Niedersachsen	5.873.998	8,2
Baden-Württemberg	5.601.664	7,8
Westfalen-Lippe	5.106.500	7,1
Brandenburg	4.772.729	6,6
Berlin	3.874.024	5,4
Rheinland-Pfalz	3.822.437	5,3
Sachsen-Anhalt	3.479.439	4,8
Sachsen	3.395.602	4,7
Schleswig-Holstein	3.393.366	4,7
Mecklenburg-Vorpommern	3.202.572	4,5
Thüringen	2.053.718	2,9
Hamburg	1.692.962	2,4
Saarland	1.045.861	1,5
Bremen	215.675	0,3
Alle KV-Regionen	71.832.824	100,0

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833); standardisiert nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2019

Zusammenfassende Bewertung

Die wissenschaftliche Diskussion um die Gleichwertigkeit von Biosimilars und Referenzarzneimitteln ist lange abgeschlossen (AkdÄ, 2021). Seit 2006 sind Biosimilars in Deutschland verfügbar und langjährige Erfahrungen und zahlreiche Vergleichs- und Switch-Studien belegen, dass es keine Unterschiede in der Wirksamkeit, Sicherheit und auch nicht in der Immunogenität von in Deutschland zugelassenen Biosimilars und ihren Referenzarzneimitteln gibt. Die Evidenz hierzu findet sich übersichtlich zusammengefasst in den 2021 aktualisierten Empfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Behandlung mit Biosimilars (AkdÄ, 2021). Seit der Zulassung

des ersten Biosimilars im Jahr 2006 sind bei keinem einzigen Biosimilar Nebenwirkungen aufgetreten, die über die schon für das biologische Referenzarzneimittel bekannten hinausgehen.

Hersteller der Referenzbiologika machen sich aber weiterhin die fehlende Kenntnis von Ärzten zur Mikroheterogenität von biologischen Arzneimitteln zu Nutze, um eine inhaltlich korrekte Bewertung von Biosimilars zu verhindern (Kolbe et al., 2021; Shakeel et al., 2020). Grundsätzliche Merkmale von Biologika – insbesondere Mikroheterogenität und Immunogenität – werden als vermeintliche Nachteile von Biosimilars dargestellt, um medizinisch nicht begründbare, unwirtschaftliche Therapieentscheidungen zu induzieren. Mikroheterogenität aber ist eine grundsätzliche Eigenschaft aller biologischen Arzneimittel. Jede neue Herstellungsladung, ob Referenzarzneimittel oder Biosimilar, ist ähnlich, aber nicht identisch mit der vorherigen Ladung.

Die Gleichwertigkeit der Adalimumab-Biosimilars mit dem Referenzbiologikum stützt sich inzwischen auf neun publizierte Switch-Studien:

Tabelle 1.27: Biosimilare Switch-Studien zu Adalimumab

Publikation	Patienten und Anzahl
Papp et al., 2017	350 Patienten mit Plaque-Psoriasis (77 im Switch-Arm)
Blauvelt et al., 2018	465 Patienten mit Plaque-Psoriasis (126 in den Switch-Armen)
Cohen et al., 2018	645 Patienten mit rheumatoider Arthritis und stabiler Dosis MTX (126 in den Switch-Armen)
Fleischmann et al., 2018	579 Patienten mit rheumatoider Arthritis (125 im Switch-Arm)
Weinblatt et al., 2018	542 Patienten mit rheumatoider Arthritis (134 im Switch-Arm)
Cohen et al., 2019	467 Patienten mit rheumatoider Arthritis (237 im Switch-Arm)
EMA, 2019	443 Patienten mit Plaque-Psoriasis (101 im Switch-Arm)
Fabiani et al., 2019	37 Patienten mit Uveitis
Genovese et al., 2020	645 Patienten mit rheumatoider Arthritis

Quelle: AkdÄ, 2021 (Stand: März 2021)

Alle diese Studien haben die Gleichwertigkeit der Biosimilars und die Unbedenklichkeit eines Wechsels vom Referenzarzneimittel auf ein Biosimilar gezeigt. Zahlreiche Studien belegen dies auch für alle anderen untersuchten Biosimilars und zeigen, dass auch der mehrfache Wechsel zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar unkritisch ist (Sigurdardottir & Svard, 2019).

In der zweiten Auflage des Leitfadens zum Einsatz von Biosimilars stellt die AkdÄ nach Auswertung der vorhandenen und im Leitfaden der AkdÄ zusammengefassten Evidenz 2021 fest:

„Biosimilars sind bezüglich der therapeutischen Wirksamkeit, der Verträglichkeit und der Sicherheit in allen zugelassenen Indikationen dem jeweiligen Referenzarzneimittel gleichwertig und können wie dieses eingesetzt werden. Die AkdÄ empfiehlt daher sowohl bei der Erstverordnung von Biologika als auch bei der Folgeverordnung zur Fortsetzung der Therapie jeweils die wirtschaftlichere Verordnungsalternative unter der Voraussetzung auszusuchen, dass eine praxistaugliche Einzeldosisstärke (zur Vermeidung von Kosten durch Verwurf) und eine für die Behandlung geeignete Darreichungsform (zum Beispiel Applikationssystem wie Fertigspritze, Injektor, Pen) verfügbar sind sowie eine Zulassung für die zu behandelnde Erkrankung vorliegt“ (AkdÄ, 2021).

Dem ist nichts hinzuzufügen – es muss nur umgesetzt werden. Dazu müssen Patienten und Ärzte besser und objektiv über Biosimilars informiert werden (Armuzzi et al., 2019; Frantzen et al., 2019), da Wissensdefizite bei Ärzten und bei Patienten zu einer Zurückhaltung bezüglich des Einsatzes von Biosimilars führen (Aladul et al., 2019; Leonard et al., 2019). Dass selbst multiple Wechsel zwischen Referenzprodukt und Biosimilar unproblematisch sind, ist heute noch nicht ausreichend bekannt (Sigurdardottir & Svard, 2019).

Hersteller von Referenzarzneimitteln nutzen vielfältige Strategien, um den Verlust von Marktanteilen und Umsatz zu verhindern. Die Anmeldung von möglichst vielen Patenten

ist ein Element der Strategie zum Schutz vor Konkurrenz. Humira® ist in den USA durch fast 250 Patente und Patentanträge geschützt, in Europa sind 76 Patente für die Herstellung von Humira® angemeldet worden (Price & Rai, 2019). Weitere Elemente sind Rabattverträge mit Krankenkassen sowie die generelle Absenkung des Preises, um Biosimilars den Marktzugang zu erschweren. Kurzfristig kann dies Einsparungen für Kostenträger bewirken, mittelfristig sind persistierende Monopolsituation und Preissteigerungen durch das Ausbleiben biosimilarer Konkurrenz nach Patentablauf zu erwarten (Gleeson et al., 2019; Price & Rai, 2019). Im Mai 2019 waren von Adalimumab Biosimilars in 24 von 30 europäischen Ländern verfügbar. Nach dem Markteintritt der Biosimilars wurde der gelistete Preis von Humira® in 11 der 24 Länder gesenkt. Die Preissenkungen betragen bis zu 80 Prozent in Dänemark, Italien und Norwegen und 80 bis 90 Prozent in den Niederlanden (Moorkens et al., 2020). Dies zeigt, was für ein Preisspielraum vorhanden ist.

Eine vorgeschriebene Umstellung auf ein Biosimilar bei Abgabe in der Apotheke wird diskutiert und würde umgehend zu den dargestellten Einsparungen führen (Plevris et al., 2019). Sie wäre auch bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie vertretbar. Einzig das Risiko der Verschlechterung der Adhärenz der Patienten (Feagan et al., 2019), die im ungünstigsten Fall zum Abbruch einer wirksamen Therapie führen kann (Bakalos & Zintzaras, 2019; Mazzoni et al., 2021), und das Risiko von Anwendungsfehlern beim Wechsel des Arzneimittels sprechen dagegen. Eine Untersuchung eines vorgeschriebenen Wechsels vom Originator auf zwei verschiedene Adalimumab-Biosimilars in Dänemark zeigte, dass 8,5 Prozent (GP2017) beziehungsweise 12,9 Prozent (SB5) der Patienten innerhalb eines Jahres die Therapie beendeten, allerdings wurde hier nicht mit der Abbruchrate unter Beibehaltung des Originators verglichen (Nabi et al., 2021). Bei Patienten mit Psoriasis wurde in Dänemark die Abbruchrate beim Wechsel auf ein Biosimilar mit der Abbruchrate beim Verbleib auf dem Originator verglichen. Mit 92,0 versus 92,1 Prozent Beibehaltungsrate zeigte sich hier kein Unterschied (Loft et al., 2021).

1.3.12 Ausgabenentwicklung bei medikamentöser Tumortherapie

Im Jahr 2020 wurden für onkologische Arzneimittel zur Behandlung von Versicherten der BARMER 1,34 Milliarden Euro ausgegeben, das ist ein Anstieg um acht Prozent im Vergleich zum Vorjahr. Die Ausgaben für onkologische Arzneimittel sind damit auch 2020 stärker – fast doppelt so stark – gestiegen wie die Ausgaben für Arzneimittel insgesamt. Dies entspricht fast 99 Millionen Euro Mehrausgaben für onkologische Arzneimittel 2020 im Vergleich zu 2019. Die höhere Anzahl von medikamentös behandelten onkologischen Patienten (+5,8 Prozent) war dabei der wichtigste, die Kostensteigerung pro Patient (+2,1 Prozent) allerdings auch ein Faktor. Die immer höheren Preise onkologischer Arzneimittel führen auch zu einem kontinuierlich steigenden Anteil von Patienten, deren Therapiekosten im Betrachtungsjahr über 100.000 Euro lagen: 2020 waren dies 5,8 pro Tausend der medikamentös behandelten onkologischen Patienten im Vergleich zu 5,5 pro Tausend 2019.

Tabelle 1.28: Kennzahlen zur Verordnung von Onkologika im ambulanten Sektor

Parameter	Jahr					
	2016	2017	2018	2019	2020	2016–2020*
Patienten mit Onkologikum	121.486	124.155	126.414	129.204	136.716	12,5
Prävalenz in Prozent	1,3	1,3	1,4	1,4	1,5	20,0
Durchschnittsalter	68,4	68,7	69,0	69,3	69,9	2,2
Anteil Frauen in Prozent	66,8	66,7	66,7	66,5	66,5	–0,4
DDD gesamt in Millionen	35,0	35,6	36,5	37,8	38,9	11,3
DDD pro Empfänger	287,7	286,6	288,5	292,5	284,6	–1,1
Kosten gesamt in Millionen Euro	933,8	1.013,9	1.085,4	1.237,7	1.336,5	43,1
Anstieg Kosten gesamt im Vergleich zum Vorjahr in Prozent	13,7	8,6	7,1	14,0	8,0	–
Kosten pro Empfänger in Euro	7.686	8.166	8.586	9.580	9.776	27,2
Anstieg Kosten pro Empfänger im Vergleich zum Vorjahr in Prozent	12,2	6,3	5,1	11,6	2,1	–
Patienten mit Kosten über 100.000 Euro	340	385	534	712	799	135,0
Anteil Patienten mit Kosten über 100.000 Euro (pro 1.000 Empfänger)	2,8	3,1	4,2	5,5	5,8	108,6

* Veränderungsrate in Prozent

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2016 (N = 9.693.151), 2017 (N = 9.542.986), 2018 (N = 9.395.181), 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833);
Onkologika: ATC-Kode-Gruppen L01 und L02

Anteil von Patienten mit Kosten über 100.000 Euro im Beobachtungszeitraum von drei Jahren

Die nachfolgende Analyse zu Patienten mit Kosten von mindestens 100.000 bis über 500.000 Euro innerhalb eines Betrachtungszeitraums von drei Jahren zeigt, wie stark die Kosten des einzelnen Arzneimittels, aber auch die Kosten der Kombinationstherapie und einer sequenziellen Therapie zur Ausgabensteigerung beitragen. Der Anteil von Patienten mit hochpreisiger Therapie im Dreijahreszeitraum steigt kontinuierlich. Verglichen mit dem Zeitraum von 2015 bis 2017 oder 2016 bis 2018 hat sich der Anteil von Patienten mit Therapiekosten über 500.000 Euro pro Patient im Zeitraum 2018 bis 2020 verdoppelt.

Tabelle 1.29: Versicherte mit hohen Onkologikatherapiekosten in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren

Therapie mit Onkologika Kosten in Euro über	Anteil an Patienten mit Onkologikatherapie in Prozent in den Jahren				Anzahl Patienten mit Onkologikatherapie in den Jahren			
	2015 bis 2017	2016 bis 2018	2017 bis 2019	2018 bis 2020	2015 bis 2017	2016 bis 2018	2017 bis 2019	2018 bis 2020
100.000	3,96	4,80	5,67	6,57	6.482	8.137	9.879	12.006
200.000	0,80	1,07	1,34	1,62	1.316	1.813	2.333	2.957
300.000	0,17	0,23	0,30	0,35	274	390	515	646
400.000	0,05	0,07	0,10	0,13	76	124	174	231
500.000	0,03	0,03	0,05	0,06	41	59	91	115

Quelle: BARMER-Daten 2020; Versicherte mit Onkologika im jeweiligen Dreijahreszeitraum (bei nicht bis zum 31.12. des letzten Jahres versicherten Personen Onkologika im Dreijahreszeitraum vor dem letzten Versicherungstag in diesem Jahr) 2015 bis 2017 (n = 163.592), 2016 bis 2018 (n = 169.622), 2017 bis 2019 (n = 174.098), 2018 bis 2020 (n = 182.612); Onkologika: ATC-Kode-Gruppen L01 und L02

In die Auswertung wurden nur Versicherte einbezogen, die in den jeweiligen Dreijahreszeiträumen durchgängig versichert waren beziehungsweise, wenn sie nicht bis zum 31. Dezember des letzten Jahres versichert waren, im Dreijahreszeitraum vor dem letzten Versicherungstag dieses Jahres durchgängig versichert waren. Die Onkologikatherapie konnte auch nur in einem Teil des Dreijahreszeitraums erfolgen.

Onkologische Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Patient 2020

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Top 20 der onkologischen Arzneimittel bezogen auf die Ausgaben pro Patient im Jahr 2020. Im Vergleich zu der Auswertung 2019 zeigt sich ein erheblicher Kostensprung. Im letztjährigen Report belegte Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) die Spitzenposition der höchsten durchschnittlichen Behandlungskosten pro Patient (2019) mit 92.000 Euro pro Patient, gefolgt von Blinatumomab mit 91.517 Euro pro Patient auf Rangposition 2. Larotrectinib und Midostaurin sind zwar nur bei wenigen Patienten eingesetzt worden, führen in diesem Jahr aber die Rangliste mit 183.748 Euro, respektive 134.839 Euro pro Patient an. Dieser Kostensprung pro Patient verdeutlicht die anhaltende Tendenz zu immer hochpreisigeren neuen onkologischen Arzneimitteln.

Larotrectinib ist ein selektiver Inhibitor von drei Tropomyosin-Rezeptor-Kinasen und das erste Arzneimittel, das von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) ausschließlich für die tumoragnostische Krebstherapie zugelassen wurde, das heißt ausschließlich biomarkerabhängig, nicht aber nach Lokalisation oder histologischer Klassifikation des Tumors ausgewählt wird (Dunn, 2020; Filippi et al., 2021). Kontrollierte Studien mit einem direkten oder indirekten Vergleich zur Bewertung des Zusatznutzens fehlen, so dass der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) keinen Beleg für einen Zusatznutzen feststellte.

Midostaurin ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der bei Patienten mit akuter myeloischer Leukämie und FLT3-Mutation seit 2017 für die Erstlinientherapie zugelassen ist und zusammen mit der Induktions- und Konsolidierungstherapie das Gesamtüberleben um vier Jahre verlängert (Ofran et al., 2021; Sahoo & Kumar, 2017).

Tabelle 1.30: Top 20 der onkologischen Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Empfänger im Jahr 2020

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten pro Empfänger in Euro
1	L01EX12	Larotrectinib	183.748
2	L01EX10	Midostaurin	134.839
3	L01EX13	Gilteritinib	99.033
4	L01XC19	Blinatumomab	67.094
5	L01XC24	Daratumumab	63.018
6	L01XC37	Polatuzumab vedotin	56.419
7	L01XC12	Brentuximab vedotin	53.213
8	L01ED03	Alectinib	53.020
9	L01EB04	Osimertinib	52.371
10	L01XC33	Cemiplimab	51.447
11	L01XC18	Pembrolizumab	46.666
12	L01XC31	Avelumab	46.615
13	L01EL01	Ibrutinib	46.387
14	L01EX18	Avapritinib	46.357
15	L01ED05	Lorlatinib	45.571
16	L01XK01	Olaparib	40.207
17	L01XC14	Trastuzumab emtansin	39.886
18	L01XG03	Ixazomib	39.344
19	L01XC11	Ipilimumab	38.975
20	L01EA03	Nilotinib	38.574

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833)

Umsatzstärkste onkologische Arzneimittel

Die nachfolgende Tabelle zeigt die 20 onkologischen Arzneimittel mit den höchsten Gesamtkosten für die Behandlung von Versicherten der BARMER 2020. Pembrolizumab besetzt erneut die Spitzenposition, was vor allem auf die deutliche Indikationsausweitung zurückzuführen ist. Zunächst war Pembrolizumab nur für die Monotherapie des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. Es folgte die Zulassung zur Erstlinienbehandlung des

metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, das spezifische Kriterien erfüllt. Aber auch beim Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation und beim metastasierten Urothelkarzinom nach vorheriger Chemotherapie kann das Arzneimittel nun eingesetzt werden (Frederickson et al., 2019; Keeping et al., 2018).

Tabelle 1.31: Top 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2020

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten im Jahr 2020 in Euro		Anzahl behandelter Versicherter	Veränderung der Kosten in Prozent im Vergleich von 2019 zu 2020	
			gesamt	pro behandelten Versicherten		gesamt	pro behandelten Versicherten
1	L01XC18	Pembrolizumab	122.483.076	46.666	2.625	36,0	2,8
2	L01XC07	Bevacizumab	74.259.484	7.370	10.076	-9,7	-67,6
3	L01XC17	Nivolumab	66.393.578	36.270	1.831	-8,4	2,3
4	L01XC03	Trastuzumab	62.474.425	18.380	3.399	-18,5	-17,1
5	L01EL01	Ibrutinib	59.039.030	46.387	1.273	27,5	4,0
6	L02BX03	Abirateron	55.729.852	26.954	2.068	6,7	4,4
7	L01XC24	Daratumumab	54.954.032	63.018	872	30,2	1,4
8	L01EF01	Palbociclib	48.168.373	19.980	2.411	2,1	-4,3
9	L02BB04	Enzalutamid	46.978.042	24.650	1.906	11,1	0,7
10	L01XC13	Pertuzumab	46.291.720	22.670	2.042	-8,9	-12,9
11	L01EJ01	Ruxolitinib	46.167.180	34.018	1.357	12,6	1,2
12	L01XC02	Rituximab	39.916.626	8.933	4.468	-10,8	-6,6
13	L01XC32	Atezolizumab	24.773.796	29.516	839	133,5	5,5
14	L01EB04	Osimertinib	24.468.620	52.371	467	28,4	-0,6
15	L01XC14	Trastuzumab emtansin	23.389.685	39.886	586	44,7	-7,5
16	L02AE02	Leuprorelin	22.128.664	1.416	15.632	1,2	-0,5
17	L01CD01	Paclitaxel	22.090.946	3.061	7.216	-3,6	-1,4
18	L01XK01	Olaparib	22.035.844	40.207	548	51,5	5,0
19	L01EA01	Imatinib	17.481.452	15.468	1.130	-5,1	-1,5
20	L01EA03	Nilotinib	15.290.712	38.574	396	2,0	2,3

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833)

Top 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung

Bei Betrachtung der absoluten Steigerung der Ausgaben pro Arzneimittel im Jahresvergleich führt Pembrolizumab 2020, wie bereits 2019 und 2018, die Rangliste mit einer Ausgabensteigerung von 32,4 Millionen Euro an. Neben Pembrolizumab weisen vier weitere Arzneimittel Ausgabenanstiege für BARMER-Versicherte von mehr als zehn Millionen Euro im Jahresvergleich auf: Atezolizumab, Bortezomib, Daratumumab und Ibrutinib.

Pembrolizumab ist ein PD-1-Rezeptorantikörper, der nach der Erstzulassung als Monotherapie für das fortgeschrittene Melanom 2015 für zahlreiche weitere onkologische Indikationen zugelassen wurde. Allein seit Dezember 2018 erfolgten vier Indikationserweiterungen (Trullas et al., 2021).

Atezolizumab ist ein monoklonaler PD-L1-Antikörper mit Erstzulassung als Zweitlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms, gefolgt von der Zulassung für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte nicht-kleinzellige Lungenkarzinom 2017 und für weitere Indikationen in der Folge (Moore et al., 2021; Peng et al., 2021; van der Heijden et al., 2021).

Bortezomib war der erste therapeutisch genutzte Proteasom-Inhibitor, der seit 2004 zur Behandlung des multiplen Myeloms zur Verfügung steht. Bortezomib wird in verschiedenen Therapieschemata unter anderem in Kombination mit Melphalan, Rituximab, Cyclophosphamid und Cortisonpräparaten eingesetzt und steht auch generisch zur Verfügung (Dimopoulos et al., 2017).

Daratumumab ist ein humaner CD38-Antikörper – der erste, der 2016 als Orphan Drug für die Monotherapie von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zugelassen wurde. Die Ausgabensteigerungen sind auf konsekutive Zulassungen für weitere Indikationen zurückzuführen (Landgren et al., 2021; Markovic et al., 2021).

Ibrutinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor, der nach der Erstzulassung 2014 zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms und der chronischen lymphatischen Leukämie inzwischen für sieben Indikationen zugelassen ist. 2019 erfolgte die Zulassung für die Behandlung des

Morbus Waldenström in Kombination mit Rituximab und für die Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie in Kombination mit Obinutuzumab (Ahn et al., 2020; Deeks, 2017; Dimopoulos et al., 2018).

Tabelle 1.32: Top 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung bei BARMER-Versicherten im Jahr 2020

Rang	ATC-Kode	Wirkstoff	Kosten				Kosten je Empfänger			
			in Euro		Veränderung 2019 bis 2020		in Euro		Veränderung 2019 bis 2020	
			2019	2020	absolut in Euro	in Prozent	2019	2020	absolut in Euro	in Prozent
1	L01XC18	Pembrolizumab	90.054.719	122.483.076	32.428.358	36,0	45.378	46.666	1.289	2,8
2	L01XC32	Atezolizumab	10.607.528	24.773.796	14.166.269	133,5	27.971	29.516	1.544	5,5
3	L01XG01	Bortezomib	574.128	13.527.948	12.953.820	2.256,3	11.969	13.022	1.053	8,8
4	L01XC24	Daratumumab	42.204.973	54.954.032	12.749.059	30,2	62.129	63.018	889	1,4
5	L01EL01	Ibrutinib	46.318.156	59.039.030	12.720.874	27,5	44.582	46.387	1.804	4,0
6	L01XG02	Carfilzomib	6.452	8.115.269	8.108.817	125.684,0	3.226	31.400	28.174	873,4
7	L01CE02	Irinotecan	16.166	7.604.394	7.588.227	46.938,1	419	3.146	2.728	651,7
8	L01XK01	Olaparib	14.547.884	22.035.844	7.487.961	51,5	38.279	40.207	1.929	5,0
9	L01XC14	Trastuzumab emtansin	16.160.971	23.389.685	7.228.714	44,7	43.120	39.886	-3.234	-7,5
10	L02BB05	Apalutamid	2.308.102	9.496.609	7.188.506	311,4	21.927	19.278	-2.649	-12,1
11	L01XX52	Venetoclax	6.889.758	12.580.403	5.690.644	82,6	30.647	26.406	-4.242	-13,8
12	L01EB04	Osimertinib	19.049.150	24.468.620	5.419.470	28,4	52.693	52.371	-322	-0,6
13	L01EJ01	Ruxolitinib	40.984.696	46.167.180	5.182.484	12,6	33.617	34.018	401	1,2
14	L01EF02	Ribociclib	7.681.421	12.610.400	4.928.979	64,2	15.034	17.449	2.414	16,1
15	L02BB04	Enzalutamid	42.302.712	46.978.042	4.675.330	11,1	24.477	24.650	173	0,7
16	L01EX09	Nintedanib	10.287.706	14.786.946	4.499.239	43,7	19.069	19.095	25	0,1
17	L02BX03	Abirateron	52.233.998	55.729.852	3.495.855	6,7	25.810	26.954	1.144	4,4
18	L01EK01	Axitinib	1.265.598	4.577.261	3.311.663	261,7	13.182	16.886	3.704	28,1
19	L01XC33	Cemiplimab	761.401	3.899.028	3.137.627	412,1	24.697	51.447	26.751	108,3
20	L01EX10	Midostaurin	3.454.147	6.073.270	2.619.123	75,8	79.538	134.839	55.300	69,5

Quelle: BARMER-Daten 2020; BARMER-Versicherte 2019 (N = 9.242.157), 2020 (N = 9.115.833)

Regionaler Vergleich der Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie pro Patient

Nachfolgend wird betrachtet, wie groß regionale Unterschiede bei den Arzneimittelkosten pro Patient mit onkologischer Arzneimitteltherapie in 2020 – analysiert nach dem Wohnort der Patienten – waren. Zum Ausgleich von Alters- und Geschlechtsunterschieden zwischen den verschiedenen Bundesländern sind die Daten auf die Bevölkerung Deutschlands 2019 standardisiert. Es zeigt sich wie im Vorjahr eine große Spannweite mit den geringsten Kosten onkologischer Therapie pro Patient von 8.307 Euro in Bremen bis hin zu 11.300 Euro pro Patient in Sachsen-Anhalt. Sachsen-Anhalt hatte auch im Vorjahr die höchsten Pro-Kopf-Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie, Thüringen ist vom dritten auf den zweiten Platz der Pro-Kopf-Kosten aufgerückt, während Hamburg relativ gesehen deutlich geringere Kosten als im letzten Jahr aufweist. Es fällt auf, dass alle neuen Bundesländer über dem Durchschnitt liegen. Gründe dafür sind durch die Analyse nicht zu klären.

Zusammenfassende Bewertung

Die exorbitant hohen Preise neuer onkologischer Arzneimittel haben zu einer Diskussion der Preisfindung und Erstattung geführt, welche anhält, insbesondere da die Preise und die Preisfindung in Europa heterogen sind (Vogler et al., 2017). Dass in Deutschland mit die höchsten Preise für Onkologika gezahlt werden, hat sich nicht geändert und ist in früheren Arzneimittelreporten ausführlich dargestellt und diskutiert worden. Auf die 2020 in JAMA erschienene Analyse, die zeigt, dass pharmazeutische Unternehmen eine deutlich höhere Profitabilität haben als alle anderen Industriezweige, sei erneut verwiesen (Cutler, 2020; Ledley et al., 2020). Auch die Strategie des Markteintritts als Orphan Drug, die schrittweise Ausweitung des Einsatzgebiets und das häufige Fehlen von überzeugenden Nachweisen für patientenrelevanten Zusatznutzen ohne preisverringernenden Effekt setzt sich fort (Thomson et al., 2021). Die Diskussion über eine adäquate Preisfindung für Arzneimittelinnovationen muss konkretisiert werden, Ansätze dafür wurden vorgestellt (Khullar et al., 2020). Eine aktuelle Analyse zeigt noch einmal, dass die Preise onkologischer Arzneimittel nicht mit dem nachgewiesenen klinischen Nutzen korrelieren (Vokinger et al., 2020).

Abbildung 1.9: Regionale Unterschiede der Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie pro Patient bei mit Onkologika behandelten BARMER-Versicherten im Jahr 2020



Quelle: BARMER-Daten 2020; die Auswertung ist nach Geschlecht und Zehn-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands 2019 standardisiert. BARMER-Versicherte 2020 (N = 9.115.833); Onkologika: ATC-Kode-Gruppen L01 und L02

Kapitel 2

Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter

2 Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter

2.1 Risiken der Schädigung des ungeborenen Kindes durch inadäquate Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

Die Diskussion der Risiken von Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft ist unaußweichlich mit der Contergan-Tragödie verbunden. 1957 wurde Thalidomid als zunächst frei verkäufliches Arzneimittel in Deutschland in den Markt eingeführt – es gab damals noch kein Arzneimittelgesetz – und als Sedativum und Antiemetikum mit exzellenter Verträglichkeit beworben (Yashiro et al., 2018). Teratogene Effekte von Arzneimitteln wurden zu diesem Zeitpunkt nicht systematisch untersucht. Das vermeintlich ungefährliche Arzneimittel wurde auch oder insbesondere von schwangeren Frauen eingenommen und führte bei mehr als 10.000 Kindern zu schweren Missbildungen verschiedener Organsysteme, wie der Extremitäten, des Gesichts, der Augen und Ohren, aber auch innerer Organe wie Herz, Niere und Magen-Darm-Trakt. Obwohl bereits 1957 ein Gynäkologe den Verdacht äußerte, dass die Missbildungen seines Sohnes durch Thalidomid hervorgerufen worden sein könnten, dauerte es noch zwei Jahre, bis aufgrund von weiteren Berichten und eines Artikels in der Zeitung „Welt am Sonntag“ vom 26. November 1961 das Arzneimittel vom Markt genommen wurde (Maio, 2001). Was für eine Beeinträchtigung die Thalidomid-Embryopathie für Betroffene auch im späteren Lebensalter bedeutet, zeigt eine aktuelle Untersuchung aus Nordrhein-Westfalen (Samel et al., 2019).

Die Contergan-Tragödie hat erhebliche Auswirkungen auf den Zulassungsprozess von Arzneimitteln weltweit gehabt und ist wesentlich dafür verantwortlich, dass heute teratogene und fetotoxische Effekte von Arzneimitteln im Rahmen von Zulassungsstudien tierexperimentell untersucht werden müssen. Dies ist Thema des Expertenbeitrags aus dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), der für die Zulassung von Arzneimitteln zuständigen Bundesoberbehörde, im vorliegenden Arzneimittelreport. Da Schwangere von den meisten Zulassungsstudien ausgeschlossen sind, hat die Beobachtung der Sicherheit und Verträglichkeit von Arzneimitteln in der Schwangerschaft nach der Zulassung eines Arzneimittels eine große Bedeutung, wie in dem Beitrag erläutert wird.

Es ist nicht möglich und nicht sinnvoll, grundsätzlich auf alle bei Anwendung in der Schwangerschaft risikobehafteten Arzneimittel zu verzichten. Viele von ihnen haben ein exzellentes Nutzen-Risiko-Verhältnis außerhalb der Schwangerschaft und zum Teil alleinstellende therapeutische Effekte, die ihre Anwendung alternativlos machen. Selbst Thalidomid wird heute wieder eingesetzt zur Behandlung der Lepra, des multiplen Myeloms und weiterer hämatologisch-onkologischer Erkrankungen (Grogan & Winston, 2021). Strenge Vorschriften zur Anwendung, welche sowohl die Indikationsstellung, die Abgabe des Arzneimittels, die Patientenschulung als auch die Überwachung der Therapie reglementieren, sollen die Anwendung in der Schwangerschaft – und damit die Schädigung des ungeborenen Kindes – verhindern. Dies funktioniert aber sogar bei Thalidomid zumindest in Brasilien nicht sicher genug, wie aktuelle Berichte über Geburten von Kindern mit Thalidomid-Embryopathie zeigen (Jesus et al., 2020). In Deutschland dürfen Thalidomid wie auch Lenalidomid und Pomalidomid nur auf Sonderrezepten, sogenannten T-Rezepten, verordnet werden. Ärztinnen und Ärzte, die diese Arzneimittel erstmals verschreiben wollen, müssen gegenüber dem BfArM bestätigen, dass sie die medizinischen Informationsmaterialien kennen und bei der Verschreibung alle Sicherheitsmaßnahmen gemäß der aktuellen Fachinformation einhalten werden. Die Höchstmenge der Verschreibung für Frauen im gebärfähigen Alter darf zudem den Bedarf für vier Wochen nicht übersteigen und Apotheken dürfen T-Rezepte nur innerhalb von sieben Tagen beliefern. In Deutschland und Europa sind aber neben Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid zahlreiche weitere Arzneimittel zugelassen und im Handel, deren Anwendung in der Schwangerschaft ebenfalls das ungeborene Kind schädigen kann. Eine Übersicht über die hier besonders problematischen Arzneimittel gibt der Expertenbeitrag von Dathe und Schaefer in dem vorliegenden Arzneimittelreport sowie der von diesen Autoren verfasste Übersichtsartikel im Deutschen Ärzteblatt (Dathe & Schaefer, 2019).

Für die Gesundheit von Mutter und Kind ist es in der Schwangerschaft aber auch wichtig, dass behandlungsbedürftige Erkrankungen adäquat therapiert werden. Zum Beispiel kann die unzureichende Behandlung einer Schilddrüsenunterfunktion schwere Schäden beim Kind hervorrufen (Lucaccioni et al., 2020). Während die Einnahme von Schilddrüsenhormonen in der Schwangerschaft unbedenklich ist, sind die zur Behandlung anderer Erkrankungen eingesetzten Arzneimittel zum Teil potenziell schädlich für das ungeborene Kind. Es ist daher wichtig, in diesen Fällen die für die Behandlung in der Schwangerschaft

am besten geeigneten und risikoärmsten Arzneimittel auszusuchen. Einige Therapeutika zur Behandlung der Epilepsie sind mit erheblichen Risiken bei Anwendung in der Schwangerschaft verbunden (Pennell et al., 2020). Während Lamotrigin und Levetiracetam als die sichersten Antiepileptika in der Schwangerschaft gelten, ist Valproat teratogen und mit neurologischen Entwicklungsstörungen in 30 bis 40 Prozent der exponierten Kinder assoziiert sowie mit grobstrukturellen Missbildungen in bis zu zehn Prozent der exponierten Kinder (MHRA, 2021). Untersuchungen auf Basis des EURAP-Registers (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) haben gezeigt, dass Valproat das Antiepileptikum mit der höchsten Missbildungsrate war (10,3 Prozent der exponierten Schwangerschaften), weitere Antiepileptika mit erhöhtem Risiko waren Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin (Tomson et al., 2019). Es wurde auch gezeigt, dass die Versorgungsrate der problematischen Antiepileptika in den 14 Jahren von 2000 bis 2013 zurückgegangen ist und parallel dazu die Rate grobstruktureller Fehlbildungen um 27 Prozent sank. Die Wahrheit aber ist, dass immer noch stark teratogene Arzneimittel in der vulnerablen Phase der Schwangerschaft verordnet werden (Ernst, 2019).

Insofern ist es wichtig zu untersuchen, ob beziehungsweise in welchem Umfang Schwangere aktuell potenziell teratogene oder fetotoxische Arzneimittel erhalten und um welche Arzneimittel es sich dabei handelt. Dies erlaubt Aussagen über die Arzneimitteltherapie-sicherheit und die Notwendigkeit zusätzlicher Maßnahmen zum Schutz des ungeborenen Kindes. Neben den Schwangeren müssen dabei auch potenziell Schwangere, das heißt Frauen im gebärfähigen Alter, betrachtet werden. Der Anteil ungeplanter Schwangerschaften beträgt nach Daten für Europa 43 Prozent (Bergman et al., 2021). Nicht nur, dass ein relevanter Anteil der Schwangerschaften ungeplant – was nicht mit ungewollt gleichgesetzt werden kann – eintritt, auch wird die Schwangerschaft häufig erst bemerkt, wenn ein Schaden durch ungeeignete Arzneimittel bereits eingetreten sein kann. Deshalb ist es wichtig, dass die Medikationsprüfung und Anpassung bereits vor Eintritt der Schwangerschaft ansetzt. Eine prospektive Studie zur Arzneimitteltherapie bei Paaren mit Kinderwunsch (LIFE) in den USA hat ergeben, dass die fünf am häufigsten vor der Schwangerschaft verordneten Arzneimittel Levothyroxin (5,8 Prozent), Cetirizin (2,6 Prozent), Fluticason (2,4 Prozent), Escitalopram (1,8 Prozent) und Fluoxetin (1,8 Prozent) waren (Palmsten et al., 2018). Einer von 164 Frauen wurde in der Frühschwangerschaft ein teratogenes und daher kontraindiziertes Arzneimittel verordnet – so eine Studie aus

England (Hardy et al., 2006). Dies zeigt die Bedeutung diesbezüglicher Untersuchungen und der Optimierung von Risikominimierungsstrategien.

Eine ältere Untersuchung zur Arzneimitteltherapie Schwangerer in Deutschland auf Basis von Krankenkassendaten 1988/1989 zeigte, dass 90 Prozent aller Frauen verordnete Arzneimittel in der Schwangerschaft einnahmen (Köster & Ferber, 1995). In einer weiteren Studie lag der Anteil der Frauen mit Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft bei 93 Prozent (Reiman et al., 1996). Andere Untersuchungen danach beschränkten sich, wie beispielsweise beim PEGASUS-Projekt, auf die (hier prospektiv erfassten) Arzneimittel einer regional und zahlenmäßig beschränkten Anzahl Schwangerer (Irl & Hasford, 1997). Die Analyse von Verordnungsdaten einer großen bundesweiten Krankenkasse zur Arzneimitteltherapie vor, in und nach der Schwangerschaft in 2000/2001 publizierten Egen-Lappe und Hasford (Egen-Lappe & Hasford, 2004). Damals hatten 96 Prozent der Frauen mindestens eine Verordnung in der Schwangerschaft. Ohne Vitamine, Mineralstoffe, Jodid und Eisen lag der Anteil immerhin noch bei 85 Prozent. Das Projekt „AMTS in utero“, das aktuell vom Innovationsfonds gefördert wird und anstrebt, die Risiken von Arzneimitteln in der Schwangerschaft auf Basis von Routinedaten zu untersuchen, betrachtet dabei nur potenziell schädliche Arzneimittel.

Eine umfassende und aktuelle Analyse der Arzneimitteltherapie von Frauen im gebärfähigen Alter und Schwangeren vor, in und nach der Schwangerschaft fehlt für Deutschland und wird mit dem vorliegenden Arzneimittelreport vorgelegt. Ergänzend wird eine Stichprobe von Frauen nach der Entbindung zu ihrer Arzneimitteltherapie vor und während der Schwangerschaft befragt.

2.2 Onlinebefragung von Müttern zur Arzneimitteltherapie in ihrer Schwangerschaft

2.2.1 Gegenstand und Ziele der Befragung

Die Einstellungen Schwangerer zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft, Informationsbedarf der werdenden Mütter, Adhärenz oder bewusstes Abweichen von verordneter Therapie und Selbstmedikation lassen sich durch Analyse von Verordnungsdaten

der Krankenkassen nicht erkennen. In der „Multinational Medication Use in Pregnancy Study“ in Italien haben 27 Prozent der 926 online befragten Frauen angegeben, verordnete Arzneimittel bewusst nicht eingenommen zu haben (Lupattelli et al., 2020). Auch eine Studie aus England zeigt, dass drei von zehn Frauen Arzneimittel wegen der Schwangerschaft nicht eingenommen haben (Twigg et al., 2016). 61 Prozent befragter Frauen in Schweden betrachteten Arzneimitteltherapie in der frühen Schwangerschaft als schädlich oder potenziell schädlich, 56 Prozent sahen dieses Risiko auch in der späteren Schwangerschaft und 58 Prozent in der Stillzeit (Wolgast et al., 2019).

Im vorliegenden Arzneimittelreport wurden die Analysen der Verordnungsdaten daher durch eine Befragung von Müttern nach der Entbindung zur Arzneimitteltherapie während ihrer Schwangerschaft ergänzt.

2.2.2 Methodik der Befragung

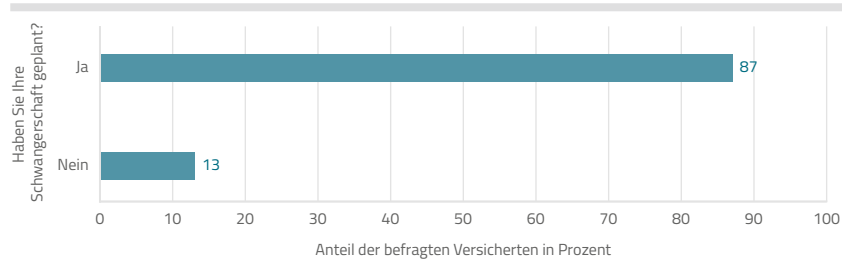
Befragt wurde eine Zufallsstichprobe von 9.952 bei der BARMER versicherten Frauen, die innerhalb des zweiten Halbjahres 2020 ein Kind entbunden hatten und nach der Entbindung weiterhin bei der BARMER versichert waren. Die Methodik der Befragung und Auswertung ist detailliert im Anhang dargestellt. Insgesamt nahmen 1.293 Frauen an der Onlinebefragung teil. Dies entspricht einer Teilnahmequote von 13,0 Prozent. Obwohl die Rücklaufquote geringer ist als erwartet, ermöglicht die Anzahl von mehr als 1.000 beantworteten Fragebögen adäquate Aussagen zum Themenfeld. Eine unterdurchschnittliche Befragungsteilnahme zeigte sich bei Frauen unter 25 Jahren. Am höchsten lag der Anteil der Beteiligung an der Befragung in der zugleich in Deutschland auch bei Gebärenden am stärksten besetzten Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen (Statistisches Bundesamt, 2021). 86 Prozent der Teilnehmerinnen gaben an, geplant schwanger geworden zu sein. Da eine Studie der BZgA (BZgA, 2013) bei befragten Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren ergab, dass ein Drittel (33,7 Prozent) der Schwangerschaften zum eingetretenen Zeitpunkt unbeabsichtigt beziehungsweise ungewollt war, spricht dies für eine überproportionale Teilnahme von Frauen mit geplanter Schwangerschaft.

2.2.3 Ergebnisse der Befragung

2.2.3.1 Planung und Vorbereitung der Schwangerschaft

Von den befragten Frauen gaben 13 Prozent an, die Schwangerschaft nicht geplant zu haben.

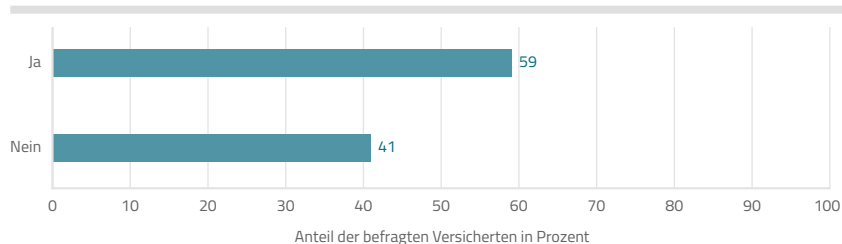
Abbildung 2.1: Frage nach geplanter Schwangerschaft



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 1.293 befragte Frauen)

Ein vorausschauendes Risikomanagement erfordert die Information der Behandler über eine geplante Schwangerschaft. 59 Prozent der Frauen gaben an, mit behandelnden Ärzten über die Absicht, schwanger zu werden, gesprochen zu haben. 41 Prozent der befragten Frauen haben die geplante Schwangerschaft aber nicht mit ihrem Arzt besprochen, so dass eine vorausschauende Prüfung und gegebenenfalls eine Anpassung der Arzneimitteltherapie nicht möglich waren.

Abbildung 2.2: Information der behandelnden Ärzte über eine geplante Schwangerschaft

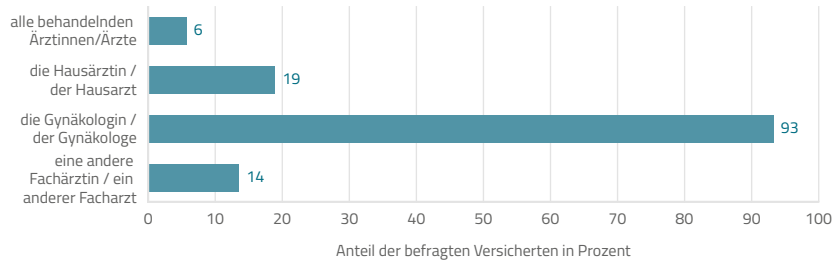


Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2020 (n = 1.121 befragte Frauen mit geplanter Schwangerschaft)

Nur jede 5. Frau bespricht eine geplante Schwangerschaft mit dem Hausarzt.

Interessant ist die Frage, welche Arztgruppe für Frauen Ansprechpartner bei geplanter Schwangerschaft ist. Wenn eine geplante Schwangerschaft mit einem behandelnden Arzt besprochen wurde, war dies bei 93 Prozent der Frauen der Gynäkologe beziehungsweise die Gynäkologin. Nur etwa jede fünfte Frau besprach eine geplante Schwangerschaft mit ihrem Hausarzt (18,8 Prozent). Dass alle behandelnden Ärzte informiert wurden, ist die Ausnahme und wurde nur von 6,4 Prozent der Frauen angegeben.

Abbildung 2.3: Welcher behandelnde Arzt wurde über die geplante Schwangerschaft informiert



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 661 befragte Frauen mit geplanter Schwangerschaft und Information mindestens einer Ärztin / eines Arztes)

2.2.3.2 Dokumentation und Risikomanagement der Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft

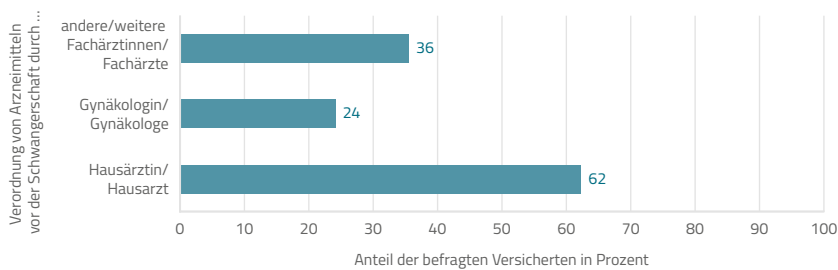
30% der Frauen nehmen vor der Schwangerschaft regelmäßig ein, 3% regelmäßig 3 oder mehr Arzneimittel ein.

70 Prozent der befragten Frauen hatten vor der Schwangerschaft kein ärztlich verordnetes Arzneimittel regelmäßig eingenommen, 30 Prozent der Frauen nahmen mindestens ein Arzneimittel, drei Prozent aller Frauen auch drei oder mehr Arzneimittel regelmäßig ein. Die Verordnungen erfolgten dabei überwiegend durch Hausärzte und nur bei etwa jeder vierten Frau durch Gynäkologen.

Rund drei von vier Frauen mit Arzneiverordnungen (74 Prozent) gaben an, dass die Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft ausschließlich durch einen Arzt erfolgte. Bei jeder vierten Frau mit Arzneimitteltherapie erfolgte diese durch zwei oder mehr Ärzte. Dokumentiert werden sollte die Therapie idealerweise durch einen Medikationsplan. Dies ist bei allen Patienten mit Arzneimitteltherapie wichtig, um Einnahmefehler zu vermeiden, und Voraussetzung für die sichere Verordnung durch Mitbehandler sowie die Ver-

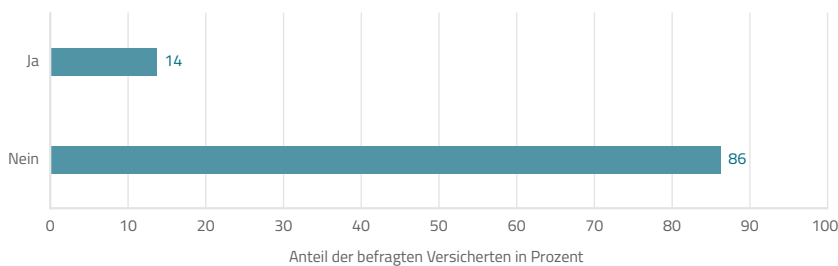
meidung von Risiken beim Bezug von Selbstmedikation in der Apotheke. Die Befragung zeigt allerdings, dass Frauen mit Arzneimittelverordnungen vor der Schwangerschaft nur selten über einen Medikationsplan verfügen. Nur 14 Prozent dieser Befragten gaben an, einen Medikationsplan zu besitzen.

Abbildung 2.4: Arzneimittelverordnende Arztgruppen vor der Schwangerschaft



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 394 befragte Frauen mit Verordnung von Arzneimitteln vor der Schwangerschaft)

Abbildung 2.5: Vorhandensein eines Medikationsplans



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 394 befragte Frauen mit Verordnung von Arzneimitteln vor der Schwangerschaft)

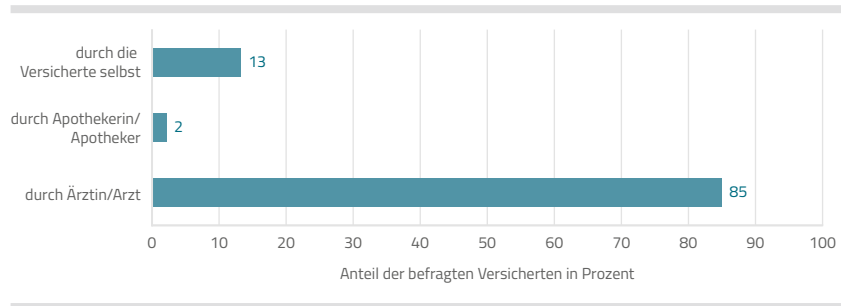
81 Prozent der Frauen gaben an, dass nur verordnete, nicht aber die Selbstmedikation auf dem Medikationsplan aufgeführt war. Selbstmedikation fehlt damit regelhaft auf den (ohnehin selten vorhandenen) Medikationsplänen. Auch handelte es bei dem Medikationsplan in der Mehrzahl der Fälle nicht um den bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP), sondern um ein individuelles Format. Lediglich 13 Prozent der Frauen mit einem Medikationsplan – das heißt zwei von 100 Frauen mit Arzneimitteltherapie – bestätigten

Nur 2 von 100 Frauen mit Arzneimitteltherapie verfügten über einen bundeseinheitlichen Medikationsplan.

explizit auch die Nutzung des BMP. Ein Anspruch auf Erstellung eines BMP besteht ab drei Arzneimitteln in der Langzeittherapie. Damit verfügen zwar mehr Frauen als formal BMP-anspruchsberechtigt über irgendeinen Medikationsplan (14 Prozent mit Medikationsplan versus zehn Prozent mit mindestens drei Arzneimitteln bezogen auf alle Frauen mit Arzneimittelverordnungen vor der Schwangerschaft), doch wäre die Nutzung des BMP generell sinnvoll und anzustreben. Den BMP kann bisher nur der Arzt erstellen. Durch wen erfolgte nun die Erstellung des Medikationsplans bei den Befragten?

Bei den wenigen Frauen, die über einen Medikationsplan verfügten, wurde dieser meistens durch den Arzt erstellt (85 Prozent). Nur zwei von 100 Frauen erhielten einen Medikationsplan durch ihre Apotheke.

Abbildung 2.6: Erstellung des Medikationsplans



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 54 befragte Frauen mit Medikationsplan zu Verordnungen von Arzneimitteln vor der Schwangerschaft)

Der Medikationsplan dient der Dokumentation der Arzneimitteltherapie für Patienten, aber auch als Grundlage für die Überprüfung der Therapie durch den Arzt. Gerade bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft ist dies wichtig.

Prüfung der Arzneimitteltherapie vor Eintritt der Schwangerschaft

In Anbetracht des hohen Anteils ungeplanter Schwangerschaften und der potenziellen Risiken einer Arzneimitteltherapie für das ungeborene Kind ist es notwendig, die Arzneimitteltherapie bei Frauen im gebärfähigen Alter auf Unbedenklichkeit für eine Schwangerschaft zu prüfen. Ob eine derartige Prüfung durch den Arzt erfolgte, kann zwar nicht sicher beurteilt werden. Es kann jedoch abgefragt werden, ob der Arzt die Eignung der

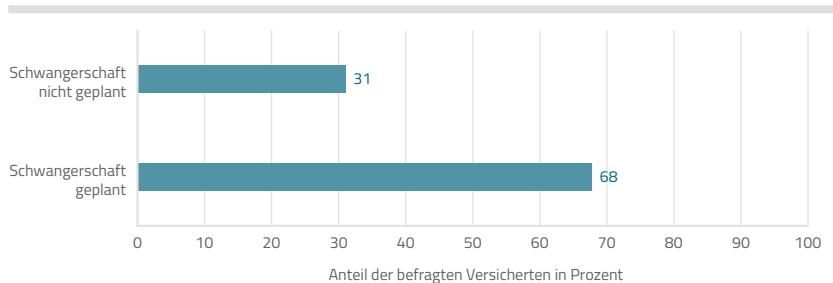
Medikation für eine Schwangerschaft im Gespräch mit der Patientin thematisiert hat. Hierbei wurden Frauen mit geplanter Schwangerschaft und Frauen mit ungeplanter Schwangerschaft getrennt ausgewertet.

68 Prozent der Frauen mit geplanter Schwangerschaft gaben an, die Eignung ihrer gesamten Medikation für die Behandlung in der Schwangerschaft vor Eintritt der Schwangerschaft mit ihrem Arzt besprochen zu haben. Immerhin drei von zehn Frauen haben trotz geplanter Schwangerschaft die Risiken ihrer Arzneimitteltherapie nicht mit einem behandelnden Arzt besprochen. Dies spricht dafür, dass die Risiken der Arzneimitteltherapie im ersten Trimenon nicht so bewusst waren.

Bei Frauen, bei denen die Schwangerschaft nicht geplant war, erfolgte diese Prüfung deutlich seltener: Nur 31 Prozent, das heißt etwa jede dritte Frau, gaben an, dass ihre Arzneimitteltherapie vor Eintritt der Schwangerschaft auf Unbedenklichkeit ärztlich geprüft worden ist. In Anbetracht des hohen Anteils ungeplanter (nicht notwendigerweise unbeabsichtigter) Schwangerschaften an allen Schwangerschaften ist dies als vorausschauendes Risikomanagement notwendig.

Bei 69% der Frauen mit ungeplanter und 32% mit geplanter Schwangerschaft wurde die Arzneimitteltherapie nicht vor Konzeption auf Unbedenklichkeit geprüft.

Abbildung 2.7: Prüfung der Gesamtmedikation auf Unbedenklichkeit vor Eintritt der Schwangerschaft



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 394 befragte Frauen mit Verordnung von Arzneimitteln vor der Schwangerschaft, darunter n = 62 mit ungeplanter Schwangerschaft)

Bei zwei von drei Frauen mit ungeplanter Schwangerschaft wurde die langfristige Arzneimitteltherapie (zumindest nach Wahrnehmung der Befragten) nicht auf Unbedenklichkeit der Medikation für eine etwaige Schwangerschaft durch den Arzt geprüft.

2.2.3.3 Arzneimitteltherapie und Risikomanagement nach Eintritt der Schwangerschaft

Da eine vorausschauende Prüfung der Arzneimitteltherapie vor Eintritt der Schwangerschaft nur bei 68 Prozent der Frauen mit geplanter und 31 Prozent der Frauen mit ungeplanter Schwangerschaft erfolgte, ist es wichtig, in welcher Schwangerschaftswoche (SSW) die Schwangerschaft bemerkt und die Arzneimitteltherapie mit dem Arzt besprochen wurde. Die Zeit von der Einnistung in die Gebärmutter, die etwa zwei Wochen nach der Befruchtung erfolgt, bis etwa acht Wochen nach der Befruchtung, wird als Embryonalphase bezeichnet. In diesem Zeitraum findet die hauptsächlichliche Entwicklung der meisten Organe statt und damit ist das Risiko für das Auslösen von schweren Fehlbildungen am höchsten.

In der vulnerabelsten Phase, der Organogenese, ist Frauen die Schwangerschaft häufig noch nicht bewusst.

Die Befragung zeigt, dass die Frauen ihre Schwangerschaft im Mittel in der fünften SSW bemerkt haben und dass die erste Besprechung der Arzneimitteltherapie mit ihrem Arzt im Mittel in der siebten SSW erfolgte. Das ist definitiv zu spät, um bei potenziell teratogener Arzneimitteltherapie Risiken von Fehlbildungen durch Prüfung zu diesem Zeitpunkt sicher zu vermeiden.

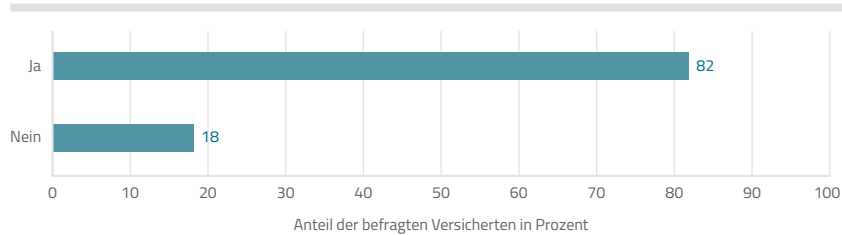
Prüfung bestehender Arzneimitteltherapie in der Frühschwangerschaft

Nach Feststellung der Schwangerschaft besprachen 82 Prozent der Frauen nach eigenen Angaben mit einem Arzt oder einem Apotheker die Unbedenklichkeit ihrer bereits vorbestehenden Arzneimitteltherapie für die Schwangerschaft. Bei jeder fünften Frau aber erfolgte auch nach Feststellung der Schwangerschaft keine Besprechung der Unbedenklichkeit ihrer Medikation mit dem Arzt.

Gynäkologen sind die Hauptansprechpartner für die Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft.

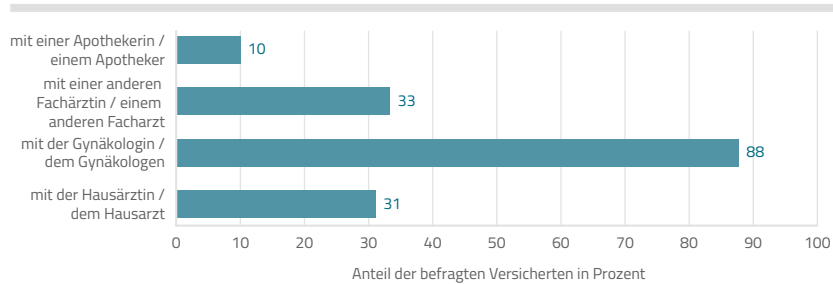
Gynäkologen, nicht Hausärzte waren die am häufigsten genutzten Ansprechpartner für die Unbedenklichkeit der Arzneimitteltherapie nach Eintritt der Schwangerschaft. 88 Prozent der befragten Frauen haben die Unbedenklichkeit ihrer Arzneimitteltherapie mit ihren Gynäkologen besprochen, nur jede dritte Frau konsultierte hierzu den Hausarzt. Die Gynäkologen sind zwar nicht die Hauptverordner der Arzneimitteltherapie der Frauen vor Eintritt der Schwangerschaft, nach Eintritt der Schwangerschaft aber werden sie zu den Hauptansprechpartnern. Gynäkologen übernehmen damit eine zentrale Rolle bei der Gewährleistung von Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft.

Abbildung 2.8: Besprechung der Unbedenklichkeit der Arzneimitteltherapie in der Frühschwangerschaft



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 394 befragte Frauen mit Verordnung von Arzneimitteln vor der Schwangerschaft)

Abbildung 2.9: Ansprechpartner, mit dem die Unbedenklichkeit der Arzneimitteltherapie nach Eintritt der Schwangerschaft besprochen wurde

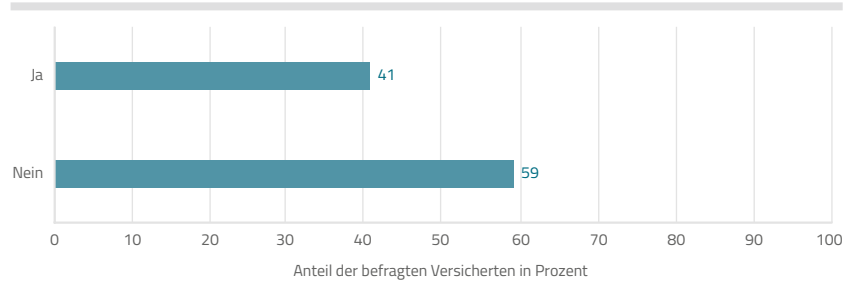


Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 322 befragte Frauen mit Verordnung von Arzneimitteln vor der Schwangerschaft und Besprechung der Arzneimitteltherapie mit Ärztin/Arzt oder Apothekerin/Apotheker nach Feststellung der Schwangerschaft)

Neue oder geänderte Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

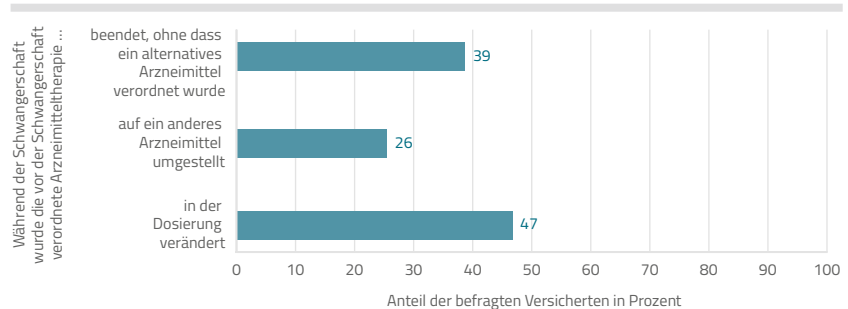
Auch erfährt eine bestehende Arzneimitteltherapie häufig Veränderungen in der Schwangerschaft. 41 Prozent aller befragten Frauen wurde nach eigenen Angaben ein neues Arzneimittel verordnet, bei 47 Prozent der Frauen mit einer bereits vor der Schwangerschaft bestehenden Medikation wurde die Dosierung mindestens eines Arzneimittels geändert, bei 39 Prozent der Frauen wurde eine zuvor verordnete Therapie ohne Ersatz beendet und bei 26 Prozent die Therapie auf ein anderes Präparat umgestellt. Schwangerschaft ist damit ein wichtiger Grund für die Veränderung bestehender Arzneimitteltherapie.

Abbildung 2.10: Neuverordnung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 1.293 befragte Frauen)

Abbildung 2.11: Veränderung der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft



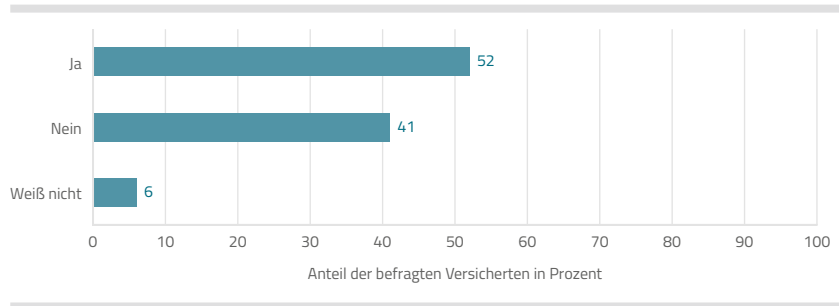
Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 394 befragte Frauen mit Verordnung von Arzneimitteln vor der Schwangerschaft)

2.2.3.4 Ängste Schwangerer vor einer Schädigung des Kindes durch Arzneimitteltherapie

Mehr als die Hälfte der Frauen haben Angst vor einer Schädigung des Kindes durch Arzneimitteltherapie.

Arzneimitteltherapie ist nicht selten mit Ängsten vor Nebenwirkungen verbunden, welche die Adhärenz bis zum Therapieabbruch verringern können. In der Schwangerschaft sind Mutter und ungeborenes Kind potenziell gefährdet. Es wurde daher abgefragt, ob während der Schwangerschaft Ängste vor Schädigung des Kindes durch Arzneimitteltherapie bestanden. Mehr als die Hälfte der Frauen (52 Prozent) gaben an, dass sie Angst vor Schädigung des Kindes durch Arzneimitteltherapie während der Schwangerschaft hatten beziehungsweise hätten.

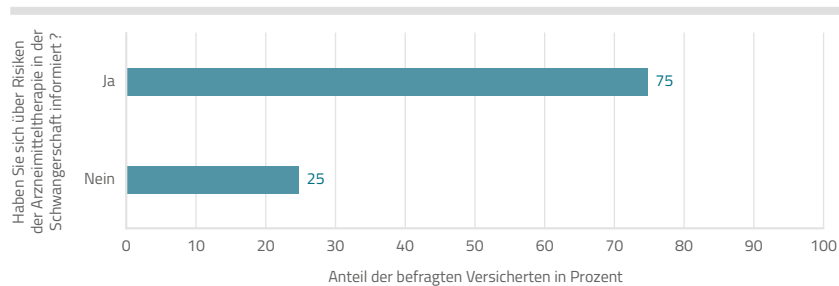
Abbildung 2.12: Angst vor Schädigung des ungeborenen Kindes durch Arzneimitteltherapie



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 1.293 befragte Frauen)

Dies erklärt, dass 75 Prozent der Befragten sich mit den Risiken der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft auseinandergesetzt haben. Hierbei war der Arzt in 86 Prozent der Fälle die wichtigste Informationsquelle.

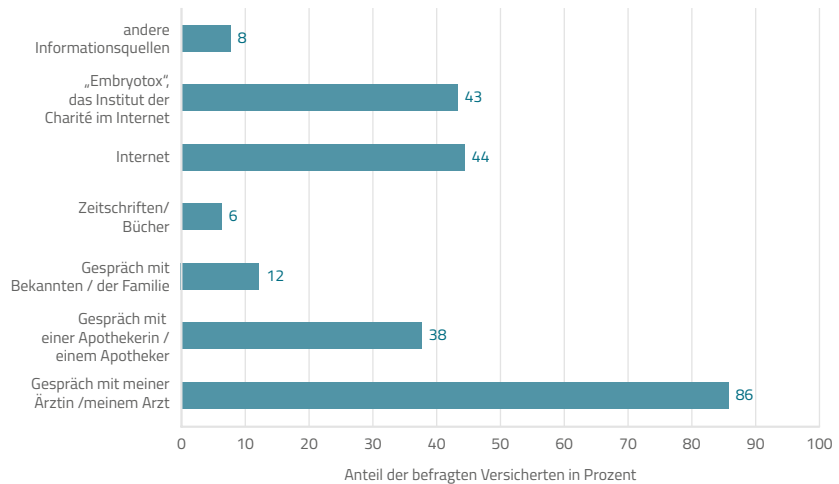
Abbildung 2.13: Information über Risiken der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung zum Arzneimittelreport 2021 (n = 1.293 befragte Frauen)

Nicht verwunderlich ist, dass hier das Internet nach dem Arzt die wichtigste Rolle spielt. Positiv überraschend ist, dass 43 Prozent der Frauen dazu die Website des Embryonaltoxiologischen Instituts der Charité (www.embryotox.de) genutzt haben. Bei diesem mit Förderung durch das Bundesministerium für Gesundheit entwickelten Angebot wird laienverständlich und evidenzbasiert zu Fragen der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft beraten (siehe hierzu auch den Expertenbeitrag von Dathe und Schaefer). Auch der Apotheker war mit 38 Prozent eine wichtige Informationsquelle.

Abbildung 2.14: Genutzte Informationsquellen zu Risiken von Arzneimitteln in der Schwangerschaft



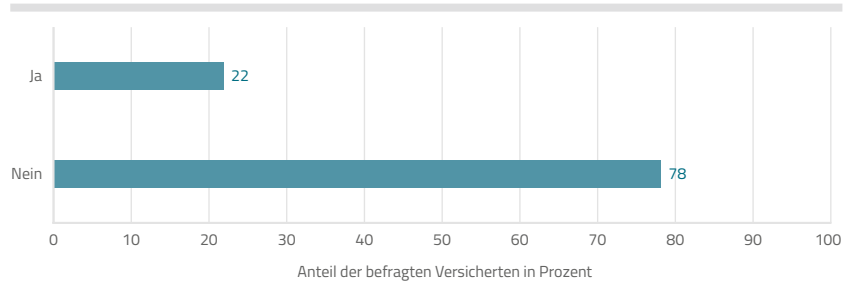
Quelle: BARMER-Versichertenbefragung 2021 (n = 973 befragte Frauen mit Informationssuche zum Thema ärztlich verordnete Arzneimittel während der Schwangerschaft)

Absetzen von Arzneimitteln aus Angst vor Schädigung des ungeborenen Kindes

Jede 5. Frau setzt Arzneimittel aus Angst vor Schädigung des Kindes ab, zum Teil ohne Rücksprache mit dem Arzt.

Wie der Therapiebeginn kann auch das Absetzen von Arzneimitteln zu unerwünschten Wirkungen führen. So kann der wichtige therapeutische Effekt entfallen, mit dem Ergebnis, dass die Frau und das ungeborene Kind durch die nicht mehr behandelte Erkrankung gefährdet oder geschädigt werden. Auch gibt es Arzneimittel, bei denen das plötzliche Absetzen oder Pausieren zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. Insofern sollte vor der Beendigung einer Arzneimitteltherapie ein diesbezügliches Gespräch mit dem verordnenden Arzt oder zumindest mit einem Apotheker erfolgen. Unabgestimmtes Absetzen verordneter Arzneimitteltherapie sollte wegen der für die Patienten nicht kalkulierbaren Risiken unterbleiben. 22 Prozent der befragten Frauen gaben an, dass sie in der Schwangerschaft verordnete Arzneimittel aus Angst vor Schädigung des Kindes abgesetzt hätten.

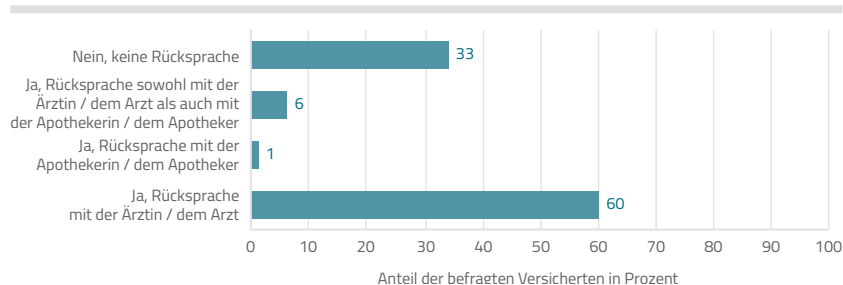
Abbildung 2.15: Absetzen von Arzneimitteln in der Schwangerschaft aus Angst vor Schädigung des Kindes



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung zum Arzneimittelreport 2021 (n = 394 befragte Frauen mit Verordnung von Arzneimitteln vor der Schwangerschaft)

Nun kann das Absetzen von verordneten Arzneimitteln, wenn es abgestimmt mit dem Arzt erfolgt, ein adäquater oder zumindest ein vertretbarer Schritt sein. Bei jeder dritten Frau, die vor der Schwangerschaft verordnete Arzneimittel aus Angst vor Schädigung des Kindes in der Schwangerschaft absetzte, geschah dies aber ohne Rücksprache mit dem Arzt oder Apotheker. Apotheker wurden gelegentlich als Beratungsinstanz genutzt. Jede 14. Frau ließ sich hierzu vom Apotheker, überwiegend zusätzlich zur ärztlichen Beratung, beraten.

Abbildung 2.16: Absetzen von Arzneimitteln nach Rücksprache mit Arzt oder Apotheker



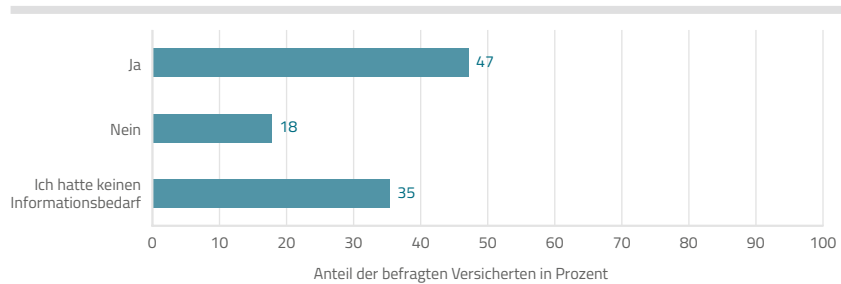
Quelle: BARMER-Versichertenbefragung zum Arzneimittelreport 2021 (n = 86 befragte Frauen mit Verordnung von Arzneimitteln vor der Schwangerschaft und Absetzung eines Arzneimittels in der Schwangerschaft)

Unabgestimmtes Absetzen verordneter Arzneimittel kann die Mutter und das werdende Kind gefährden und ist daher ein ernstzunehmendes Alarmsignal. Behandelnde Ärzte sollten Ängste und die Risiken nicht abgestimmten Absetzens verordneter Therapie aktiv ansprechen, um Risiken durch gefährliche Unterbrechung notwendiger Therapie zu verringern.

Fast 3/4 der Frauen mit Informationsbedarf zur Arzneimitteltherapie wünschen sich Informationen durch die Krankenkasse.

Evidenzbasierte und unabhängige Informationen zur Arzneimitteltherapie sind für Schwangere daher wichtig. Neben der Information durch behandelnde Ärzte wünschen 47 Prozent der befragten Schwangeren auch Informationen zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft durch ihre Krankenkasse.

Abbildung 2.17: Wunsch nach Informationen zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft durch Krankenkasse



Quelle: BARMER-Versichertenbefragung zum Arzneimittelreport 2021 (n = 1.293 befragte Frauen)

2.2.3.5 Selbstmedikation in der Schwangerschaft

Auch Selbstmedikation kann zu vermeidbaren Risiken in der Schwangerschaft führen. Insofern wurde auch abgefragt, ob Selbstmedikation in der Schwangerschaft genutzt wurde und ob zuvor eine Beratung durch Arzt oder Apotheker zur Selbstmedikation erfolgte.

Während nur elf Prozent der befragten Frauen Arzneimittel in Selbstmedikation vor der Schwangerschaft häufig oder regelmäßig und 31 Prozent selten anwendeten, stieg der Anteil in der Schwangerschaft deutlich auf 56 beziehungsweise 17 Prozent an. So haben insgesamt drei von vier Frauen in der Schwangerschaft selbst ausgewählte Arzneimittel

und/oder Nahrungsergänzungsmittel eingenommen. Sodbrennen (32 Prozent), Kopf- oder andere Schmerzen (26 Prozent), Übelkeit oder Erbrechen (22 Prozent) oder Wadenkrämpfe (22 Prozent) waren die am häufigsten genannten Gründe für Selbstmedikation in der Schwangerschaft. Beruhigend ist, dass 76 Prozent der Frauen sich der Risiken der Selbstmedikation bewusst waren und 78 Prozent sich vor der Eigenbehandlung beraten ließen. Hier wurde der Arzt von 91 Prozent dieser Frauen kontaktiert. 45 Prozent gaben den Apotheker als Berater für die Selbstmedikation an. Beim Bezug von Arzneimitteln in der Apotheke wiesen 78 Prozent der Befragten „immer“ auf ihre Schwangerschaft hin. Bemerkenswert ist, dass das Beratungsangebot des Embryonaltoxikologischen Instituts der Charité („Embryotox“) von fast jeder dritten Frau konsultiert wurde. Embryotox war, wie oben beschrieben, auch bei der verordneten Arzneimitteltherapie eine wichtige Informationsquelle für die Frauen. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die wichtigsten Ergebnisse der Befragung zur Selbstmedikation in der Schwangerschaft

Tabelle 2.1: Ergebnisse der Fragen nach Selbstmedikation in der Schwangerschaft

Einnahme von Selbstmedikation <i>vor</i> der Schwangerschaft	11% häufig oder regelmäßig 31% selten
Einnahme von Selbstmedikation <i>in</i> der Schwangerschaft	56% häufig oder regelmäßig 17% selten
Unbedenklichkeit von Selbstmedikation in der Schwangerschaft?	76% nein
Beratung vor Selbstmedikation erfolgt?	78% ja
Beratung vor Selbstmedikation durch ...	91% Ärztin/Arzt 45% Apothekerin/Apotheker 30% Embryotox-Internetseite 24% Internet
Information des Apothekers über Schwangerschaft	78% ja, immer

Quelle: BARMER-Versichertenbefragung zum Arzneimittelreport 2021 (n = 1.293 befragte Frauen, n = 945 mit Selbstmedikation, n = 742 mit Selbstmedikation und Beratung)

In der Schwangerschaft sollten Frauen laut den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE, 2018 und 2020) Folsäure und Jod supplementieren, da hier erfahrungsgemäß der in der Schwangerschaft erhöhte Bedarf nicht durch die Ernährung gedeckt werden kann. Ein erhöhter Bedarf wird auch für Eisen und Docosahexaensäure (DHA) angegeben. Folsäure ist wichtig zur Verhinderung von Früh- und Fehlgeburten sowie von schweren Fehlbildungen (Neuralrohrdefekt, bekannt als „offener Rücken“).

Die Einnahme sollte vier Wochen vor der Schwangerschaft begonnen und bis Ende des ersten Drittels der Schwangerschaft fortgeführt werden, da sich das Neuralrohr bereits in den ersten vier Wochen nach Konzeption bildet. Zusätzlich werden folathaltige Lebensmittel empfohlen. Ebenso wichtig ist eine ausreichende Jodversorgung, da der Bedarf in der Schwangerschaft zur Versorgung von Mutter und Kind erhöht ist. Ein Mangel vergrößert das Risiko für Fehl- und Frühgeburten. Schilddrüsenerkrankungen des Neugeborenen und dauerhafte Entwicklungsstörungen des Skelett- und Nervensystems sind möglich. Die DGE empfiehlt Schwangeren täglich 100 (bis 150) Mikrogramm Jod zu supplementieren. Bei Schilddrüsenerkrankungen ist die Rücksprache mit dem behandelnden Arzt erforderlich (DGE, 2018 und 2020).

Eine Unterversorgung mit Eisen kann ebenfalls in der Schwangerschaft zu Komplikationen führen, aber auch eine Überversorgung. Deswegen empfiehlt die DGE Supplemente nur dann, wenn die Unterversorgung ärztlich diagnostiziert ist. DHA, wichtig für die Entwicklung der Sehfunktion und des Gehirns des Fetus, ist nur zu supplementieren, wenn nicht ausreichend fettreicher Meeresfisch verzehrt wird (DGE, 2018 und 2020).

Entgegen der Empfehlung haben 4 von 10 Frauen keine Folsäure und 6 von 10 Frauen kein Jod eingenommen.

Von den befragten Frauen gaben 61 Prozent an, Folsäure eingenommen zu haben, 38 Prozent Jod, 46 Prozent Eisenpräparate und 21 Prozent DHA. Bei Folsäure und insbesondere Jod zeigt sich noch Verbesserungsbedarf in der Versorgung der schwangeren Frauen. Um eine Überdosierung bei der Supplementierung von Eisen zu vermeiden, ist es wichtig, dass die behandelnden Ärzte davon Kenntnis haben. Wie aus den Abrechnungsdaten (siehe Kapitel 2.3.4.1) hervorgeht, bekamen 25 Prozent der schwangeren Frauen Eisenpräparate verordnet, was bei gesicherter Eisenmangelanämie zulasten der GKV möglich ist.

Ärzte, Hebammen, Apotheker und andere Gesundheitsberufe, die mit Schwangeren Kontakt haben, sind hier gefordert, hinsichtlich einer guten Aufklärung zur Verbesserung der perikonzeptionellen Versorgung mit Folat/Folsäure von Frauen mit Kinderwunsch und Jod in der Schwangerschaft, aktiv die Betroffenen anzusprechen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass Selbstmedikation in der Schwangerschaft häufig ist, Risiken der Selbstmedikation in der Schwangerschaft den meisten Frauen bewusst sind und Beratung durch Ärzte und Apotheker wahrgenommen wird. Bei der Supplementierung von Folsäure und Jod besteht Verbesserungsbedarf.

2.3 Analysen zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter

2.3.1 Gegenstand und Ziele der Analysen

Ziel der vorliegenden Analysen ist es, festzustellen, ob ungeborene Kinder BARMER-versicherter Frauen vor einer Schädigung durch potenziell teratogene oder fetotoxische Arzneimittel, die werdende Mütter in der Schwangerschaft erhalten, geschützt sind.

Hierzu wurde zunächst die Arzneimitteltherapie schwangerer Frauen insgesamt analysiert. Es wurde untersucht, wie häufig, in welchem Umfang, mit welchen Wirkstoffen und von welchen Arztfachgruppen Frauen während ihrer Schwangerschaft behandelt werden. Veränderungen im Vergleich zu gleich langen Zeiträumen vor und nach der Schwangerschaft werden aufgezeigt. Die Teilgruppe der schwangeren Frauen, die bereits vor der Schwangerschaft einen oder mehrere Wirkstoffe über einen längeren Zeitraum verordnet bekam, wurde ermittelt und ihre Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft sowie deren Veränderung während der Schwangerschaft untersucht.

Üblicherweise wird die neunmonatige Schwangerschaft in drei gleich lange Abschnitte eingeteilt. Man spricht vom ersten, zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft. Die Zeit von der Einnistung in die Gebärmutter, die etwa zwei Wochen nach der Befruchtung erfolgt, bis etwa acht Wochen nach der Befruchtung wird als Embryonalphase bezeichnet. In diesem Zeitraum – dem ersten Trimenon – erfolgt die Entwicklung der meisten Organe. Das Risiko für das Auslösen von schweren Fehlbildungen oder einem Abort ist hier am höchsten. Arzneimittel, die derartige Schädigungen auslösen können,

werden als teratogen bezeichnet. In der sich anschließenden Fetalphase – dem zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft – erfolgt die Reifung der Organe und ihrer Funktionen. Arzneimittel, die sich schädigend auf den Fetus auswirken können, zum Beispiel Funktionsstörungen von Organfunktionen wie des zentralen Nervensystems, verminderte Intelligenz oder Verhaltensauffälligkeiten bewirken, bezeichnet man als fetotoxisch. Es wurde analysiert, wie häufig Schwangeren im ersten Trimenon potenziell teratogene Wirkstoffe und im zweiten und dritten Trimenon potenziell fetotoxische Wirkstoffe verordnet wurden.

Der unerwartete Eintritt einer Schwangerschaft muss bei der Auswahl von Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter immer mitbedacht werden.

Da ein relevanter Teil der Schwangerschaften ungeplant eintritt und das erste Trimenon die vulnerabelste Phase bezüglich einer möglichen Schädigung durch Arzneimitteltherapie darstellt, ist es sinnvoll, auch die Arzneimitteltherapie von potenziell Schwangeren, das heißt Frauen im gebärfähigen Alter, zu betrachten. Eine Studie der BZgA bei befragten Frauen im Alter von 20 bis 44 Jahren ergab, dass ein Drittel (33,7 Prozent) der Schwangerschaften zum eingetretenen Zeitpunkt unbeabsichtigt beziehungsweise ungewollt war (BZgA, 2013).

Die Verordnung potenzieller Teratogene sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter möglichst vermieden werden.

Um sicherzustellen, dass nicht versehentlich im ersten Trimenon der Schwangerschaft potenzielle Teratogene eingenommen werden, sollte die Verordnung potenzieller Teratogene bei Frauen im gebärfähigen Alter möglichst vermieden werden. Es wurde daher auch die Arzneimitteltherapie potenziell Schwangerer, das heißt die Verordnung von Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter untersucht.

2.3.2 Methodik der Analysen

Untersucht wurde die Arzneimitteltherapie von Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren mit Entbindung in einer Klinik im Jahr 2018 und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 33 vollendeten Wochen. Die Frauen mussten im Beobachtungszeitraum von drei 89-Tage-Quartalen (der Zeitraum, der den drei Schwangerschaftstrimena entspricht) vor bis drei Quartale nach der Schwangerschaft durchgängig bei der BARMER versichert sein. Frauen, die kurz vor der beobachteten Schwangerschaft schwanger waren beziehungsweise kurz nach ihr erneut schwanger wurden, wurden ausgeschlossen. Es sollte vor und nach der beobachteten Schwangerschaft erkennbar sein, ob und wie die Medikation verändert wird, wenn in diesen Zeiträumen keine weitere Schwangerschaft

besteht. Die Analysen zu potenziell teratogenen und fetotoxischen Arzneimitteln wurden für die Arzneimitteltherapie von mindestens einen Tag versicherten Frauen im gebärfähigen Alter von 13 bis 49 Jahren im Jahr 2018 durchgeführt. Des Weiteren wurden die Analysen für Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren mit Entbindung in 2018 vorgenommen. Die Schwangerschaftsdauer musste mindestens bis zum Ende des ausgewerteten Trimenons reichen und die Frauen mussten im Auswertungstrimenon mindestens einen Tag versichert sein.

Es wurde die im ambulanten Sektor zulasten der GKV verordnete Medikation betrachtet, die nach dem Apothekenabgabedatum zeitlich zugeordnet wurde. Eine Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft wurde angenommen, wenn insgesamt mindestens 60 Tagesdosen (defined daily dose [DDD]) von Wirkstoffen derselben ATC-4-Steller-Gruppe in mindestens zwei von drei Quartalen zu 89 Tagen vor dem errechneten Konzeptionsdatum verordnet worden waren. Dabei wurden lokal angewendete Wirkstoffe (zum Beispiel Dermatika, Augenarzneimittel, Vaginaltherapeutika) nicht berücksichtigt ebenso wie Kontrazeptiva, im Rahmen der Fertilitätstherapie eingesetzte Wirkstoffe, Vitamine, Mineralstoffe, Eisenpräparate, Folsäure, Jodid, Impfstoffe, Immunsera und Immunglobuline. Als zu vermeidende Arzneimittel wurden die wichtigsten teratogenen und fetotoxischen Wirkstoffe gemäß Dathe und Schaefer (Dathe & Schaefer, 2019) und Arzneimittel mit beauflegtem Risikomanagement-Plan wegen teratogener/fetotoxischer Risiken betrachtet. Eine detaillierte Darstellung der Methodik findet sich im Anhang.

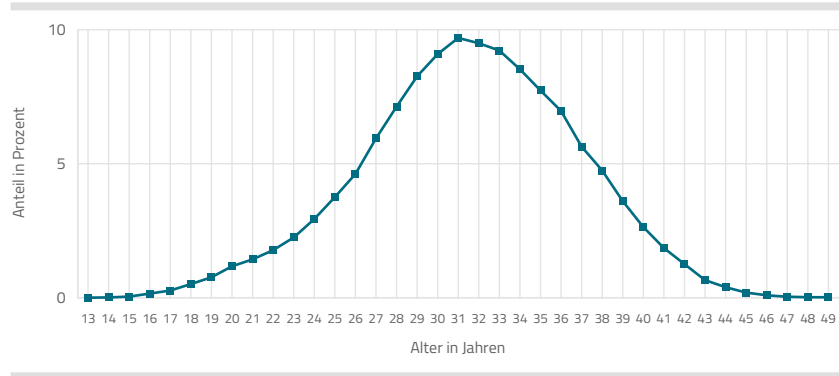
2.3.3 Grundgesamtheit betrachteter Frauen

Die BARMER hatte 2018 – dem Betrachtungszeitraum – 9.686.433 mindestens einen Tag Versicherte, davon waren 5.471.588 Frauen. Von diesen waren insgesamt 1.976.584 Frauen zwischen 13 und 49 Jahre alt, die nachfolgend als potenziell gebärfähig betrachtet werden. Damit waren 20 Prozent aller BARMER-Versicherten und 36 Prozent der BARMER-versicherten Frauen im gebärfähigen Alter und hätten durch inadäquate Arzneimitteltherapie bei Eintreten einer Schwangerschaft gefährdet sein können.

36 % aller BARMER-versicherten Frauen waren im gebärfähigen Alter.

67.920 Frauen, das heißt 3,4 Prozent der mindestens einen Tag bei der BARMER versicherten Frauen zwischen 13 und 49 Jahren, haben im Jahr 2018 in einer Klinik ein Kind entbunden. Die Altersverteilung der Mütter zeigt die nachfolgende Abbildung.

Abbildung 2.18: Altersverteilung der schwangeren BARMER-Versicherten



Anteil Frauen mit Entbindung in 2018 n = 67.920 an Frauen in gebärfähigem Alter von 13 bis 49 Jahren n = 1.976.584
Quelle: BARMER-Daten 2019

90% der Geburten erfolgten bei Frauen zwischen 23 und 40 Jahren.

Im Mittel waren die Frauen 31 Jahre und 9 Monate alt, die jüngste war 14 und die älteste 49 Jahre alt. Die Hälfte der Frauen entband im Alter von 29 bis 35 Jahren. Nur 10 Prozent der Entbindungen entfielen auf Frauen unter 23 oder über 40 Jahren.

Bei den Auswertungen wurden die Ergebnisse nach drei Altersgruppen stratifiziert: Dabei wurden Entbindungen von Frauen im jugendlichen und jungen Erwachsenenalter (bis 25 Jahre) und von Frauen ab 36 Jahren, die als Risikoschwangerschaften gelten, separat von der Gruppe der 26- bis 35-Jährigen betrachtet. Auf junge Frauen entfielen gut zehn Prozent der Entbindungen und ein knappes Viertel auf ältere Schwangere.

Bei Entbindung waren die Frauen 14 bis 49 Jahre und im Mittel 31 Jahre und 9 Monate alt.

Tabelle 2.2: Schwangere BARMER-Versicherte nach Altersgruppen

Altersgruppe in Jahren	Frauen mit Entbindung in 2018	
	Anzahl	Anteil in Prozent
13 bis 25	7.432	10,9
26 bis 35	44.355	65,3
36 bis 49	16.133	23,8
gesamt	67.920	100,0

Frauen von 13 bis 49 Jahren mit Entbindung in 2018
Quelle: BARMER-Daten 2019

2.3.4 Verordnung von Arzneimitteln vor, in und nach der Schwangerschaft

In diesem Abschnitt werden ausgewählte Aspekte der Arzneimitteltherapie bei Schwangeren vor, während und nach der Schwangerschaft beleuchtet. Kapitel 2.3.4.3 legt den Fokus auf Schwangere, bei denen bereits vor der Schwangerschaft eine Langzeitmedikation bestand, die es hinsichtlich ihrer Fortführung in der Schwangerschaft kritisch zu prüfen gilt.

Es wurde die Arzneimitteltherapie von Frauen analysiert, die im Jahr 2018 entbanden und 267 Tage vor bis 267 Tage nach der Schwangerschaft durchgängig bei der BARMER versichert waren. In den Zeiträumen vor und nach der betrachteten Schwangerschaft mit einer Mindestdauer von über 33 vollendeten Wochen durfte keine weitere Schwangerschaft vorliegen.

2.3.4.1 Behandlungsprävalenz vor, in und nach der Schwangerschaft

Die Auswertung zeigt, dass fast drei von vier Frauen (70,1 Prozent) in der Schwangerschaft eine Arzneimittelverordnung erhalten haben. Bezieht man Vitamine, Mineralstoffe, Eisen und Jodid nicht mit ein, waren es fast zwei von drei Frauen (62,9 Prozent).

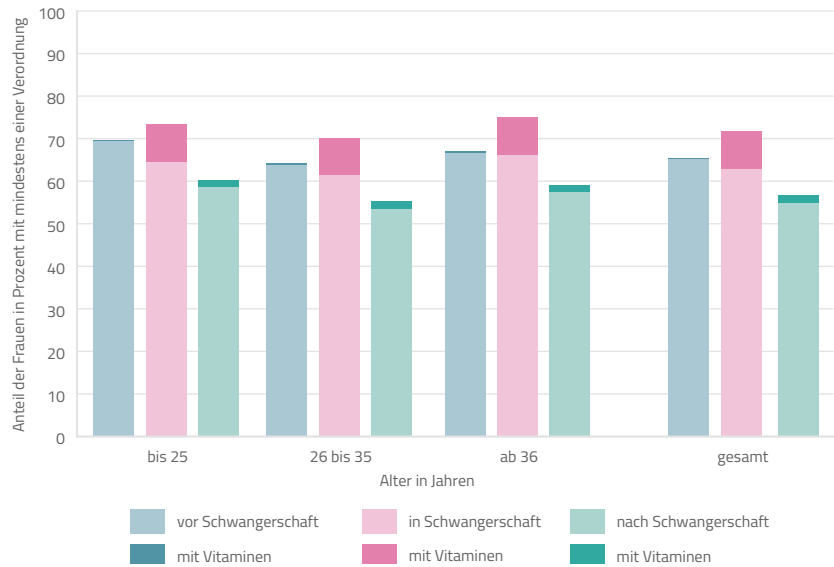
63% der Frauen erhielten in der Schwangerschaft Verordnungen von Arzneimitteln, wobei Vitamine, Mineralstoffe, Eisen und Jodid nicht berücksichtigt sind.

Gegenüber dem Zeitraum vor der Schwangerschaft lag die medikamentöse Behandlungsprävalenz in der Schwangerschaft rund sechs Prozentpunkte höher und fiel nach der Schwangerschaft deutlich auf 56,6 Prozent ab. Berücksichtigt man Vitamine, Mineralstoffe, Eisen und Jodid nicht, war die Behandlungsprävalenz in der Schwangerschaft um rund zwei Prozentpunkte niedriger als vor der Schwangerschaft und fiel nach der Schwangerschaft ebenfalls deutlich ab.

Die niedrigste Behandlungsprävalenz hat die mittlere Altersgruppe, der zwei Drittel der Schwangeren angehören. Das bleibt auch so, wenn man die Kontrazeptiva nicht berücksichtigt, die im Auswertungszeitraum zulasten der GKV bis zum vollendeten 21. Lebensjahr verordnet werden konnten (heute bis zum 22. Geburtstag). Ohne Kontrazeptiva liegt die Behandlungsprävalenz bei den bis 25-Jährigen vor und nach der Schwangerschaft nur um rund drei Prozentpunkte niedriger.

Da ein Großteil der Schwangeren mit Arzneimitteln behandelt wird, sind gut verfügbare Informationen zu Risiken, Nutzen sowie möglichen Therapiealternativen für Ärzte, Hebammen und Apotheker wie Laien sehr wichtig.

Abbildung 2.19: Anteil der Frauen mit mindestens einem verordneten Arzneimittel vor, in und nach der Schwangerschaft nach Altersgruppen (Medikation gesamt sowie ohne Vitamine, Mineralstoffe, Eisen und Jodid)



Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen n = 53.542; Zeiträume vor, in und nach der Schwangerschaft zu 267 Tagen, Schwangerschaftszeitraum abhängig von Schwangerschaftsdauer etwas kürzer oder länger

Zwar lag der Anteil der Frauen mit Medikation in der Schwangerschaft höher als vor der Schwangerschaft, aber die Anzahl verschiedener Wirkstoffe (ATC 7-stellig) nahm von im Mittel 1,7 auf im Mittel 1,5 ab. Nach der Schwangerschaft reduzierte sie sich auf im Mittel 1,2.

Jede fünfte Frau (21,1 Prozent) erhielt in der Schwangerschaft drei und mehr unterschiedliche Wirkstoffe und jede 20. Frau (5,1 Prozent) fünf und mehr, vor der Schwangerschaft waren es 25,6 Prozent und 9,3 Prozent der Frauen (Tabelle 2.3). Es zeigte sich also, dass ein erheblicher Teil der Schwangeren mehrere verschiedene Wirkstoffe in der Schwangerschaft verordnet bekam.

21 % der Schwangeren erhielten 3 und mehr, 5 % erhielten 5 und mehr unterschiedliche Arzneimittelwirkstoffe.

Tabelle 2.3: Anteil der Frauen nach Anzahl der verordneten verschiedenen Wirkstoffe (7-stelliger ATC-Kode) vor, in und nach der Schwangerschaft

Anzahl Wirkstoffe ATC 7-stellig	Anzahl Frauen und Anteil Frauen in Prozent					
	vor der Schwangerschaft		Schwangerschaft		nach der Schwangerschaft	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
0	18.548	34,6	15.182	28,4	23.234	43,4
1	12.526	23,4	16.328	30,5	13.994	26,1
2	8.750	16,3	10.757	20,1	7.546	14,1
3	5.392	10,1	5.773	10,8	3.980	7,4
4	3.329	6,2	2.771	5,2	2.113	3,9
5 und mehr	4.997	9,3	1.333	5,1	1.127	5,0

Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen n = 53.542; Zeiträume vor, in und nach der Schwangerschaft zu 267 Tagen, Schwangerschaftszeitraum abhängig von Schwangerschaftsdauer etwas kürzer oder länger
Quelle: BARMER-Daten 2019

Welche Wirkstoffe werden in der Schwangerschaft häufiger als vor der Schwangerschaft verordnet und welche seltener?

Die Tabellen 2.4 und 2.5 zeigen die Wirkstoffgruppen (4-stelliger ATC-Kode), die mehr als zehn Prozent häufiger beziehungsweise 50 Prozent seltener verordnet wurden. Die deutlichste Zunahme um den Faktor 22,5 in der Schwangerschaft versus vor der Schwangerschaft fand sich bei Immunglobulinen. Es handelte sich praktisch ausschließlich um Anti-D(rh)-Immunglobulin zur Prophylaxe bei Rhesusfaktor Inkompatibilität. Bei eisenhaltigen Zubereitungen (Behandlung einer Anämie) lag der Anstieg bei dem 21,5-fachen und in der Verordnung von Mineralstoffen (fast ausschließlich Magnesiumverbindungen) beim fast 14-fachen.

Tabelle 2.4: Arzneimittel, die in der Schwangerschaft häufiger als vor der Schwangerschaft verordnet wurden

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Faktor	Anteil Frauen in Prozent		Anzahl Frauen	
		in Ss/ vor Ss	vor Ss	in Ss	vor Ss	in Ss
J06B	Immunglobuline	22,5	0,3	7,6	180	4.051
B03A	Eisenhaltige Zubereitungen	21,5	1,2	25,0	623	13.398
A12C	Andere Mineralstoffe	13,9	0,1	0,9	36	499
A04A	Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	12,1	0,1	0,7	29	351
A10A	Insuline und Analoga	9,3	0,4	3,7	211	1.957
C02A	Antiadrenerge Mittel, zentral wirkend	6,7	0,4	2,7	217	1.458
B01A	Antithrombotische Mittel	2,6	1,5	3,8	794	2.051
G01A	Antiinfektiva und Antiseptika, exkl. Kombinationen mit Corticosteroiden	2,5	2,5	6,3	1.334	3.349
G03D	Gestagene	2,1	2,9	6,1	1.530	3.271
J01X	Andere Antibiotika	1,9	4,3	8,4	2.316	4.474
C05A	Mittel zur Behandlung von Hämorrhoiden und Analfissuren zur topischen Anwendung	1,6	0,5	0,8	263	420
H03A	Schilddrüsenpräparate	1,4	14,5	20,4	7.747	10.911
G03C	Estrogene	1,3	1,1	1,4	577	766

Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen n = 53.542; vor Ss = 3 Quartale zu 89 Tagen vor der Schwangerschaft, in Ss = von vermutlichem Konzeptionsdatum bis zur Entbindung; gezeigt werden Wirkstoffe, die in der Schwangerschaft mindestens 0,5 Prozent der Frauen verordnet wurden und mehr als 10 Prozent häufiger als vor der Schwangerschaft.

Quelle: BARMER-Daten 2019

3,8% der Frauen erhielten vor der Schwangerschaft Antidepressiva, 1,7% in der Schwangerschaft und 2,4% nach der Schwangerschaft.

Deutlich mehr Arzneimittel(gruppen) wurden in der Schwangerschaft seltener verordnet als vor der Schwangerschaft. Hier sind bezüglich des Ausmaßes an Änderung an erster Stelle Muskelrelaxantien zu nennen. An zweiter Stelle stehen Tetracyclin-Antibiotika, die nach der 15. Schwangerschaftswoche kontraindiziert sind. Weitere Antibiotika-Gruppen, die in der Schwangerschaft nicht oder weniger geeignet sind, wurden in der Verordnung reduziert. Ein deutlicher Rückgang zeigt sich auch für verschiedene Gruppen

von Schmerz- und Migränemitteln. Bei den Psychopharmaka zeigt sich ein Rückgang, insbesondere bei Antidepressiva von 3,8 Prozent Behandlungsprävalenz vor der Schwangerschaft auf 1,7 Prozent in der Schwangerschaft. Nach der Schwangerschaft steigt der Anteil auf 2,4 Prozent. Mittels der hier vorliegenden Daten kann nicht beurteilt werden, ob die Therapie bedarfsgerecht erfolgte, es zeigt jedoch, dass es Informations- und Handlungsbedarf für eine sichere Therapie in der Schwangerschaft gibt (siehe hierzu Marschall et al., 2016).

Tabelle 2.5: Arzneimittel, die in der Schwangerschaft seltener als vor der Schwangerschaft verordnet wurden

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Faktor	Anteil Frauen in Prozent		Anzahl Frauen	
		in Ss/ vor Ss	vor Ss	in Ss	vor Ss	in Ss
M03B	Muskelrelaxanzien, zentral wirkende Mittel	12,5	1,4	0,1	760	61
J01A	Tetracycline	10,1	2,7	0,3	1.425	141
G03A	Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung	8,5	1,1	0,1	596	70
J01M	Chinolone	8,2	4,5	0,5	2.401	294
M01A	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	7,0	15,0	2,1	8.023	1.145
N02B	Andere Analgetika und Antipyretika	6,5	6,9	1,1	3.680	569
J01E	Sulfonamide und Trimethoprim	6,2	1,9	0,3	1.011	163
D11A	Andere Dermatika	4,9	0,9	0,2	456	94
S01C	Antiphlogistika und Antiinfektiva in Kombination	4,3	1,9	0,4	1.018	239
J02A	Antimykotika zur systemischen Anwendung	4,0	0,8	0,2	455	114
N02A	Opioide	4,0	1,1	0,3	611	154
R05D	Antitussiva, exkl. Kombinationen mit Expektoranzien	3,7	2,9	0,8	1.552	419
N02C	Migränemittel	3,4	1,6	0,5	845	245
H01C	Hypothalamushormone	3,4	1,0	0,3	533	158

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Faktor in Ss/ vor Ss	Anteil Frauen in Prozent		Anzahl Frauen	
			vor Ss	in Ss	vor Ss	in Ss
G03G	Gonadotropine und andere Ovulationsauslöser	3,4	3,5	1,0	1.877	560
R06A	Antihistaminika zur systemischen Anwendung	3,0	1,3	0,4	707	236
N05C	Hypnotika und Sedativa	2,8	0,6	0,2	300	107
D10A	Aknemittel zur topischen Anwendung	2,8	1,9	0,7	1.036	370
D07C	Corticosteroide, Kombinationen mit Antibiotika	2,7	0,7	0,2	349	130
J01F	Makrolide, Lincosamide und Streptogramine	2,7	8,7	3,3	4.670	1.757
N05B	Anxiolytika	2,5	0,5	0,2	285	113
H02A	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	2,5	3,1	1,2	1.652	659
P01A	Mittel gegen Amöbiasis und andere Protozoen-Erkrankungen	2,5	0,6	0,3	343	137
R01A	Dekongestiva und andere Rhinologika zur topischen Anwendung	2,3	3,1	1,4	1.678	726
N06A	Antidepressiva	2,2	3,8	1,7	2.012	906
N05A	Antipsychotika	2,2	0,6	0,3	302	139
S01B	Antiphlogistika	2,1	0,7	0,3	376	177
J05A	Direkt wirkende antivirale Mittel	2,1	1,1	0,5	584	277
S01A	Antiinfektiva (Augenarzneimittel)	1,9	2,4	1,3	1.264	677
S02A	Antiinfektiva (Ohrenarzneimittel)	1,8	0,5	0,3	277	152
A03F	Prokinetika	1,7	2,3	1,3	1.215	710
D06B	Chemotherapeutika zur topischen Anwendung	1,7	0,7	0,4	380	230
N03A	Antiepileptika	1,6	0,8	0,5	404	247

Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen n = 53.542; vor Ss = 3 Quartale zu 89 Tagen vor der Schwangerschaft, in Ss = von vermutlichem Konzeptionsdatum bis zur Entbindung; gezeigt werden Wirkstoffe, die vor der Schwangerschaft mindestens 0,5 Prozent der Frauen verordnet wurden und mehr als 50 Prozent häufiger als in der Schwangerschaft

Quelle: BARMER-Daten 2019

Es fand also eine deutliche Veränderung des verordneten Wirkstoffspektrums in versus vor der Schwangerschaft statt. Es wurden Wirkstoffe neu verordnet zur Prophylaxe und Behandlung von typischen Erkrankungen in der Schwangerschaft. In der Schwangerschaft ungeeignete Wirkstoffe wurden nicht mehr verordnet. Manchmal wurde vielleicht aus Sicherheitsüberlegungen heraus auf eine medikamentöse Therapie verzichtet. Das geschah eventuell nicht nur auf Veranlassung des Arztes. In der Befragung berichteten die Frauen, auch ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt Arzneimittel abgesetzt zu haben. Da nur die eingelösten Rezepte sichtbar sind, könnten mehr Arzneimittel verordnet worden sein, als in den Daten nachvollziehbar ist. Gut die Hälfte der befragten Frauen äußerte Ängste, dass verordnete Arzneimittel zu einer Schädigung des ungeborenen Kindes führen könnten. Da ein Therapieverzicht auch erhebliche Risiken für Mutter und ungeborenes Kind bedeuten kann, ist wichtig, dass der verordnende Arzt dies erläutert und gemeinsam mit der Frau Risiken und Nutzen der Therapie abwägt.

2.3.4.2 Verordnende Arztgruppen

In wessen Hand liegt die Arzneitherapie bei schwangeren Frauen? Welchen Stellenwert haben die verschiedenen Facharztgruppen? Vor und nach der Schwangerschaft steht hinsichtlich der Arzneimittelverordnungen der Hausarzt an erster Stelle. Während der Schwangerschaft übernimmt der Gynäkologe diese Position. Auch im ersten Quartal nach der Schwangerschaft (Stillzeit) erfolgen noch 30 Prozent der Verordnungen durch den Gynäkologen, 44 Prozent durch den Hausarzt. In den nächsten beiden Quartalen geht dieser Anteil bei den Gynäkologen auf zehn beziehungsweise neun Prozent zurück und liegt damit niedriger als vor der Schwangerschaft. Dies ist zu erwarten, da es vor der Schwangerschaft Kontakte und Behandlungen zur Erfüllung eines Kinderwunsches gibt.

Auch die Anzahl der aufgesuchten Arztpraxen nimmt im Mittel um eine Praxis zu, von im Mittel zwei Praxen vor der Schwangerschaft auf im Mittel drei in der Schwangerschaft.

Tabelle 2.6: Anteil der Arzneimittel nach verordnenden Facharztgruppen in den je drei Quartalen vor, in und nach der Schwangerschaft

Facharztgruppe	Anteil verordnete Arzneimittel von Facharztgruppe in Prozent								
	in den je drei Quartalen vor, in und nach der Schwangerschaft								
	-3	-2	-1	1	2	3	+1	+2	+3
Hausarzt	56,5	55,8	53,6	37,0	30,6	26,3	44,1	58,4	59,1
Gynäkologie	13,2	15,3	19,2	43,0	52,7	60,1	30,2	10,4	9,0
Dermatologie	5,0	4,4	4,2	2,5	2,0	1,2	2,6	4,7	5,3
Zahnmedizin	3,6	3,4	3,3	1,1	0,6	0,4	1,8	3,5	3,6
Hals-Nasen- Ohrenheilkunde	3,4	3,3	2,8	1,5	1,5	1,1	1,4	2,7	3,1
Neurologie/ Nervenheilkunde	2,8	2,6	2,4	1,6	1,1	0,8	1,9	2,7	2,7
Orthopädie	1,8	1,5	1,5	0,4	0,1	0,1	0,6	1,3	1,6
Augenheilkunde	1,4	1,4	1,3	0,6	0,5	0,4	1,0	1,6	1,9
Pneumologie	1,4	1,3	1,1	1,2	1,2	0,8	0,7	1,2	1,2
Chirurgie	1,3	1,3	1,3	0,5	0,2	0,3	1,0	1,5	1,5
Psychiatrie/ Psychotherapie	1,1	1,1	1,0	0,7	0,6	0,4	1,0	1,3	1,2
innere Medizin	0,8	0,7	0,7	1,0	1,0	1,2	0,6	0,9	0,7
Pädiatrie	0,4	0,3	0,3	0,2	0,1	0,1	4,5	0,5	0,3
unbekannt	3,5	3,7	3,9	3,7	2,5	2,3	4,9	3,9	3,7
sonstige	3,7	3,8	3,4	5,0	5,2	4,6	4,0	5,3	5,1

Verordnete Arzneimittel (7-stelliger ATC-Kode) bei Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen n = 53.542, Anzahl verordnete Arzneimittel Quartal (Q) -3 n = 41.122, Q -2 n = 42.580, Q -1 n = 44.516, Q 1 n = 42.392, Q 2 n = 41.910, Q 3 n = 51.413, Q +1 n = 36.063, Q +2 n = 28.144, Q +3 n = 30.696; Quartal zu 89 Tagen, drittes Quartal der Schwangerschaft abhängig von Schwangerschaftsdauer etwas kürzer oder länger
Quelle: BARMER-Daten 2019

2.3.4.3 Arzneimitteltherapie Schwangerer mit Langzeitmedikation

Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft

Frauen, die aufgrund von chronischen Erkrankungen bereits vor der Schwangerschaft eine regelmäßige Arzneimitteltherapie benötigen, bedürfen besonderer ärztlicher Aufmerksamkeit in der Schwangerschaft. Einerseits kann es notwendig sein, die bestehende

Arzneimitteltherapie zum Schutz des Kindes anzupassen, andererseits kann eine bestehende Erkrankung der Mutter in der Schwangerschaft eine Anpassung der Arzneimitteltherapie erfordern. So wie Mutter und ungeborenes Kind durch eine inadäquate Verordnung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft gefährdet werden können, so kann eine solche Gefährdung auch aus dem Unterlassen einer notwendigen und ohne inadäquates Risiko möglichen Therapie resultieren. Es wurde daher untersucht, welcher Anteil der schwangeren Frauen bereits vor Eintritt der Schwangerschaft eine Langzeitmedikation erhalten hat und welchen Einfluss die Schwangerschaft auf diese Therapie hatte.

Insgesamt hatte rund jede sechste Frau eine Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft. Der Anteil der Frauen mit Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft stieg mit dem Alter an und war in der höchsten Altersgruppe mit 21,2 Prozent mehr als doppelt so hoch wie in der niedrigsten (9,3 Prozent).

Etwa jede 6. Frau hatte eine Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft.

Tabelle 2.7: Frauen mit regelmäßiger Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft

Altersgruppe in Jahren	Frauen mit regelmäßiger Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft	
	Anzahl	Anteil in Prozent
13 bis 25	464	9,3
26 bis 35	5.470	15,5
36 bis 49	2.831	21,2
gesamt	8.765	16,4

Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen, n = 53.542
Quelle: BARMER-Daten 2019

Zwei und mehr Wirkstoffe in Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft haben 2,6 Prozent der Frauen erhalten. Die nachfolgende Tabelle zeigt die in Langzeitmedikation verordneten Wirkstoffgruppen. Weitaus am häufigsten erhielten die Frauen eine Schilddrüsen-therapie (rund zehn Prozent), wobei der Anteil bei den bis 25-Jährigen geringer war und rund drei Prozent betrug.

Tabelle 2.8: Frauen mit regelmäßiger Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft nach Wirkstoffen und Altersgruppen

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Anteil Frauen in Prozent mit regelmäßiger Medikation nach Altersgruppen in Jahren			
		gesamt	13 bis 25	26 bis 35	36 bis 49
H03	Schilddrüsentherapie	9,9	3,1	9,5	13,4
N06	Psychoanaleptika	1,9	2,1	1,7	2,3
R03	Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	1,4	1,4	1,3	1,5
A02	Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	0,9	0,9	0,8	1,2
M01	Antiphlogistika und Antirheumatika	0,7	0,5	0,6	1,0
C07	Beta-Adrenozeptorantagonisten	0,6	0,3	0,5	1,0
A10	Antidiabetika	0,5	0,4	0,5	0,7
C09	Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	0,5	0,2	0,3	0,8
L04	Immunsuppressiva	0,4	0,2	0,4	0,4
N03	Antiepileptika	0,4	0,4	0,3	0,4
H02	Corticosteroide zur systemischen Anwendung	0,3	0,2	0,3	0,5
N02	Analgetika	0,3	0,1	0,2	0,4
N05	Psycholeptika	0,3	0,3	0,2	0,3
A07	Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva	0,2	0,1	0,2	0,3
B01	Antithrombotische Mittel	0,2	0,1	0,2	0,3
C02	Antihypertensiva	0,2	–	0,2	0,3
R06	Antihistaminika zur systemischen Anwendung	0,2	0,1	0,2	0,2
L03	Immunistimulanzen	0,2	0,0	0,2	0,1
G03	Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	0,1	0,0	0,1	0,2
C08	Calciumkanalblocker	0,1	0,1	0,1	0,2
J01	Antibiotika zur systemischen Anwendung	0,1	0,1	0,0	0,1

Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen, n = 53.542

Quelle: BARMER-Daten 2019

Etwa fünf von 1.000 Frauen erhielten Arzneimittel, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken. Vier von 1.000 Frauen erhielten antiepileptische Arzneimittel, drei von 1.000 Frauen systemisch wirksame Glukokortikoide und zwei von 1.000 Frauen erhielten eine antithrombotische Arzneimitteltherapie.

Einfluss der Schwangerschaft auf die Weiterverordnung von bereits vor der Schwangerschaft in Langzeitmedikation verordneten Wirkstoffe

Es wurde untersucht, wie häufig eine Arzneimitteltherapie, die als Langzeitmedikation bereits vor der Schwangerschaft bestand, in und nach der Schwangerschaft weitergeführt wurde. Hintergrund ist die Erwartung, dass eine für Mutter und/oder Kind problematische Therapie abgesetzt oder verändert wird.

Die Tabelle zeigt, dass bei den meisten Arzneimitteln eine Reduktion der Verordnungshäufigkeit festzustellen war. Insulin, als ein in der Schwangerschaft gut geeignetes, ja bevorzugtes Arzneimittel zur Behandlung des Diabetes mellitus, war nicht betroffen (100 Prozent Weiterverordnung). In der Schwangerschaft problematische Arzneimittel, beispielsweise nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) (minus 78 Prozent) oder ACE-Hemmer (minus 77 Prozent) wurden sehr häufig abgesetzt. Bei 39 Prozent der Frauen mit Antidepressiva vor der Schwangerschaft wurden diese in der Schwangerschaft abgesetzt.

Ein Großteil der ACE-Hemmer, NSAR und 39% der Antidepressiva wurden in der Schwangerschaft abgesetzt.

Tabelle 2.9: Weiterverordnete Wirkstoffgruppen in und nach der Schwangerschaft

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Frauen mit regelmäßiger Medikation		
		vor Schwangerschaft	Anteil [%] mit Weiterverordnung in und nach der Schwangerschaft	
		Anzahl*	in	nach
gesamt	gesamt	10.602	77,6	74,2
A10A	Insuline und Analoga	181	100,0	97,2
H03A	Schilddrüsenpräparate	5.236	98,5	91,9
C02A	Antiadrenerge Mittel, zentral wirkend	101	96,0	77,2
N03A	Antiepileptika	192	85,4	79,2
B01A	Antithrombotische Mittel	107	83,2	63,6
A07E	Intestinale Antiphlogistika	116	80,2	76,7

ATC-Kode	Wirkstoffgruppe	Frauen mit regelmäßiger Medikation		
		vor Schwangerschaft	Anteil [%] mit Weiterverordnung in und nach der Schwangerschaft	
		Anzahl*	in	nach
R03A	Inhalative Sympathomimetika	659	73,9	69,3
N05A	Antipsychotika	97	70,1	68,0
C07A	Beta-Adrenozeptorantagonisten	297	69,0	63,6
R03B	Andere inhalative Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	90	68,9	50,0
L04A	Immunsuppressiva	192	62,0	73,4
N06A	Antidepressiva	990	61,0	58,2
H03B	Thyreostatika	51	54,9	41,2
N02C	Migränemittel	99	52,5	64,6
H02A	Corticosteroide zur systemischen Anwendung, rein	179	48,6	50,8
A02B	Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit	499	46,3	39,1
C08C	Selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung	45	42,2	44,4
A10B	Antidiabetika, exkl. Insuline	100	39,0	38,0
R06A	Antihistaminika zur systemischen Anwendung	92	26,1	26,1
C09C	Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB), rein	65	24,6	46,2
L03A	Immunstimulanzien	82	24,4	41,5
C09A	ACE-Hemmer, rein	132	22,7	47,7
M01A	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	330	21,8	49,1

* Bei „gesamt“ Frauen mit Medikation mehrerer ATC-Kodes mehrfach gezählt; Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen und regelmäßiger Medikation vor der Schwangerschaft, n = 8.765; Weiterverordnung: Mindestens eine Verordnung in den Schwangerschaftstrimena bzw. drei Quartalen nach Entbindung. ATC-Kodes aufgeführt, die mindestens 0,5 Prozent der Frauen mit Langzeitmedikation erhielten; „gesamt“ enthält auch die nicht aufgeführten ATC-Kodes.
Quelle: BARMER-Daten 2019

Verordnende Ärzte der Arzneimitteltherapie vor, in und nach der Schwangerschaft

Es wurde analysiert, welche Ärzte Schwangeren mit Langzeittherapie vor, während und nach der Schwangerschaft Arzneimittel verordnet haben. Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass Hausärzte vor der Schwangerschaft für etwa 60 Prozent der Verordnungen von Arzneimitteln verantwortlich waren. Gynäkologen spielen hier mit 10 bis 15 Prozent der Verordnungen eine untergeordnete Rolle. In der Schwangerschaft ändert sich das: Gynäkologen sind hier mit einem Anteil von 30 bis 40 Prozent der Verordnungen die Arztgruppe mit dem größten Wachstum des Verordnungsanteils. Hausärzte sind im dritten Trimenon noch für 43 Prozent der Arzneimittel verantwortlich. Nach der Entbindung kehrt sich das Verhältnis wieder um. Nach diesen beiden Gruppen folgen auf Position 3 die Neurologen. Vor und nach der Schwangerschaft sind sie für etwa fünf Prozent der Verordnungen verantwortlich. Während der Schwangerschaft reduziert sich ihr Anteil auf weniger als die Hälfte.

Schwangeren wurden
30–40% der Arzneimittel
von Gynäkologen
verordnet.

Bei Frauen mit Langzeitmedikation spielt im Vergleich zu allen Schwangeren (siehe Kapitel 2.3.4.2, Tabelle 2.6) der Hausarzt eine deutlich größere und der Gynäkologe eine deutlich geringere Rolle bei den Arzneimittelverordnungen in der Schwangerschaft. Neurologen spielen bei Frauen mit Langzeitmedikation eine etwa doppelt so große Rolle in der Verordnung.

Betrachtet man nur die Wirkstoffe, die die Frauen vor der Schwangerschaft in Langzeitmedikation erhalten haben (Daten nicht gezeigt), waren in den Quartalen vor der Schwangerschaft rund 70 Prozent der Verordnungen vom Hausarzt veranlasst, rund fünf Prozent vom Gynäkologen und rund sechs Prozent vom Neurologen. Hier sank der Verordnungsanteil des Hausarztes in den Schwangerschaftstrimena auf knapp über 60 Prozent und der des Neurologen auf vier Prozent, während der Gynäkologe bis zu 20 Prozent der Verordnungen ausstellte. Der Gynäkologe übernimmt in der Schwangerschaft also nicht nur einen wesentlichen Teil der Arzneimitteltherapie von akut auftretenden Erkrankungen, sondern auch von der Langzeittherapie.

Die Analysen zeigen damit, dass sich zwar nicht die behandelnden Facharztgruppen, wohl aber ihre Bedeutung für die Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft verändert.

Tabelle 2.10: Verordnende Fachärzte der Gesamtmedikation vor, in und nach der Schwangerschaft bei Frauen mit Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft

Facharzt	Anteil Verordnungen ausgestellt von Facharzt(gruppe) in Prozent								
	in den je drei Quartalen vor, in und nach der Schwangerschaft								
	-3	-2	-1	1	2	3	+1	+2	+3
Hausarzt	62,4	60,3	58,8	49,3	46,7	43,1	57,2	66,4	66,6
Gynäkologie	10,0	12,3	15,2	29,0	33,4	39,6	19,4	6,7	5,2
Neurologie/Nervenheilkunde	5,0	4,7	4,4	3,2	2,4	2,2	3,5	4,5	4,7
Dermatologie	2,7	2,6	2,5	1,2	1,2	0,8	1,6	2,4	3,0
Pneumologie	2,0	1,8	1,7	1,7	2,0	1,5	1,1	1,6	1,5
Psychiatrie/Psychotherapie	1,9	2,0	1,8	1,3	1,3	1,0	1,7	2,0	2,0
Hals-Nasen- Ohrenheilkunde	1,6	1,6	1,5	1,0	0,9	0,6	0,6	1,3	1,7
Zahnmedizin	1,6	1,5	1,6	0,5	0,3	0,3	0,9	1,5	1,5
Orthopädie	1,2	1,0	1,1	0,4	0,1	0,1	0,5	0,9	1,0
Innere Medizin	1,1	1,0	1,0	1,5	1,4	1,6	1,0	1,1	0,9
Gastroenterologie	1,1	1,3	1,1	1,0	0,9	0,8	0,8	1,3	1,1
Augenheilkunde	0,6	0,7	0,6	0,4	0,4	0,4	0,6	0,7	1,1
Endokrinologie und Diabetologie	0,6	0,5	0,5	0,9	1,0	1,1	0,9	0,8	0,8
Radiologie/Nuklearmedizin/ Strahlentherapie	0,5	0,5	0,4	0,9	1,0	0,8	0,7	0,8	0,6
Pädiatrie	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,1	1,8	0,3	0,2
unbekannt	3,9	4,2	4,4	3,8	2,9	2,6	4,1	3,6	3,7
sonstige	3,8	3,8	3,2	3,9	3,8	3,6	3,5	4,0	4,4

Verordnungen bei Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen und regelmäßiger Medikation vor der Schwangerschaft n = 8.765, Anzahl Verordnungen Quartal (Q) -3 n = 18.702, Q -2 n = 19.078, Q -1 n = 19.611, Q 1 n = 16.771, Q 2 n = 15.336, Q 3 n = 16.870, Q +1 n = 13.713, Q +2 n = 12.096, Q +3 n = 12.664
Quelle: BARMER-Daten 2019

Anzahl verordnender Ärzte bei Schwangeren mit Langzeittherapie vor, in und nach der Schwangerschaft

Es wurde untersucht, wie viele verschiedene Arztpraxen (unterschiedliche Betriebsstättennummern [BSNR]) an der Behandlung der Frauen in den Quartalen vor, in und nach der Schwangerschaft beteiligt waren. Praxen mit der Fachrichtung „Laboratoriumsmedizin“

wurden nicht in die Auswertung einbezogen, da sie in der Regel nur im Rahmen der Leistungsabrechnung eine Rolle spielen.

Es zeigt sich, dass in den Schwangerschaftstrimena im Mittel ein Arzt / eine Praxis mehr als vor der Schwangerschaft an der Behandlung beteiligt ist. Im ersten Quartal nach der Schwangerschaft fällt die mittlere Anzahl Ärzte/Praxen fast wieder auf das Vor-Schwangerschafts-Niveau und liegt im zweiten, aber auch im dritten Quartal nach der Schwangerschaft niedriger als vor der Schwangerschaft. Frauen mit Langzeitmedikation suchen im Vergleich zu allen Schwangeren (siehe Kapitel 2.3.4.2) im Mittel in allen Quartalen eine Praxis mehr auf.

Tabelle 2.11: Anzahl an der Behandlung beteiligter Arztpraxen bei Frauen mit Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft

Alter in Jahren	Mittlere Anzahl an der Behandlung beteiligter Arztpraxen								
	Quartale vor, in und nach der Schwangerschaft								
	-3	-2	-1	1	2	3	+1	+2	+3
13 bis 25	2,9	2,9	3,0	4,3	3,9	3,9	3,0	2,4	2,3
26 bis 35	2,9	3,0	3,0	4,2	3,8	4,0	3,2	2,3	2,4
36 bis 49	3,0	3,1	3,1	4,4	4,1	4,2	3,3	2,5	2,4
gesamt	2,9	3,0	3,0	4,3	3,9	4,1	3,3	2,4	2,4

Anzahl behandelnder Arztpraxen	Anteil Frauen in Prozent								
	Quartale vor, in und nach der Schwangerschaft								
	-3	-2	-1	1	2	3	+1	+2	+3
0	4,4	3,2	2,5	0,2	0,1	0,0	0,9	8,4	8,2
1	16,1	16,6	16,6	2,3	4,0	3,4	7,9	19,9	20,3
2	18,2	17,3	17,6	10,0	13,4	12,3	19,0	20,5	20,6
3	16,6	17,1	17,5	18,7	19,6	18,7	23,2	16,3	15,6
4	12,2	12,4	12,6	19,1	18,4	18,2	16,6	9,2	9,1
5	6,9	7,7	7,7	14,1	12,7	14,3	8,4	4,4	4,5
6+	8,2	8,4	8,2	18,3	14,4	15,7	6,8	3,9	4,3

Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen und regelmäßiger Medikation vor der Schwangerschaft, n = 8.765

Quelle: BARMER-Daten 2019

80% bzw. 97% der Frauen mit Langzeitmedikation wurden vor der Schwangerschaft von Gynäkologen bzw. Hausärzten behandelt.

Vergleicht man die Facharztgruppen, die Frauen mit Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft behandeln (Facharztgruppe aus der LANR des behandelnden Arztes), mit den alle schwangeren Frauen behandelnden Facharztgruppen, sieht man, dass bei Frauen mit Langzeitmedikation mehrere Facharztgruppen mindestens doppelt so häufig in die Behandlung eingebunden sind.

Tabelle 2.12: Anteil Frauen mit und ohne Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft mit Arztkontakt nach Facharztgruppen vor, in und nach der Schwangerschaft

Facharztgruppe	Anteil Frauen in Prozent mit Arztkontakt								
	vor der Schwangerschaft			in der Schwangerschaft			nach der Schwangerschaft		
	Faktor*	m. LM	alle	Faktor*	m. LM	alle	Faktor*	m. LM	alle
	[%]	[%]		[%]	[%]		[%]	[%]	
Gynäkologie	1,1	79,9	72,7	1,0	99,9	99,7	1,0	97,6	96,3
Hausarzt	1,2	96,6	79,4	1,2	93,2	76,2	1,4	90,9	64,6
Psychiatrie/Psychotherapie	2,1	11,8	5,5	2,2	10,7	4,9	2,1	8,6	4,0
Radiologie/Nuklearmed./Strahlenther.	1,9	21,9	11,8	2,2	10,5	4,7	1,9	15,2	8,0
Neurologie/Nervenheilkunde	2,6	11,3	4,4	2,8	9,2	3,2	2,6	8,1	3,1
Pneumologie	2,6	5,4	2,1	2,6	4,7	1,8	2,7	3,1	1,2
Endokrinologie und Diabetologie	3,5	3,7	1,1	2,7	4,5	1,6	3,2	3,4	1,1
Gastroenterologie	2,1	4,9	2,3	2,2	3,0	1,4	2,0	2,7	1,4
Rheumatologie	2,7	2,3	0,8	2,0	2,2	1,1	2,8	1,6	1,6

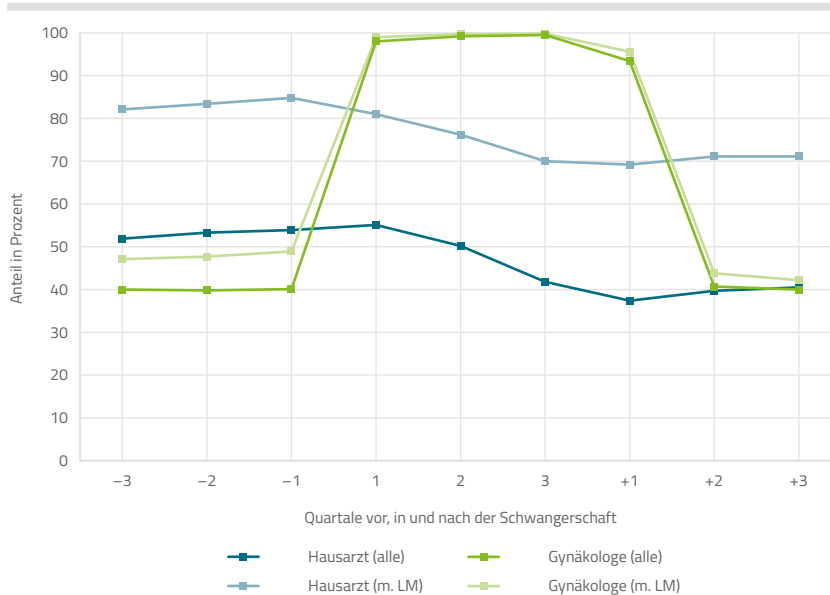
* Faktor: Anteil Frauen mit Entbindung und Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft (m. LM) im Verhältnis zum Anteil alle Frauen mit Entbindung (alle). Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen n = 53.542; Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen und regelmäßiger Medikation vor der Schwangerschaft n = 8.765; Zeiträume vor und nach der Schwangerschaft zu 267 Tagen, Schwangerschaftszeitraum abhängig von Schwangerschaftsdauer etwas kürzer oder länger; nur Facharztgruppen gezeigt, die in der Schwangerschaft von mehr als der Hälfte der Frauen mit Langzeitmedikation aufgesucht wurden oder mindestens doppelt so häufig wie von allen Frauen.

Quelle: BARMER-Daten 2019

Untersucht man für die einzelnen Quartale vor, in und nach der Schwangerschaft für die beiden Facharztgruppen Hausarzt und Gynäkologe, bei denen die schwangeren Frauen am häufigsten in Behandlung waren, wie häufig die Frauen mindestens einen Arztkontakt hatten, sieht man, dass Frauen mit Langzeitmedikation durchweg rund 30 Prozentpunkte häufiger einen Hausarztkontakt hatten. In den Quartalen vor der Schwangerschaft waren

sie im Vergleich zu allen Frauen etwa acht Prozentpunkte und im zweiten und dritten Quartal nach der Schwangerschaft drei Prozentpunkte häufiger beim Gynäkologen in Behandlung.

Abbildung 2.20: Anteil der Frauen ohne und mit Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft in Behandlung beim Hausarzt/Gynäkologen in den Quartalen vor, in und nach der Schwangerschaft



Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen (alle) n = 53.542, Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und Schwangerschaftsdauer über 33 vollendete Wochen und Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft (m. LM) n = 8.765; Quartale zu 89 Tagen, drittes Quartal der Schwangerschaft abhängig von Schwangerschaftsdauer etwas kürzer oder länger
Quelle: BARMER-Daten 2019

2.3.5 Verordnung von in der Schwangerschaft zu vermeidenden Arzneimitteln

2.3.5.1 Potenziell teratogene Arzneimittelwirkstoffe

Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft betrifft potenziell immer die werdende Mutter und das ungeborene Kind. Da Nebenwirkungen der Therapie beim Kind meist erst nach der Geburt bemerkt werden können und von vorübergehenden Anpassungsstörungen bis zu schweren und mit dem Leben nicht vereinbaren Fehlbildungen reichen, bedarf die Arzneimitteltherapie Schwangerer besonderer Aufmerksamkeit. Eine gute Übersicht dazu liefern die Übersichtsarbeit von Dathe und Schaefer im Deutschen Ärzteblatt (Dathe & Schaefer, 2019) und der Expertenbeitrag der beiden Autoren im vorliegenden Report. Die Nichtbehandlung einer Erkrankung der werdenden Mutter kann ebenfalls ein relevantes Risiko für Mutter und Kind darstellen, so dass die unreflektierte Beendigung einer Arzneimitteltherapie bei Eintritt einer Schwangerschaft ebenfalls problematisch ist. Daher ist es wichtig, die Arzneimitteltherapie am besten schon vor Eintritt einer Schwangerschaft zu prüfen und ungeeignete durch erprobt sichere Arzneimittel zu ersetzen. Es gibt auch Wirkstoffe, die ins Sperma übergehen und beim Kind zu schweren Fehlbildungen oder Tod führen können (zum Beispiel Glasdegib, Sonidegib, Cladribin). Insofern ist die Arzneimitteltherapie des Vaters auch in die Beratung der Frau mit Kinderwunsch beziehungsweise Schwangerer einzubeziehen.

Nach dem Ausmaß der Risikoerhöhung werden teratogene Arzneimittelwirkstoffe in drei Gruppen unterteilt, wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt (Dathe & Schaefer, 2019).

Tabelle 2.13: Gruppeneinteilung teratogener Arzneimittel

Teratogenitäts-Kategorie	Teratogenitäts-Risiko
unzweifelhaft starke Teratogene	Erhöhung des Risikos für grobstrukturelle Fehlbildungen bis zum Zehnfachen (30 Prozent)
gesicherte Teratogene	Erhöhung des Risikos für grobstrukturelle Fehlbildungen bis zum Dreifachen (10 Prozent)
schwache Teratogene	Risiko für Fehlbildungen 1 : 100 bis 1 : 1.000

Quelle: Dathe & Schaefer, 2019

Kindliche Fehlbildungen treten auch ohne erkennbare Ursachen und ohne Arzneimitteltherapie auf. Man spricht hier von dem „Hintergrundrisiko“ für kindliche Fehlbildungen, das etwa drei von 100 Kinder betrifft. Gegenüber diesem „Hintergrundrisiko“ von etwa drei Prozent ist das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen bei den als „unzweifelhaft starkes Teratogen“ eingestuften Wirkstoffen bis zu zehnfach erhöht. Das bedeutet, dass bis zu 30 Prozent der in vulnerablen Phasen exponierten Kinder voraussichtlich eine Schädigung erleiden werden. Bei der zweiten Gruppe, den „gesicherten Teratogenen“, ist das Missbildungsrisiko bis zu dreifach erhöht, das heißt, bis zu zehn Prozent der Kinder können von der Schädigung betroffen sein. Bei den „schwachen Teratogenen“ sind noch 1:100 bis 1:1.000 der exponierten Feten betroffen. Selbst starke Teratogene führen damit nicht zwangsläufig immer, sondern bei etwa drei von zehn im ersten Trimenon exponierten Kindern zu Fehlbildungen. Dies verdeutlicht, dass das individuelle Risiko für eine Schädigung durch Arzneimitteltherapie in Abhängigkeit von Arzneimittel, Therapiezeitpunkt, -dauer und Dosierung beurteilt werden muss. Dies ist bei Überlegungen zum Abbruch einer Schwangerschaft nach Exposition mit ungeeigneten Arzneimitteln immer zu berücksichtigen.

Stark teratogene Arzneimittel verzehnfachen das Risiko von Missbildungen: 3 von 10 exponierten Kindern betroffen.

Nachfolgend werden die wichtigsten teratogenen Arzneimittel aufgeführt. Für eine detaillierte Darstellung der Risiken wird auf die Übersichtsarbeit von Dathe und Schaefer im Deutschen Ärzteblatt verwiesen (Dathe & Schaefer, 2019).

Tabelle 2.14: Übersicht zu teratogenen Wirkstoffen

unzweifelhaft starke Teratogene	
Arzneimittelwirkstoff	betroffene Organsysteme
Retinoide, systemisch (Acitretin, Etretinat, Isotretinoin, Tretinoin)	Ohr, Zentralnervensystem, Herz, Skelett
Thalidomid	Extremitäten, multiple Fehlbildungen
Mycophenolat	Ohren, Gaumen
Valproinsäure	Neuralrohrdefekt (lumbale Spina bifida), Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts

gesicherte Teratogene	
Arzneimittelwirkstoff	betroffene Organsysteme
Androgene	Maskulinisierung
Carbamazepin	Neuralrohrdefekt, Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Cumarinderivate (Phenprocoumon, Warfarin)	Nase, Extremitäten
Cyclophosphamid	multiple Fehlbildungen
Methotrexat*	multiple Fehlbildungen
Misoprostol (zur versuchten Aborteinleitung)	Möbius-Sequenz, Extremitäten
Penicillamin	Cutis laxa („schlaffe Haut“)
Phenobarbital/Primidon (antiepileptische Therapie)	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Phenytoin	Herz, Gaumen, urogenitales System, Extremitäten, Dysmorphien des Gesichts
Topiramate	Gaumen
Vitamin A (deutlich mehr als 25.000 IE Retinol/Tag)	Ohr, Zentralnervensystem, Herz, Skelett
Zytostatika (allgemein)**	multiple Fehlbildungen
schwache Teratogene	
Arzneimittelwirkstoff	betroffene Organsysteme
Glukokortikoide (systemisch)	Gaumen
Lithium	Herz (Ebstein-Anomalie, sehr selten)
Methimazol/Thiamazol/Carbimazol	Choanalatresie (Fehlbildung der hinteren Nasenöffnung), tracheoösophageale Fisteln, Aplasia cutis
Trimethoprim/Cotrimoxazol	Neuralrohrdefekt

* Risiko bei antirheumatischer Dosierung geringer

** Substanzspezifische Beurteilung notwendig

Quelle: Dathe & Schaefer, 2019

Vitamin A wurde 132 Frauen im gebärfähigen Alter als Monopräparat verordnet. Es ist erst in sehr hoher Dosis (deutlich über 25.000 IE/Tag) teratogen, was mehr als der zehnfachen der von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung empfohlenen Dosis für erwachsene Frauen entspricht. Ein Risiko besteht also nur bei überdosierter Anwendung. Da keine Angaben zur Dosierung vorliegen, wurde Vitamin A nicht in die Auswertung einbezogen. Misoprostol hat bei der Verwendung zur versuchten Aborteinleitung ein

teratogenes Risiko. Es wurde nicht in die Auswertung einbezogen, da es sich in diesem Fall um eine bewusste Anwendung handelt.

Die Zulassung eines Arzneimittels kann mit der Auflage an den Hersteller verbunden werden, einen Risikomanagement-Plan einzuführen, um die Arzneimittelsicherheit zu gewährleisten (Arzneimittelgesetz [AMG] § 28 Absatz 3a und 3b). Das heißt beispielsweise, dass bei Wirkstoffen, die ein hohes Risiko haben, das ungeborene Kind zu schädigen, ein Schwangerschaftsverhütungsprogramm oder wie bei Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid die Verordnung auf einem speziellen Rezeptformular, dem T-Rezept (§ 3a Arzneimittelverschreibungsverordnung [AMVV]), angeordnet sein kann. Diese Wirkstoffe (siehe Tabelle 2.15) wurden ebenfalls in die Auswertung einbezogen und werden in der Kategorie „unzweifelhaft starke Teratogene“ aufgeführt.

Tabelle 2.15: In der Schwangerschaft kontraindizierte Wirkstoffe mit Risikomanagement-Plan

ATC Kode	Wirkstoff
C02KX01	Bosentan
C02KX02	Ambrisentan
C02KX04	Macitentan
C03XA01, G04BX21	Tolvaptan
C10AX12	Lomitapid
L01BB04, L04AA40	Cladribin
L01XX05	Hydroxycarbamid
L01XX43	Vismodegib
L01XX48	Sonidegib
L04AA13	Leflunomid
L04AA27	Fingolimod
L04AA31	Teriflunomid
L04AA38	Ozanimod
L04AA37	Baricitinib
L04AA42	Siponimod

Anmerkung: Es sind nur Wirkstoffe aufgeführt, die nicht in Tabelle 2.14 laut Publikation von Dathe und Schaefer (2019) bereits enthalten sind.

Quelle: BARMER-Daten 2019

Auch wenn, wie dargestellt, potenziell teratogene Arzneimittel nicht zwingend zu einer Kindsschädigung führen müssen, ist das Risiko so hoch und so relevant, dass die Verordnung dieser Arzneimittel in der vulnerablen Phase der Schwangerschaft zu vermeiden ist.

2.3.5.2 Verordnung potenziell teratogener Arzneimittel bei Frauen im gebärfähigen Alter

Behandlungsprävalenzen nach Art des Teratogens

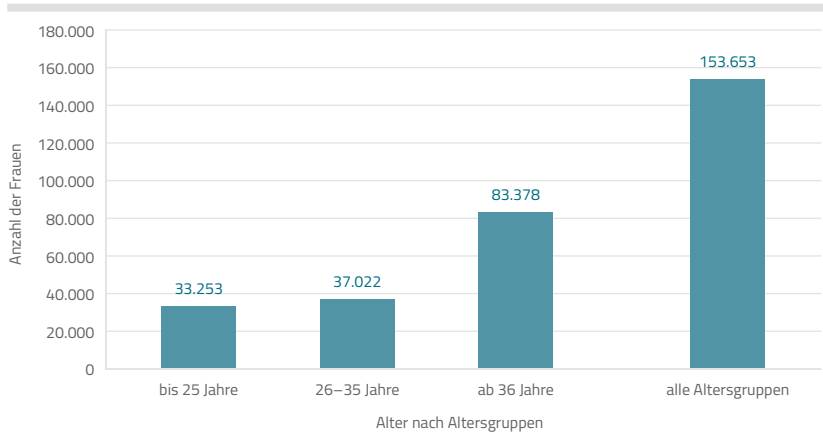
Bei dem Schutz des ungeborenen Kindes vor Schädigung durch inadäquate Arzneimitteltherapie hat der Schutz vor der Anwendung potenziell teratogener Arzneimittel durch die Mutter in der Phase der Organogenese, dem ersten Trimenon, höchste Priorität. Da diese Arzneimittel sowohl im ersten Trimenon neu verordnet als auch als Folgeverordnungen einer bereits begonnenen Therapie fortgeführt werden können, macht es Sinn, zu untersuchen, wie häufig Frauen im gebärfähigen Alter – also potenziell schwanger werdende Frauen – mit teratogenen Wirkstoffen behandelt werden.

Zunächst noch einmal die Grundgesamtheit: Die BARMER hatte 2018 – dem Betrachtungszeitraum – 9.686.433 Versicherte, davon waren 5.471.588 Frauen. Von diesen waren insgesamt 1.976.584 Frauen zwischen 13 und 49 Jahren alt, das heißt potenziell gebärfähig.

Damit waren 20 Prozent aller BARMER-Versicherten und 36 Prozent der BARMER-versicherten Frauen im gebärfähigen Alter und könnten durch inadäquate Arzneimitteltherapie bei Eintreten einer Schwangerschaft gefährdet sein.

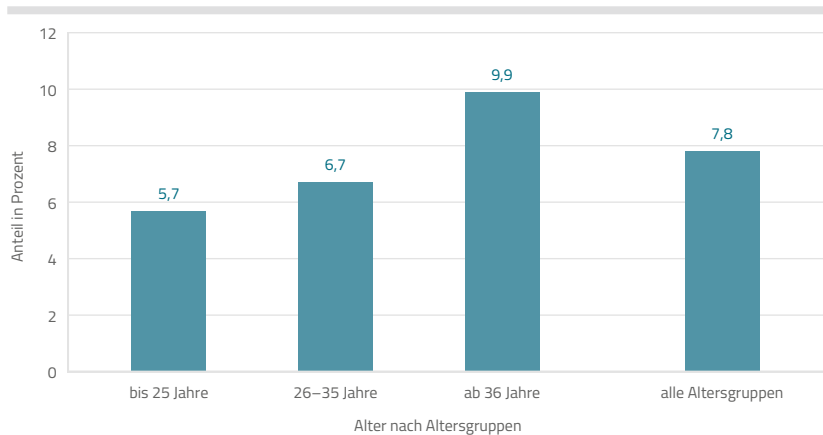
Insgesamt waren 153.653 Frauen im gebärfähigen Alter von der Verordnung eines potenziell teratogenen Arzneimittels betroffen. Den Anteil mit einer Verordnung eines potenziell teratogenen Arzneimittels nach Altersgruppe stellt die folgende Abbildung dar.

Abbildung 2.21: Anzahl Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines potenziellen Teratogens 2018 nach Altersgruppen



BARMER-versicherte Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren, n = 1.976.584
Quelle: BARMER-Daten 2019

Abbildung 2.22: Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines potenziellen Teratogens 2018 nach Altersgruppen



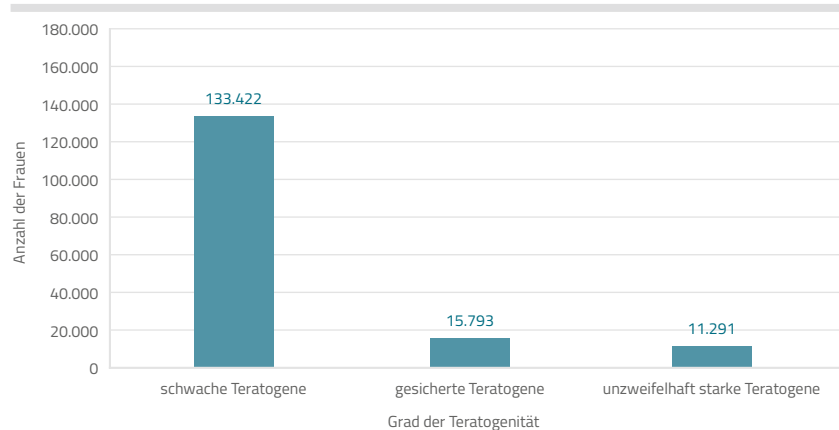
BARMER-versicherte Frauen zwischen 13 und 49 Jahren, n = 1.976.584
Quelle: BARMER-Daten 2019

Etwa 8% der Frauen im gebärfähigen Alter, d. h. mehr als 150.000 Frauen, wurde ein potenziell teratogenes Arzneimittel verordnet.

Der Anteil mit Verordnung eines potenziellen Teratogens steigt mit dem Alter der Frauen und lag bei der ältesten Altersgruppe etwa doppelt so hoch wie bei der Jüngsten. Etwa acht Prozent der Frauen im gebärfähigen Alter wurde ein potenziell teratogenes Arzneimittel verordnet.

Wie zuvor ausgeführt, lassen sich potenziell teratogene Arzneimittelwirkstoffe nach dem Ausmaß des Risikos in drei Gruppen unterteilen. Nachdem zuvor die Exposition gegenüber allen potenziell teratogenen Arzneimittelwirkstoffen unabhängig von ihrer Risikoklasse analysiert wurde, werden nachfolgend die Arzneimittelverordnungen differenziert nach teratogenen Risikoklassen dargestellt.

Abbildung 2.23: Anzahl der Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines potenziellen Teratogens 2018 nach Grad der Teratogenität

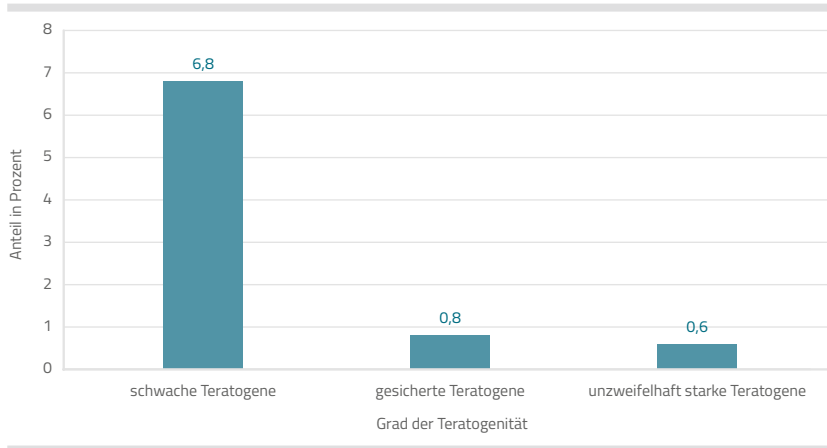


Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Teratogenitätsklassen verordnet bekommen haben. BARMER-versicherte Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren, n = 1.976.584
Quelle: BARMER-Daten 2019

Über 27.000 Frauen im gebärfähigen Alter, d. h. 14 von 1.000 Frauen erhielten Verordnungen von gesicherten oder unzweifelhaft stark teratogenen Arzneimitteln.

Es zeigt sich, dass 2018 die Verordnung gesicherter (n = 15.793) und unzweifelhaft starker Teratogene (n = 11.291) 27.084 Frauen betrifft und damit fünfmal seltener ist als die Verordnung schwacher Teratogene. Den Anteil der bei der BARMER versicherten Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines teratogenen Arzneimittels zeigt die nachfolgende Abbildung nach teratogenen Risikoklassen.

Abbildung 2.24: Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines potenziellen Teratogens 2018 nach Grad der Teratogenität

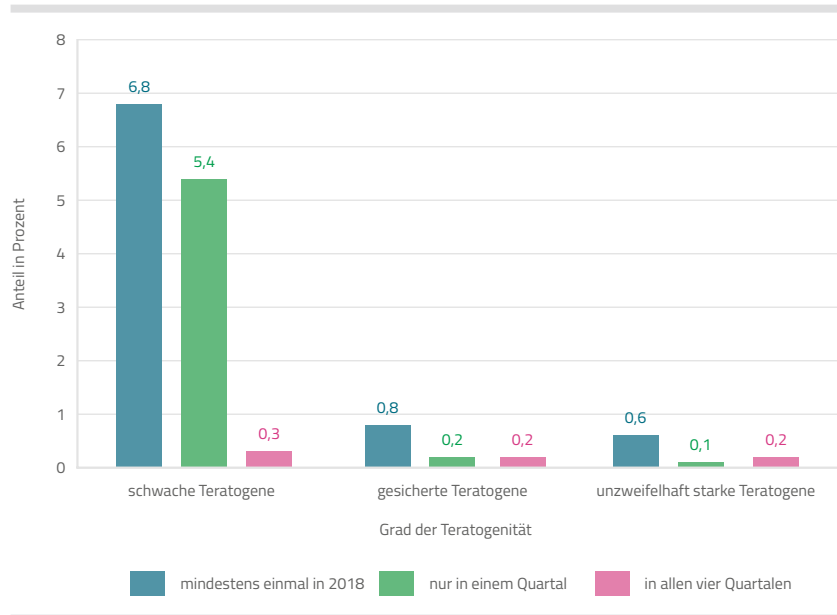


Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Teratogenitätsklassen verordnet bekommen haben.
BARMER-versicherte Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren, n = 1.976.584
Quelle: BARMER-Daten 2019

14 von 1.000 BARMER-versicherten Frauen im gebärfähigen Alter haben innerhalb eines Jahres eine Verordnung eines als gesichert und/oder stark teratogen eingestuften Arzneimittels erhalten, wobei sechs von 1.000 ein stark teratogenes Arzneimittel verordnet wurde. Da die Verordnung potenzieller Teratogene im gebärfähigen Alter das Risiko einer Schädigung des Kindes bei unbeabsichtigtem Eintritt einer Schwangerschaft birgt, sollten diese Verordnungen nicht ohne individuelle Risikoabwägung, Aufklärung der Patientinnen und wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen erfolgen.

Untersucht wurde auch, ob es sich bei den Verordnungen teratogener Arzneimittel um eine kurzfristige oder um eine Langzeittherapie handelte. Hierzu wurde analysiert, welcher Anteil Frauen Verordnungen nicht nur in einem Quartal, sondern in allen vier Quartalen des Betrachtungsjahres 2018 aufwies. Dies zeigt die nachfolgende Abbildung.

Abbildung 2.25: Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter mit Langzeitverordnung eines potenziellen Teratogens in 2018 nach Grad der Teratogenität



Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Teratogenitätsklassen verordnet bekommen haben.
BARMER-versicherte Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren, n = 1.976.584
Quelle: BARMER-Daten 2019

Knapp 3/4 der exponierten Frauen erhielten starke Teratogene länger als ein Quartal.

Je länger Frauen im gebärfähigen Alter einen teratogenen Wirkstoff anwenden, umso höher ist das Risiko, dass er bei einer unerwartet eintretenden Schwangerschaft im ersten Trimenon noch eingenommen wird. Schwache Teratogene wurden überwiegend kurzfristig verordnet. Nur jede fünfte Frau (21 Prozent) erhielt in mehr als einem Quartal eine Verordnung. Bei den gesicherten Teratogenen (74 Prozent) und den unzweifelhaft starken Teratogenen (74 Prozent) war das jedoch immerhin bei drei von vier Frauen der Fall.

Glucocorticoide, Trimethoprim/Cotrim und Zytostatika waren die am häufigsten verordneten Teratogene.

Verordnung teratogener Arzneimittel nach Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen

Welche teratogenen Arzneimittel werden Frauen im gebärfähigen Alter nun mit welcher Häufigkeit verordnet? Die Analysen wurden hierzu nach Wirkstoffgruppen durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Anzahl der Frauen im gebärfähigen Alter, denen ein

Wirkstoff aus der genannten Wirkstoffgruppe verordnet wurde. Frauen können mehrere potenziell teratogene Arzneimittel in 2018 verordnet worden sein.

Tabelle 2.16: Anzahl der Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines Teratogens (Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen)

Wirkstoffgruppe	Anzahl	Risiko-kategorie	Wirkstoffgruppe	Anzahl	Risiko-kategorie
Glucocorticoide	90.100	1	Mycophenolsäure	927	3
Trimethoprim/Cotrimoxazol	39.448	1	Leflunomid	784	3
Zytostatika	6.394	2	Teriflunomid	576	3
Methotrexat, Rheumatherapie	5.173	1	Phenobarbital/Primidon	492	2
Valproinsäure	4.225	3	Androgene	264	2
Topiramate	3.593	2	Methotrexat	192	2
Thiamazol/Carbimazol	3.548	1	Phenytoin	118	2
Retinoide	3.493	3	Cladribin	94	3
Cumarinderivate	2.523	2	Macitentan	55	3
Carbamazepin	2.447	2	Bosentan	53	3
Lithium	1.958	1	Penicillamin	38	2
Fingolimod	1.073	3	Thalidomid(-Derivate)	26	3
Cyclophosphamid	952	2	Tolvaptan	24	3

Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Wirkstoffgruppen verordnet bekommen haben. Risikokategorie 1 = schwach teratogen, 2 = gesichert teratogen, 3 = stark teratogen. Zytostatika ohne die separat aufgeführten Wirkstoffe Cyclophosphamid, Methotrexat und das Retinoid Tretinoin, die unter anderem auch in der Krebstherapie eingesetzt werden. BARMER-versicherte Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren, n = 1.976.584

Quelle: BARMER-Daten 2019

Nachstehend werden differenziert nach dem Ausmaß des teratogenen Risikos die Zahlen exponierter Frauen und die daraus abgeleitete Häufigkeit bezogen auf 100.000 BARMER-versicherte Frauen im gebärfähigen Alter gezeigt.

Verordnung unzweifelhaft starker Teratogene bei Frauen im gebärfähigen Alter

Die nachfolgende Tabelle 2.17 zeigt, dass Valproinsäure und Retinoide die quantitativ relevantesten starken Teratogene sind, die Frauen im gebärfähigen Alter verordnet wurden. Insgesamt wurden sechs starke Teratogene mit einer Häufigkeit von mehr als 1 pro 10.000 Frauen im gebärfähigen Alter verordnet. Hier handelt es sich um Wirkstoffe, bei

deren Anwendung in der Frühschwangerschaft das Missbildungsrisiko bis zu drei von zehn Kindern betrifft.

11.291 Frauen im gebärfähigen Alter erhielten Verordnungen eines oder mehrerer unzweifelhaft starker Teratogene.

Insgesamt erhielten 11.291 Frauen im gebärfähigen Alter Verordnungen eines oder mehrerer unzweifelhaft starker Teratogene im Jahr 2018 – das entspricht 6 von 1.000 Frauen.

Tabelle 2.17: Exposition gegenüber unzweifelhaft starken Teratogenen: Anzahl der Frauen mit Verordnung insgesamt sowie pro 100.000 Frauen

Wirkstoff	Anzahl	pro 100.000
Valproinsäure	4.225	214
Retinoide	3.493	177
Fingolimod	1.073	54
Mycophenolsäure	927	47
Leflunomid	784	40
Teriflunomid	576	29
Cladribin	94	5
Macitentan	55	3
Bosentan	53	3
Thalidomid(-Derivate)	26	1
Tolvaptan	24	1
Ambrisentan	15	0,8
Vismodegib	2	0,1

BARMER-versicherte Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren, n = 1.976.584

Quelle: BARMER-Daten 2019

Valproinsäure und Retinoide waren die am häufigsten verordneten starken Teratogene.

Verordnung gesicherter Teratogene bei Frauen im gebärfähigen Alter

Mit einer Erhöhung des Risikos für grobstrukturelle Fehlbildungen bis zum Dreifachen des Hintergrundrisikos auf bis zu zehn Prozent der exponierten Feten sind gesicherte Teratogene die zweithöchste Risikogruppe. Wie die nachfolgende Tabelle 2.18 zeigt, sind Topiramate, Cumarinderivate und Carbamazepin die häufigsten potenziell ersetzbaren Wirkstoffe dieser Gruppe. Zytostatika stehen zwar quantitativ an erster Stelle, sind aber in der Regel für die Behandlung maligner Erkrankungen alternativlos und mit kontrazeptiven Maßnahmen verbunden.

Insgesamt erhielten 15.793 Frauen im gebärfähigen Alter Verordnungen eines oder mehrerer gesicherter Teratogene im Jahr 2018 – das entspricht 9 von 1.000 Frauen.

Tabelle 2.18: Exposition gegenüber gesicherten Teratogenen: Anzahl der Frauen mit Verordnung insgesamt sowie pro 100.000 Frauen

Wirkstoff	Anzahl	pro 100.000
Zytostatika	6.394	323
Topiramate	3.593	182
Cumarinderivate	2.523	128
Carbamazepin	2.447	124
Cyclophosphamid	952	48
Phenobarbital/Primidon	492	25
Androgene	264	13
Methotrexat	192	10
Phenytoin	118	6
Penicillamin	38	2

Zytostatika ohne die separat aufgeführten Wirkstoffe Cyclophosphamid, Methotrexat und das Retinoid Tretinoin, die unter anderem auch in der Krebstherapie eingesetzt werden. BARMER-versicherte Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren, n = 1.976.584

Quelle: BARMER-Daten 2019

Verordnung schwacher Teratogene bei Frauen im gebärfähigen Alter

Insgesamt erhielten 133.422 Frauen im gebärfähigen Alter Verordnungen eines oder mehrerer schwacher Teratogene im Jahr 2018 – das entspricht 68 von 1.000 Frauen dieser Gruppe.

Es handelt sich hier um Arzneimittelwirkstoffe, die häufig eingesetzt werden und bei denen das teratogene Risiko unter Umständen nicht so bewusst ist. Glucocorticoide und Trimethoprim/Cotrimoxazol gehören zu den regelhaft eingesetzten Wirkstoffen in der Behandlung zahlreicher Erkrankungen. Trimethoprim wird von Leitlinien bei nicht schwangeren Frauen als Mittel der Wahl bei unkomplizierten Harnwegsinfektionen eingestuft, von denen Frauen häufig betroffen sind (Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2017; European Association of Urology, 2019).

68 von 1.000 Frauen im gebärfähigen Alter erhielten Verordnungen eines oder mehrerer schwacher Teratogene.

Tabelle 2.19: Exposition gegenüber schwachen Teratogenen: Anzahl der Frauen mit Verordnung insgesamt sowie pro 100.000 Frauen

Wirkstoff	Anzahl	pro 100.000
Glucocorticoide	90.100	4.558
Trimethoprim/Cotrimoxazol	39.448	1.996
Methotrexat Rheumatherapie	5.173	262
Thiamazol/Carbimazol	3.548	180
Lithium	1.958	99

BARMER-versicherte Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren, n = 1.976.584

Quelle: BARMER-Daten 2019

2.3.5.3 Verordnung potenziell teratogener Arzneimittel im ersten Trimenon

Die unbewusste Verordnung eines potenziell teratogenen Arzneimittels im ersten Trimenon der Schwangerschaft kann als GAU, als „größter anzunehmende Unfall“, der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft bezeichnet werden. Sie ist verbunden mit dem Risiko der schweren, lebenslangen Schädigung des ungeborenen Kindes, schweren Missbildungen und möglicherweise intrauterinem Tod. Dies gilt insbesondere für teratogene Arzneimittel, die sicher und stark teratogen wirken. Gegenüber dem Hintergrundrisiko von etwa drei Prozent ist das Risiko für grobstrukturelle Fehlbildungen bei den unzweifelhaft starken Teratogenen bis zu zehnfach erhöht (30 Prozent), bei den gesicherten Teratogenen bis zu dreifach erhöht (zehn Prozent) und bei schwachen Teratogenen sind 1 : 100 bis 1 : 1.000 exponierter Feten betroffen.

Bei der nachfolgenden Analyse wurden die wichtigsten Teratogene laut der Publikation von Dathe und Schaefer (2019) im Deutschen Ärzteblatt berücksichtigt sowie Arzneimittel mit beauflegtem Risikomanagement-Plan wegen teratogener/fetotoxischer Risiken (siehe Kapitel 2.3.5.1).

In die Auswertung eingeschlossen wurden 66.549 BARMER-versicherte Frauen, die im Betrachtungsjahr 2018 in einer Klinik nach einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen ein Kind entbanden und im ersten Trimenon mindestens einen Tag versichert waren.

Wie viele Frauen erhalten potenziell teratogene Arzneimittel im ersten Trimenon der Schwangerschaft?

Die Analysen haben gezeigt, dass im Betrachtungsjahr 663 schwangere Frauen im ersten Trimenon die Verordnung eines potenziell teratogenen Arzneimittels erhalten haben. Dies belegt zwar nicht, dass diese Arzneimittel auch eingenommen wurden, doch legt die ärztliche Verordnung während des ersten Trimenons nahe, dass zumindest die Verordnung nicht in Kenntnis der Schwangerschaft und/oder des mit dem Arzneimittel verbundenen Risikos erfolgte. Etwa jede 100. Schwangere war demnach durch Verordnung eines potenziellen Teratogens im ersten Trimenon der Schwangerschaft gefährdet (siehe Tabelle 2.20).

663 schwangeren Frauen wurde im ersten Trimenon ein potenziell teratogenes Arzneimittel verordnet.

Tabelle 2.20: Anteil der Frauen mit Verordnung eines potenziellen Teratogens im ersten Trimenon nach Altersgruppen

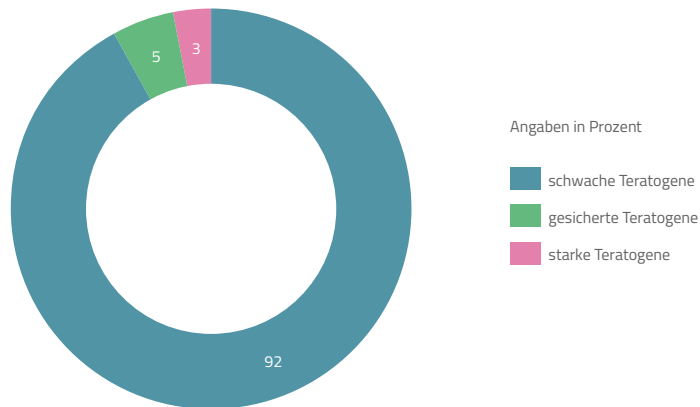
Alter in Jahren	mit Verordnung eines potenziellen Teratogens im ersten Trimenon	
	Anzahl	Anteil in Prozent
13 bis 25	68	0,95
26 bis 35	404	0,93
36 bis 49	191	1,2
gesamt	663	1,0

Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert, n = 66.549
Quelle: BARMER-Daten 2019

Nun unterscheiden sich potenziell teratogene Arzneimittel wie zuvor dargestellt bezüglich ihres Gefährdungspotenzials und werden dementsprechend in drei Kategorien unterteilt. Starke Teratogene führen dreimal häufiger zu Missbildungen als gesicherte Teratogene und 30- bis 300-mal häufiger zu Missbildungen als schwache Teratogene.

Es wurde daher untersucht, zu welcher Kategorie die verordneten teratogenen Arzneimittel gehören.

Abbildung 2.26: Anteil der Frauen mit Verordnung eines Teratogens im ersten Trimenon nach teratogenem Risiko



Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert und Verordnung eines Teratogens, n = 664. Eine Frau wurde doppelt gezählt, da sie Teratogene von zwei verschiedenen Teratogenitätskategorien erhielt.

Quelle: BARMER-Daten 2019

Bei drei Prozent der Fälle handelte es sich um starke Teratogene, das heißt, es waren insgesamt 20 Frauen betroffen. Bei fünf Prozent waren es gesicherte Teratogene: 32 Frauen waren im betrachteten Jahr im ersten Trimenon ihrer Schwangerschaft davon betroffen. In der Mehrzahl der Fälle – insgesamt 92 Prozent – waren schwach teratogen wirkende Arzneimittel verordnet worden. Hier waren 612 Frauen betroffen.

Das bedeutet, dass etwa 90 von 10.000 Schwangeren ein schwaches Teratogen und acht von 10.000 Schwangeren ein starkes oder gesichertes Teratogen im ersten Trimenon ihrer Schwangerschaft verordnet wurde.

Die zu gewährleistende Vermeidung der Verordnung sicher teratogener Arzneimittel in der Frühschwangerschaft gelingt offensichtlich nicht.

Rund 90 von 10.000 Schwangeren wurde ein schwaches Teratogen und 8 von 10.000 Schwangeren ein starkes oder gesichertes Teratogen im 1. Trimenon ihrer Schwangerschaft verordnet.

Tabelle 2.21: Verordnung von Teratogenen im ersten Trimenon nach Risikokategorie

Risikokategorie	Frauen mit mindestens einer Verordnung eines Teratogens		Risiko, ein Teratogen verordnet zu bekommen
	Anzahl	Anteil in Prozent	pro 10.000 Schwangere
schwache Teratogene	612	0,92	92: 10.000
gesicherte Teratogene	32	0,05	5: 10.000
unzweifelhaft starke Teratogene	20	0,03	3: 10.000

Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Teratogenitätskategorien verordnet bekommen haben. Frauen in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert, n = 66.549
Quelle: BARMER-Daten 2019

Werden teratogene Arzneimittel im ersten Trimenon neu verordnet oder werden bestehende Verordnungen weitergeführt?

Die Entwicklung risikokontrollierender Strategien erfordert ein Verständnis der Ursachen inadäquater Verordnungen in der Schwangerschaft. Hierzu wurde untersucht, ob diese Verordnungen Wiederholungsverordnungen waren oder den Beginn einer neuen Therapie darstellten. Von Letzterem wurde ausgegangen, wenn die Schwangere den Wirkstoff in den drei Quartalen vor der Schwangerschaft nicht verordnet bekommen hatte. Wie die nachfolgende Tabelle zeigt, ist nicht die Neuverordnung, sondern die Fortführung einer bereits erfolgenden Therapie das Hauptproblem, insbesondere bei den stärkeren Teratogenen.

Nicht die Neuverordnung, sondern die Fortführung einer bereits erfolgten Therapie ist das Hauptproblem.

Tabelle 2.22: Neuverordnung von Teratogenen im ersten Trimenon

Risikokategorie	Frauen mit mindestens einer Verordnung eines Teratogens				Anteil Frauen, bei denen Teratogen neu verordnet wurde
	gesamt		neu verordnet im ersten Trimenon		
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Prozent
schwache Teratogene	612	0,92	217	0,33	35,5
gesicherte Teratogene	32	0,05	8	0,01	25,0
unzweifelhaft starke Teratogene	20	0,03	2	0,00	10,0

Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Teratogenitätskategorien verordnet bekommen haben. Frauen in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert, n = 66.549
Quelle: BARMER-Daten 2019

Nur jedes dritte schwache Teratogen, jedes vierte gesicherte Teratogen und jedes zehnte starke Teratogen wurde im ersten Trimenon der Schwangerschaft neu verordnet. Das bedeutet, dass der überwiegende Teil der potenziell teratogenen Verordnungen bereits vor der Schwangerschaft initiiert worden ist. Vor dem Hintergrund, dass laut der Studie der BZgA (BZgA, 2013) ein Drittel der Schwangerschaften zum eingetretenen Zeitpunkt unbeabsichtigt beziehungsweise ungewollt war, wird deutlich, dass die Umstellung auf ein unproblematisches Arzneimittel nicht immer rechtzeitig erfolgen kann.

Risikomanagement muss daher vor Eintritt der Schwangerschaft beginnen, um wirksam zu sein.

In welchem Umfang werden verordnete potenzielle Teratogene vor einer Schwangerschaft abgesetzt?

Etwa 2% der schwangeren Frauen wurde vor der Schwangerschaft ein potenzielles Teratogen verordnet.

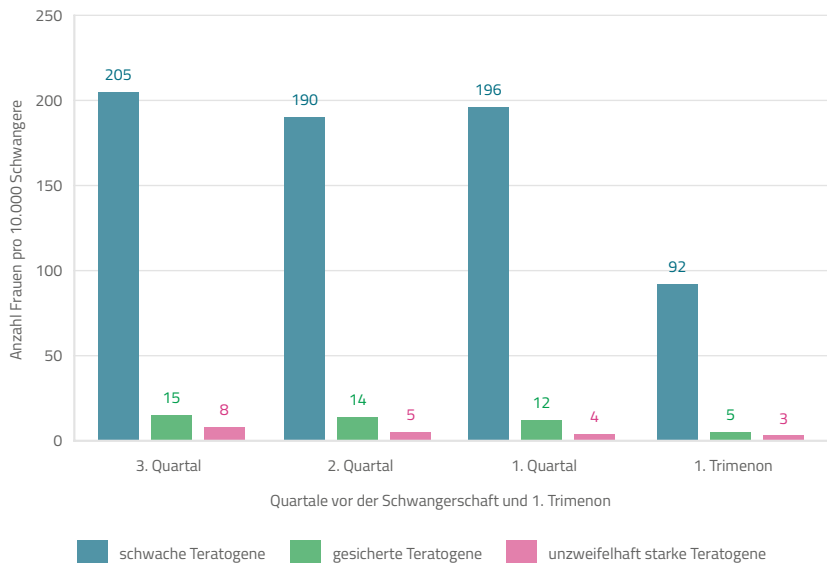
Wechseln wir noch einmal die Perspektive und betrachten wir die Frauen vor ihrer Schwangerschaft, um zu sehen, ob und wann sich die Verordnung von Teratogenen verändert. Es zeigt sich, dass etwa zwei Prozent der Frauen in den Quartalen vor der Schwangerschaft ein potenzielles Teratogen verordnet wurde.

Betrachtet man die Veränderungen differenziert nach Risikokategorie, fällt auf, dass die Verordnung schwacher Teratogene mit etwa 200 pro 10.000 Frauen stabil bleibt und die Verordnung sicherer Teratogene von 15 auf 12 pro 10.000 Frauen nur leicht zurückgeht. Nur bei der Verordnung starker Teratogene halbiert sich die Prävalenz von acht pro 10.000 auf vier pro 10.000 exponierte Frauen.

Dies spricht aber nicht zwangsläufig dafür, dass bei den stark teratogen wirkenden Arzneimitteln das Bewusstsein für die Risiken höher ist und bei Planung einer Schwangerschaft die Arzneimitteltherapie vor Eintritt derselben beendet wird. Wie die Auswertungen zur Teratogenverordnung bei Frauen im gebärfähigen Alter zeigten, wird auch eine sicher teratogene Arzneimitteltherapie nur bei einem Teil der Frauen langfristig durchgeführt.

Auch ist zu bedenken, dass etwa ein Drittel der Schwangerschaften ungeplant eintritt und dementsprechend ein vorausschauendes Absetzen nicht immer möglich war.

Abbildung 2.27: Anzahl Frauen pro 10.000 Schwangere mit Verordnung teratogener Arzneimittel in den drei Quartalen vor Schwangerschaft und im ersten Trimenon nach Risikokategorie



Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Teratogenitätskategorien verordnet bekommen haben. Quartal zu 89 Tagen. Frauen in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen. Der Anteil im jeweiligen Quartal wurde auf Frauen bezogen berechnet, die in diesem Quartal mindestens einen Tag versichert waren; erstes Trimenon, n = 66.549.

Quelle: BARMER-Daten 2019

Absetzen von potenziell teratogenen Arzneimitteln im ersten Trimenon der Schwangerschaft

Die nachfolgende Analyse bildet die wichtigste Maßnahme zur Gewährleistung von Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft ab: das Absetzen von potenziell teratogenen Arzneimitteln bei Eintritt einer Schwangerschaft. Werden diese Arzneimittel erkannt und abgesetzt oder in der vulnerabelsten Phase der Organentwicklung fortgeführt? Wie die nachfolgende Tabelle zeigt, sind die Ergebnisse ernüchternd.

Tabelle 2.23: Verordnung teratogener Arzneimittel im Quartal vor Schwangerschaft und im ersten Trimenon nach Risikokategorie

Risiko- kategorie	Frauen mit mindestens einer Verordnung eines Teratogens				Reduktion in Prozent
	Quartal vor Eintritt der Schwangerschaft		1. Trimenon der Schwangerschaft		
	Anzahl exponierte Frauen	Häufigkeit der Exposition	Anzahl exponierte Schwangere	Häufigkeit der Exposition	
schwache Teratogene	1.295	196:10.000	612	92:10.000	-53
gesicherte Teratogene	81	12:10.000	32	5:10.000	-60
unzweifelhaft starke Teratogene	29	4:10.000	20	3:10.000	-31

Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Teratogenitätskategorien verordnet bekommen haben. Quartal zu 89 Tagen. Frauen in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag versichert im Quartal vor der Schwangerschaft n = 65.960 bzw. im ersten Trimenon n = 66.549
Quelle: BARMER-Daten 2019

Nur etwa 1/3 der unzweifelhaft starken Teratogene wurde im 1. Trimenon der Schwangerschaft abgesetzt.

40 Prozent (gesicherte) und 69 Prozent (unzweifelhaft starke) Teratogene werden mit Eintritt der Schwangerschaft nicht abgesetzt. Absetzquoten von 31 Prozent bis 60 Prozent sind inakzeptabel.

Alles in allem ist festzustellen, dass das Risikomanagement der Arzneimitteltherapie bei Eintritt der Schwangerschaft nicht ausreichend sicher funktioniert. Weder werden risikante Verordnungen nach Eintritt der Schwangerschaft ausreichend abgesetzt, noch werden bei Frauen im gebärfähigen Alter – also potenziell Schwangeren – diese Verordnungen grundsätzlich gemieden.

Welche teratogenen Arzneimittel werden im ersten Trimenon wie häufig verordnet?

Analysiert wurde auch, um welche potenziell teratogenen Arzneimittelwirkstoffe es sich bei den Verordnungen handelte. Die nachfolgende Tabelle stellt nach Risikokategorien und Häufigkeit geordnet dar, welche potenziell teratogenen Wirkstoffe den Frauen im ersten Trimenon verordnet wurden.

Tabelle 2.24: Anteil der Frauen mit (Neu-)Verordnung eines potenziellen Teratogens im ersten Trimenon nach Wirkstoffen

Risiko- kategorie*	Wirkstoff(gruppe)	Frauen mit mindestens einer Verordnung eines Teratogens			
		gesamt		neu verordnet	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
1	Glucocorticoide	412	0,62	191	0,29
1	Trimethoprim/Cotrimoxazol	142	0,21	12	0,02
1	Thiamazol/Carbimazol	46	0,07	14	0,02
1	Lithium	14	0,02	–	–
1	Methotrexat, Rheumatherapie	3	0,00	–	–
2	Topiramat	14	0,02	3	0,00
2	Carbamazepin	10	0,02	1	0,00
2	Zytostatika	5	0,01	3	0,00
2	Cumarinderivate	3	0,00	1	0,00
3	Valproinsäure	15	0,02	2	0,00
3	Fingolimod	4	0,01	–	–
3	Teriflunomid	1	0,00	–	–

Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Wirkstoffgruppen verordnet bekommen haben.

* 1 = schwache Teratogene, 2 = gesicherte Teratogene, 3 = unzweifelhaft starke Teratogene.

Zytostatika ohne die separat ausgewerteten Wirkstoffe Cyclophosphamid, Methotrexat und das Retinoid Tretinoin, die unter anderem auch in der Krebstherapie eingesetzt werden. Frauen in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert, n = 66.549

Quelle: BARMER-Daten 2019

Valproinsäure (n = 15), Fingolimod (n = 4) und Teriflunomid (n = 1) waren die stark teratogenen Substanzen, die verordnet wurden („Kategorie 3“). Topiramat (n = 14) und Carbamazepin (n = 10) waren die am häufigsten verordneten Substanzen der Kategorie 2 (gesichert teratogen). Die Neuverordnungen im ersten Trimenon können in Unkenntnis der Schwangerschaft erfolgt sein. Bei schweren Erkrankungen, wie Tumorerkrankungen, kann die individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung die Anwendung des teratogenen Wirkstoffs rechtfertigen.

Folgende potenziell teratogenen Wirkstoffe wurden keiner Frau im ersten Trimenon der Schwangerschaft verordnet: Androgene, Carbamazepin, Cyclophosphamid, Methotrexat (außer Rheumatherapie), Misoprostol, Penicillamin, Phenobarbital/Primidon, Phenytoin,

Valproinsäure, Fingolimod, Teriflunomid waren die verordneten stark teratogenen Arzneimittel. Topiramat und Carbamazepin die am häufigsten verordneten gesichert teratogenen Arzneimittel.

Retinoide, Mycophenolsäure, Thalidomid sowie die mit Risikomanagement-Plan beauftragten Wirkstoffe laut Tabelle 2.15 außer Fingolimod und Teriflunomid.

Durch welche Arztgruppen erfolgt die Verordnung potenziell teratogener Arzneimittel im ersten Trimenon?

Nicht nur was verordnet wurde, ist interessant, sondern auch wer die Verordnungen tätigte. Die folgenden Auswertungen zeigen, welche Fachärzte die potenziellen Teratogene im ersten Trimenon verordneten, differenziert nach Neu- beziehungsweise Weiterverordnung. Neuverordnung bedeutet hierbei, dass die Wirkstoffe in den drei Quartalen vor der Schwangerschaft der Frau nicht verordnet wurden. Die Auswertung ist auf Verordnungen prozentuiert, nicht auf Frauen.

Tabelle 2.25: Verordnungen potenzieller Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe ohne Differenzierung nach teratogenem Risiko

verordnende Facharztgruppe	Anzahl und Anteil Verordnungen potenziell teratogener Wirkstoffe im ersten Trimenon verordnet nach verordnender Facharztgruppe					
	gesamt		Weiterverordnung*		Neuverordnung*	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Hausarzt	355	44,0	250	46,1	105	39,8
Gynäkologie	145	18,0	85	15,7	60	22,7
unbekannt	60	7,4	45	8,3	15	5,7
Neurologie/Nervenheilkunde	44	5,5	37	6,8	7	2,7
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	34	4,2	8	1,5	26	9,8
Rheumatologie	29	3,6	27	5,0	2	0,8
Pneumologie	19	2,4	8	1,5	11	4,2
Gastroenterologie	18	2,2	11	2,0	7	2,7
Dermatologie	17	2,1	6	1,1	11	4,2
sonstige	85	10,5	65	12,0	20	7,6

* Weiterverordnung/Neuverordnung: Schwangere hatte eine/keine Verordnung des Wirkstoffs in den drei Quartalen zu 89 Tagen vor der Schwangerschaft. Facharztgruppen, die unter „gesamt“ weniger als zwei Prozent der Frauen eine Verordnung ausgestellt haben, sind unter „sonstige Ärzte“ zusammengefasst. Verordnungen bei Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert, n = 66.549; Anzahl Verordnungen potenzieller Teratogene im ersten Trimenon, n = 806

Quelle: BARMER-Daten 2019

Es zeigt sich, dass Hausärzte sowohl bei der Weiterverordnung mit 46 Prozent als auch bei der Neuverordnung potenziell teratogener Wirkstoffe im ersten Trimenon mit 40 Prozent die führende Rolle spielen. Danach folgen Gynäkologen, die für 16 Prozent der Weiterverordnung und für 23 Prozent der Neuverordnungen potenziell teratogener Wirkstoffe im ersten Trimenon verantwortlich sind. Mit deutlichem Abstand folgen Neurologen und dann alle anderen Facharztgruppen. Strategien zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft sollten daher zunächst Hausärzte und Gynäkologen adressieren. Dies würde zwei Drittel der potenziell teratogenen Verordnungen erfassen, ein Drittel würde allerdings nicht ausreichend kontrolliert.

Hausärzte waren für 46% der Weiterverordnungen und 40% der Neuverordnung potenziell teratogener Wirkstoffe im 1. Trimenon verantwortlich.

Nachfolgend werden die für potenziell teratogene Verordnungen verantwortlichen Facharztgruppen nach den teratogenen Risikokategorien differenziert betrachtet.

Tabelle 2.26: Verordnungen unzweifelhaft starker Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe

verordnende Facharztgruppe	Anzahl und Anteil Verordnungen unzweifelhaft starker Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe					
	gesamt		Weiterverordnung*		Neuverordnung*	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Neurologie/ Nervenheilkunde	18	62,1	17	63,0	1	50,0
Hausarzt	8	27,6	8	29,6	–	–
unbekannt	2	6,9	2	7,4	–	–
Psychiatrie/ Psychotherapie	1	3,4	–	–	1	50,0

* Weiterverordnung/Neuverordnung: Schwangere hatte eine/keine Verordnung des Wirkstoffs in den drei Quartalen zu 89 Tagen vor der Schwangerschaft. Verordnungen bei Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert, n = 66.549; Anzahl Verordnungen potenzieller Teratogene im ersten Trimenon, n = 806

Quelle: BARMER-Daten 2019

Bei der zwingend zu vermeidenden Verordnung unzweifelhaft starker Teratogene im ersten Trimenon fällt auf, dass die Gruppe der Neurologen für 62 Prozent der Verordnungen verantwortlich ist. Gynäkologen sind gar nicht vertreten und Hausärzte sind für knapp 30 Prozent der Verordnungen verantwortlich.

Neurologen waren für 62% der Verordnungen unzweifelhaft starker Teratogene im 1. Trimenon verantwortlich.

Bei der Betrachtung der Verordnung gesicherter teratogener Arzneimittel nach verordnendem Facharzt zeigt sich das gleiche Bild: Hier sind die Neurologen für 42 Prozent der Weiterverordnung und für 38 Prozent der Neuverordnungen sicher teratogener Arzneimittel im ersten Trimenon verantwortlich. Es folgen die Hausärzte mit 32 Prozent, respektive 25 Prozent, und auch Gynäkologen sind mit drei Prozent, respektive 13 Prozent, an den Verordnungen beteiligt.

Tabelle 2.27: Verordnungen gesicherter Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe

verordnende Facharztgruppe	Anzahl und Anteil Verordnungen gesicherter Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe					
	gesamt		Weiterverordnung*		Neuverordnung*	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Neurologie/Nervenheilkunde	16	41,0	13	41,9	3	37,5
Hausarzt	12	30,8	10	32,3	2	25,0
unbekannt	8	20,5	6	19,4	2	25,0
Gynäkologie	2	5,1	1	3,2	1	12,5
Anästhesiologie	1	2,6	1	3,2	–	–

* Weiterverordnung/Neuverordnung: Schwangere hatte eine/keine Verordnung des Wirkstoffs in den drei Quartalen zu 89 Tagen vor der Schwangerschaft. Verordnungen bei Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert, n = 66.549; Anzahl Verordnungen potenzieller Teratogene im ersten Trimenon, n = 806

Quelle: BARMER-Daten 2019

Erst bei den potenziell teratogenen Arzneimitteln der geringsten Risikokategorie sind Hausärzte mit 45 Prozent der Verordnungen und Gynäkologen mit 19 Prozent der Verordnungen die Hauptverordner (siehe Tabelle 2.28).

Tabelle 2.28: Verordnungen schwacher Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe

verordnende Facharztgruppe*	Anzahl und Anteil Verordnungen schwacher Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe					
	gesamt		Weiter- verordnung**		Neuverordnung**	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Hausarzt	335	45,4	232	47,9	103	40,6
Gynäkologie	143	19,4	84	17,4	59	23,2
sonstige	52	7,0	37	7,6	15	5,9
unbekannt	50	6,8	37	7,6	13	5,1
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	34	4,6	8	1,7	26	10,2
Rheumatologie	29	3,9	27	5,6	2	0,8
Pneumologie	19	2,6	8	1,7	11	4,3
Gastroenterologie	18	2,4	11	2,3	7	2,8
Dermatologie	17	2,3	6	1,2	11	4,3
Chirurgie	11	1,5	10	2,1	1	0,4
innere Medizin	11	1,5	10	2,1	1	0,4
Neurologie/Nervenheilkunde	10	1,4	7	1,4	3	1,2
Endokrinologie und Diabetologie	9	1,2	7	1,4	2	0,8

* Facharztgruppen, auf die unter „gesamt“ weniger als ein Prozent der Verordnungen entfielen, wurden unter „sonstige“ zusammengefasst.

** Weiterverordnung/Neuverordnung: Schwangere hatte eine/keine Verordnung des Wirkstoffs in den drei Quartalen zu 89 Tagen vor der Schwangerschaft. Verordnungen bei Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert, n = 66.549; Anzahl Verordnungen potenzieller Teratogene im ersten Trimenon, n = 806

Quelle: BARMER-Daten 2019

Die Tabelle 2.29 zeigt die verordnenden Fachärzte differenziert nach Wirkstoffen. Hier wird auf Frauen prozentuiert und deshalb sind Mehrfachnennungen möglich, da eine Frau mehrere Wirkstoffe beziehungsweise den gleichen Wirkstoff von verschiedenen Fachärzten verordnet bekommen konnte. In Tabelle 2.29 ist die Auswertung für im ersten Trimenon verordnete Wirkstoffe aufgeführt. Neuverordnung bedeutet, dass der Wirkstoff in den drei Quartalen vor der Schwangerschaft nicht verordnet wurde.

Tabelle 2.29: Verordnende Facharztgruppe von potenziell teratogenen Wirkstoffen, die im ersten Trimenon verordnet wurden, nach Neu- und Weiterverordnung

Risiko- kategorie*	Wirkstoff(gruppe)	verordnende Facharztgruppe	Frauen mit mindestens einer Verordnung im ersten Trimenon mit bzw. ohne Verordnung in den drei Quartalen vor der Schwangerschaft					
			gesamt		Weiterverordnung		Neuverordnung	
			Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
1	Glucocorticoide	Hausarzt	169	41,0	95	42,2	75	39,3
		Gynäkologie	87	21,1	47	20,9	41	21,5
		Hals-Nasen-Ohren- Heilkunde	29	7,0	5	2,2	24	12,6
		Rheumatologie	25	6,1	23	10,2	2	1,0
		unbekannt	24	5,8	15	6,7	9	4,7
1	Lithium	unbekannt	6	42,9	6	42,9	–	–
		Neurologie/ Nervenheilkunde	3	21,4	3	21,4	–	–
		Psychiatrie/ Psychotherapie	3	21,4	3	21,4	–	–
		Hausarzt	2	14,3	2	14,3	–	–
1	Methotrexat Rheumatherapie	Rheumatologie	2	66,7	2	66,7	–	–
		Hausarzt	1	33,3	1	33,3	–	–
1	Thiamazol/ Carbimazol	Hausarzt	33	71,7	24	75,0	9	64,3
		Gynäkologie	5	10,9	2	6,3	3	21,4
		Endokrinologie und Diabetologie	4	8,7	3	9,4	1	7,1
1	Trimthoprim/ Cotrimoxazol	Hausarzt	95	66,9	84	64,6	11	91,7
		Gynäkologie	23	16,2	22	16,9	1	8,3
2	Carbamazepin	Neurologie/ Nervenheilkunde	7	70,0	6	66,7	1	100,0
		Hausarzt	4	40,0	4	44,4	–	–
		unbekannt	1	10,0	1	11,1	–	–
2	Cumarinderivate	Hausarzt	3	100,0	2	100,0	1	100,0
2	Topiramat	Neurologie/ Nervenheilkunde	8	57,1	6	54,5	2	66,7
		Hausarzt	4	28,6	3	27,3	1	33,3
		unbekannt	2	14,3	2	18,2	–	–

Risiko- kategorie*	Wirkstoff(gruppe)	verordnende Facharztgruppe	Frauen mit mindestens einer Verordnung im ersten Trimenon mit bzw. ohne Verordnung in den drei Quartalen vor der Schwangerschaft					
			gesamt		Weiterverordnung		Neuverordnung	
			Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
		Anästhesiologie	1	7,1	1	9,1	–	–
2	Zytostatika	unbekannt	3	60,0	1	50,0	2	66,7
		Gynäkologie	2	40,0	1	50,0	1	33,3
3	Fingolimod	Neurologie/ Nervenheilkunde	3	75,0	3	75,0	–	–
		unbekannt	1	25,0	1	25,0	–	–
3	Teriflunomid	Neurologie/ Nervenheilkunde	1	100,0	1	100,0	–	–
3	Valproinsäure	Neurologie/ Nervenheilkunde	10	66,7	9	69,2	1	50,0
		Hausarzt	4	26,7	4	30,8	–	–
		Psychiatrie/ Psychotherapie	1	6,7	–	–	1	50,0
		unbekannt	1	6,7	1	7,7	–	–

Mehrfachnennungen möglich: Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Wirkstoffgruppen verordnet bekommen haben und/oder Verordnungen einer Wirkstoffgruppe von verschiedenen Fachärzten.
* 1 = schwache Teratogene, 2 = gesicherte Teratogene, 3 = unzweifelhaft starke Teratogene. Zytostatika ohne die separat ausgewerteten Wirkstoffe Cyclophosphamid, Methotrexat und das Retinoid Tretinoin, die unter anderem auch in der Krebstherapie eingesetzt werden. Es werden nur Facharztgruppen aufgelistet, die unter „gesamt“ mehr als fünf Prozent der Frauen eine Verordnung ausgestellt haben. Frauen in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 13 vollendeten Wochen mindestens einen Tag im ersten Trimenon versichert, n = 66.549
Quelle: BARMER-Daten 2019

Mit 14 betroffenen Frauen ist Valproinsäure das relevanteste unzweifelhaft stark teratogene Arzneimittel, das im ersten Trimenon der Schwangerschaft verordnet wurde. Neuverordnungen erfolgten durch Neurologen oder Psychiater, aber fast ein Drittel der Weiterverordnungen veranlassten Hausärzte. Dies ist bei der Entwicklung risikominimierender Strategien zu berücksichtigen.

Fingolimod wurde vier Frauen verordnet. Hierbei handelt es sich ausschließlich um Weiterverordnungen – in drei von vier Fällen durch Neurologen.

Mit 14 betroffenen Frauen ist Valproinsäure das relevanteste unzweifelhaft stark teratogene Arzneimittel, das im 1. Trimenon der Schwangerschaft verordnet wurde.

Auch wenn Neurologen insgesamt quantitativ nach Hausärzten und Gynäkologen auf Rangposition 3 der Verordner von Teratogenen rangieren, sind sie die Hauptverantwortlichen für die Verordnung starker und gesicherter Teratogene.

2.3.5.4 Verordnung fetotoxischer Arzneimitteln im zweiten und dritten Trimenon

Während im ersten Trimenon insbesondere im Zeitraum vom 15. bis 60. Tag nach Befruchtung potenziell teratogene Arzneimittel Fehlbildungen oder Abort auslösen können, nimmt die Empfindlichkeit gegenüber Arzneimitteln in der Fetalphase, dem Zeitraum des zweiten und dritten Trimenons, ab. Toxische Stoffe wie Alkohol, aber auch ungeeignete Arzneimittel können zu Funktionsstörungen der Organe führen, zu Intelligenzdefekten und Verhaltensauffälligkeiten. Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems können Nierenversagen des Fetus auslösen und daraus resultierend Defekte anderer Organsysteme. Auch die Arzneimitteltherapie im zweiten und dritten Trimenon ist damit kritisch und bedarf der wohlüberlegten Indikationsstellung (Tabelle betroffener Wirkstoffe siehe Anhang).

Es wurde untersucht, wie häufig die laut der Übersichtsarbeit von Dathe und Schaefer im Deutschen Ärzteblatt (Dathe & Schaefer, 2019) wichtigsten fetotoxischen Wirkstoffe verordnet wurden, außer Radiojod, da für diese Substanz keine personenbezogenen Verordnungen ausgestellt werden. Amiodaron, Androgene, AT-1-Antagonisten und Ergotamine wurden weder im zweiten noch dritten Trimenon verordnet. Wirkstoffe, für die ein Risikomanagement-Plan angeordnet ist oder die nur auf T-Rezept verordnet werden dürfen, wurden in die Auswertung einbezogen, aber in keinem Fall verordnet.

Fast 2 % der Frauen erhielten im 2. und/oder 3. Trimenon eine Verordnung mit einem potenziell fetotoxischen Wirkstoff.

Insgesamt 1.210 Schwangere, das heißt fast zwei Prozent der Frauen, erhielten im zweiten und/oder dritten Trimenon eine Verordnung mit einem potenziell fetotoxischen Wirkstoff. Die Verordnungshäufigkeit dieser Wirkstoffe stieg mit dem Alter der Frauen an und lag im dritten Trimenon kaum niedriger als im zweiten Trimenon. 2 von 100 Schwangeren wurden damit einem zumeist vermeidbaren Risiko für das ungeborene Kind ausgesetzt.

Tabelle 2.30: Anteil der Frauen mit Verordnung eines fetotoxischen Wirkstoffs im zweiten und/oder dritten Trimenon nach Altersgruppen

Alter in Jahren	Frauen mit mindestens einer Verordnung eines im 2./3. Trimenon potenziell fetotoxischen Wirkstoffs im ...					
	2. und/oder 3. Trimenon		2. Trimenon		3. Trimenon	
	Anzahl	Prozent*	Anzahl	Prozent**	Anzahl	Prozent***
13 bis 25	98	1,32	68	0,93	69	0,93
26 bis 35	720	1,62	545	1,24	530	1,2
36 bis 49	392	2,43	297	1,85	267	1,66
gesamt	1.210	1,78	910	1,35	866	1,28

Anteil an Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren, mindestens einen Tag im jeweiligen Zeitraum versichert und einer Schwangerschaftsdauer von über 13 vollendeten Wochen * n = 67.914, ** n = 67.207 bzw. 25 vollendeten Wochen *** n = 67.654
Quelle: BARMER-Daten 2019

Ob es sich um eine neue Verordnung handelte, das heißt, dass die Frau den fetotoxischen Wirkstoff in den Quartalen davor seit dem dritten Quartal vor der Schwangerschaft nicht verordnet bekommen hatte, ist Gegenstand nachstehender Auswertung.

Tabelle 2.31: Verordnung und Neuverordnung von potenziell fetotoxischen Wirkstoffen

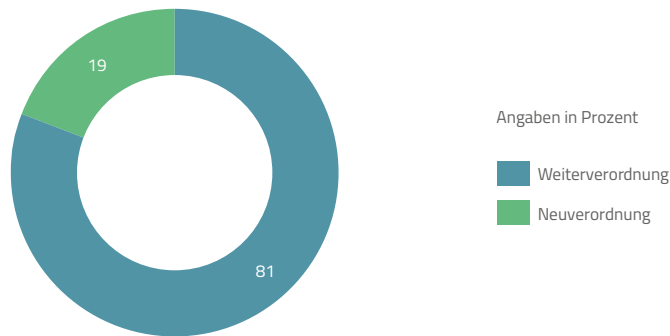
Alter in Jahren	Frauen mit mindestens einer Verordnung eines im 2./3. Trimenon potenziell fetotoxischen Wirkstoffs				Frauen, bei denen Wirkstoff neu verordnet wurde
	gesamt		neu verordnet		
	Anzahl	Anteil in Prozent	Anzahl	Anteil in Prozent	Anteil in Prozent
13 bis 25	98	1,32	20	0,27	20,4
26 bis 35	720	1,62	138	0,31	19,2
36 bis 49	392	2,43	74	0,46	18,9
gesamt	1.210	1,78	232	0,34	19,2

Anteil an Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Schwangerschaftsdauer von über 13 vollendeten Wochen, n = 67.914
Quelle: BARMER-Daten 2019

Es zeigt sich, dass es sich bei dem überwiegenden Anteil der Verordnungen potenziell fetotoxischer Arzneimittel im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft nicht um eine neu begonnene Therapie, sondern um die Fortführung einer bestehenden Medikation handelt. Dies veranschaulicht die nachfolgende Abbildung.

Fetotoxische Medikation wurde zu 81% fortgeführt und zu 19% neu verordnet.

Abbildung 2.28: Frauen mit Verordnung fetotoxischer Arzneimittel im zweiten/dritten Trimenon nach Status Neu- oder Weiterverordnung



Anteil an Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Schwangerschaftsdauer von über 13 vollendeten Wochen, n = 67.914
Quelle: BARMER-Daten 2019

Vier von fünf Verordnungen fetotoxischer Arzneimittel im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft sind somit Weiterverordnungen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der strukturierten systematischen Überprüfung bestehender Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft auf potenziell fetotoxische Wirkungen.

Um welche Wirkstoffe handelt es sich nun bei der potenziell für das ungeborene Kind schädlichen Therapie im zweiten und dritten Trimenon? Die folgende Auswertung weist nach Wirkstoffen den Anteil der Frauen aus, die eine solche Verordnung im zweiten und/oder dritten Trimenon erhalten haben.

Psychopharmaka, darunter vor allem Antidepressiva und Antipsychotika, sind hier die am häufigsten verordneten Substanzen, gefolgt von Opioiden, die 78 Frauen über eine längere Zeit (über 30 Tagesdosen [DDD]) oder entbindungsnah verordnet wurden. Thyreostatika und Azathioprin wurden etwa einer von 1.000 Frauen verordnet. Es zeigt sich bei diesen Wirkstoffen nur eine sehr geringe Verringerung der Anzahl exponierter Frauen im dritten Trimenon im Vergleich zum zweiten Trimenon bis auf die Thyreostatika. Letzteres ist nachvollziehbar, da bei einem Teil der thyreostatisch behandelten Frauen im dritten Trimenon infolge der Abnahme der thyreoidalen Autoimmunität die Thyreostatika abgesetzt werden können.

Tabelle 2.32: Anteil der Frauen mit Verordnung eines fetotoxischen Wirkstoffs im zweiten und/oder dritten Trimenon nach Wirkstoffen

Wirkstoff(gruppe)***	Frauen mit mindestens einer Verordnung eines im 2./3. Trimenon potenziellfetotoxischen Wirkstoffs im ...					
	2. und/oder 3. Trimenon		2. Trimenon		3. Trimenon	
	Anzahl	Prozent*	Anzahl	Prozent**	Anzahl	Prozent***
Psychopharmaka	918	1,35	703	1,05	659	0,97
Antidepressiva	814	1,20	622	0,93	582	0,86
Antipsychotika	121	0,18	93	0,14	96	0,14
Hypnotika und Sedativa	48	0,07	35	0,05	25	0,04
Psychostimulanzien, Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika	6	0,01	6	0,01	3	0,00
Opioide/Opiate	330	0,49	184	0,27	170	0,25
> 30 DDD im 2. und/oder 3. Trimenon	22	0,03				
entbindungsnah	71	0,10				
> 30 DDD und/oder entbindungsnah	78	0,11				
Benzodiazepine	105	0,15	59	0,09	60	0,09
> 30 DDD im 2. und/oder 3. Trimenon	19	0,03				
entbindungsnah	27	0,04				
> 30 DDD und/oder entbindungsnah	37	0,05				
Thyreostatika	74	0,11	62	0,09	43	0,06
Azathioprin	64	0,09	56	0,08	49	0,07
Tetracycline	18	0,03	13	0,02	5	0,01
ACE-Hemmstoffe	13	0,02	9	0,01	7	0,01
Valproinsäure	13	0,02	8	0,01	13	0,02
Lithium	11	0,02	8	0,01	11	0,02
Zytostatika	10	0,01	8	0,01	8	0,01
Cumarinderivate	4	0,01	2	0,00	2	0,00
Aminoglykoside	1	0,00	1	0,00	1	0,00

Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Wirkstoffgruppen verordnet bekommen haben. *** Laut Dathe & Schaefer, 2019, S. 785, fetotoxisches Risiko, Psychopharmaka ohne separat aufgeführte Wirkstoffe Benzodiazepine und Lithium; Benzodiazepine und Opiate/Opioide sind nur in Langzeittherapie oder während der Geburt problematisch. Anteil an Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren, mindestens einen Tag im jeweiligen Zeitraum versichert und einer Schwangerschaftsdauer von über 13 * n = 67.914, ** n = 67.207 bzw. 25 vollendeten Wochen *** n = 67.654
Quelle: BARMER-Daten 2019

Die folgende Auswertung weist den Anteil der Frauen aus, die einen potenziell fetotoxischen Wirkstoff im zweiten und/oder dritten Trimenon neu verordnet bekamen, das heißt seit dem dritten Quartal vor der Schwangerschaft diesen Wirkstoff nicht verordnet bekommen hatten (Tabelle 2.33).

Tabelle 2.33: Anteil der Frauen mit Neuverordnung eines fetotoxischen Wirkstoffs im zweiten und/oder dritten Trimenon nach Wirkstoffen

Wirkstoff(gruppe)*	Frauen mit mindestens einer Verordnung eines im 2./3. Trimenon potenziell fetotoxischen Wirkstoffs			
	gesamt		neu verordnet	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Psychopharmaka	918	1,35	147	0,22
Antidepressiva	814	1,20	114	0,17
Antipsychotika	121	0,18	15	0,02
Hypnotika und Sedativa	48	0,07	24	0,04
Psychostimulanzien, Mittel zur Behandlung der ADHS und Nootropika	6	0,01	–	–
Opioide/Opiate > 30 DDD und/oder entbindungsnah	78	0,11	36	0,05
Thyreostatika	74	0,11	15	0,02
Azathioprin	64	0,09	1	0,00
Benzodiazepine > 30 DDD und/oder entbindungsnah	37	0,05	18	0,03
Tetracycline	18	0,03	7	0,01
Valproinsäure	13	0,02	2	0,00
ACE-Hemmstoffe	13	0,02	1	0,00
Lithium	11	0,02	–	–
Zytostatika	10	0,01	6	0,01
Cumarinderivate	4	0,01	1	0,00
Aminoglykoside	1	0,00	1	0,00

Anteil an Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und einer Schwangerschaftsdauer von über 13 vollendeten Wochen, n = 67.914.

* Laut Dathe & Schaefer, 2019, S. 785, fetotoxisches Risiko, Psychopharmaka ohne separat aufgeführte Wirkstoffe Benzodiazepine und Lithium; Benzodiazepine und Opiate/Opioide sind nur in Langzeittherapie oder während der Geburt problematisch.

Quelle: BARMER-Daten 2019

Rund 40 bis 60 Prozent der Verordnungen waren bei den Hypnotika/Sedativa, Opioiden/Opiaten, Benzodiazepinen, Tetracyclinen und Zytostatika neu initiiert. Ebenso war die Aminoglykosidverordnung eine Neuverordnung.

Insgesamt wurden 2.754 Verordnungen von potenziell fetotoxischen Wirkstoffen im zweiten/dritten Trimenon ausgestellt. Davon wurden die meisten von Hausärzten verordnet (36,0 Prozent) sowie von den Fachgruppen Neurologie/Nervenheilkunde (18,1 Prozent) und Psychiatrie/Psychotherapie (17,2 Prozent). Neuverordnungen wurden am häufigsten von Gynäkologen (28,6 Prozent) ausgestellt.

Insgesamt gab es 2.754 Verordnungen mit potenziell fetotoxischen Wirkstoffen im 2./3. Trimenon, 36% wurden von Hausärzten ausgestellt.

Tabelle 2.34: Verordnende Facharztgruppen von potenziell fetotoxischen Wirkstoffen

verordnende Facharztgruppe	Anzahl und Anteil Verordnungen potenziell fetotoxischer Wirkstoffe im 2. und/oder 3. Trimenon nach verordnendem Facharzt					
	gesamt		Weiterverordnung*		Neuverordnung*	
	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Hausarzt	992	36,0	908	38,7	84	20,7
Neurologie/Nervenheilkunde	499	18,1	453	19,3	46	11,4
Psychiatrie/Psychotherapie	474	17,2	419	17,8	55	13,6
unbekannt	382	13,9	303	12,9	79	19,5
Gynäkologie	203	7,4	87	3,7	116	28,6
sonstige	204	7,4	179	7,6	25	6,2

* Weiterverordnung/Neuverordnung: Schwangere hatte eine/keine Verordnung des Wirkstoffs in den Vorquartalen seit dem dritten Quartal vor der Schwangerschaft. Facharztgruppen, die unter „gesamt“ weniger als zwei Prozent der Verordnungen ausstellten, sind unter „sonstige“ zusammengefasst. Verordnungen bei Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren und mindestens einen Tag im jeweiligen Zeitraum versichert und einer Schwangerschaftsdauer von über 13 vollendeten Wochen, n = 67.914; Anzahl Verordnungen potenzieller Teratogene im zweiten und/oder dritten Trimenon, n = 2.754
Quelle: BARMER-Daten 2019

Für die potenziell fetotoxischen Wirkstoffe gibt folgende Tabelle 2.35 einen Überblick, von welchen Facharztgruppen die Frauen mindestens eine Verordnung bekommen haben. Es werden nur Facharztgruppen aufgelistet, die mehr als fünf Prozent der Frauen eine Verordnung ausgestellt haben.

Tabelle 2.35: Verordnungen potenziell fetotoxischer Wirkstoffe im zweiten/dritten Trimenon nach verordnendem Facharzt

Wirkstoff (gruppe)*	verordnende Facharztgruppe	Frauen mit mindestens einer Verordnung im 2. und/oder 3. Trimenon mit bzw. ohne Verordnung in den Vorquartalen ab dem 3. Quartal vor der Schwangerschaft					
		gesamt		Weiterverordnung		Neuverordnung	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
ACE-Hemmstoffe	Hausarzt	12	92,3	11	91,7	1	100,0
Aminoglykoside	unbekannt	1	100,0	–	–	1	100,0
Azathioprin	Hausarzt	30	46,9	30	47,6	–	–
	Gastroenterologie	24	37,5	23	36,5	1	100,0
	Nephrologie	5	7,8	5	7,9	–	–
	Rheumatologie	5	7,8	5	7,9	–	–
	Innere Medizin	4	6,3	4	6,3	–	–
	Benzodiazepine > 30 DDD und/oder entbindungsnah	Hausarzt	13	35,1	9	47,4	4
Benzodiazepine > 30 DDD und/oder entbindungsnah	Neurologie/Nervenheilkunde	11	29,7	5	26,3	6	33,3
	Gynäkologie	10	27,0	3	15,8	7	38,9
	Psychiatrie/Psychotherapie	6	16,2	3	15,8	3	16,7
	unbekannt	3	8,1	3	15,8	–	–
Cumarinderivate	Hausarzt	3	75,0	2	66,7	1	100,0
	Innere Medizin	1	25,0	1	33,3	–	–
Lithium	unbekannt	5	45,5	5	45,5	–	–
	Neurologie/Nervenheilkunde	3	27,3	3	27,3	–	–
	Psychiatrie/Psychotherapie	2	18,2	2	18,2	–	–
	Hausarzt	1	9,1	1	9,1	–	–
Opioide/Opiate > 30 DDD und/oder entbindungsnah	Hausarzt	40	51,3	28	66,7	12	33,3
	Gynäkologie	30	38,5	11	26,2	19	52,8
	unbekannt	5	6,4	2	4,8	3	8,3
Psychopharmaka	Hausarzt	321	35,0	294	37,3	31	21,1
	Neurologie/Nervenheilkunde	248	27,0	221	28,0	29	19,7
	Psychiatrie/Psychotherapie	235	25,6	204	25,9	37	25,2
	unbekannt	129	14,1	107	13,6	27	18,4

Wirkstoff (gruppe)*	verordnende Facharztgruppe	Frauen mit mindestens einer Verordnung im 2. und/oder 3. Trimenon mit bzw. ohne Verordnung in den Vorquartalen ab dem 3. Quartal vor der Schwangerschaft					
		gesamt		Weiterverordnung		Neuverordnung	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
	Gynäkologie	67	7,3	36	4,6	32	21,8
Tetracycline	Hausarzt	8	44,4	5	45,5	3	42,9
	Gynäkologie	5	27,8	4	36,4	1	14,3
	Dermatologie	2	11,1	1	9,1	1	14,3
	unbekannt	1	5,6	1	9,1	–	–
	Urologie	1	5,6	–	–	1	14,3
	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	1	5,6	–	–	1	14,3
Thyreostatika	Hausarzt	48	64,9	44	71,0	6	40,0
	Radiologie/Nuklearmedizin/ Strahlentherapie	13	17,6	10	16,1	4	26,7
	Endokrinologie und Diabetologie	10	13,5	7	11,3	3	20,0
	Gynäkologie	10	13,5	7	11,3	3	20,0
Valproinsäure	Neurologie/Nervenheilkunde	9	69,2	8	72,7	1	50,0
	Hausarzt	4	30,8	3	27,3	1	50,0
	Kinderarzt	1	7,7	1	9,1	–	–
	unbekannt	1	7,7	1	9,1	–	–
Zytostatika	unbekannt	5	50,0	1	25,0	4	66,7
	Gynäkologie	3	30,0	1	25,0	2	33,3
	Hämatologie und Onkologie	2	20,0	1	25,0	1	16,7
	Hausarzt	1	10,0	1	25,0	–	–

Mehrfachnennungen möglich: Eine Frau kann Wirkstoffe mehrerer Wirkstoffgruppen verordnet bekommen haben und/oder Verordnungen einer Wirkstoffgruppe von verschiedenen Fachärzten. Es werden nur Facharztgruppen aufgelistet, die unter „gesamt“ mehr als fünf Prozent der Frauen eine Verordnung ausgestellt haben. * Laut Dathe & Schaefer, 2019, S. 785, fetotoxisches Risiko, Psychopharmaka ohne separat aufgeführte Wirkstoffe Benzodiazepine und Lithium; Benzodiazepine und Opiate/Opiode sind nur in Langzeittherapie oder während der Geburt problematisch. Anteil an Frauen mit Entbindung in 2018 im Alter von 13 bis 49 Jahren, mindestens einen Tag im jeweiligen Zeitraum versichert und einer Schwangerschaftsdauer von über 13 vollendeten Wochen, n = 67.91
Quelle: BARMER-Daten 2019

Die Analysen zeigen, dass Neurologen und Psychiater neben den Hausärzten hier eine wesentliche Rolle als Verordner übernehmen. Dies ist bei der Entwicklung von risikominimierenden Strategien zu berücksichtigen.

2.4 Zusammenfassung, Bewertung und Empfehlungen

Die vorliegenden Analysen geben einen aktuellen und repräsentativen Überblick über die Arzneimitteltherapie Schwangerer und Frauen im gebärfähigen Alter, insbesondere zu der Verordnung potenziell teratogener und fetotoxischer Arzneimittel in der Schwangerschaft sowie teratogener Arzneimittel bei Frauen im gebärfähigen Alter. Die Befragungsergebnisse von mehr als 1.000 Müttern, die 2020 ein Kind geboren haben, zu ihren Einstellungen zu einer Arzneimitteltherapie und der tatsächlich erfolgten Medikation in der Schwangerschaft – einschließlich der Selbstmedikation – beleuchten einige mit Routinedaten von Krankenkassen nicht analysierbare zusätzliche Aspekte.

Zur richtigen Einordnung der Ergebnisse muss man berücksichtigen, dass verordnete und abgegebene Arzneimittel nicht gleichgesetzt werden dürfen mit tatsächlich eingenommener Medikation. In der „Multinational Medication Use in Pregnancy Study“ in Italien haben 27 Prozent der 926 online befragten Frauen angegeben, verordnete Arzneimittel bewusst nicht eingenommen zu haben (Lupattelli et al., 2020). Werdende Mütter sind vor allem besorgt wegen des Risikos einer Missbildung (35 Prozent), einer Fehlgeburt (35 Prozent), aber auch wegen der Möglichkeit des Auftretens einer Allergie (23 Prozent) durch Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft, so eine niederländische Studie (Mulder et al., 2018). Insgesamt – so eine andere Studie aus den Niederlanden – betrug die Adhärenz zur verordneten Arzneimitteltherapie im ersten Trimenon 84 Prozent, das heißt, 16 Prozent der verordneten Arzneimittel wurden nicht eingenommen (de Jonge et al., 2015). Mit Routinedaten von Krankenkassen kann also nur das potenzielle Risiko durch die Einnahme verfügbarer Arzneimittel untersucht werden, nicht das tatsächliche Risiko durch eingenommene Arzneimittel. Für die Beurteilung von Arzneimitteltherapiesicherheit ist dies aber der relevante Aspekt, da der Schutz des ungeborenen Kindes nicht darauf basieren kann, dass werdende Mütter verordnete und von der Apotheke abgegebene Medikation nicht einnehmen.

Eine weitere Einschränkung haben alle Untersuchungen, die Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft in Deutschland anhand von Krankenkassendaten analysieren (Egen-Lappe & Hasford, 2004; Köster & Ferber, 1995; Reimann et al., 1996): Es können nur die zur Geburt führenden Schwangerschaften erkannt werden. Aborte sind nicht sicher in den Daten abgebildet, so dass gerade die Schwangeren, bei denen vielleicht auch Arzneimittel zu einem Abbruch der Schwangerschaft geführt haben, nicht erkannt und berücksichtigt werden. Eine Kohortenstudie bei Schwangeren in Frankreich zeigte, dass 75,5 Prozent der 36.065 ausgewerteten Schwangerschaften zur Geburt – darunter 0,7 Prozent Totgeburten – führten. 18,6 Prozent der Schwangerschaften endeten mit spontanen, 5,8 Prozent mit induzierten Aborten (Berard et al., 2019). Partiiell kompensieren lässt sich dieser „blinde Fleck“ der Analysen auf Basis von Krankenkassendaten durch die Betrachtung der Arzneimitteltherapie von Frauen im gebärfähigen Alter – wie im vorliegenden Arzneimittelreport geschehen.

Grundsätzlich sind Krankenkassendaten exzellent geeignet, die Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft zu charakterisieren. Eine vergleichende Untersuchung zeigte, dass Ergebnisse der Befragung von Schwangeren zu ihrer Arzneimitteltherapie diese schlechter abbilden als Abrechnungsdaten der Krankenkasse (Laursen et al., 2020). Etwa zehn Prozent der eingenommenen Arzneimittel wurden von den Frauen bei der Befragung nicht angegeben. Dies bestätigen frühere Untersuchungen, die Krankenkassendaten eine gute Eignung zur Beurteilung der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft attestieren (Zhao et al., 2017) und allenfalls eine geringe Überschätzung der Einnahmedauer feststellen (de Jonge et al., 2015).

Bevor die wesentlichen Ergebnisse der durchgeführten Analysen dargestellt werden, muss noch einmal betont werden, dass die Einnahme potenziell teratogener Arzneimittel nicht in jedem Fall, also zwingend, zur Schädigung des ungeborenen Kindes führt und nicht immer einen Behandlungsfehler darstellt. Vielmehr erhöhen diese Arzneimittel in unterschiedlichem Ausmaß bei Exposition der Schwangeren und abhängig von der Phase der Schwangerschaft das Risiko der Schädigung des Kindes. Nach dem Ausmaß der Risikoerhöhung werden teratogene Arzneimittel in drei Risikoklassen eingeteilt. Arzneimittel der höchsten Risikoklasse „unzweifelhaft starke Teratogene“ verzehnfachen das Risiko von Missbildungen: Drei von zehn exponierten Kindern werden geschädigt. Arzneimittel

der niedrigsten Risikoklasse, sogenannte „schwache Teratogene“ sind mit einem Risiko für Fehlbildungen von 1 : 100 bis 1 : 1.000 verbunden, also deutlich weniger gefährlich. Das „Hintergrundrisiko“ für grobstrukturelle Missbildungen ohne risikoe erhöhende Faktoren liegt im Vergleich dazu bei drei Prozent, das heißt, drei von 100 Kindern sind betroffen.

Im Einzelfall kann die Verordnung eines potenziell teratogenen oder fetotoxischen Arzneimittels nach sorgfältiger Abwägung der Notwendigkeit und Prüfung des Einsatzes nicht teratogener alternativer Arzneimittel sowie unter Berücksichtigung der Schwangerschaftsphase eine vertretbare oder auch notwendige therapeutische Entscheidung sein. Für die Gabe unzweifelhaft stark teratogener Wirkstoffe und fetotoxischer Arzneimittel, für die es sichere Alternativen gibt, kann dies aber nicht gelten.

Die nationale Zulassungsbehörde für Arzneimittel in Frankreich (ANSM) wurde – so berichtet das British Medical Journal im November 2020 – im Juli 2020 wegen Körperverletzung und Totschlag durch Unterlassen angeklagt, weil es ihr nicht gelungen ist, die Einnahme des stark teratogenen Antiepileptikums Valproinsäure in der Frühschwangerschaft zu verhindern (Dyer, 2020). Der Zulassungsbehörde wird vorgeworfen, dass seit der Zulassung von Valproinsäure in Frankreich 1967 dadurch 17.000 bis 30.000 Kinder intrauterin geschädigt worden seien. Analysen des ANSM zeigen, dass die intrauterine Exposition mit Valproinsäure das Missbildungsrisiko verfünffacht.

Einzelfälle der Verordnung unzweifelhaft stark teratogener Arzneimittel, wie Valproinsäure im ersten Trimenon der Schwangerschaft, zeigt auch der vorliegende Arzneimittelreport der BARMER: 2018 erhielten 15 bei der BARMER versicherte Schwangere im ersten Trimenon eine Verordnung von Valproinsäure. Valproinsäure ist damit das relevanteste unzweifelhaft stark teratogene Arzneimittel, das im ersten Trimenon der Schwangerschaft verordnet wurde. Fingolimod (n = 4) und Teriflunomid (n = 1) waren weitere in der Schwangerschaft strikt zu vermeidende Substanzen, die verordnet wurden. Topiram (n = 14) und Carbamazepin (n = 10) waren die am häufigsten verordneten Substanzen der mittleren Risikokategorie (gesichert teratogen). Nicht die Neuverordnung, sondern die Fortführung einer bereits bestehenden teratogenen Therapie ist dabei das Hauptproblem: Nur jedes dritte schwache Teratogen, jedes vierte gesicherte Teratogen und jedes zehnte starke Teratogen wurde im ersten Trimenon der Schwangerschaft neu verordnet.

Nachfolgend werden die zentralen Ergebnisse der Analysen schlagwortartig zusammengefasst, bevor diskutiert wird, was zu tun ist, um Kinder intrauterin besser vor vermeidbaren Risiken der Arzneimitteltherapie zu schützen als bisher.

Ergebnisse der Befragung von Frauen nach der Entbindung

1. Arzneimittelverordnungen erfolgen vor der Schwangerschaft vor allem durch den Hausarzt, erster Ansprechpartner zur Arzneimitteltherapie bei Eintritt der Schwangerschaft aber ist der Gynäkologe.

30 Prozent der Frauen nehmen vor der Schwangerschaft regelmäßig Arzneimittel ein. Zu 62 Prozent erfolgten die Verordnungen durch Hausärzte, nur zu 24 Prozent durch Gynäkologen. Gynäkologen sind aber zu 88 Prozent die Hauptansprechpartner für die Besprechung der Unbedenklichkeit der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft.

2. Die meisten Schwangeren mit Arzneimitteltherapie besitzen keinen Medikationsplan. Nur 14 Prozent der Frauen mit Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft gaben an, einen Medikationsplan zu besitzen. Nur zwei Prozent der Schwangeren mit Arzneimitteltherapie verfügten über einen bundeseinheitlichen Medikationsplan.

3. Eine Sicherheitsprüfung der Medikation findet vor Eintritt der Schwangerschaft nicht regelhaft statt.

Bei 69 Prozent der Frauen mit ungeplanter und 32 Prozent der Frauen mit geplanter Schwangerschaft wurde die Arzneimitteltherapie nicht vor Konzeption auf Unbedenklichkeit geprüft. Bei jeder fünften Frau (18 Prozent) erfolgte auch nach Feststellung der Schwangerschaft keine Besprechung der Unbedenklichkeit ihrer Medikation mit dem Arzt.

4. Die Prüfung der Arzneimitteltherapie nach Eintritt der Schwangerschaft kommt zu spät, um Missbildungen durch teratogene Arzneimittel zu verhindern.

Frauen bemerken ihre Schwangerschaft im Mittel in der fünften Schwangerschaftswoche. Die erste Besprechung der Arzneimitteltherapie mit dem Arzt erfolgte nach Angaben der Befragten im Mittel in der siebten SSW. Dies bedeutet, dass die vulne-

abelste Phase der Organogenese fast abgeschlossen ist und ein möglicher Schaden durch teratogene Arzneimittel bereits eingetreten sein kann.

5. **Ängste vor Arzneimitteln in der Schwangerschaft sind groß und führen zu nicht abgestimmter Beendigung von Arzneimitteltherapie.**

Mehr als die Hälfte der Frauen (52 Prozent) gab an, dass sie Angst vor Schädigung des Kindes durch eine Arzneimitteltherapie während der Schwangerschaft hatte. 22 Prozent der befragten Frauen gaben an, dass sie verordnete Arzneimittel aus Angst vor Schädigung des Kindes abgesetzt hätten – jede dritte dieser Frauen (33 Prozent) ohne Rücksprache mit dem Arzt oder Apotheker.

6. **Obwohl wissenschaftlich belegt und für alle Frauen empfohlen, nimmt ein großer Teil der Schwangeren weder Folsäure noch Jod ein.**

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE, 2018 und 2020) empfiehlt zur Verringerung des Risikos kindlicher Schädigung Folsäure – beginnend vier Wochen vor Eintritt der Schwangerschaft bis zum Ende des ersten Trimenons – und die Einnahme von Jod in der Schwangerschaft. Entgegen dieser Empfehlung haben vier von zehn befragten Frauen keine Folsäure und sechs von zehn Frauen kein Jod eingenommen.

Ergebnisse der Analyse von Verordnungsdaten der BARMER

1. **Teratogene Arzneimitteltherapie von Frauen im gebärfähigen Alter**

Insgesamt waren 153.653 Frauen (7,8 Prozent) im gebärfähigen Alter von der Verordnung eines potenziell teratogenen Arzneimittels betroffen. 14 von 1.000 BARMER-versicherten Frauen im gebärfähigen Alter haben innerhalb eines Jahres eine Verordnung eines als gesichert und/oder stark teratogen eingestuften Arzneimittels erhalten. Valproinsäure und Retinoide sind die am häufigsten verordneten starken Teratogene. Knapp drei Viertel der exponierten Frauen erhielten starke Teratogene länger als ein Quartal. 68 von 1.000 Frauen im gebärfähigen Alter erhielten Verordnungen eines oder mehrerer schwacher Teratogene.

2. Verordnung teratogener Arzneimittel im ersten Trimenon der Schwangerschaft

663 der insgesamt 66.549 analysierten BARMER-versicherten Frauen mit Entbindung in 2018 – also etwa 10 pro 1.000 – haben im ersten Trimenon ihrer Schwangerschaft die Verordnung eines potenziell teratogenen Arzneimittels erhalten. Bei drei Prozent der Fälle handelte es sich um starke Teratogene, das heißt, es waren insgesamt 20 Frauen betroffen. Bei fünf Prozent waren es gesicherte Teratogene: 32 Frauen waren betroffen. Nicht die Neuverordnung, sondern die Fortführung einer bereits bestehenden Therapie ist das Hauptproblem. Nur jedes dritte schwache Teratogen, jedes vierte gesicherte Teratogen und jedes zehnte starke Teratogen wurde im ersten Trimenon der Schwangerschaft neu verordnet. Die Verordnungen waren Folgeverordnungen. Bei der Verordnung unzweifelhaft starker Teratogene im ersten Trimenon fällt auf, dass die Gruppe der Neurologen für 62 Prozent der Verordnungen verantwortlich war. Mit 14 betroffenen Frauen ist Valproinsäure das relevanteste unzweifelhaft stark teratogene Arzneimittel, das im ersten Trimenon der Schwangerschaft verordnet wurde.

3. Verordnung fetotoxischer Arzneimittel im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft

Insgesamt 1.210 Schwangere, das heißt fast zwei Prozent der Frauen, erhielten im zweiten und/oder dritten Trimenon eine Verordnung mit einem potenziell fetotoxischen Wirkstoff. Vier von fünf Verordnungen fetotoxischer Arzneimittel im zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft sind keine Neuverordnungen, sondern Weiterverordnungen. Ein Beispiel: 18 Schwangere erhielten im zweiten/dritten Trimenon eine Verordnung eines Tetracyclins, ein Antibiotikum, das zu einer Schädigung der Zahnanlage des Kindes und vermindertem Knochenwachstum führt. Ein vermeidbarer Schaden, der lange bekannt ist und durch den Einsatz alternativer Antibiotika verhindert werden kann (Batagol, 1980; Stauffer, 1967).

Wie sind diese Ergebnisse nun zu interpretieren? Sie zeigen, dass behandelnde Ärzte sehr wohl die Therapie in der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der Risiken für das ungeborene Kind anpassen – aber eben nicht immer, nicht systematisch und nicht immer zeitgerecht. Der zu gewährleistende Behandlungsstandard wird damit eindeutig verfehlt. Hierbei gibt es Verordnungen, die als Behandlungsfehler dem Verordner zuzurechnen

sind. Für die Verordnung eines fetotoxischen Tetracyclins im zweiten/dritten Trimenon – beobachtet bei 18 der analysierten Schwangerschaften – gibt es beispielsweise keine rechtfertigende Begründung (Batagol, 1980; Stauffer, 1967). Bedeutsamer als Fehler des einzelnen Arztes sind aber Defizite in der Organisation des Arzneimitteltherapieprozesses, die es dem Arzt schwer bis unmöglich machen, schwangere Frauen und die Kinder intrauterin sicher vor vermeidbaren Risiken und Schäden durch Arzneimitteltherapie zu schützen.

Zusammenfassende Bewertung

Im Betrachtungsjahr 2018 und vermutlich auch heute werden Schwangere nicht sicher davor geschützt, Arzneimittel verordnet zu bekommen, die zu einer intrauterinen Schädigung des Kindes führen können. Zum Teil sind dies Verordnungen, für die im Rahmen einer individuellen Risiko-Nutzen-Abwägung der Einsatz des risikobehafteten Arzneimittels vertreten werden kann, aber ein relevanter Teil sind Verordnungen, die aufgrund des erheblichen Risikos und/oder der Verfügbarkeit gleichwertiger, sichererer Verordnungsalternativen in keinem Fall zu vertreten sind.

Die vorliegenden Analysen und Befragungen haben nicht nur in der Schwangerschaft inadäquate Verordnungen identifiziert, sondern auch Hinweise auf eine unzureichend sichere Organisation des Behandlungsprozesses mit Arzneimitteln bei Schwangeren und bei Frauen im gebärfähigen Alter ergeben.

Identifizierte Schwachstellen des Arzneitherapieprozesses bei (potenziell) Schwangeren

1. Informationsdefizite zur bisherigen Arzneimitteltherapie bei der Verordnung von Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter

Die meisten (potenziell) Schwangeren haben keinen Anspruch auf den bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP) und verfügen auch nicht über einen Medikationsplan. Ein Umstand, der besonders problematisch ist, weil mit Eintritt der Schwangerschaft statt den Hausärzten die Gynäkologen zum Hauptansprechpartner für Fragen zur Arzneimitteltherapie werden.

2. Keine systematische und sicher erfolgende Prüfung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft

Die Ergebnisse der Befragung – unterstützt durch die Analyseergebnisse der Routinedaten – zeigen, dass weder bei der Verordnung von Arzneimitteln bei Frauen im gebärfähigen Alter noch zu einem anderen Zeitpunkt die Gesamtmedikation ausreichend auf Unbedenklichkeit für den möglichen Eintritt einer Schwangerschaft geprüft und dies mit den Patientinnen besprochen wird. In Anbetracht der relevanten Anzahl potenziell teratogener Verordnungen und der Tatsache, dass die Prüfung nach Eintritt der Schwangerschaft zu spät zur Abwendung eines Schadens erfolgt, wäre dies aber zwingend erforderlich.

3. Unzureichende Sicherstellung der prophylaktischen Anwendung von Folsäure und Jod beginnend vor der beziehungsweise in der Schwangerschaft

Die Prophylaxe mit Folsäure zur Verringerung des Risikos einer schweren Missbildung des Nervensystems (Neuralrohrdefekt) und mit Jod zur Verringerung einer Entwicklungsstörung durch Schilddrüsenunterfunktion ist evidenzbasiert und wird für alle Schwangeren seit Mitte der 1990er-Jahre empfohlen. Das Risiko für Neuralrohrdefekte (Spina bifida) beträgt 1 : 1.000 und kann durch Einnahme von 0,4 mg Folsäure pro Tag um etwa 60 Prozent reduziert werden (Werler et al., 1993). Diese Prophylaxe ist allerdings in Deutschland keine Kassenleistung, sie gehört zur Eigenverantwortung der Versicherten nach § 1 SGB V. In den USA hat die Anreicherung von Mehl mit Folsäure die Anzahl von mit Spina bifida geborenen Kindern senken können. Für Deutschland hat dies das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) geprüft und sich in der Stellungnahme Nr. 027/2017 vom 13. September 2017 gegen eine flächendeckende Anreicherung und für eine individuelle Prophylaxe ausgesprochen (BfR, 2017). Das BfR empfiehlt, die Folsäureaufnahme ausschließlich in der Zielgruppe der Frauen im gebärfähigen Alter sowie in der frühen Schwangerschaft zu steigern.

Bei den dargestellten Defiziten handelt es sich nicht um unvermeidbare Risiken des Behandlungsprozesses oder der Schwangerschaft. Ihre Persistenz über Jahre ist vielmehr Zeichen einer unzureichenden Priorisierung des Schutzes des ungeborenen Kindes vor vermeidbarer Schädigung durch inadäquate Arzneimitteltherapie der Mutter. Die Organi-

sation des Arzneimitteltherapieprozesses dieser vulnerablen Gruppe von Patientinnen begünstigt das Auftreten kinderschädigender Verordnungen und ist über Jahrzehnte nicht optimiert oder thematisiert worden. Dies, obwohl Arzneimitteltherapiesicherheit „in utero“ möglich ist. Folgende Maßnahmen sind dazu erforderlich und werden eingefordert.

Notwendige Maßnahmen zum Schutz des ungeborenen Kindes

1. Priorisierung des Schutzes des ungeborenen Kindes zur Gewährleistung von AMTS in der Schwangerschaft

Der Mensch hat keine ausgeprägte Begabung, seltene Risiken adäquat einzuschätzen und zu managen (Hertwig, 2016; Hertwig et al., 2018). Die eigenen Erfahrungen sind kein guter Ratgeber, wenn es um den Umgang mit extrem seltenen Ereignissen geht (Gonzalez & Mehlhorn, 2015). Dies trifft auch auf die Verordnung potenziell teratogener Arzneimittel bei (potenziell) Schwangeren zu. Um eine adäquate Risikowahrnehmung und ein adäquates, evidenzbasiertes Risikomanagement zu bewirken, muss die Risikowahrnehmung bei der Verordnung von potenziell teratogenen Arzneimitteln verbessert werden (Hillson & Murray-Webster, 2008).

Ein Konzept zur Verbesserung von Risikowahrnehmung und -management und zur Verhinderung von medizinischen Fehlern mit katastrophalen Konsequenzen ist das Konzept der „never events“, das 2001–2002 in den USA entwickelt worden ist (Lovern, 2001). Unter „never events“ versteht man Schadensereignisse, die sehr schwerwiegend und weitgehend vermeidbar sind, wenn mögliche risikominimierende Maßnahmen angewendet werden (Austin & Pronovost, 2015). Zunächst angewandt im stationären Sektor in den USA – insbesondere in der Chirurgie (Robich et al., 2017) – wird das Konzept der „never events“ aktuell auch in der Schweiz implementiert (Schwappach & Pfeiffer, 2020). Zunehmend werden „never events“ auch für den ambulanten Sektor diskutiert (Morris et al., 2019). Die Verordnung eines stark teratogenen Arzneimittels bei einer Schwangeren im ersten Trimenon kann man unabhängig vom Behandlungssektor zweifellos als ein Ereignis, das nicht auftreten sollte und vermeidbar ist – als „never event“ – ansehen.

Eine Konsensuskonferenz von niedergelassenen Ärzten aus England und Schottland hat aus 721 Vorschlägen in einem systematischen Verfahren zehn „never events“ für den ambulanten Bereich entwickelt. Nur drei dieser zehn „never events“ wurden mit einer Zustimmung von 100 Prozent der Teilnehmer beschlossen. Darunter ist das

„Verschreiben eines teratogenen Arzneimittels bei einer Schwangeren“ (de Wet et al., 2014).

Das Konzept der „never events“ sollte, ausgehend von der Verordnung von stark teratogenen Arzneimitteln in der Schwangerschaft, auch in Deutschland eingeführt werden. Es stärkt die Wahrnehmung vermeidbarer Risiken und erfordert zur Umsetzung die strukturierte Analyse und Optimierung des Behandlungsprozesses. Nicht zuletzt können „never events“ auch als Indikator für Behandlungsqualität und -sicherheit dienen.

Die Einführung einer „never event“-Liste wird vom Aktionsbündnis Patientensicherheit für Deutschland in dem Positionspapier „Mehr Transparenz wagen: Positionspapier des Vorstands des Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V. zur vollständigen Erfassung von vermeidbaren unerwünschten Ereignissen in Deutschland“ aus dem September 2019 gefordert. Dies ist zu unterstützen und inhaltlich zu ergänzen um die Berücksichtigung von stark teratogenen Arzneimitteln in der vulnerablen Phase der Schwangerschaft als „never event“.

2. Einführung des Anspruchs auf einen BMP für alle Frauen im gebärfähigen Alter mit Arzneimitteltherapie mit Kenntlichmachung potenziell problematischer Arzneimittel im Falle einer Schwangerschaft

Ein die gesamte Medikation aktuell und vollständig wiedergebender Medikationsplan ist ein wichtiges Instrument in der Hand der Patienten. Sie werden dadurch in die Lage versetzt, ihren behandelnden Ärzten notwendige Informationen zur Arzneimitteltherapie als Voraussetzung für sichere Behandlungsentscheidungen zur Verfügung zu stellen. § 31a SGB V legt fest, dass Versicherte der gesetzlichen Krankenkassen mit mindestens drei verordneten Arzneimitteln ab dem 1. Oktober 2016 Anspruch auf einen Medikationsplan in Papierform (bundeseinheitlicher Medikationsplan – BMP) haben. Die Festlegung trägt der Tatsache Rechnung, dass mit zunehmender Anzahl eingenommener Arzneimittel das Risiko unerwünschter Neben- und Wechselwirkungen steigt (Payne et al., 2014; Wang et al., 2015). Die gesetzliche Festlegung berücksichtigt dabei nicht, dass das Risiko in der Schwangerschaft für das ungeborene Kind weniger von der Anzahl der verordneten Arzneimittel, sondern vor allem von der Auswahl der Arzneimittel abhängt.

Es ist daher zu fordern, dass Frauen im gebärfähigen Alter – was Schwangere natürlich einschließt – bei jeder Verordnung und nicht erst ab drei verordneten Arzneimitteln einen BMP erhalten, auf dem zusätzlich zu den bisher vorgesehenen Angaben die Unbedenklichkeit für eine Anwendung auch in der Frühschwangerschaft bewertet und kenntlich gemacht wird. Nur durch eine diesbezüglich standardisiert erfolgende Prüfung und Dokumentation auf dem BMP vor Eintritt einer Schwangerschaft ist sicherzustellen, dass teratogene Arzneimittel rechtzeitig erkannt und kritisch geprüft und bei Frauen im gebärfähigen Alter möglichst vermieden werden. § 31a SGB V ist dementsprechend anzupassen. Auch die Gabe von Folsäure und Jodid kann hierbei dokumentiert werden und auf diese Weise die Aufmerksamkeit für diese Therapien erhöhen.

3. Berechtigung der Krankenkassen zur Übernahme der Kosten für Folsäure und Jodprophylaxe in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch

Die unzureichende Durchführung der Folsäure- und Jodprophylaxe in der Schwangerschaft hat sicherlich multifaktorielle Ursachen. Die fehlende Berechtigung der Krankenkassen zur Übernahme der Kosten dieser Prophylaxe ist einer der Gründe. Aus Sicht von Patientinnen scheint die Empfehlung eines selbst zu bezahlenden und auszusuchenden Arznei- oder Nahrungsergänzungsmittels eine deutlich geringere Handlungsbindung zu haben als eine ärztlich verordnete Therapie. Die prinzipielle ärztliche Verordnungsfähigkeit der Folsäure- und Jodprophylaxe könnte die Wahrnehmung der Relevanz der Empfehlung für betroffene Frauen auf ein der inhaltlichen Bedeutung entsprechendes Niveau heben. Um die Annahme dieser wichtigen Prophylaxe zu verbessern, sollte die Übernahme der Kosten für die Substitution von Folsäure und Jod bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter mit Kinderwunsch grundsätzlich in den Leistungskatalog der Krankenkassen aufgenommen werden. Hierfür ist es erforderlich, die rechtlichen Rahmenbedingungen für die Erstattung anzupassen.

Die Weiterentwicklung der Routineversorgung ist ein schrittweiser und kontinuierlicher Prozess. Im Bereich der Verordnung von Arzneimitteln bei (potenziell) Schwangeren zeigt der Report die bestehenden und ungenügend kontrollierten Risiken für das ungeborene

Kind und leitet die notwendigen Schritte zur adäquaten Risikokontrolle ab. Im Rahmen der von der BARMER als Konsortialführer initiierten, vom Innovationsfonds geförderten Projekte AdAM und TOP zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei ambulanter, stationärer und sektorenübergreifender Behandlung werden wesentliche Elemente zur Verbesserung der AMTS bei Schwangeren und zur Gewährleistung von AMTS in utero bereits umgesetzt, zusammen mit Ärzten, Fachgesellschaften, Apothekern und Patientenvertretern. Dies sollte auch in der Routineversorgung erfolgen.

Autorenbeiträge zum Themenschwerpunkt

Wie werden Arzneimittel auf die Sicherheit ihrer Anwendung in der Schwangerschaft überprüft?

Elke Röhrdanz, Thomas Eucker, Christine Herrington, Doris Höschele,
Sabine Kudicke

Bevor ein Arzneimittel mit einem neuen Wirkstoff seine Zulassung erlangt, müssen umfangreiche Untersuchungen durchgeführt werden, um die pharmazeutische Qualität, die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit des Arzneimittels nachzuweisen. Solche Untersuchungen werden vom Gesetzgeber gefordert (Richtlinie 2001/83/EG). Nur wenn aus den Studien hervorgeht, dass der Nutzen der Anwendung des Arzneimittels für den Patienten größer ist als die mit der Einnahme verbundenen möglichen Risiken, wird es zugelassen.

Hinsichtlich der Einnahme von Arzneimitteln stellen Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Patientinnen eine besondere Patientengruppe dar. Zu einem frühen Zeitpunkt einer Schwangerschaft weiß eine Frau oft noch nicht, dass sie schwanger ist. Sie nimmt ein Arzneimittel ein, ohne sich über mögliche Auswirkungen auf das ungeborene Kind im Klaren zu sein. Auf der anderen Seite gibt es Erkrankungen, die auch während einer Schwangerschaft behandelt werden können und müssen. Es werden also entscheidende Informationen über das Arzneimittel benötigt, um die Risiken der Einnahme während der Schwangerschaft abschätzen zu können.

Auskünfte darüber, ob ein Arzneimittel in der Schwangerschaft eingenommen werden darf oder was bei der Einnahme zu berücksichtigen ist, sind für die Patientin in der Gebrauchsinformation des Arzneimittels zu finden. Dem behandelnden Arzt stehen darüber hinaus mit der Fachinformation detailliertere Informationen über das Arzneimittel zur Verfügung. Für eine schwangere Patientin ist der Informationsaustausch mit dem Arzt besonders wichtig, um eine Therapie abzuklären, die möglichst risikofrei für sich und das ungeborene Kind ist. Informationen zu den möglichen Risiken eines Arzneimittels während der Schwangerschaft liegen zum Zeitpunkt der Zulassung der meisten Arzneimittel für den Menschen noch nicht vor, da schwangere Frauen in klinische Studien von

Arzneimitteln aufgrund ethischer Erwägungen in der Regel nicht aufgenommen werden. Daher versucht man, mögliche schädigende Wirkungen eines Arzneimittels auf die Schwangerschaft durch umfangreiche tierexperimentelle Studien zu ermitteln. Diese Studien müssen zur Zulassung eines Arzneimittels vorliegen und werden begleitend zur klinischen Entwicklung durchgeführt.

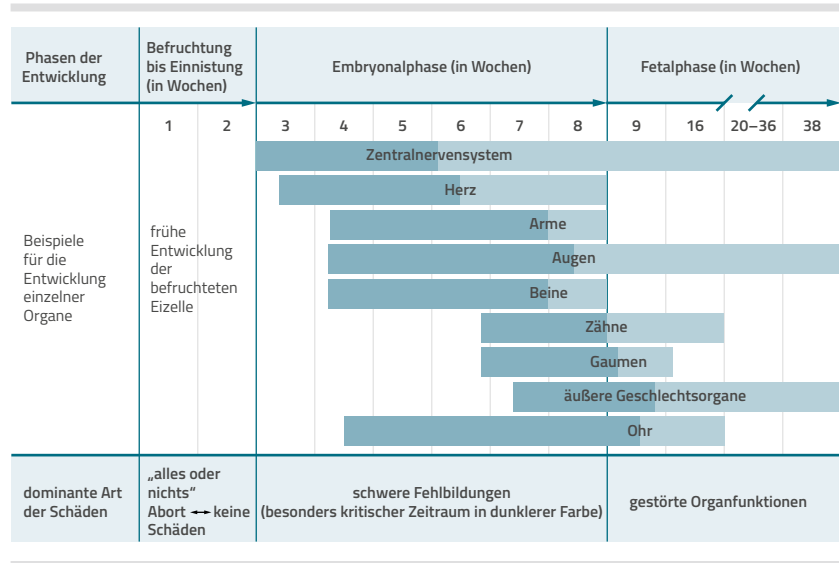
Entwicklungsstadien des ungeborenen Kindes

Die tierexperimentellen Studien, die zur Abklärung etwaiger vorgeburtlicher Schädigungen durch ein Arzneimittel durchgeführt werden, basieren auf den Prinzipien der Embryonalentwicklung. Daher erfolgt ein kurzer Überblick über die wichtigsten Entwicklungsstadien des Kindes während der Schwangerschaft. Üblicherweise wird der Zeitraum der neunmonatigen Schwangerschaft in Drittel eingeteilt, und man spricht von Trimenon oder Trimester der Schwangerschaft. Die Entwicklung des Kindes kann aber auch ausgehend vom Zeitpunkt der Befruchtung der Eizelle beschrieben werden. Die Entwicklungszeiträume werden in die Embryonal- und die Fetalentwicklungsphase unterteilt. Man bezeichnet das ungeborene Kind entsprechend als Embryo oder Fetus. Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Entwicklungsstadien und zeigt, wie sich schädigende Substanzen auf die Entwicklung des Kindes auswirken können (Schaefer et al., 2012).

In den Wochen eins bis zwei, der Zeitraum vor der Einnistung der befruchteten Eizelle in die Gebärmutter, gilt das „Alles-oder-nichts-Prinzip“. Entweder kann die frühe Schädigung durch äußere Einflüsse zum jetzigen Zeitpunkt repariert werden, indem gesunde Zellen die geschädigten ersetzen, oder der Schaden ist so groß, dass die Frucht sich nicht weiterentwickelt und abgestoßen wird. Es kommt zum Abort. Die Zeit von der Einnistung in die Gebärmutter, die etwa zwei Wochen nach der Befruchtung erfolgt, bis etwa acht Wochen nach der Befruchtung, wird als Embryonalphase bezeichnet. Wie in Abbildung 1 zu erkennen ist, erfolgt in diesem Zeitraum die hauptsächliche Entwicklung der meisten Organe. Für die Embryonalphase wird daher auch häufig der Begriff Organogenese verwendet. In diesem Zeitraum ist das Risiko für das Auslösen von schweren Fehlbildungen am höchsten. Den Zeitraum der Embryonalphase kann man grob mit dem ersten Trimester gleichsetzen. In der sich anschließenden Fetalphase erfolgt die Reifung der Organfunktionen und die Entwicklung der verschiedenen Gewebe. In diesem Zeitabschnitt nimmt

die Empfindlichkeit gegenüber schweren Fehlbildungen wieder ab. Hier können sich schädigende Substanzen auf den Fetus so auswirken, dass es zu Störungen der Organfunktionen kommt. Beispiele für Funktionsstörungen des zentralen Nervensystems wären etwa eine verminderte Intelligenz oder Verhaltensauffälligkeiten. Die Fetalphase entspricht dem Zeitraum des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft.

Abbildung 1: Entwicklungsstadien des ungeborenen Kindes während der Schwangerschaft



Quelle: eigene Darstellung nach Schaefer et al., 2012

Anmerkung: Im unteren Drittel der Abbildung ist zu sehen, welche Auswirkungen eine schädigende Substanz je nach Zeitpunkt der Exposition auf das ungeborene Kind haben könnte.

Die Empfindlichkeit des ungeborenen Kindes gegenüber schädigenden Substanzen hängt also von seinem Entwicklungsstadium ab und ist während der Embryonalphase am höchsten.

Unvergessen ist in Deutschland der „Contergan-Skandal“, der Anfang der 1960er-Jahre die Öffentlichkeit erschütterte (Großböling & Lenhard-Schramm, 2017). Das Beruhigungsmittel Contergan®, das den Wirkstoff Thalidomid enthielt, konnte bei Einnahme bereits einer Tablette in der frühen Schwangerschaft zu schweren Fehlbildungen bei

Neugeborenen führen. Besonders auffällig waren Missbildungen der Extremitäten, wobei das Ausmaß vom Fehlen einzelner Röhrenknochen bis zum Fehlen ganzer Gliedmaßen reichte. Man schätzt, dass weltweit etwa 10.000 Kinder davon betroffen waren, allein etwa 4.000 bis 5.000 in Deutschland. Zudem kam es zu einer unbekanntem Zahl von Totgeburten.

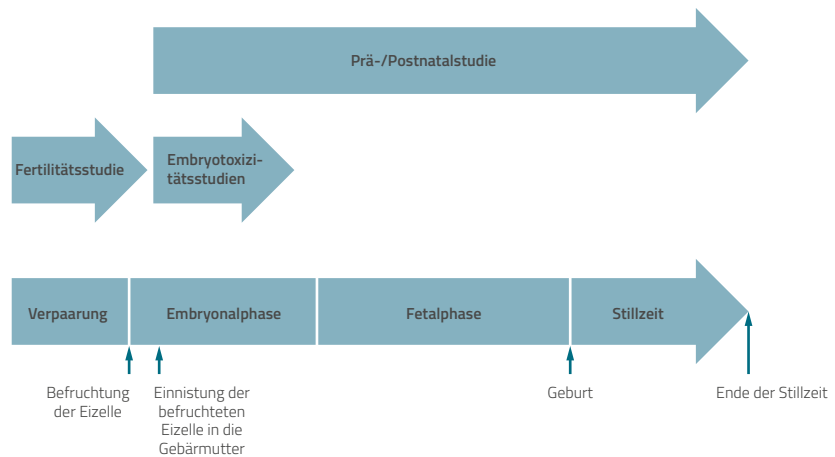
Wie man heute weiß, reichte für die Einnahme ein Zeitfenster von etwa 14 Tagen zu Beginn der Schwangerschaft in der Embryonalphase aus, um solche Fehlbildungen hervorzurufen. Als Contergan® Ende der 1950er-Jahre auf dem Markt kam, ist man davon ausgegangen, dass ein von einer schwangeren Frau eingenommenes Arzneimittel den Embryo nicht erreichen kann, da dies durch die Plazentaschranke verhindert wird. Ein Fehler, wie man heute weiß. Zum Zeitpunkt der Markteinführung von Contergan® war die Überprüfung von Arzneistoffen auf schädliche Auswirkungen auf die Schwangerschaft noch nicht zwingend vorgeschrieben. Erst nach Marktrücknahme von Contergan® wurden ähnliche teratogene Effekte wie beim Menschen auch im Tierversuch an einer Kaninchenrasse festgestellt (Fratta et al., 1965). Diese Arzneimitteltragödie war Anlass für eine strengere Arzneimittelgesetzgebung. Heutzutage muss eine Reihe von Studien vorgelegt werden, um vor der Marktzulassung eventuelle Arzneimittelrisiken bei Einnahme in der Schwangerschaft abzuklären.

Reproduktionstoxikologische Studien in der Arzneimittelzulassung

Die tiereperimentellen Studien zur Reproduktionstoxikologie sind für die Risikoabschätzung sowohl im Rahmen der klinischen Prüfung eines Arzneimittels als auch für die Zulassung von besonderer Bedeutung. Die Risikoabschätzung für die Anwendung eines Arzneimittels an schwangeren Patientinnen beschränkt sich zunächst auf die tiereperimentellen Studien, deren Resultate nach der Zulassung durch epidemiologische Studien und Erhebungen bestätigt beziehungsweise widerlegt werden können. Reproduktionstoxikologische Studien werden, außer für Arzneimittel, auch für andere Substanzen, wie zum Beispiel Chemikalien, durchgeführt. Der Zeitpunkt, wann innerhalb der Entwicklung eines Arzneimittels welche Art von reproduktionstoxikologischen Studien vorzulegen sind, ist – da die Arzneimittelentwicklung heutzutage meist auf globaler Ebene erfolgt – durch internationale Leitlinien festgelegt (ICH M3 [R2], ICH S5 [R3]).

Die reproduktionstoxikologische Prüfung von Arzneimitteln erfolgt in der Regel durch drei unterschiedliche Studientypen. Das Reproduktionsgeschehen wird in drei Prüfphasen aufgeteilt, die den gesamten Reproduktionszyklus abdecken – von der Elterngeneration bis zu den Nachkommen. Somit können toxische Wirkungen des Arzneimittels auf allen Stadien der Reproduktion erfasst werden. Je nach Zeitpunkt der Anwendung wird unterschieden zwischen den Studien zur Fertilität, den Studien zur Embryonalentwicklung, auch Embryotoxizitätsstudien genannt, und den Prä-/Postnatalstudien. Die Studien werden nach dem Zeitraum bezeichnet, in dem weibliche beziehungsweise für die Studien zur Fertilität auch gleichzeitig männliche Tiere behandelt werden. Die unterschiedlichen Behandlungszeiträume in Relation zum Reproduktionsgeschehen sind in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 2: Übliche tierexperimentelle Studien in der Arzneimittelentwicklung zur Abklärung des reproduktionstoxikologischen Potenzials



Quelle: eigene Darstellung nach ICH S5 (R3)

Anmerkung: Der Zeitraum der Behandlung der Tiere ist in Relation zum Reproduktionsgeschehen dargestellt.

In den Studien zur Fertilität werden negative Einflüsse eines Arzneistoffs auf die männliche und weibliche Fortpflanzungsfähigkeit anhand verschiedener Parameter untersucht. Dazu gehören zum Beispiel das Sexualverhalten, alle Aspekte der Bildung von männlichen

Keimzellen und der Entwicklung der Eizelle bis zur Einnistung in die Gebärmutter. Fertilitätsstudien werden in einer Tierart, meist in der Ratte, durchgeführt. Ziel der Embryotoxizitätsstudien ist es, mögliche unerwünschte Wirkungen eines Arzneimittels auf den mütterlichen Organismus und den sich entwickelnden Embryo aufzudecken. Es wird ermittelt, ob das Arzneimittel zu einem veränderten Wachstum, zu leichten oder schweren Fehlbildungen oder sogar zum Tod des sich entwickelnden tierischen Embryos führt. Üblicherweise werden Embryotoxizitätsstudien an zwei Tierarten durchgeführt, da einzelne Tierarten eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber teratogenen Substanzen haben können. In der Regel führt man deshalb Embryotoxizitätsstudien am Nagetier und Nichtnagetier durch, meist Ratte und Kaninchen. In den Studien zur prä-/postnatalen Entwicklung wird der Einfluss eines Arzneimittels auf die vor- und nachgeburtliche Entwicklung, das Wachstum, die Reifung und Verhaltensentwicklung einschließlich der Fortpflanzungsfähigkeit der Nachkommen untersucht. Prä-/Postnatalstudien werden in einer Tierart, in der Regel in der Ratte, durchgeführt.

Um die nötige Sicherheit und Relevanz für den Menschen zu gewährleisten, werden in den oben erwähnten Tierstudien verschiedene Dosierungen und dabei auch Dosierungen oberhalb des humantherapeutischen Dosisbereichs eingesetzt. Die Ergebnisse werden mit denen unbehandelter Tiere verglichen. Zudem ist eine detaillierte Kenntnis der Laboriere erforderlich, damit toxische Effekte von normalen biologischen Variabilitäten wie der natürlichen Fehlbildungsrate im Versuchstier unterschieden werden können. Zusätzlich steht in der Reproduktionstoxikologie inzwischen eine Reihe von In-vitro-Methoden zur Verfügung, die mit dem Ziel entwickelt wurden, einzelne Tierstudien zu ersetzen. Es bleibt aber nach wie vor sehr schwierig, die Komplexität des Zusammenspiels zwischen kindlichem und mütterlichem Organismus in vitro nachzuahmen. In der Reproduktionstoxikologie werden daher zurzeit In-vitro-Studien hauptsächlich für mechanistische Untersuchungen und zum Wirkstoffscreening von potenziellen Arzneistoffen eingesetzt.

Auf welchen Daten basieren die Anwendungsempfehlungen für die Schwangerschaft?

Da zum Zeitpunkt der Zulassung eines neuen Arzneimittels in der Regel keine oder nur unzureichende Daten an Schwangeren vorliegen, wird auf Grundlage der Ergebnisse der

Tierstudien eine Nutzen-Risiko-Bewertung für Schwangere vorgenommen. Treten in den Tierstudien zur Reproduktionstoxizität schädigende Effekte auf, werden diese auf ihre Relevanz für den Menschen beurteilt. Hierfür werden die folgenden Aspekte berücksichtigt:

- Ist der schädigende Effekt bei den Nachkommen mit schädigenden Wirkungen beim Muttertier verbunden?
- Tritt er in einer Dosierung auf, die im Bereich oder unterhalb der therapeutischen Dosierung beim Menschen liegt?
- Kommt er aufgrund der pharmakologischen Wirkungsweise zustande?
- Ist er spezifisch für die Tierspezies?
- Kann der Wirkstoff die Plazentaschranke überwinden?

Neben den Daten aus den tierexperimentellen Studien bezieht man auch alle weiteren Erkenntnisse über das Arzneimittel mit ein, wie zum Beispiel Daten zur Pharmakokinetik an Mensch und Tier, zum pharmakologischen Wirkmechanismus und ob es schon Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren mit einem Medikament aus der gleichen Wirkstoffklasse gibt. Basierend darauf werden dann für die Fach- und Gebrauchsinformation Empfehlungen für die Anwendung des Arzneimittels während der Schwangerschaft und für Frauen im gebärfähigen Alter im Rahmen des Zulassungsverfahrens verabschiedet.

In der Europäischen Union (EU) existiert eine Leitlinie mit dem Zweck, eine einheitliche Vorgehensweise für die Erstellung der Empfehlungen zur Anwendung in der Schwangerschaft zu schaffen (EMA/CHMP/203927/2005). Je nach Datenlage werden die Arzneimittel in mehrere Risikokategorien eingeteilt. Hierbei werden auch die Ergebnisse der Tierstudien berücksichtigt. Entsprechend dieser Leitlinie wird für Arzneimittel, zu denen keine oder nur unzureichende Daten an Schwangeren vorliegen, bei denen Tierstudien jedoch schädigende Wirkungen auf die Nachkommen gezeigt haben, die auch für den Menschen relevant sein könnten, die Anwendung für Schwangere und für Frauen im gebärfähigen Alter ohne Verhütungsschutz nicht empfohlen. Eine Anwendung sollte nur nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen und nur dann, wenn dieses von klinischer Seite eindeutig erforderlich ist. Haben die Tierstudien keine Risiken aufgezeigt, sollte auch

dann aus Vorsichtsgründen möglichst eine Anwendung des Arzneimittels während der Schwangerschaft vermieden werden.

Umfassendere Empfehlungen zur Anwendung eines Arzneimittels in der Schwangerschaft können demnach erst gegeben werden, wenn es Erfahrungen mit der Anwendung an schwangeren Frauen gibt. Woher kommen diese Daten? Es gibt Erkrankungen, die auch während einer Schwangerschaft weiterbehandelt werden müssen, um das Leben der Mutter und/oder des ungeborenen Kindes nicht zu gefährden. Beispiele für solche Erkrankungen sind unter anderem Asthma, Autoimmunerkrankungen, Diabetes, Epilepsie, Hypertonie, Schilddrüsenerkrankungen, Infektionen, Vergiftungen und Krebserkrankungen. Hier ist eine aktive Datensammlung an Schwangeren besonders essenziell und häufig werden Schwangerschaftsregister etabliert (EMA/CHMP/313666/2005).

Ebenfalls existieren in der Regel auch Schwangerschaftsregister für solche Wirkstoffe, die ähnliche chemische Strukturen wie bereits bekannte Humanteratogene (zum Beispiel Thalidomid) haben, oder für die aufgrund der Ergebnisse der Tierversuche teratogene, embryotoxische, fetotoxische oder mutagene Wirkungen vermutet werden müssen. Bei einer Exposition in der Schwangerschaft mit solchen Wirkstoffen müssen nach einer Schwangerschaftsdiagnose – und zwar unabhängig davon, ob die empfohlenen Verhütungsmaßnahmen nicht eingehalten wurden oder aber versagt haben – der Schwangerschaftsverlauf und die Geburt verfolgt werden (EMA/CHMP/313666/2005). Ebenso können Meldungen von niedergelassenen (Fach-)Ärzten bei den Zulassungsbehörden (www.bfarm.de, www.pei.de), beim Zulassungsinhaber eines Arzneimittels oder bei einer Beratungsstelle für Schwangere (zum Beispiel dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie in Berlin, www.embryotox.de) gemacht werden.

All diese Daten sollten sich in den Erfahrungsberichten, die der Zulassungsinhaber nach Zulassung seines Arzneimittels in regelmäßigen Abständen bei der Zulassungsbehörde vorzulegen hat, wiederfinden (Richtlinie 2001/84/EU). Auf der Grundlage der Daten aus den oben genannten Schwangerschaftsregistern, von spontanen Meldungen zu Schwangerschaftsverläufen von niedergelassenen Ärzten, aber auch von Daten aus Publikationen können je nach Datenlage die Anwendungsempfehlungen für die Schwangerschaft angepasst werden. Nach der EU-Leitlinie für die Erstellung des Schwangerschaftshinwei-

ses (EMA/CHMP/203927/2005) wäre die Anwendung eines Arzneimittels in der Schwangerschaft möglich, wenn ausreichende Daten an Schwangeren vorliegen. Gibt es zum Beispiel weitreichende Erfahrungen an mehr als 1.000 schwangeren Frauen, die nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität hindeuten, so könnte das Arzneimittel in der Schwangerschaft angewendet werden, wenn dies aus medizinischer Sicht notwendig ist. Um solch einen Schwangerschaftshinweis zu erhalten, ist es also immens wichtig, Daten über die Anwendung eines Arzneimittels bei Schwangeren zu erhalten, egal ob positive oder negative.

Fazit

Die Nutzen-Risiko-Bewertung eines Arzneimittels für Schwangere und Frauen im gebärfähigen Alter und die daraus folgenden Empfehlungen zur Anwendung stellen einen sehr komplexen Prozess dar. Hier fließen sowohl die Ergebnisse der Tierstudien, die Erfahrungen am Menschen als auch die Dauer und Häufigkeit der Medikamenteneinnahme und die Schwere des Krankheitsbilds mit ein. Dazu ist ein intensiver Austausch zwischen Toxikologen, Klinikern und Epidemiologen erforderlich. Mit dieser Vorgehensweise konnte die Wiederholung eines gravierenden Arzneimittelskandals in dem Ausmaß von Contergan® verhindert werden. Heutzutage kann die Fehlbildungsrate bei Neugeborenen durch die Anwendung von Arzneimitteln bezogen auf die der Gesamtbevölkerung als sehr gering angesehen werden. Dennoch kommen aber immer noch Kinder mit Schäden zur Welt, weil Arzneimittel nicht rechtzeitig abgesetzt oder ohne Rücksprache mit dem Arzt oder Apotheker angewandt wurden. Dieses Risiko lässt sich unseres Erachtens nur durch ein höheres Bewusstsein der Problematik und durch einen noch aktiveren Austausch zwischen schwangerer Patientin und Arzt beziehungsweise Apotheker begrenzen.

Literatur

- EMA/CHMP/203927/2005. Risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling (2005). Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling> [24.07.2008]
- EMA/CHMP/313666/2005. Guideline on the Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data (2005). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-exposure-medicinal-products-during-pregnancy-need-post-authorisation-data_en.pdf [14.11.2005]
- Fratta, I. D., Sigg, E. B. & Maiorana, K. (1965). Teratogenic effects of thalidomide in rabbits, rats, hamsters, and mice. *Toxicol Applied Pharmacol* 7, S. 268–286.
- Großböling, T. & Lenhard-Schramm N. (Hrsg.). (2017). *Der Contergan-Skandal und seine Folgen*. Vandenhoeck & Ruprecht. Göttingen.
- ICH S5 (R3). Detection of Reproductive and Developmental Toxicity for human Pharmaceuticals (2020). Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/S5-R3_Step4_Guideline_2020_0218_1.pdf [18.02.2020]
- ICH M3 (R2). Guidance on Nonclinical Safety Studies for the Conduct of Human Clinical Trials and Marketing Authorization for Pharmaceuticals (2009). Verfügbar unter: https://database.ich.org/sites/default/files/M3_R2_Guideline.pdf [11.06.2009]
- Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 6. November 2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel (2001). Verfügbar unter: <http://data.europa.eu/eli/dir/2001/83/oj> [06.11.2001]
- Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz (2010). Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/HTML/?uri=CELEX:32010L0084&from=DE> [15.12.2010]
- Schaefer, C., Spielmann H., Vetter, K. & Weber Schöndorfer, C. (2012). *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit*. 8. Auflage. Elsevier GmbH. München.

Arzneimitteltherapie chronischer Erkrankungen in der Schwangerschaft

Katarina Dathe, Christof Schaefer

Zusammenfassung

Arzneimittelanwendungen sind in der Schwangerschaft häufig, auch die Behandlung chronischer Erkrankungen ist keine Seltenheit. Arzneimitteltherapiesicherheit hat bei der Behandlung von Schwangeren höchste Priorität, da Auswirkungen auf die Entwicklung des Ungeborenen unter Umständen schwerwiegende und lebenslange Folgen haben können.

Für einige häufiger vorkommende chronische Erkrankungen werden die Arzneimittel der Wahl angegeben, die nach heutigem Kenntnisstand am besten erprobt sind. Diese Empfehlungen können aber vom Zulassungsstatus abweichen, das heißt eine Off-Label-Behandlung darstellen. Ferner werden Reservemittel genannt, die als tolerabel in der Schwangerschaft gelten, wenn die Mittel der Wahl nicht infrage kommen. Erwiesenermaßen teratogene oder fetotoxische Substanzen sind kontraindiziert. Im Falle einer Exposition mit diesen Arzneimitteln muss das individuelle Risiko abgeschätzt und über ein Risikomanagement entschieden werden.

Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft bedarf einer kontinuierlichen Erhebung qualitativ hochwertiger, die klinische Situation präzise abbildender Beobachtungsdaten. Hier setzt das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) Embryonaltoxikologie mit der beratungsassoziierten Erhebung von Schwangerschaftsverlaufsdaten an, die der Aufdeckung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) dienen und in Beobachtungsstudien mit geeigneten Kontrollgruppen einfließen.

Hintergrund

Auch bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter sind chronische Erkrankungen keine Seltenheit. Hierzu zählen unter anderem der arterielle Hypertonus, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen und der Diabetes mellitus. Ob für eine chronische Erkrankung oder wegen akuter Beschwerden – die Mehrzahl der Schwangeren nimmt zumindest irgendwann in der Schwangerschaft Medikamente ein (Berard et al., 2019; Lupattelli et al., 2014). Solange nicht explizit ein Kinderwunsch geäußert wird und keine Schwangerschaft bestätigt wurde, sieht man bei Frauen im gebärfähigen Alter üblicherweise keinen Anlass zu besonderer Aufmerksamkeit. Diese Haltung übersieht aber, dass etwa 40 Prozent aller Schwangerschaften ungeplant entstehen (Finer & Zolna, 2016; Sedgh et al., 2014) und daher eine für den Embryo gegebenenfalls problematische Medikation in einer noch nicht bemerkten Frühschwangerschaft eingenommen wird. Außerdem kann nicht nur die Medikation, sondern auch eine unzureichend eingestellte Erkrankung den Verlauf einer (ungeplanten) Schwangerschaft gefährden.

Eine Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft erscheint, zumal wenn die eher allgemein gehaltenen Produktinformationen als Informationsquellen benutzt werden, oftmals als risikobehaftet. Die daraus resultierende Unsicherheit begünstigt irrationale Entscheidungen bis hin zum Vorenthalten einer Behandlung, mangelhafter Compliance und Überreaktionen wie Abbruch einer gewünschten Schwangerschaft nach vermeintlich riskanter Medikation. Für die meisten Behandlungsindikationen gibt es jedoch hinreichend erprobte Arzneimittel, die bei Schwangeren allerdings mehrheitlich „off Label“ eingesetzt werden müssen, weil es nur wenige Produkte gibt, die explizit zur Behandlung von Schwangeren zugelassen sind. Die Patientin muss darüber informiert und aufgeklärt werden, einerseits um die Compliance zu gewährleisten, andererseits um unbegründeten Kausalitätsannahmen im Falle koinzident auftretender Schwangerschaftskomplikationen oder Entwicklungsstörungen beim Kind vorzubeugen.

Besonderheiten einer Arzneimitteltherapie chronischer Erkrankungen im gebärfähigen Alter

Jede Frau im gebärfähigen Alter sollte bei behandlungspflichtiger Erkrankung und nach Prüfung nichtmedikamentöser Behandlungsalternativen möglichst mit schwangerschaftskompatibler Medikation so eingestellt werden, dass sie (hierunter) ohne entwicklungsstoxisches Risiko schwanger werden könnte. Eine chronische Erkrankung sollte bereits vor einer Schwangerschaft stabil eingestellt sein, weil eine Therapieeskalation während der Schwangerschaft ein höheres Risiko für das Ungeborene darstellen kann, zum Beispiel aufgrund einer erforderlich werdenden Mehrfachtherapie oder aggressiverer Medikamente. Auch die Stabilität der Schwangerschaft kann unter der Therapieeskalation leiden.

Das heißt aber nicht, dass im Falle schwerwiegender Erkrankungen, beispielsweise maligner Erkrankungen oder auch beim krisenhaften Verlauf eines systemischen Lupus erythematodes oder einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, auf eine angemessene Therapie verzichtet wird. Das Nichtbehandeln einer ernsthaften Erkrankung kann die Schwangere, aber auch die Entwicklung ihres Kindes beeinträchtigen.

Zudem wird nicht empfohlen, die wirksame Behandlung einer chronischen Erkrankung mit Feststellung einer Schwangerschaft abrupt abzusetzen oder zu reduzieren, etwa weil die Produktinformation vor dem Einsatz bei Schwangeren warnt. Auch dies könnte die Stabilität sowohl des Therapieerfolgs als auch der Schwangerschaft erheblich gefährden. In jedem Fall einer (vermeintlich) schwangerschaftsinkompatiblen Medikation sollte eine Risiko-Nutzen-Abschätzung durch die betreuenden Ärzte erfolgen, wobei das PVZ Embryonaltoxikologie zu Rate gezogen werden kann, ehe eine wirksame Therapie abgesetzt oder die Schwangerschaft als hochrisikobehaftet gar infrage gestellt wird.

Bei vital bedrohlichen Erkrankungen steht die Optimierung der mütterlichen Therapie-wirksamkeit im Vordergrund. In solchen Fällen kann die optimale Behandlung der Mutter Voraussetzung für das Überleben des Kindes sein. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Exposition mit stark wirksamen Teratogenen, beispielsweise Valproinsäure, das Fehlbildungsrisiko bei maximal 30 Prozent liegt. Umgekehrt bedeutet dies, dass die Mehrzahl

der pränatal exponierten Kinder, also über 70 Prozent, selbst bei starken Teratogenen nicht von einer (Organ-)Entwicklungsstörung betroffen sind (Coscia et al., 2015; Henry et al., 2016; Tanoshima et al., 2015; Tomson et al., 2016).

Bei regelmäßiger Einnahme zentral wirksamer Arzneimittel – also Opioiden, Psychopharmaka und Antiepileptika – bis zum Ende der Schwangerschaft können Anpassungsstörungen beim Neugeborenen, wie zum Beispiel Übererregbarkeit, Schlafstörungen, schrilles Schreien oder Schläfrigkeit, auftreten (Grigoriadis et al., 2013; Moses-Kolko et al., 2005; Newport et al., 2007; McQueen & Murphy-Oikonen, 2016). Diese sind meist leicht und selbstlimitierend, wie fast immer beispielsweise bei Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI), können aber bei Opioiden, Benzodiazepinen und Lithium auch schwerer und langanhaltend verlaufen. Daher sollte bei regelmäßiger zentral wirksamer Medikation bis zur Geburt die Entbindung in einem Perinatalzentrum geplant werden, um bei Anpassungsstörungen des Neugeborenen gegebenenfalls pädiatrisch eingreifen zu können.

Tabelle 1: Empfohlene und zu meidende Arzneimittel für exemplarisch ausgewählte chronische Erkrankungen

Indikation	Mittel der Wahl	tolerabel (Reserve-mittel)	begründet kontraindiziert	Kommentar
bipolare Störung, Phasenprophylaxe	Quetiapin, Lamotrigin	Lithium, andere etablierte Antipsychotika*	Valproinsäure	Lithium gehört zu den schwachen Teratogenen, bei stabiler Einstellung dennoch belassen; Anpassungsstörungen beim NG möglich, insbes. bei Lithium
chronisch-entzündliche Darmerkrankungen	Mesalazin, Sulfasalazin, Azathioprin, 6-Mercaptopurin, Ciclosporin, Prednison/Prednisolon, Budesonid lokal, ggf. andere system. wirkende Corticoide	Infliximab, Adalimumab, Certolizumab		kontroverse Diskussion zu potenziellen Auswirkungen auf das Immunsystem des Säuglings bei TNF-alpha-Blockern in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft

Indikation	Mittel der Wahl	tolerabel (Reserve-mittel)	begründet kontraindiziert	Kommentar
Epilepsie, Anfallsprophylaxe	Lamotrigin, Levetiracetam	Oxcarbazepin, Carbamazepin, Clobazam als Zusatztherapie	Valproinsäure, Topiramate	Valproinsäure und Topiramate als stärkere Teratogene ausschließlich bei Unwirksamkeit weniger riskanter Antiepileptika einschließlich der schwächeren Teratogene Oxcarbazepin und Carbamazepin
arterielle Hypertonie**	Methyldopa, Metoprolol	Bisoprolol, Labetalol***, Nifedipin, Amlodipin, Urapidil, Dihydralazin	AT1-Antagonisten und ACE-Hemmer nach 1. Trimenon	im Falle zwingend erforderlicher RAAS-Inhibitor-Therapie bis einschließlich ersten Trimenons: ACE-Hemmer statt AT1-Antagonisten bevorzugen
rheumatoide Erkrankungen	Hydroxychloroquin, Azathioprin, Sulfasalazin, Ciclosporin, Prednison/Prednisolon, etablierte NSAID bis SSW 20, in ED ggf. auch bis SSW 28****	Adalimumab, Infliximab, Etanercept, Certolizumab	Leflunomid, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mycophenolat	zu Leflunomid beim Menschen bisher keine Teratogenität belegt, Auswaschprozedur beachten. Kontroverse Diskussion zu potenziellen Auswirkungen auf das Immunsystem des Säuglings bei TNF-alpha-Blockern in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft

Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Wenn die angegebenen Mittel der Wahl unzureichend wirken oder nicht vertragen werden, können die als „tolerabel“ bezeichneten Mittel als Alternative betrachtet werden, wobei immer die individuelle Situation zu berücksichtigen ist. Die hier genannten Mittel stellen lediglich eine Auswahl dar. Wird eine Schwangerschaft unter einem kontraindizierten Arzneimittel festgestellt, bedeutet das nicht zwangsläufig eine Schädigung des Kindes. Eine individuelle Risikobestimmung ist Voraussetzung für die Entscheidung über das weitere Vorgehen.

Abkürzungen: ACE = Angiotensin-Converting-Enzym; AT1 = Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten (Sartane); ED = Einzeldosen; NG = Neugeborene; NSAID = non-steroidal anti-inflammatory drugs; RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; SSW = Schwangerschaftswoche.

* Gemeint sind andere Arzneimittel mit hohem Erfahrungsumfang in Bezug auf den Einsatz während der Schwangerschaft.

** Zu unterscheiden sind Langzeittherapie bei milder/moderater Erkrankung und Therapie bei schwerer hypertensiver Erkrankung bzw. Akuttherapie.

*** In Deutschland nicht erhältlich.

**** NSAID ab SSW 20 bis SSW 28 nur in ED, da es bei längerer Anwendung über Wochen auch schon vor SSW 28 zum Verschluss des Ductus arteriosus Botalli und zur Einschränkung der fetalen Nierenfunktion kommen kann.

Quelle: Schaefer et al., 2015; Schaefer et al., 2012; PVZ Embryonaltoxikologie, 2020; Reprotox, 2020; Rohde et al., 2015; Briggs et al., 2017; DGBS & DGPPN-Leitlinie, 2019

In Tabelle 1 werden für eine Auswahl chronischer Erkrankungen Mittel der Wahl, Reservemittel und kontraindizierte Arzneimittel aufgeführt. Diese Reservemittel sind meist weniger gut untersucht, ihr Sicherheitsbeleg ist weniger gut fundiert. Auch wenn die kontraindizierten Mittel unbedingt vermieden werden müssen, muss angemerkt werden, dass diese Arzneimittel keineswegs jedes intrauterin exponierte Kind schädigen. Eine individuelle Risikoeinschätzung unter Berücksichtigung der Substanz, der Dosis, des Einnahmezeitraums in der Schwangerschaft ist erforderlich. Daher darf eine versehentliche Anwendung in der Schwangerschaft keineswegs immer als Hochrisikosituation angesehen werden, die dann gegebenenfalls sogar zum Abbruch der Schwangerschaft führt. Eine weiterführende, hochauflösende Ultraschalluntersuchung des Kindes („Feindiagnostik/ Organultraschall“) ist das wichtigste diagnostische Instrument zur Beurteilung der Entwicklung des Fetus nach kritischer Exposition im ersten Trimenon.

Medikation beim werdenden Vater

Auch der werdende Vater kann aufgrund einer chronischen Behandlung auf Arzneimittel angewiesen sein. Hier wird insbesondere bei rheumatischen und onkologischen Erkrankungen oftmals die Frage nach den Auswirkungen auf das Kind gestellt. Bisher gibt es keinen Wirkstoff, der sich, vom Vater bei erhaltener Fertilität zum Zeitpunkt der Zeugung eingenommen, als gesichert „paternal teratogen“ erwiesen hat. Allerdings gibt es zu diesen Fragestellungen weit weniger Daten als zur Arzneimittelanwendung bei Schwangeren.

Das PVZ Embryonaltoxikologie als Referenzzentrum für Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft

Das PVZ Embryonaltoxikologie an der Charité Berlin berät seit über 30 Jahren bundesweit Ärzteschaft, Apotheker und Schwangere. Es arbeitet industrieunabhängig und wird primär durch das Land Berlin und über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) finanziert. Die jährlich etwa 14.000 Anfragen betreffen die Empfehlung geeigneter Arzneimittel, Konsequenzen nach (vermeintlich) riskanter Medikation oder differenzialdiagnostische Erwägungen bei vorgeburtlichen Entwicklungsstörungen. Neben der individuellen Beratung bietet www.embryotox.de, von täglich durchschnittlich

über 10.000 Besuchern genutzt, fertig aufbereitete Informationen zu über 400 wichtigen Arzneimitteln.

Mit Zustimmung der Patientin protokolliert das PVZ Embryonaltoxikologie den Verlauf der Schwangerschaft einschließlich des Befindens des Neugeborenen. Nach eingehenden Plausibilitätskontrollen insbesondere der Expositions- und Outcome-Angaben wird jede berichtete Auffälligkeit daraufhin geprüft, ob hier eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) vorliegt. In einem solchen Fall erfolgt dann eine UAW-Meldung an die Bundesoberbehörden BfArM und/oder das Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Außerdem führt das PVZ Embryonaltoxikologie basierend auf den erhobenen Beobachtungsdaten Kohortenstudien mit geeigneten Kontrollgruppen durch. Der Vorteil der Datengenerierung im PVZ Embryonaltoxikologie gegenüber Datensätzen in Versorgungsdatenbanken oder Herstellerregistern liegt darin, dass die Anfragenden meist hoch motiviert sind, nach einer Beratung den weiteren Verlauf der Schwangerschaft zu berichten, und außerdem Rückfragen seitens des PVZ Embryonaltoxikologie im Falle fehlender oder unstimmgiger Daten möglich sind. Expositionsdaten zu Arzneimitteln können auf den (Schwangerschafts-)Tag genau erhoben werden und schließen rezeptfreie (over the counter [OTC]) Medikamente ein. Bei etwaigen Auffälligkeiten im Schwangerschaftsverlauf oder beim Kind werden klinische Details erfragt, die meist deutlich präziser sind als gegebenenfalls mehrdeutige ICD-10-Kodes. Dies gewährleistet ebenso wie der multidisziplinäre ärztliche Hintergrund des Embryotox-Teams die Validität der erhobenen klinischen Daten und die verlässliche Interpretation von Zusammenhängen zwischen Wirkstoffexposition und Outcome. Identifizierung von UAWs und Durchführung von qualitativ hochwertigen Fallserien sowie Beobachtungsstudien dienen der kontinuierlichen Überwachung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft. Auf diese Weise können Signale generiert oder überprüft, Risiken quantifiziert oder Verdachtsmomente widerlegt werden. Dies betrifft nicht nur neu zugelassene Arzneimittel, sondern auch die Bestandsmedikation.

Fazit

Auch für die meisten chronischen Erkrankungen gibt es Arzneimittel, deren Anwendung in der Schwangerschaft vertretbar ist. Die Auswahl eines Arzneimittels sollte anhand hierfür qualifizierter Literatur (Schaefer et al., 2015; Mother To Baby, 2020; Reprotox,

2020; PVZ Embryonaltoxikologie, 2020; Rohde et al., 2015; Schaefer et al., 2012; Briggs et al., 2017) oder nach Konsultation einschlägiger Einrichtungen wie dem PVZ Embryonaltoxikologie (www.embryotox.de) erfolgen. Eine optimale, stabile Einstellung mit schwangerschaftskompatiblen Arzneimitteln sollte möglichst schon vor Eintreten einer Schwangerschaft bestehen. Da viele Schwangerschaften ungeplant entstehen, sollten bei Frauen im gebärfähigen Alter generell schwangerschaftskompatible Arzneimittel bevorzugt werden.

Literatur

- Berard, A., Abbas-Chorfa, F., Kassai, B., Vial, T. & Nguyen, K. A. et al. (2019). The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PloS ONE*, 14(7), e0219095.
- Briggs, G. G., Freeman, R. K., Towers, C., V. & Forinash, A. B. (2017). *Drugs in Pregnancy and Lactation* (11th edition). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Coscia, L. A., Armenti, D. P., King, R. W., Sifontis, N. M., Constantinescu, S. & Moritz, M. J. (2015). Update on the Teratogenicity of Maternal Mycophenolate Mofetil. *J Pediatr Genet*, 4(2), 42–55.
- DGBS – Deutsche Gesellschaft für Bipolare Störungen e.V. & DGPPN – Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde e.V. (2019). S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Bipolarer Störungen. Langversion.
- Finer, L. B. & Zolna, M. R. (2016). Declines in Unintended Pregnancy in the United States, 2008–2011. *N Engl J Med*, 374(9), 843–852.
- Grigoriadis, S., VonderPorten, E. H., Mamisashvili, L., Eady, A. & Tomlinson, G. et al. (2013). The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 74(4), e309–e320.
- Henry, D., Dormuth, C., Winquist, B., Carney, G. & Bugden, S. et al. (2016). Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. *CMAJ*, 188(10), 723–730.
- Lupattelli, A., Spigset, O., Twigg, M. J., Zagorodnikova, K. & Mardby, A. C. et al. (2014). Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*, 4(2), e004365.

- McQueen, K. & Murphy-Oikonen, J. (2016). Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med*, 375(25), 2468–2479.
- Moses-Kolko, E. L., Bogen, D., Perel, J., Bregar, A. & Uhl, K. et al. (2005). Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors: literature review and implications for clinical applications. *JAMA*, 293(19), 2372–2383.
- Mother To Baby. Medications & More During Pregnancy & Breastfeeding. Ask The Experts. (2020). Verfügbar unter: <https://mothertobaby.org/fact-sheets-parent/> [30.12.2020]
- Newport, D. J., Calamaras, M. R., DeVane, C. L., Donovan, J. & Beach, A. J. et al. (2007). Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*, 164(8), 1214–1220.
- Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) für Embryonaltoxikologie (2020). embryotox.de. Verfügbar unter: <https://www.embryotox.de/> [30.12.2020]
- Reprotox (2020). Verfügbar unter: <http://www.reprotox.org/> [30.12.2020]
- Rohde, A., Dorsch, V. & Schaefer, C. (2015). Psychopharmakotherapie in Schwangerschaft und Stillzeit. 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme.
- Schaefer, C., Peters, P. & Miller, R. K. (2015). Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. 3. Auflage. London: Elsevier/Academic Press.
- Schaefer, C., Spielmann, H., Vetter, K. & Weber-Schöndorfer, C. (2012). Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer.
- Sedgh, G., Singh, S. & Hussain, R. (2014). Intended and unintended pregnancies worldwide in 2012 and recent trends. *Stud Fam Plann*, 45(3), 301–314.
- Tanoshima, M., Kobayashi, T., Tanoshima, R., Beyene, J., Koren, G. & Ito, S. (2015). Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clin Pharmacol Ther*, 98(4), 417–441.
- Tomson, T., Battino, D. & Perucca, E. (2016). Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*, 15(2), 210–218.

Anhang

Anhang

Veronika Lappe, Thomas Grobe, Ingrid Schubert

Methodische Hinweise zu den Arzneimittelanalysen und der Befragung

Im vorliegenden Report werden die bei der BARMER vorhandenen Abrechnungsdaten zu den verordneten Arzneimitteln, Diagnosen, ambulant erbrachten Leistungen und stationären Krankenhausaufenthalten der Versicherten herangezogen, um Umfang und Art der Arzneimitteltherapie bei BARMER-Versicherten insgesamt und von Frauen im gebärfähigen Alter sowie schwangeren Frauen vor, während und nach der Schwangerschaft zu beschreiben. Diese Daten wurden ursprünglich zu anderen Zwecken – vor allem zu Abrechnungszwecken – erhoben und werden in sekundärer Nutzung für wissenschaftliche Analysen herangezogen. Wie auch bei Studien mit Primärdaten (Befragungen oder Patientenuntersuchungen) gelten besondere Regeln und Empfehlungen, die bei der Datennutzung und Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen und auch bei den hier durchgeführten Analysen zur Anwendung gekommen sind. Eine ausführliche Beschreibung der vorhandenen Datenquellen und Anwendungsmöglichkeiten findet sich im Handbuch „Routinedaten im Gesundheitswesen“ (Swart et al., 2014). Hinweise zum Umgang mit Routinedaten geben die Leitlinie „Gute Praxis Sekundärdatenanalyse“ (AGENS, 2015) und das „Sonderheft Methodische Aspekte der Sekundärdatenanalyse“ der Zeitschrift Gesundheitswesen (Sonderheft, 2020). Für die hier durchgeführten Analysen werden entsprechend den Datenschutzbestimmungen anonymisierte Daten genutzt, das bedeutet, dass der einzelne Versicherte nicht identifizierbar ist, aber verschiedene Informationen zum Versicherten, wie etwa die Diagnosen oder ambulanten Leistungen und die Verordnungen, mittels einer Pseudo-Versichertennummer zusammengeführt werden können. Die Versorgung der Versicherten kann im Spiegel der Krankenkassendaten nachgezeichnet werden. Somit kann, wie in diesem Report, dargestellt werden, wie häufig und welche Arzneimittel bei Schwangeren verordnet oder auch wieder abgesetzt werden. Nachstehend werden allgemeine Informationen zu den Daten und ihrer Nutzung gegeben. Wichtige Details, die nur auf spezielle Analysen zutreffen, sind bei den jeweiligen Auswertungen vermerkt.

Datengrundlage

Die Auswertungen für den vorliegenden Arzneimittelreport beruhen auf den gemeinsamen und vereinheitlichten Datenbeständen der am 1. Januar 2010 fusionierten BARMER und GEK sowie auf den Daten der am 1. Januar 2017 ebenfalls zur BARMER fusionierten Deutschen BKK. Von diesen Versicherten standen Daten für die Jahre 2014 bis 2020 zur Verfügung. Zum Auswertungsbeginn der Analysen für das Schwerpunktthema standen die Daten bis einschließlich 2019 zur Verfügung.

Grundgesamtheit

Die Grundgesamtheit, über die Aussagen getroffen werden, sind die Versicherten der BARMER. Hierzu zählen die Mitglieder (pflicht- und freiwillig versichert) und die mitversicherten Familienangehörigen, die im jeweiligen Beobachtungsjahr bei der BARMER mindestens einen Tag versichert waren. Versicherte ohne Angabe der KV-Region, in der sie wohnen, wurden nicht in die Grundgesamtheit des jeweiligen Jahres eingeschlossen. Versicherte wurden gewichtet mit ihrer Versicherungszeit berücksichtigt, um Effekten, die durch nicht ganzjährige Versicherungszeiten entstehen, Rechnung zu tragen. Da Versicherte durch Krankenkassenwechsel, Geburt und Tod nicht immer das ganze Jahr einer Krankenkasse angehören, wird bei den Berechnungen der Versichertenzahlen oder der Zahl der Inanspruchnehmer jeder Versicherte nur mit dem Anteil berücksichtigt, zu dem er im jeweils betrachteten Jahr versichert war. War er beispielsweise 183 Tage von 366 Tagen im Jahr 2016 versichert, fließt er nur als „0,5-Versicherter“ in die Berechnung ein. Er wird also mit dem Anteil seiner Versicherungstage pro Jahr gewichtet, der zwischen $1/365$ (ein Tag) und $365/365$ (das ganze Jahr) beziehungsweise bei Schaltjahren $1/366$ und $366/366$ liegen kann. Versicherte können nur während ihrer Versicherungszeit Leistungen in Anspruch nehmen. Wenn Kosten oder Leistungen pro Empfänger berechnet werden, beispielsweise verordnete Tagesdosen (DDD) eines Arzneimittels, wird deswegen jeder Empfänger nur mit dem Anteil seiner Versicherungstage entsprechend berücksichtigt. Haben beispielsweise zehn Versicherte, die jeweils nur ein halbes Jahr versichert waren, zusammen 100 DDD eines Arzneimittels erhalten, wird die DDD pro

Empfänger folgendermaßen berechnet: $100 \text{ DDD} / (10 \times 0,5)$. Das entspricht 20 DDD pro Empfänger. Zu den Versicherten standen Informationen zu Alter, Geschlecht, Versicherungszeiten und KV-Region beziehungsweise Bundesland des Wohnorts (Stammdaten) zur Verfügung.

Arzneimittelverordnungen

Ausgewertet werden Abrechnungsdaten der BARMER zu verordneten Arzneimitteln der Jahre 2014 bis 2020, um den Arzneimittelverbrauch in Menge und Kosten über die Zeit darzustellen. Die in diesem Report ausgewiesenen Arzneimittelverordnungen umfassen nur die Arzneimittel, die von der gesetzlichen Krankenkasse erstattet werden, das bedeutet verschreibungspflichtige Arzneimittel, die einem Versicherten verordnet und an ihn oder an den Arzt zur Applikation abgegeben worden sind. Apothekenpflichtige (außer bei Kindern bis zwölf Jahren oder bei Erstattung aufgrund der Regelungen der Arzneimittelrichtlinie) sowie freiverkäufliche Arzneimittel bleiben unberücksichtigt. Hierunter fällt auch die Selbstmedikation (OTC = Over-the-counter-Präparate), die ebenfalls nicht in die Analysen einbezogen werden kann. Auch Arzneimittel, die der Arzt über den Sprechstundenbedarf abrechnet, können wegen fehlenden Versichertenbezugs nicht berücksichtigt werden.

Jedes Fertigarzneimittel ist anhand einer bundeseinheitlichen Nummer, der sogenannten Pharmazentralnummer (PZN), erkennbar. Über die Stammdatei des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WiDO) wird für die Analyse ein aus Zahlen und Buchstaben bestehender Kode, die Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation (ATC-Kode), zugeordnet sowie die für den ATC-Kode definierten Tagesdosen (DDD) (DIMDI, 2021). Dadurch ist der Wirkstoff erkennbar und die Verordnungsmenge in DDD berechenbar. Beim Vergleich mehrerer Jahre wird die aktuellste WiDO-Stammdatei für alle Auswertungsjahre verwendet. Für das Schwerpunktthema „Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft“ wird die Datei mit Stand vom Januar 2020, für die anderen Analysen die Datei mit Stand vom Januar 2021, herangezogen. Einige therapeutische Gruppen, die insbesondere für die Übersichten zum Gesamtmarkt in diesem Report nicht von Interesse sind, werden aus den Analysen ausgeschlossen. Das betrifft folgende ATC-Gruppen: Diagnostika (V04), allgemeine Diätetika (V06), alle übrigen nichttherapeutischen Mittel (V07), Raddiagnostika (V09), Wundverbände (V20), Homöopathika und Anthroposophika (V60), Rezepturen

(V70) und Sondergruppen (V90). Stationär angewandte Arzneimittel werden überwiegend über Pauschalen abgerechnet und sind damit, von Ausnahmen abgesehen, nicht in den Daten abgebildet und somit einer Analyse nicht zugänglich. Neben Fertigarzneimitteln kommen individuell für den Patienten hergestellte parenterale Spezialrezepturen zum Einsatz. Diese spielen beispielsweise bei der onkologischen Therapie und bei Biologika eine große Rolle. Im ambulanten Sektor sind die eingesetzten Rezepturen durch eine Sonder-Pharmazentralnummer gekennzeichnet. Für diese Rezepturen erfolgt laut der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes (AMG) eine zusätzliche Datenlieferung an die Krankenkasse mit den in der Rezeptur verarbeiteten Fertigarzneimitteln, so dass – wie bei den Fertigarzneimitteln – die verarbeiteten Wirkstoffe und die verordneten Tagesdosen erkennbar sind. Ebenso liegen damit auch Angaben zum Verwurf vor, das bedeutet zur Menge, die aus der zur Herstellung der Rezeptur angebrochenen Packung übrigbleibt und gegebenenfalls „verworfen“, also entsorgt werden muss. Dieser Anteil, der nicht zur Anwendung kommt, muss ebenfalls erstattet werden und wird bei den Angaben zu Verordnungsmenge und Kosten bei den allgemeinen Analysen einbezogen. Bei der jahresweisen Betrachtung werden die im jeweiligen Jahr abgerechneten Verordnungen herangezogen. Das Ausstellungsdatum der Verordnung kann in einzelnen Fällen im Vorjahr liegen. Im Report wird als Kennzahl für den Arzneimittelverbrauch die Anzahl an verordneten Tagesdosen ausgewiesen. Bei der Berechnung der in einer Packung enthaltenen Tagesdosen wird die international für jeden Arzneimittelwirkstoff definierte Tagesdosis (defined daily dose, DDD) verwendet. Aus der in der Packung enthaltenen Wirkstoffmenge kann damit die enthaltene Anzahl an Tagesdosen errechnet werden. Die DDD ist eine rechnerische Größe (keine Therapieempfehlung) und bezieht sich auf die Erhaltungsdosis in der Hauptindikation. Methodische Grenzen findet dieses Verfahren dort, wo die Dosierung des Arzneimittelwirkstoffs erhebliche Unterschiede bei der Behandlung von unterschiedlichen Indikationen aufweist (wie beispielsweise bei Spironolacton), oder wenn sich die Dosierung mit dem Vorliegen einer Organfunktionseinschränkung, zum Beispiel der Nieren, relevant ändert.

Arzneimittelausgaben

Arzneimittelausgaben werden auf Basis des Apothekenabgabepreises in Euro und pro Versicherten gewichtet mit seiner Versichertenzeit ausgewiesen. Bei Rezepturen werden der Apothekenabgabepreis für die komplette Rezeptur einschließlich der Kosten für wei-

tere Rezepturbestandteile, beispielsweise Trägerlösungen, und der Kosten für die Anfertigung der Rezeptur herangezogen. Zuzahlungen der Versicherten und Kosteneinsparungen durch Rabattverträge werden hierbei nicht berücksichtigt.

Facharztgruppenzuordnung

Bei den Auswertungen zur Facharztgruppe der rezeptausstellenden Ärzte wird die Zuordnung über die 2008 eingeführte Fachgebietskodierung in der achten und neunten Stelle der lebenslangen Arztnummer (LANR) vorgenommen. Da die Darstellung aller möglichen Fachgruppen zu unübersichtlich wäre, wurden diese für die Auswertungen in Kapitel 1 und Kapitel 2 in einigen Hauptgruppen zusammengefasst (Einteilung der Facharztgruppen siehe Anhang), wobei die Gruppen „sonstige Ärzte“ und „unbekannt“ bei den Ergebnissen des Kapitel 1 nicht aufgeführt werden.

Auswertung, differenziert nach Region

Regionale Varianz zeigt sich in vielen Analysen zur Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen, wie beispielsweise dargestellt in den verschiedenen BARMER-Reporten oder für operative Eingriffe im Versorgungsatlas des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung. Im vorliegenden Report wird das Ordnungsverhalten nach den Regionen der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) beziehungsweise nach Bundesländern untersucht, wobei die KV-Regionen den Bundesländern außer in Nordrhein-Westfalen (KV Nordrhein und KV Westfalen-Lippe) entsprechen. Wenn ein direkter Vergleich der Regionen Fokus der Auswertung ist, der nicht von einer unterschiedlichen Zusammensetzung der Population beeinflusst ist, werden die Ergebnisse auf die bundesdeutsche Bevölkerung zum Stichtag 31. Dezember 2019 standardisiert (Statistisches Bundesamt [Destatis], 2021). Bei dem als direkte Standardisierung (RKI-GBE-Glossar) bezeichneten Verfahren erfolgt die Standardisierung auf Zehn-Jahres-Altersgruppen und Geschlecht. Bei den Analyseergebnissen handelt es sich somit um die Werte, die sich ergeben würden, wenn die BARMER-Versicherten in diesen Regionen die Alters- und Geschlechtsverteilung der Bevölkerung der Bundesrepublik Deutschland (gesamt, nicht nur der gesetzlich Krankenversicherten) aufweisen würden. Es ist bei den Tabellen und Abbildungen jeweils angegeben, wenn eine Standardisierung erfolgte.

Schwerpunktthema „Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft“

Onlinebefragung Arzneimittel in der Schwangerschaft

Im Januar 2021 wurden von der BARMER 9.952 zufällig ausgewählte BARMER-versicherte Frauen, die im zweiten Halbjahr 2020 ein Kind entbunden hatten, mit der Bitte um Teilnahme an einer Onlinebefragung zum Thema Arzneimittel in der Schwangerschaft angeschrieben. Die Befragung wurde im Zeitraum vom 13. Januar bis zum 14. Februar 2021 durchgeführt. Es wurden keine Erinnerungsschreiben verschickt.

Technisch wurde die Befragung mit einem Online-Befragungstool (EFS-Survey) der Firma Quest-back umgesetzt. Vor einer Teilnahme wurden die Befragten auf die freiwillige Teilnahme sowie datenschutzrelevante Aspekte der Befragung hingewiesen und um eine Zustimmung zur Verarbeitung der Befragungsangaben gebeten. Im Rahmen der Befragung wurden keinerlei direkt personenbeziehbare Angaben wie Namen, Adressen oder Versichertennummern erhoben. Abgesehen von einem bei Online-Befragungen technisch unumgänglichen Austausch von IP-Adressen zwischen dem Befragungsserver und dem Teilnehmerendgerät im Moment der Befragung handelte es sich hierbei um eine vollständig anonyme Befragung. Die IP-Adressen wurden nicht in den Befragungsdaten erfasst. Die Befragungsangaben wurden im Rahmen der Onlinebefragung nur dann permanent gespeichert und nachfolgend ausgewertet, wenn weitgehend alle relevanten Fragen beantwortet waren. Die Datenauswertung wurde mit SPSS in der Version 22 durchgeführt.

Insgesamt nahmen 1.293 Frauen an der Onlinebefragung teil. Dies entspricht einer Teilnahmequote von 13,0 Prozent. Bei der Betrachtung von altersabhängig berechneten Befragungsteilnahmequoten zeigte sich eine vergleichsweise niedrige Quote von 5,3 Prozent in der kleinen Gruppe von Frauen im Alter unter 25 Jahren (7,4 Prozent aller angeschriebenen Frauen). Geringere Teilnehmeraten in jüngeren Altersgruppen entsprechen dabei – weitgehend unabhängig vom Befragungsinhalt – typischen Erfahrungen beziehungsweise Erwartungen bei Befragungen. Ganz offensichtlich hat auch eine vermeintlich höhere Internetaffinität von jüngeren Menschen bei der vorliegenden Onlinebefragung nicht zu einer hohen Teilnahmequote von jungen Menschen geführt. Im vorlie-

genden Kontext könnten zwei weitere Faktoren zusätzlich eine Rolle bei der geringen Befragungsbeteiligung jüngerer Frauen gespielt haben. Zum einen dürfte die familiäre Situation bei jung gebärenden Frauen oftmals noch weniger etabliert als bei älteren Frauen sein, was zugleich auch weniger potenzielle Zeit für Befragungsteilnahmen bedeuten könnte. Zum anderen sind, wie die Routinedatenanalyse zeigte, jüngere Frauen seltener als ältere Frauen von einer regelmäßigen Arzneimitteleinnahme betroffen, was die Teilnahmebereitschaft bei dem hier bearbeiteten Thema zusätzlich gedämpft haben könnte. Am höchsten lag die anteilige Beteiligung an der Befragung mit 14,7 Prozent in der zugleich auch bei Gebärenden am stärksten besetzten Altersgruppe der 30- bis 34-Jährigen. Positiv lässt sich in Bezug auf die Befragung hervorheben, dass trotz einer hinter den ursprünglichen Erwartungen zurückbleibenden Teilnehmerate insbesondere in den von Arzneimitteltherapien tendenziell häufiger betroffenen höheren Altersgruppen noch ausreichende Teilnehmerzahlen erreicht wurden. Damit erscheinen die Befragungsergebnisse durchaus geeignet, Aussagen über Einstellungen und Erfahrungen von Frauen zu Arzneimitteln in der Schwangerschaft widerzuspiegeln.

Routinedatenauswertung zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

Die Verordnung von potenziell teratogenen beziehungsweise fetotoxischen Wirkstoffen und die Analysen zur Arzneimitteltherapie vor, in und nach der Schwangerschaft wurden mit den drei folgenden Studienpopulationen durchgeführt.

Frauen im gebärfähigen Alter

Die Verordnung potenziell teratogener Arzneimittel wurde bei der Studienpopulation der im Jahr 2018 mindestens einen Tag versicherten Frauen im gebärfähigen Alter von 13 bis 49 Jahren untersucht. Außerhalb dieser Altersgruppe finden nur sehr selten Entbindungen statt. Im Jahr 2018 war das bei elf Frauen bei der BARMER (0,016 Prozent aller Frauen mit Entbindung in 2018) der Fall.

Frauen mit Entbindung im Jahr 2018

Die Verordnung von potenziell teratogenen und fetotoxischen Arzneimitteln im ersten beziehungsweise zweiten und dritten Trimenon der Schwangerschaft wurde für die Studienpopulation der Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren mit Entbindung in einer Klinik in

2018 analysiert. Die Schwangerschaftsdauer musste mindestens bis zum Ende des jeweils ausgewerteten Trimenons reichen und die Frauen mussten im Auswertungstrimenon mindestens einen Tag versichert sein.

Frauen mit Entbindung im Jahr 2018: Arzneimitteltherapie vor, in und nach der Schwangerschaft

Die Arzneimitteltherapie von schwangeren Frauen vor, in und nach der Schwangerschaft wurde für die Studienpopulation von Frauen im Alter von 13 bis 49 Jahren mit Entbindung in einer Klinik im Jahr 2018 und einer Mindestschwangerschaftsdauer von 33 vollendeten Wochen untersucht. Für die Betrachtung der Arzneimittelverordnung in drei Quartalen zu 89 Tagen vor (der Zeitraum, der den drei Schwangerschaftstrimena entspricht) bis drei Quartalen nach der Schwangerschaft wurde eine in diesem Zeitraum durchgängig versicherte Population gebildet (Ausschluss von 3.273 Frauen, die vor, von 3.034 Frauen, die in und 2.490 Frauen, die nach der Schwangerschaft nicht durchgängig versichert waren). Das dritte Schwangerschaftstrimenon konnte bei Frühgeburten kürzer und bei übertragenen Schwangerschaften länger als 89 Tage sein. Damit die Abweichung nicht zu groß war, wurden nur Frauen mit einer Mindestschwangerschaftsdauer von 33 vollendeten Wochen einbezogen. 1.414 Frauen (2,0 Prozent) hatten eine kürzere Schwangerschaftsdauer.

Frauen, die kurz vor der hier beobachteten Schwangerschaft schwanger waren beziehungsweise kurz nach dieser erneut schwanger wurden, wurden ausgeschlossen. Es sollte vor und nach der beobachteten Schwangerschaft erkennbar sein, ob und wie die Medikation verändert wird, wenn in diesen Zeiträumen keine weitere Schwangerschaft besteht. Es wurden somit 4.885 Frauen ausgeschlossen, die in den drei Quartalen vor und/oder nach der beobachteten Schwangerschaft schwanger waren. Neben Schwangerschaften mit Entbindung in einer Klinik wurden hier auch von Hebammen betreute Schwangerschaften, Fehlgeburten, Schwangerschaftsabbrüche und noch nicht beendete Schwangerschaften ausgeschlossen. Die Inanspruchnahme einer freiberuflichen Hebamme wurde einbezogen über die Abrechnung aller Positionsnummern nach der Hebammen-Vergütungsvereinbarung Anlage 1.3 zum Vertrag nach § 134a SGB V für Frauen mit Leistungen zur Geburtshilfe (Gebührenposition 1000-1210). Stationäre Aborte wurden operationalisiert über einen Krankenhausaufenthalt mit Dokumentation der DRG (InEK,

2021) O03Z, O40Z, O63Z oder der DRG O04A-O04C, O04Z, O05A-O05D, O61Z, O65A-O65B mit Dokumentation der Hauptdiagnosen ICD-10-Kodes O00-O08/O36.4 (DIMDI, 2020a). Ambulante Aborte/Abbrüche wurden operationalisiert über die Abrechnung einer ambulanten Operation mit Dokumentation der Operationen und Prozeduren (OPS-Kodes (DIMDI, 2020b) 5-750, 5-751, 5-752 oder 5-690 mit Dokumentation einer ICD-10 O00-O99/Z64.0 oder mit Abrechnung einer Mutterschaftsvorsorge (Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Ziffer 01770 (EBM, 2021) im gleichen Quartal oder im Quartal vor dem Eingriff. Nach der Entbindung neu einsetzende, noch nicht beendete Schwangerschaften wurden über die Abrechnung einer Leistung zur Mutterschaftsvorsorge (EBM 01770) aufgegriffen. Da die EBM-Ziffer 01770 bis zu acht Wochen nach Entbindung abgerechnet werden kann, wurde sie erst danach berücksichtigt. Unbemerkte Frühaborte oder Frühaborte, die keines ärztlichen Eingriffs bedurften, können in Routinedaten nicht erkannt werden. Ebenso ist nicht bekannt, ob die Frau erfolglos versucht hat, schwanger zu werden und deshalb bereits darauf geachtet hat, eine in der Schwangerschaft sichere Medikation zu wählen oder auf eine Medikation zu verzichten.

Entbindung in Klinik, Entbindungstag und Schwangerschaftsdauer

Da Daten bis Ende 2019 zur Verfügung standen, war 2018 das aktuellste Jahr, in dem Entbindungen einschließlich des in 2019 hineinreichenden Nachbeobachtungszeitraums ausgewertet werden konnten. In den einzelnen Fällen, in denen eine Frau in 2018 zwei Entbindungen hatte, wurde die Schwangerschaft der ersten Entbindung in die Auswertung einbezogen.

Frauen mit Entbindung in einer Klinik wurden über den Krankenhausaufenthalt und die DRG-Kodes O01A-O01H, O02A-O02B und O60A-O60D identifiziert. Außerklinische Entbindungen durch freiberufliche Hebammen konnten nicht in die Analyse einbezogen werden, da das Entbindungsdatum und damit der Zeitraum der Schwangerschaft nicht ausreichend valide anhand der zur Verfügung stehenden Daten bestimmt werden konnte. Das liegt daran, dass die Leistungen zur Geburtshilfe nicht mit dem jeweiligen Leistungsdatum abgerechnet werden, sondern überwiegend für Leistungszeiträume zusammen mit anderen Leistungen der Mutterschaftsvorsorge und Schwangerenbetreuung sowie Leistungen während des Wochenbetts.

Zwar wird das Datum der Entbindung bei Lebend- und Totgeburten den gesetzlichen Krankenkassen übermittelt, diese Angabe liegt jedoch nicht im wissenschaftlichen Data Warehouse (W-DWH) der BARMER vor. Daher wurde der Tag der Entbindung operational auf der Basis der Datumsangaben bei den abgerechneten OPS-Kodes festgelegt. Hierzu wurden die Kodes für geburtshilfliche Operationen (OPS 5-72, 5-73, 5-74, 5-75) und geburtsbegleitende Maßnahmen (OPS 9-26) herangezogen. Als Tag der Entbindung wurde das früheste Abrechnungsdatum eines solchen OPS-Kodes während des Krankenhausaufenthalts mit Entbindung festgelegt. Lag kein OPS-Kode vor, wurde das Datum der Aufnahme ins Krankenhaus als Entbindungstag angenommen.

Die Dauer der Schwangerschaft wird über den ICD-10-Kode O09, der als Nebendiagnose beim Krankenhausaufenthalt der Entbindung kodiert wurde, bestimmt. Bei circa zwei Prozent der Entbindungen liegen mehrere Angaben zur Schwangerschaftsdauer vor. Das kann darauf beruhen, dass sowohl die Schwangerschaftsdauer zum Zeitpunkt der Aufnahme ins Krankenhaus als auch zum späteren Zeitpunkt der Entbindung kodiert wurde. Entsprechend wird für die Analysen der ICD-Kode mit der längsten angegebenen Schwangerschaftsdauer herangezogen. Schwangerschaften mit Entbindung ohne Angabe zur Schwangerschaftsdauer oder mit nicht näher bezeichneter Dauer wurden aus den Analysen ausgeschlossen (0,2 Prozent). Eine Schwangerschaft dauert vom ersten Tag der letzten Regel (post menstruationem) an gerechnet 280–282 Tage und vom Tag der Empfängnis (post conceptionem) an gerechnet 266–267 Tage. Auch wenn bei Entbindung in der 37. Schwangerschaftswoche (SSW) noch von einer Frühgeburt gesprochen wird, ist ab der vollendeten 36. SSW in Deutschland die Entbindung in einer normalen Geburtsklinik möglich. Davor erfolgt die Zuweisung zu einem perinatalen Schwerpunkt beziehungsweise vor der 32. vollendeten SSW in ein Perinatalzentrum (QFR-RL, 2020). Ab einer Schwangerschaftsdauer von 42 vollendeten SSW spricht man von Übertragung (DGGG, 2014). Die ICD-10-Kodes O09 geben keine taggenaue Schwangerschaftsdauer an, sondern eine untere und obere Grenze in Schwangerschaftswochen post menstruationem. So beschreibt ICD-Kode O09.6 im Wesentlichen zeitgerechte Geburten, die ICD-Kodes bis O09.5 Frühgeburten und der Kode O09.7 übertragene Schwangerschaften. In der Analyse wird die Schwangerschaft ab dem Tag der Konzeption betrachtet. Diese findet circa 14 Tage nach dem ersten Tag der letzten Regel statt. Für den ICD-Kode O09.6

wurde die normale Schwangerschaftsdauer von 267 Tagen ab Konzeption angenommen mit drei Trimena zu 89 Tagen. Das entspricht der bei dieser Kategorie angegebenen maximalen Schwangerschaftsdauer post menstruationem von 287 Tagen abzüglich 20 Tage. Auch in den anderen ICD-O09-Kategorien wurden 20 Tage abgezogen. Dieses Vorgehen wurde statt einer Mittelwertbildung aus der kürzesten und längsten Schwangerschaftsdauer der Kategorien gewählt, da die Häufigkeit der Entbindungen zum Termin hin ansteigt und danach stark abfällt. Laut der AWMF-Leitlinie soll ab der vollendeten 41. SSW eine Geburtseinleitung angeboten werden, ab der vollendeten 42. SSW ist sie indiziert (QFR-RL, 2020). Entsprechend wurde für den ICD-Kode O09.7 eine Schwangerschaftsdauer von 274 Tagen post conceptionem angenommen.

Arzneimittelverordnungen

Es wurde die im ambulanten Sektor zulasten der GKV verordnete Medikation betrachtet, die nach dem Apothekenabgabedatum zeitlich zugeordnet wurde. Von der Gruppe „Varia“ (ATC-Kode V) wurde nur die Untergruppe V03 „Alle übrigen therapeutischen Mittel“ ohne Gewebekleber, Mittel zur Embolisation, medizinische Gase und Ethanol einbezogen. Bei als Rezeptur verordneten Infusionslösungen wurde nur der ATC-Kode des Wirkstoffs und nicht der weiterer parenteraler Lösungen der ATC-Gruppe B05, wie beispielsweise Glucose, Elektrolyte, berücksichtigt.

Um zu untersuchen, ob und wie eine bereits vor der Schwangerschaft bestehende längerfristige Medikation in und nach der Schwangerschaft verändert wird, wurden Frauen mit Langzeitmedikation definiert. Eine Langzeitmedikation wurde angenommen, wenn insgesamt mindestens 60 Tagesdosen (DDD) von Wirkstoffen derselben ATC-4-Steller-Gruppe in mindestens zwei von drei Quartalen zu 89 Tagen vor dem errechneten Konzeptionsdatum verordnet worden waren. Dabei wurden lokal angewendete Wirkstoffe (beispielsweise Dermatika, Augenarzneimittel, Vaginaltherapeutika) nicht berücksichtigt ebenso wie Kontrazeptiva, im Rahmen der Fertilitätstherapie eingesetzte Wirkstoffe, Vitamine, Mineralstoffe, Eisenpräparate, Folsäure, Jodid, Impfstoffe, Immunsera und Immunglobuline.

Als in der Schwangerschaft zu vermeidende Arzneimittel wurden die wichtigsten teratogenen und fetotoxischen Wirkstoffe gemäß Dathe und Schaefer (Dathe & Schaefer, 2019) und Arzneimittel mit beauflagtem Risikomanagement-Plan wegen teratogener/fetotoxischer Risiken betrachtet, wie bei den entsprechenden Kapiteln beschrieben. Dabei wurden sowohl Wirkstoffe berücksichtigt, die als Einzelwirkstoff ATC-Kode verschlüsselt sind, als auch in Kombinations-ATC-Kodes verschlüsselte Wirkstoffe.

Literatur

- AGENS – Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) (2015). Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) Leitlinien und Empfehlungen (3. Fassung, Version 2012/2014). Gesundheitswesen 2015, 77(02): 120–126. doi: 10.1055/s-0034–1396815.
- Dathe, K. & Schaefer, C. (2019). The Use of Medication in Pregnancy. Dtsch Arztebl Int, 116, 783–790.
- DGGG – Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2014). Leitlinie Vorgehen bei Terminüberschreitung und Übertragung AWMF S1-Leitlinie, Register Nr. 015/065, gültig bis 27.02.2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-065I_S1_Terminüberschreitung_Übertragung_02-2014-verlaengert_01.pdf [26.04.2021]
- DIMDI – Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (2020a). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/> [26.04.2021]
- DIMDI – Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (2020b). Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) Version 2020. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2020/> [26.04.2021]

- DIMDI – Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2021). Anatomisch-Therapeutisch Chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2021. Verfügbar unter: <https://www.wido.de/publikationen-produkte/arzneimittel-klassifikation/amtliche-atc-klassifikation/> [26.04.2021]
- EBM – Einheitlicher Bewertungsmaßstab (2021). Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/ebm.php> [26.04.2021]
- InEK – Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (2021). Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de> [26.04.2021]
- QFR-RL – Qualitätssicherungs-Richtlinie Früh- und Reifgeborene (2020). Anlage 1 Aufnahme- und Zuweisungskriterien. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2318/QFR-RL_2020-11-20_iK-2020-12-01.pdf [26.04.2021]
- RKI – Robert Koch-Institut (2021). GBE-Glossar-Standardisierung. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Glossar/glossar_node.html [26.04.2021]
- Sonderheft Methodische Aspekte der Sekundärdatenanalyse (2020). Gesundheitswesen 2020, 82, Supp. 1: Aufbereitung und Validierung verschiedener Sekundärdatenquellen sowie Gesundheitswesen 2020, 82, Supp. 2: Datenlinkage und spezifische Methoden der Sekundärdatenanalyse. Thieme Verlag Stuttgart.
- Statistisches Bundesamt (2021). Bevölkerung Deutschland zum Stichtag 31.12.2019, Fortschreibung des Bevölkerungsstandes auf Grundlage des Zensus 2011 (Tabelle 12411-0006). Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [26.04.2021]
- Swart, E., Ihle, P., Gothe, H. & Matusiewicz, D. (Hrsg.) (2014). Routinedaten im Gesundheitswesen. Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2. vollständig überarbeitete Auflage. Bern.

Tabellenanhang

Tabelle A 1: Einteilung der Facharztgruppen

FAG	Fachgebiet	Einteilung Kapitel 1	Einteilung Kapitel 2
00	unbekannt	unbekannt	unbekannt
01	Allgemeinmediziner (Hausarzt)	Hausarzt (inkl. Internist)	Hausarzt
02	Arzt / praktischer Arzt (Hausarzt)	Hausarzt (inkl. Internist)	Hausarzt
03	Internist (Hausarzt)	Hausarzt (inkl. Internist)	Hausarzt
04	Anästhesiologie	Sonstige Ärzte	Anästhesiologie
05	Augenheilkunde	Augenheilkunde	Augenheilkunde
06	Chirurgie – Allgemeine Chirurgie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
07	Gefäßchirurgie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
08	Viszeralchirurgie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
09	Kinderchirurgie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
10	Orthopädie	Orthopädie	Orthopädie
11	Unfallchirurgie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
12	Chirurgie – Rheumatologie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
13	Plastische Chirurgie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
14	Thoraxchirurgie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
15	Frauenheilkunde	Gynäkologen	Gynäkologie
16	Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	Sonstige Ärzte	Gynäkologie
17	Gynäkologische Onkologie	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie
18	Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin	Sonstige Ärzte	Gynäkologie
19	Hals- Nasen- Ohrenheilkunde	Hals- Nasen- Ohrenarzt	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
20	Phoniatrie	Sonstige Ärzte	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
21	Haut- und Geschlechtskrankheiten	Hautarzt	Dermatologie
22	Humangenetik	Sonstige Ärzte	Humangenetik
23	Internist (Facharzt)	Sonstige Ärzte	Innere Medizin
24	Angiologie	Sonstige Ärzte	Angiologie
25	Endokrinologie und Diabetologie	Endokrinologie und Diabetologie	Endokrinologie und Diabetologie
26	Gastroenterologie	Gastroenterologie	Gastroenterologie
27	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie
28	Kardiologie	Kardiologie	Kardiologie
29	Nephrologie	Nephrologie	Nephrologie

FAG	Fachgebiet	Einteilung Kapitel 1	Einteilung Kapitel 2
30	Pneumologie	Pneumologie	Pneumologie
31	Innere Medizin / Rheumatologie	Rheumatologie	Rheumatologie
32	Geriatric	Geriatric	Innere Medizin
33	Infektiologie	Sonstige Ärzte	Sonstige
34	Kinderarzt (Hausarzt)	Kinderarzt	Pädiatrie
35	Kinder-Hämatologie und -Onkologie (Hausarzt)	Kinderarzt	Pädiatrie
36	Kinder-Kardiologie (Hausarzt)	Kinderarzt	Pädiatrie
37	Neonatalogie (Hausarzt)	Kinderarzt	Pädiatrie
38	Neuropädiatrie (Hausarzt)	Kinderarzt	Pädiatrie
39	Kinder-Pneumologie (Hausarzt)	Kinderarzt	Pädiatrie
40	Kinderarzt (Facharzt)	Kinderarzt	Pädiatrie
41	Kinder-Hämatologie und -Onkologie (Facharzt)	Hämatologie und Onkologie	Hämatologie und Onkologie
42	Kinder-Kardiologie (Facharzt)	Kardiologie	Kardiologie
43	Neonatalogie (Facharzt)	Sonstige Ärzte	Pädiatrie
44	Neuropädiatrie (Facharzt)	Sonstige Ärzte	Neurologie / Nervenheilkunde
45	Kinder-Pneumologie (Facharzt)	Pneumologie	Pneumologie
46	Kinder- und Jugendmedizin (Teilnahme an haus- und fachärztlicher Versorgung)	Kinderarzt	Pädiatrie
47	Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie / Psychotherapie
48	Laboratoriumsmedizin	Sonstige Ärzte	Laboratoriumsmedizin
49	Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie	Sonstige Ärzte	Mikrobiologie
50	Mund- Kiefer- Gesichtschirurgie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
51	Nervenheilkunde	Neurologie – Nervenheilkunde	Neurologie / Nervenheilkunde
52	Neurochirurgie	Sonstige Ärzte	Chirurgie
53	Neurologie	Neurologie – Nervenheilkunde	Neurologie / Nervenheilkunde
54	Nuklearmedizin	Sonstige Ärzte	Radiologie / Nuklearmedizin / Strahlentherapie
55	Neuropathologie	Sonstige Ärzte	Pathologie
56	Pathologie	Sonstige Ärzte	Pathologie
57	Physikalische und Rehabilitative Medizin	Sonstige Ärzte	Physikalische / Rehabilitative Medizin
58	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie / Psychotherapie

FAG	Fachgebiet	Einteilung Kapitel 1	Einteilung Kapitel 2
59	Forensische Psychiatrie	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie / Psychotherapie
60	Psychosomatische Medizin und Psychotherapie	Sonstige Ärzte	Psychiatrie / Psychotherapie
61	Psychotherapeutisch tätiger Arzt	Sonstige Ärzte	Psychiatrie / Psychotherapie
62	Radiologie	Sonstige Ärzte	Radiologie / Nuklearmedizin / Strahlentherapie
63	Kinderradiologie	Sonstige Ärzte	Radiologie / Nuklearmedizin / Strahlentherapie
64	Neuroradiologie	Sonstige Ärzte	Radiologie / Nuklearmedizin / Strahlentherapie
65	Strahlentherapie	Sonstige Ärzte	Radiologie / Nuklearmedizin / Strahlentherapie
66	Transfusionsmedizin	Sonstige Ärzte	Transfusionsmedizin
67	Urologie	Urologie	Urologie
68	Psychologischer Psychotherapeut	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie / Psychotherapie
69	Kinder- und Jugendlichen-Psychotherapeut	Psychiatrie und Psychotherapie	Psychiatrie / Psychotherapie
70–98	zur freien Verfügung der kassenärztlichen Vereinigungen	Sonstige Ärzte	Sonstige
99	Sonstige Ärzte	Sonstige Ärzte	Sonstige
Z	Zahnärzte	Sonstige Ärzte	Zahnmedizin

Tabelle A 2: Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel mit Auswirkungen bei Anwendung im 2./3. Trimenon*

Wirkstoff	(Leit-)Symptome beim Neugeborenen, beziehungsweise vorwiegend betroffene Organsysteme
Zentral wirksame Arzneimittel	
Benzodiazepine (Langzeittherapie oder sub partu)	Atemdepression, Anpassungsstörung, Floppy-Infant-Syndrom
Lithium	Floppy-Infant-Syndrom, Hypothyreose
Opioide/Opiate (Langzeittherapie oder sub partu)	Entzugssymptome, Atemdepression
Psychopharmaka (allgemein)	Anpassungsstörungen, bei SSRI serotoninerge Symptomatik
Valproinsäure	ZNS-Funktionsstörung / Intelligenzminderung möglich
Andere	
ACE-Hemmstoffe	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Aminoglykoside (systemisch)	Innenohr und Nieren
Amiodaron	Hypothyreose
Androgene	Maskulinisierung
AT1-Antagonisten	Nieren, Oligohydramnion, Anurie, Gelenkkontrakturen, Schädelhypoplasie
Azathioprin	Knochenmarksdepression
Cumarinderivate (Phenprocoumon, Warfarin)	Hirnblutung
Ergotamine (bei wehenbereitem Uterus)	fetale Hypoxie
Radiojod (in therapeutischer Dosis)	Schilddrüsenhypoplasie/-aplasie
Tetrazykline (nach 15. Schwangerschaftswoche)	Gelbfärbung der Zähne
Thyreostatika	Hypothyreose
Zytostatika (allgemein)	Wachstumsstörungen, Knochenmarksdepression

* Eine Exposition führt keineswegs zwangsläufig zu der angegebenen Symptomatik. Ausschlaggebend sind Behandlungszeitraum und individuelle Pharmakokinetik. Arzneimittel, die in dieser Liste nicht genannt werden, dürfen nicht als erwiesenermaßen sicher angesehen werden. ACE-Hemmer, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer; AT1, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten (synonym „Sartane“); SSRI, Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
Quelle: nach Dathe & Schaefer, 2019

Verzeichnisse

Verzeichnisse

Abkürzungsverzeichnis

AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ANSM	nationale Zulassungsbehörde für Arzneimittel in Frankreich
ATC-Kode	Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMP	bundeseinheitlicher Medikationsplan
DDD	definierte Tagesdosis
DHA	Docosahexaensäure
EBM	einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EURAP-Register	European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GSAV	Gesetz zur Sicherheit in der Arzneimittelversorgung
KV	Kassenärztliche Vereinigung
LANR	lebenslange Arztnummer
OTC	Over-the-counter-Präparate

PVZ	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
PZN	Pharmazentralnummer
Ss	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
W-DWH	wissenschaftliches Data Warehouse
ZI	Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1:	Gesamtausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter 2014 bis 2020	29
Abbildung 1.2:	Veränderung der Arzneimittelausgaben für BARMER-Versicherte im Vergleich zum Vorjahr 2015 bis 2020 in Millionen Euro	30
Abbildung 1.3:	Veränderung der Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER-Versicherten im Vergleich zum Vorjahr 2015 bis 2020 in Prozent	31
Abbildung 1.4:	Anteil an den Arzneimittelausgaben nach Anteil der BARMER-Versicherten im Jahr 2020	39
Abbildung 1.5:	Anteil der BARMER-Versicherten, für deren Behandlung 50 Prozent der Ausgaben für Arzneimittel aufgewendet werden, in den Jahren 2014 bis 2020	40
Abbildung 1.6:	Tagesdosen pro Versicherten nach Lebensalter im Jahr 2020	55
Abbildung 1.7:	Ausgaben pro Versicherten nach Lebensalter im Jahr 2020	56
Abbildung 1.8:	Ungenutztes Einsparpotenzial nach biosimilaren Wirkstoffen	62
Abbildung 1.9:	Regionale Unterschiede der Kosten onkologischer Arzneimitteltherapie pro Patient bei mit Onkologika behandelten BARMER-Versicherten im Jahr 2020	80
Abbildung 2.1:	Frage nach geplanter Schwangerschaft	89
Abbildung 2.2:	Information der behandelnden Ärzte über eine geplante Schwangerschaft	89
Abbildung 2.3:	Welcher behandelnde Arzt wurde über die geplante Schwangerschaft informiert	90
Abbildung 2.4:	Arzneimittelverordnende Arztgruppen vor der Schwangerschaft	91
Abbildung 2.5:	Vorhandensein eines Medikationsplans	91
Abbildung 2.6:	Erstellung des Medikationsplans	92
Abbildung 2.7:	Prüfung der Gesamtmedikation auf Unbedenklichkeit vor Eintritt der Schwangerschaft	93
Abbildung 2.8:	Besprechung der Unbedenklichkeit der Arzneimitteltherapie in der Frühschwangerschaft	95

Abbildung 2.9:	Ansprechpartner, mit dem die Unbedenklichkeit der Arzneimitteltherapie nach Eintritt der Schwangerschaft besprochen wurde	95
Abbildung 2.10:	Neuerordnung von Arzneimitteln in der Schwangerschaft	96
Abbildung 2.11:	Veränderung der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft	96
Abbildung 2.12:	Angst vor Schädigung des ungeborenen Kindes durch Arzneimitteltherapie	97
Abbildung 2.13:	Information über Risiken der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft	97
Abbildung 2.14:	Genutzte Informationsquellen zu Risiken von Arzneimitteln in der Schwangerschaft	98
Abbildung 2.15:	Absetzen von Arzneimitteln in der Schwangerschaft aus Angst vor Schädigung des Kindes	99
Abbildung 2.16:	Absetzen von Arzneimitteln nach Rücksprache mit Arzt oder Apotheker	99
Abbildung 2.17:	Wunsch nach Informationen zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft durch Krankenkasse	100
Abbildung 2.18:	Altersverteilung der schwangeren BARMER-Versicherten	106
Abbildung 2.19:	Anteil der Frauen mit mindestens einem verordneten Arzneimittel vor, in und nach der Schwangerschaft nach Altersgruppen (Medikation gesamt sowie ohne Vitamine, Mineralstoffe, Eisen und Jodid)	108
Abbildung 2.20:	Anteil der Frauen ohne und mit Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft in Behandlung beim Hausarzt/Gynäkologen in den Quartalen vor, in und nach der Schwangerschaft	123
Abbildung 2.21:	Anzahl Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines potenziellen Teratogens 2018 nach Altersgruppen	129
Abbildung 2.22:	Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines potenziellen Teratogens 2018 nach Altersgruppen	129
Abbildung 2.23:	Anzahl der Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines potenziellen Teratogens 2018 nach Grad der Teratogenität	130
Abbildung 2.24:	Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines potenziellen Teratogens 2018 nach Grad der Teratogenität	131

Abbildung 2.25:	Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter mit Langzeitverordnung eines potenziellen Teratogens in 2018 nach Grad der Teratogenität	132
Abbildung 2.26:	Anteil der Frauen mit Verordnung eines Teratogens im ersten Trimenon nach teratogenem Risiko	138
Abbildung 2.27:	Anzahl Frauen pro 10.000 Schwangere mit Verordnung teratogener Arzneimittel in den drei Quartalen vor Schwangerschaft und im ersten Trimenon nach Risikokategorie	141
Abbildung 2.28:	Frauen mit Verordnung fetotoxischer Arzneimittel im zweiten/ dritten Trimenon nach Status Neu- oder Weiterverordnung	152
Abbildung 1:	Entwicklungsstadien des ungeborenen Kindes während der Schwangerschaft	174
Abbildung 2:	Übliche tierexperimentelle Studien in der Arzneimittelentwicklung zur Abklärung des reproduktionstoxikologischen Potenzials	176

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1:	Kennzahlen zur Arzneimitteltherapie BARMER-Versicherter im Jahr 2020	28
Tabelle 1.2:	Gesamtausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter 2014 bis 2020	30
Tabelle 1.3:	Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten im Jahr 2020	34
Tabelle 1.4:	Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsätzen bei BARMER-Versicherten nach Kosten pro Versicherten mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2020	35
Tabelle 1.5:	Arzneimittelwirkstoffe mit den höchsten Umsatzsteigerungen bei BARMER-Versicherten von 2019 bis 2020	37
Tabelle 1.6:	BARMER-Versicherte mit Arzneimittelverordnungen im Jahr 2020	38
Tabelle 1.7:	Anteil BARMER-Versicherter mit darauf entfallendem Anteil der Arzneimittelausgaben im Jahr 2020	39
Tabelle 1.8:	Top 20 der am häufigsten eingesetzten Arzneimittelwirkstoffe nach Anzahl BARMER-Versicherter mit Arzneimitteltherapie im Jahr 2020	41
Tabelle 1.9:	Top-20-Arzneimittel mit der stärksten Steigerung der Anzahl behandelter Patienten im Jahr 2020	44
Tabelle 1.10:	Verordnungshäufigkeit und Umsatz ausgewählter ATC-Gruppen im Jahr 2020 nach prozentualer Veränderung der behandelten Versicherten im Vergleich zum Jahr 2019	45
Tabelle 1.11:	Ausgaben für Arzneimittel BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2016 und 2020	48
Tabelle 1.12:	Durchschnittliche Ausgaben für Arzneimittel pro BARMER-Versicherten nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes in den Jahren 2016 und 2020	49
Tabelle 1.13:	Anzahl mit Arzneimitteln behandelter BARMER-Versicherter nach Fachgruppenzugehörigkeit des verordnenden Arztes im Jahr 2020	50

Tabelle 1.14:	Die 20 umsatzstärksten von Hausärzten und hausärztlich tätigen Internisten verordneten Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2020	51
Tabelle 1.15:	BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie nach Anzahl der ihnen Arzneimittel verordnenden Ärzte im Jahr 2020	52
Tabelle 1.16:	BARMER-Versicherte mit Arzneimitteltherapie durch mehr als einen Arzt der Fachgruppe im Jahr 2020	53
Tabelle 1.17:	Arzneimittelausgaben pro BARMER-Versicherten in Abhängigkeit von Lebensalter und Geschlecht in den Jahren 2016 und 2020	54
Tabelle 1.18:	Altersverteilung BARMER-Versicherter nach KV-Region im Jahr 2020	58
Tabelle 1.19:	Alters- und geschlechtskorrigierte Ausgaben für Arzneimittel und DDD pro BARMER-Versicherten im Jahr 2020 nach KV-Region	59
Tabelle 1.20:	Im Februar 2021 in Deutschland zugelassene und verfügbare biosimilare Wirkstoffe	60
Tabelle 1.21:	Nicht genutzte Einsparungsmöglichkeiten durch Originator statt Biosimilarverordnung 2020	61
Tabelle 1.22:	Relative Verordnungshäufigkeit biosimilarer Arzneimittel nach KV-Regionen im Jahr 2020	64
Tabelle 1.23:	Spannweite der Biosimilarquoten zwischen den KV-Regionen in den Jahren 2019 und 2020	65
Tabelle 1.24:	Übersicht der Rangpositionen der Biosimilarquoten nach KV-Regionen im Jahr 2020	66
Tabelle 1.25:	Rang Biosimilarverordnung Adalimumab nach KV-Regionen in den Jahren 2019 und 2020	67
Tabelle 1.26:	Ungenutztes Einsparpotenzial in Euro durch Behandlung mit Referenzarzneimittel statt Biosimilar nach KV-Region im Jahr 2020	68
Tabelle 1.27:	Biosimilare Switch-Studien zu Adalimumab	69
Tabelle 1.28:	Kennzahlen zur Verordnung von Onkologika im ambulanten Sektor	72
Tabelle 1.29:	Versicherte mit hohen Onkologikatherapiekosten in einem Beobachtungszeitraum von drei Jahren	73

Tabelle 1.30:	Top 20 der onkologischen Arzneimittel mit den höchsten Kosten pro Empfänger im Jahr 2020	75
Tabelle 1.31:	Top 20 der umsatzstärksten onkologischen Arzneimittel bei BARMER-Versicherten im Jahr 2020	76
Tabelle 1.32:	Top 20 der Onkologika mit der höchsten absoluten Kostensteigerung bei BARMER-Versicherten im Jahr 2020	78
Tabelle 2.1:	Ergebnisse der Fragen nach Selbstmedikation in der Schwangerschaft	101
Tabelle 2.2:	Schwangere BARMER-Versicherte nach Altersgruppen	106
Tabelle 2.3:	Anteil der Frauen nach Anzahl der verordneten verschiedenen Wirkstoffe (7-stelliger ATC-Kode) vor, in und nach der Schwangerschaft	109
Tabelle 2.4:	Arzneimittel, die in der Schwangerschaft häufiger als vor der Schwangerschaft verordnet wurden	110
Tabelle 2.5:	Arzneimittel, die in der Schwangerschaft seltener als vor der Schwangerschaft verordnet wurden	111
Tabelle 2.6:	Anteil der Arzneimittel nach verordnenden Facharztgruppen in den je drei Quartalen vor, in und nach der Schwangerschaft	114
Tabelle 2.7:	Frauen mit regelmäßiger Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft	115
Tabelle 2.8:	Frauen mit regelmäßiger Arzneimitteltherapie vor der Schwangerschaft nach Wirkstoffen und Altersgruppen	116
Tabelle 2.9:	Weiterverordnete Wirkstoffgruppen in und nach der Schwangerschaft	117
Tabelle 2.10:	Verordnende Fachärzte der Gesamtmedikation vor, in und nach der Schwangerschaft bei Frauen mit Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft	120
Tabelle 2.11:	Anzahl an der Behandlung beteiligter Arztpraxen bei Frauen mit Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft	121
Tabelle 2.12:	Anteil Frauen mit und ohne Langzeitmedikation vor der Schwangerschaft mit Arztkontakt nach Facharztgruppen vor, in und nach der Schwangerschaft	122
Tabelle 2.13:	Gruppeneinteilung teratogener Arzneimittel	124

Tabelle 2.14:	Übersicht zu teratogenen Wirkstoffen	125
Tabelle 2.15:	In der Schwangerschaft kontraindizierte Wirkstoffe mit Risikomanagement-Plan	127
Tabelle 2.16:	Anzahl der Frauen im gebärfähigen Alter mit Verordnung eines Teratogens (Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen)	133
Tabelle 2.17:	Exposition gegenüber unzweifelhaft starken Teratogenen: Anzahl der Frauen mit Verordnung insgesamt sowie pro 100.000 Frauen	134
Tabelle 2.18:	Exposition gegenüber gesicherten Teratogenen: Anzahl der Frauen mit Verordnung insgesamt sowie pro 100.000 Frauen	135
Tabelle 2.19:	Exposition gegenüber schwachen Teratogenen: Anzahl der Frauen mit Verordnung insgesamt sowie pro 100.000 Frauen	136
Tabelle 2.20:	Anteil der Frauen mit Verordnung eines potenziellen Teratogens im ersten Trimenon nach Altersgruppen	137
Tabelle 2.21:	Verordnung von Teratogenen im ersten Trimenon nach Risikokategorie	139
Tabelle 2.22:	Neuverordnung von Teratogenen im ersten Trimenon	139
Tabelle 2.23:	Verordnung teratogener Arzneimittel im Quartal vor Schwangerschaft und im ersten Trimenon nach Risikokategorie	142
Tabelle 2.24:	Anteil der Frauen mit (Neu-)Verordnung eines potenziellen Teratogens im ersten Trimenon nach Wirkstoffen	143
Tabelle 2.25:	Verordnungen potenzieller Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe ohne Differenzierung nach teratogenem Risiko	144
Tabelle 2.26:	Verordnungen unzweifelhaft starker Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe	145
Tabelle 2.27:	Verordnungen gesicherter Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe	146
Tabelle 2.28:	Verordnungen schwacher Teratogene im ersten Trimenon nach verordnender Facharztgruppe	147
Tabelle 2.29:	Verordnende Facharztgruppe von potenziell teratogenen Wirkstoffen, die im ersten Trimenon verordnet wurden, nach Neu- und Weiterverordnung	148

Tabelle 2.30:	Anteil der Frauen mit Verordnung eines fetotoxischen Wirkstoffs im zweiten und/oder dritten Trimenon nach Altersgruppen	151
Tabelle 2.31:	Verordnung und Neuverordnung von potenziell fetotoxischen Wirkstoffen	151
Tabelle 2.32:	Anteil der Frauen mit Verordnung eines fetotoxischen Wirkstoffs im zweiten und/oder dritten Trimenon nach Wirkstoffen	153
Tabelle 2.33:	Anteil der Frauen mit Neuverordnung eines fetotoxischen Wirkstoffs im zweiten und/oder dritten Trimenon nach Wirkstoffen	154
Tabelle 2.34:	Verordnende Facharztgruppen von potenziell fetotoxischen Wirkstoffen	155
Tabelle 2.35:	Verordnungen potenziell fetotoxischer Wirkstoffe im zweiten/ dritten Trimenon nach verordnendem Facharzt	156
Tabelle 1:	Empfohlene und zu meidende Arzneimittel für exemplarisch ausgewählte chronische Erkrankungen	185
Tabelle A 1:	Einteilung der Facharztgruppen	207
Tabelle A 2:	Die wichtigsten fetotoxischen Arzneimittel mit Auswirkungen bei Anwendung im 2./3. Trimenon*	210

Literaturverzeichnis

- Abdel-Rahman, O. (2016). Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*, 8 (12), 1383–1391. doi: 10.2217/imt-2016-0075.
- Ahn, I. E., Tian, X. & Wiestner, A. (2020). Ibrutinib for Chronic Lymphocytic Leukemia with TP53 Alterations. *N Engl J Med*, 383(5), 498–500. doi: 10.1056/NEJMc2005943.
- AkdÄ. (2021). Biosimilars: Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Verfügbar unter: <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/LF/Biosimilars/>
- Aladul, M. I., Fitzpatrick, R. W. & Chapman, S. R. (2019). Differences in UK healthcare professionals' knowledge, attitude and practice towards infliximab and insulin glargine biosimilars. *Int J Pharm Pract*, 27 (2), 214–217. doi: 10.1111/ijpp.12485.
- Andre, T., Amonkar, M., Norquist, J. M., Shiu, K. K., Kim, T. W., Jensen, B. V., Jensen, L. H., Punt, C. J., Smith, D., Garcia-Carbonero, R., Sevilla, I., de la Fouchardiere, C., Rivera, F., Elez, E., Diaz, L. A., Yoshino, T., Van Cutsem, E., Yang, P., Farooqui, M. Z. H. & Le, D. T. (2021). Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22 (5), 665–677. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4.
- Armuzzi, A., Avedano, L., Greveson, K. & Kang, T. (2019). Nurses are Critical in Aiding Patients Transitioning to Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: Education and Communication Strategies. *J Crohns Colitis*, 13 (2), 259–266. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy150.
- Austin, J. M. & Pronovost, P. J. (2015). „Never events“ and the quest to reduce preventable harm. *Jt Comm J Qual Patient Saf*, 41 (6), 279–288. doi: 10.1016/s1553-7250(15)41038-4.
- Bakalos, G. & Zintzaras, E. (2019). Drug Discontinuation in Studies Including a Switch From an Originator to a Biosimilar Monoclonal Antibody: A Systematic Literature Review. *Clin Ther*, 41 (1), 155–173.e113. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.11.002.
- Baraniskin, A., Buchberger, B., Pox, C., Graeven, U., Holch, J. W., Schmiegel, W. & Heinemann, V. (2019). Efficacy of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*, 106, 37–44. doi: 10.1016/j.ejca.2018.10.009.

- Batagol, R. (1980). Dangers of tetracyclines in pregnancy. *Med J Aust*, 2 (10), 578. doi: 10.5694/j.1326-5377.1980.tb100784.x.
- Batuwitage, B. T., Kingham, J. G., Morgan, N. E. & Bartlett, R. L. (2007). Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care. *Postgrad Med J*, 83 (975), 66–68. doi: 10.1136/pgmj.2006.051151.
- Bekkering, G. E., Agoritsas, T., Lytvyn, L., Heen, A. F., Feller, M., Moutzouri, E., Abdulazeem, H., Aertgeerts, B., Beecher, D., Brito, J. P., Farhoumand, P. D., Singh Ospina, N., Rodondi, N., van Driel, M., Wallace, E., Snel, M., Okwen, P. M., Siemieniuk, R., Vandvik, P. O., Kuijpers, T. & Vermandere, M. (2019). Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*, 365, l2006. doi: 10.1136/bmj.l2006.
- Berard, A., Abbas-Chorfa, F., Kassai, B., Vial, T., Nguyen, K. A., Sheehy, O. & Schott, A. M. (2019). The French Pregnancy Cohort: Medication use during pregnancy in the French population. *PLoS One*, 14 (7), e0219095. doi: 10.1371/journal.pone.0219095.
- Bergman, M., Gray, A. M., Sollier, N., Sjostrand, M. & Kopp Kallner, H. (2021). Intendedness of pregnancies and preconception contraceptive use in women of Swedish and non-European origins seeking emergency care in early pregnancy. *BMJ Sex Reprod Health*. doi: 10.1136/bmjsex-2020-200970.
- BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung (2017). Nutzen-Risiko-Abwägung einer flächendeckenden Anreicherung von Mehl mit Folsäure: Stellungnahme Nr. 027/2017 des BfR vom 13. September 2017. In *BfR-Stellungnahmen (Vol. 2017, S. 31)*.
- Blauvelt, A., Lacour, J. P., Fowler, J. F., Jr., Weinberg, J. M., Gospodinov, D., Schuck, E., Jauch-Lembach J., Balfour, A. & Leonardi, C. L. (2018). Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*, 179 (3), 623–631. doi: 10.1111/bjd.16890.
- Bottomley, A., Coens, C., Mierzynska, J., Blank, C. U., Mandala, M., Long, G. V., Atkinson V. G., Dalle, S., Haydon, A. M., Meshcheryakov, A., Khattak, A., Carlino, M. S., Sandhu, S., Puig, S., Ascierto, P. A., Larkin, J., Lorigan, P. C., Rutkowski, P., Schadendorf, D., Koornstra, R., Hernandez-Aya, L., Di Giacomo, A. M., van den Eertwegh, A. J. M., Grob, J. J., Gutzmer, R., Jamal, R., van Akkooi, A. C. J., Krepler, C., Ibrahim, N., Marreaud, S., Kicinski, M., Suci, S., Robert, C., Eggermont, A. M. M. & EORTC Melanoma Group. (2021). Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): health-related quality-of-life results from a double-blind,

- randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 22 (5), 655–664. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00081-4.
- BZgA – Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2013). frauen leben 3 – Familienplanung im Lebenslauf – Zwischenbericht. Erste Forschungsergebnisse zu ungewollten Schwangerschaften und Schwangerschaftskonflikten. Verfügbar unter: <https://publikationen.sexualaufklaerung.de/fileadmin/redakteur/publikationen/dokumente/13050600.pdf> [20.04.2021]
- Cannon, C. P., Blazing, M. A. & Braunwald, E. (2015a). Ezetimibe plus a Statin after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 373 (15), 1476–1477. doi: 10.1056/NEJMc1509363.
- Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., Darius, H., Lewis, B. S., Ophuis, T. O., Jukema, J. W., De Ferrari, G. M., Ruzyllo, W., De Lucca, P., Im, K., Bohula, E. A., Reist, C., Wiviott, S. D., Tershakovec, A. M., Musliner, T. A., Braunwald, E., Califf, R. M. & IMPROVE-IT Investigators (2015b). Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 372 (25), 2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489.
- Chanan-Khan, A., Cramer, P., Demirkan, F., Fraser, G., Silva, R. S., Grosicki, S., Pristupa, A., Janssens, A., Mayer, J., Bartlett, N. L., Dilhuydy, M. S., Pylpyenko, H., Loscertales, J., Avigdor, A., Rule, S., Villa, D., Samoilova, O., Panagiotidis, P., Goy, A., Mato, A., Pavlovsky, M. A., Karlsson, C., Mahler, M., Salman, M., Sun, S., Phelps, C., Balasubramanian, S., Howes, A., Hallek, M. & HELIOS investigators (2016). Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol*, 17 (2), 200–211. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00465-9.
- Chaudhary, R., Pagali, S., Garg, J., Murad, M. H., Wysokinski, W. E. & McBane, R. D., 2nd. (2020). DOACs Versus VKAs in Older Adults Treated for Acute Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*, 68 (9), 2021–2026. doi: 10.1111/jgs.16549.
- Chong, L. L., Soon, Y. Y., Soekajo, C. Y., Ooi, M., Chng, W. J. & de Mel, S. (2021). Daratumumab-based induction therapy for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 159, 103211. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103211.

- Cohen, S. B., Alonso-Ruiz, A., Klimiuk, P. A., Lee, E. C., Peter, N., Sonderegger, I. & Assudani, D. (2018). Similar efficacy, safety and immunogenicity of adalimumab biosimilar BI 695501 and Humira reference product in patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis: results from the phase III randomised VOLTAIRE-RA equivalence study. *Ann Rheum Dis*, 77 (6), 914–921. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212245.
- Cohen, S., Pablos, J. L., Pavelka, K., Müller, G. A., Matsumoto, A., Kivitz, A., Wang, H. & Krishnan, E. (2019). An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 21 (1), 84. doi: 10.1186/s13075-019-1857-3.
- Cutler, D. M. (2020). Are Pharmaceutical Companies Earning Too Much? *JAMA*, 323(9), 829–830. doi: 10.1001/jama.2020.0351.
- Dathe, K. & Schaefer, C. (2019). The Use of Medication in Pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*, 116 (46), 783–790. doi: 10.3238/arztebl.2019.0783.
- Davies, L. E., Kingston, A., Todd, A. & Hanratty, B. (2021). Characterising polypharmacy in the very old: Findings from the Newcastle 85+ Study. *PLoS One*, 16 (1), e0245648. doi: 10.1371/journal.pone.0245648.
- Davies, M., Færch, L., Jeppesen, O. K., Pakseresht, A., Pedersen, S. D., Perreault, L., Rosenstock, J., Shimomura, I., Viljoen, A., Wadden, T. A., Lingvay, I. & STEP 2 Study Group (2021). Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 397 (10278), 971–984. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00213-0.
- de Jonge, L., de Walle, H. E., de Jong-van den Berg, L. T., van Langen, I. M. & Bakker, M. K. (2015). Actual Use of Medications Prescribed During Pregnancy: A Cross-Sectional Study Using Data from a Population-Based Congenital Anomaly Registry. *Drug Saf*, 38 (8), 737–747. doi: 10.1007/s40264-015-0302-z.
- de Wet, C., O'Donnell, C. & Bowie, P. (2014). Developing a preliminary „never event“ list for general practice using consensus-building methods. *Br J Gen Pract*, 64 (620), e159–167. doi: 10.3399/bjgp14X677536.
- Deeks, E. D. (2017). Ibrutinib: A Review in Chronic Lymphocytic Leukaemia. *Drugs*, 77(2), 225–236. doi: 10.1007/s40265-017-0695-3.
- Desai, R., Williams, C. E., Greene, S. B., Pierson, S. & Hansen, R. A. (2011). Medication errors during patient transitions into nursing homes: characteristics and association

- with patient harm. *Am J Geriatr Pharmacother*, 9 (6), 413–422. doi: 10.1016/j.amjopharm.2011.10.005.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (Hrsg.) (2017). Interdisziplinäre S3 Leitlinie Epidemiologie, Diagnostik, Therapie, Prävention und Management unkomplizierter, bakterieller, ambulant erworbener Harnwegsinfektionen bei erwachsenen Patienten. Verfügbar unter: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-044l_S3_Harnwegsinfektionen_2017-05.pdf [21.04.2021]
- DGE – Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2020). Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln in der Schwangerschaft. Presse, DGE aktuell 19/2020 vom 22.09.2020. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/presse/pm/einnahme-von-nahrungsergaenzungsmitteln-in-der-schwangerschaft/> [20.04.2021]
- DGE – Deutsche Gesellschaft für Ernährung e. V. (2018). Einheitliche Handlungsempfehlungen für die Schwangerschaft aktualisiert und erweitert. DGEInfo (12/2018), 183–189. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/bevoelkerungsgruppen/schwangere-stillende/handlungsempfehlungen-zur-ernaehrung-in-der-schwangerschaft/?L=0#c7090> [20.04.2021]
- Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., Orlowski, R. Z., Ludwig, H., Facon, T., Hajek, R., Weisel, K., Hungria, V., Minuk, L., Feng, S., Zhalten-Kumeli, A., Kimball, A.S. & Moreau, P. (2017). Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 18(10), 1327–1337. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30578-8.
- Dimopoulos, M. A., Tedeschi, A., Trotman, J., Garcia-Sanz, R., Macdonald, D., Leblond, V., Mahe, B., Herbaux, C., Tam, C., Orsucci, L., Palomba, M. L., Matous, J. V., Shustik, C., Kastritis, E., Treon, S.P., Li, J., Salman, Z., Graef, T., Buske, C., iINNOVATE Study Group & the European Consortium for Waldenström's Macroglobulinemia, M. (2018). Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia. *N Engl J Med*, 378(25), 2399–2410. doi: 10.1056/NEJMoa1802917.
- Dunn, D. B. (2020). Larotrectinib and Entrectinib: TRK Inhibitors for the Treatment of Pediatric and Adult Patients With NTRK Gene Fusion. *J Adv Pract Oncol*, 11(4), 418–423. doi: 10.6004/jadpro.2020.11.4.9.

- Dyer, O. (2020). France's drug regulator is indicted for manslaughter over sodium valproate birth defects. *BMJ*, 371, m4446. doi: 10.1136/bmj.m4446.
- Egen-Lappe, V. & Hasford, J. (2004). Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. *Eur J Clin Pharmacol*, 60 (9), 659–666. doi: 10.1007/s00228-004-0817-1.
- EMA. (2019). CHMP Assessment Report Adalimumab. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/idacio-epar-public-assessment-report_en.pdf
- Ernst, L. D. (2019). Do safer seizure medication choices during pregnancy result in fewer birth defects? *Neurology*, 93(9), e935–e937. doi: 10.1212/WNL.0000000000008040.
- Esteve-Matali, L., Vargas, I., Amigo, F., Plaja, P., Cots, F., Mayer, E. F., Pérez-Castejón, J.-M. & Vazquez, M. L. (2021). Understanding How to Improve the Use of Clinical Coordination Mechanisms between Primary and Secondary Care Doctors: Clues from Catalonia. *Int J Environ Res Public Health*, 18 (6). doi: 10.3390/ijerph18063224.
- European Association of Urology (2019). Guidelines on Urological Infections. Update 2020. Verfügbar unter: <http://uroweb.org/guideline/urological-infections/> [21.04.2021]
- Fabiani, C., Vitale, A., Emmi, G., Sgheri, A., Lopalco, G., Sota, J., Guerriero, S., Iannone, F., Frediani, B., Vannozzi, L., Bianco, M. T., Giovannini, V., Tosi, G. M. & Cantarini, L. (2019). The Role of Biosimilars in Uveitis: Long-Term Real-World Outcomes of the Switch From Original to Biosimilar TNF-Alpha Inhibitors. *Front Pharmacol*, 10, 1468. doi: 10.3389/fphar.2019.01468.
- Feagan, B. G., Lam, G., Ma, C. & Lichtenstein, G. R. (2019). Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*, 49 (1), 31–40. doi: 10.1111/apt.14997.
- Ferrara, R., Imbimbo, M., Malouf, R., Paget-Bailly, S., Calais, F., Marchal, C. & Westeel, V. (2020). Single or combined immune checkpoint inhibitors compared to first-line platinum-based chemotherapy with or without bevacizumab for people with advanced non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD013257. doi: 10.1002/14651858.CD013257.pub2.
- Filippi, R., Depetris, I., & Satolli, M. A. (2021). Evaluating larotrectinib for the treatment of advanced solid tumors harboring an NTRK gene fusion. *Expert Opin Pharmacother*, 22(6), 677–684. doi: 10.1080/14656566.2021.1876664.

- Fleischmann, R. M., Alten, R., Pileckyte, M., Lobello, K., Hua, S. Y., Cronenberger, C., Alvarez, D, Bock, A. E. & Sewell, K. L. (2018). A comparative clinical study of PF-06410293, a candidate adalimumab biosimilar, and adalimumab reference product (Humira®) in the treatment of active rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 20 (1), 178. doi: 10.1186/s13075-018-1676-y.
- Frantzen, L., Cohen, J. D., Tropé, S., Beck, M., Munos, A., Sittler, M.-A., Diebolt, R., Metzler, I. & Sordet, C. (2019). Patients' information and perspectives on biosimilars in rheumatology: A French nation-wide survey. *Joint Bone Spine*, 86 (4), 491–496. doi: 10.1016/j.jbspin.2019.01.001.
- Frederickson, A. M., Arndorfer, S., Zhang, I., Lorenzi, M., Insinga, R., Arunachalam, A., Burke, T. A. & Simon, G. R. (2019). Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: a network meta-analysis. *Immunotherapy*, 11 (5), 407–428. doi: 10.2217/imt-2018-0193.
- G-BA (2020). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tafamidis (neues Anwendungsgebiet: Amyloidose bei Kardiomyopathie) Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4421/2020-08-20_AM-RL-XII_Tafamidis_D-510_BAnz.pdf
- Gay, N. D., Tao, D. & Prasad, V. (2019). Multiplicity and the marginal benefits of bevacizumab in malignant solid tumours. *Curr Oncol*, 26 (6), e791–e792. doi: 10.3747/co.26.4845.
- Genovese, M. C., Kellner, H., Arai, Y., Muniz, R. & Alten, R. (2020). Long-term safety, immunogenicity and efficacy comparing FKB327 with the adalimumab reference product in patients with active rheumatoid arthritis: data from randomised double-blind and open-label extension studies. *RMD Open*, 6 (1). doi: 10.1136/rmdopen-2019-000987.
- Giri, S., Grimshaw, A., Bal, S., Godby, K., Kharel, P., Djulbegovic, B., Dimopoulos, M. A., Facon, T., Usmani, S. Z., Mateos, M. V. & Costa, L. J. (2020). Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*, 6 (11), 1759–1765. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.4338.

- Gleeson, D., Townsend, B., Lopert, R., Lexchin, J. & Moir, H. (2019). Financial costs associated with monopolies on biologic medicines in Australia. *Aust Health Rev*, 43 (1), 36–42. doi: 10.1071/ah17031.
- Glintborg, B., Andersen, S. E. & Dalhoff, K. (2007). Insufficient communication about medication use at the interface between hospital and primary care. *Quality & Safety in Health Care*, 16 (1), 34–39.
- Gonzalez, C. & Mehlhorn, K. (2015). Framing from experience: Cognitive processes and predictions of risky choice. *Cognitive Science*, 40, 1163–1191. doi: 10.1111/cogs.12268.
- Gordon, M. J. & Danilov, A. V. (2021). The evolving role of Bruton’s tyrosine kinase inhibitors in chronic lymphocytic leukemia. *Ther Adv Hematol*, 12, 2040620721989588. doi: 10.1177/2040620721989588.
- Grogan, D. P. & Winston, N. R. (2021). Thalidomide. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Hardy, J. R., Leaderer, B. P., Holford, T. R., Hall, G. C. & Bracken, M. B. (2006). Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 15 (8), 555–564. doi: 10.1002/pds.1269.
- Heider, D., Matschinger, H., Meid, A. D., Quinzler, R., Adler, J. B., Günster, C., Haefeli, W. E. & König, H. H. (2017). Health Service Use, Costs, and Adverse Events Associated with Potentially Inappropriate Medication in Old Age in Germany: Retrospective Matched Cohort Study. *Drugs Aging*, 34 (4), 289–301. doi: 10.1007/s40266-017-0441-2.
- Hertwig, R. (2016). Decisions from experience. In G. Keren & G. Wu (Hrsg.), *The Wiley Blackwell handbook of judgment and decision making* (Vol. 1, S. 239–267). Oxford, England: Blackwell Wiley.
- Hertwig, R., Hogarth, R. M. & Lejarraga, T. (2018). Experience and description: Exploring two paths to knowledge. *Current Directions in Psychological Science*, 27 (2), 123–128. doi: 10.1177/0963721417740645.
- Hillson, D. & Murray-Webster, R. (2008). *Understanding and Managing Risk Attitude* (2nd Edition ed.). Ashgate.
- Irl, C., & Hasford, J. (1997). The PEGASUS project – a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. PEGASUS Study Group. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 35 (12), 572–576.

- Hou, K., Yu, Z., Jia, Y., Fang, H., Shao, S., Huang, L. & Feng, Y. (2020). Efficacy and safety of ibrutinib in diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*, 152, 103010. doi: 10.1016/j.critrevonc.2020.103010.
- Jesus, S. M., Santana, R. S. & Leite, S. N. (2020). The organization, weaknesses, and challenges of the control of thalidomide in Brazil: A review. *PLoS Negl Trop Dis*, 14 (8), e0008329. doi: 10.1371/journal.pntd.0008329.
- Keeping, S., Wu, E., Chan, K., Mojebi, A., Ferrante, S. A. & Balakumaran, A. (2018). Pembrolizumab versus the standard of care for relapsed and refractory classical Hodgkin's lymphoma progressing after brentuximab vedotin: an indirect treatment comparison. *Expert Rev Hematol*, 11(6), 503–511. doi: 10.1080/17474086.2018.1475226.
- Khullar, D., Ohn, J. A., Trusheim, M. & Bach, P. B. (2020). Understanding the Rewards of Successful Drug Development – Thinking Inside the Box. *N Engl J Med*, 382(5), 473–480. doi: 10.1056/NEJMhpr1911004.
- Klose, S., Pflock, R., Konig, I. R., Linder, R. & Schwaninger, M. (2020). Metamizole and the risk of drug-induced agranulocytosis and neutropenia in statutory health insurance data. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 393 (4), 681–690. doi: 10.1007/s00210-019-01774-4.
- Kolbe, A. R., Kearsley, A., Merchant, L., Temkin, E., Patel, A., Xu, J. & Jessup, A. (2021). Physician Understanding and Willingness to Prescribe Biosimilars: Findings from a US National Survey. *BioDrugs*, 35 (3), 363–372. doi: 10.1007/s40259-021-00479-6.
- Köster, I. & Ferber, L. (1995). Prescribed Drug Usage during Pregnancy in West Germany. *Therapie*, 50, 453.
- Landgren, O., Hultcrantz, M., Diamond, B., Lesokhin, A. M., Mailankody, S., Hassoun, H., Tan, C., Shah, U.A., Lu, S.X., Salcedo, M., Werner, K., Rispoli, J., Caple, J., Sams, A., Verducci, D., Jones, K., Concepcion, I., Ciardello, A., Chansakul, A., Schlossman, J., Tavitian, E., Shekarkhand, T., Harrison, A., Piacentini, C., Rustad, E.H., Yellapantula, V., Maclaughlan, K., Maura, F., Landau, H.J., Scordo, M., Chung, D.J., Shah, G., Lahoud, O.B., Thoren, K., Murata, K., Ramanathan, L., Arcila, M.E., Ho, C., Roshal, M., Dogan, A., Derkach, A., Giralt, S.A. & Korde, N. (2021). Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The MANHATTAN Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0611.

- Laursen, M., Hallgreen, C. E., Dreyer, N., Bourke, A., Mt-Isa, S. & Blackburn, S. (2020). Comparison of electronic self-reported prescription medication use during pregnancy with the national prescription register in Denmark. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 29 (3), 328–336. doi: 10.1002/pds.4937.
- Ledley, F. D., McCoy, S. S., Vaughan, G. & Cleary, E. G. (2020). Profitability of Large Pharmaceutical Companies Compared With Other Large Public Companies. *JAMA*, 323(9), 834–843. doi: 10.1001/jama.2020.0442.
- Lee, J. J., Ha, A. C. T., Dorian, P., Verma, M., Goodman, S. G. & Friedrich, J. O. (2021). Meta-Analysis of Safety and Efficacy of Direct Oral Anticoagulants Versus Warfarin According to Time in Therapeutic Range in Atrial Fibrillation. *Am J Cardiol*, 140, 62–68. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.10.064.
- Leitliniengruppe Hessen, DEGAM (2021). S3-Leitlinie Multimedikation, Langfassung, AWMF-Registernummer: 053-043. 2. Auflage 2021. Verfügbar unter: <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html> [26.05.2021]
- Leonard, E., Wascovich, M., Oskouei, S., Gurz, P. & Carpenter, D. (2019). Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm*, 25 (1), 102–112. doi: 10.18553/jmcp.2019.25.1.102.
- Liao, X. Z., Fu, Y. H., Ma, J. Y., Zhu, W. G. & Yuan, P. (2020). Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation and Peripheral Artery Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovasc Drugs Ther*, 34 (3), 391–399. doi: 10.1007/s10557-020-06962-6.
- Loft, N., Egeberg, A., Rasmussen, M. K., Bryld, L. E., Nissen, C. V., Dam, T. N., Ajegeiy, K. K., Iversen, L. & Skov, L. (2021): Outcomes Following a Mandatory Nonmedical Switch From Adalimumab Originator to Adalimumab Biosimilars in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol*. Published online April 07, 2021. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.0221.
- Lovern, E. (2001). Holding hospitals accountable. National Quality Forum says hospitals should report „never events“ to database. *Mod Healthc*, 31 (22), 6–7.
- Lucaccioni, L., Ficara, M., Cenciarelli, V., Berardi, A., Predieri, B. & Iughetti, L. (2020). Long term outcomes of infants born by mothers with thyroid dysfunction during pregnancy. *Acta Biomed*, 92 (1), e2021010. doi: 10.23750/abm.v92i1.9696.

- Lupattelli, A., Picinardi, M., Cantarutti, A. & Nordeng, H. (2020). Use and Intentional Avoidance of Prescribed Medications in Pregnancy: A Cross-Sectional, Web-Based Study among 926 Women in Italy. *Int J Environ Res Public Health*, 17 (11). doi: 10.3390/ijerph171113830.
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M. J., De Backer, G. G., Delgado, V., Ference, B. A., Graham, I. M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T. R., Riccardi, G., Richter, D. J., Sabatine, M. S., Taskinen, M.-R., Tokgozoglu, L., Wiklund, O. & ESC Scientific Document Group (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41 (1), 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
- Maio, G. (2001). On the history of the Contergan (thalidomide) catastrophe in the light of drug legislation. *Dtsch Med Wochenschr*, 126 (42), 1183–1186. doi: 10.1055/s-2001-17888.
- Markovic, U., Romano, A., Del Fabro, V., Bellofiore, C., Bulla, A., Parisi, M. S., Leotta, S., Gentile, M., Cangialosi, C., Vincelli, I., Mineo, G., Rossi, M., Poidomani, M., Uccello, G., Maurgeri, C., Mannina, D., Innao, V., Di Raimondo, F. & Conticello, C. (2021). Daratumumab as Single Agent in Relapsed/Refractory Myeloma Patients: A Retrospective Real-Life Survey. *Front Oncol*, 11, 624405. doi: 10.3389/fonc.2021.624405.
- Marschall, U., L'hoest, H., Beckmann, T. & Wolik, A. (2016). Pharmakotherapie in der Schwangerschaft. In U. Repschläger, C. Schulte & N. Osterkamp (Hrsg.), *Gesundheitswesen aktuell 2016*, S. 298–331. Verfügbar unter: <https://www.bifg.de/publikationen/gesundheitswesen-aktuell/gesundheitswesen-aktuell-2016> [20.04.2021].
- Mazzoni, D., Vener, C., Mazzocco, K., Monzani, D. & Pravettoni, G. (2021). The Psychological Risks Associated With the Non-medical Switch From Biologics to Biosimilars. *Front Psychol*, 12, 605643. doi: 10.3389/fpsyg.2021.605643.
- McDonnell, P. J. & Jacobs, M. R. (2002). Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*, 36 (9), 1331–1336. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12196047>
- MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (2021). Antiepileptic drugs in pregnancy: updated advice following comprehensive safety review. *Drug Safety Update 14*: No. 6, 7 Jan 2021. Verfügbar unter: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-in-pregnancy-updated-advice-following->

- comprehensive-safety-review. Retrieved from <https://www.gov.uk/drug-safety-update/antiepileptic-drugs-in-pregnancy-updated-advice-following-comprehensive-safety-review> [24.05.2021]
- Mo, D. C., Luo, P. H., Huang, S. X., Wang, H. L. & Huang, J. F. (2021). Safety and efficacy of pembrolizumab plus lenvatinib versus pembrolizumab and lenvatinib monotherapies in cancers: A systematic review. *Int Immunopharmacol*, 91, 107281. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107281.
- Molica, S., Giannarelli, D., Baumann, T. & Montserrat, E. (2020). Ibrutinib as initial therapy in chronic lymphocytic leukemia: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol*, 104 (5), 512–515. doi: 10.1111/ejh.13387.
- Moore, K. N., Bookman, M., Sehouli, J., Miller, A., Anderson, C., Scambia, G., Myers, T., Taskiran, C., Robison, K., Mäenpää, J., Willmott, L., Colombo, N., Thomes-Pepin, J., Liontos, M., Gold, M.A., Garcia, Y., Sharma, S.K., Darus, C.J., Aghajanian, C., Okamoto, A., Wu, X., Safin, R., Wu, F., Molinero, L., Maiya, V., Khor, V.K., Lin, Y.G. & Pignata, S. (2021). Atezolizumab, Bevacizumab, and Chemotherapy for Newly Diagnosed Stage III or IV Ovarian Cancer: Placebo-Controlled Randomized Phase III Trial (IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39). *J Clin Oncol*, JCO2100306. doi: 10.1200/JCO.21.00306.
- Moorkens, E., Godman, B., Huys, I., Hoxha, I., Malaj, A., Keuerleber, S., Stockinger, S., Mörtenhuber, S., Dimitrova, M., Tachkov, K., Vončina, L., Palčevski, V. V., Achiotou, G., Slabý, J., Popelková, L., Kohoutová, K., Bartels, D., Laius, O., Martikainen, J. E., Selke, G. W., Kourafalos, V., Magnússon, E., Einarsdóttir, R., Adams, R., Joppi, R., Allocati, E., Jakupi, A., Viksna, A., Greičiūtė-Kuprijanov, I., Vella Bonanno, P., Suttorp, V., Melien, Ø., Plisko, R., Mardare, I., Meshkov, D., Novakovic, T., Fürst, J., Zara, C., Marković-Peković, V., Grubiša, N., Befrits, G., Puckett, R. & Vulto, A. G. (2020). The Expiry of Humira® Market Exclusivity and the Entry of Adalimumab Biosimilars in Europe: An Overview of Pricing and National Policy Measures. *Front Pharmacol*, 11, 591134. doi: 10.3389/fphar.2020.591134.
- Morris, R. L., Cheraghi-Sohi, S., Bowie, P., Esmail, A., de Wet, C. & Campbell, S. M. (2019). Never events in general practice: a focus group study exploring the views of English and Scottish general practitioners of „never events“. *BMJ Open*, 9 (7), e028927. doi: 10.1136/bmjopen-2019-028927.

- Mortensen, M. B. & Nordestgaard, B. G. (2020). 2019 vs. 2016 ESC/EAS statin guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J*. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa150.
- Muheim, L., Signorell, A., Markun, S., Chmiel, C., Neuner-Jehle, S., Blozik, E., Ursprung, P., Rosemann, T. & Senn, O. (2021). Potentially inappropriate proton-pump inhibitor prescription in the general population: a claims-based retrospective time trend analysis. *Therap Adv Gastroenterol*, 14, 1756284821998928. doi: 10.1177/1756284821998928.
- Mulder, B., Bijlsma, M. J., Schuiling-Veninga, C. C., Morssink, L. P., van Puijenbroek, E., Aar-noudse, J. G. & de Vries, T. W. (2018). Risks versus benefits of medication use during pregnancy: what do women perceive? *Patient Prefer Adherence*, 12, 1–8. doi: 10.2147/PPA.S146091.
- Nabi, H., Georgiadis, S., Loft, A.G., Hendricks, O., Andersen, M., Chrysidis, S., Colic, A., Dane-bod, K., Hussein, M. R., Kalisz, M. H., Kristensen, S., Lomborg, N., Manilo, N., Munk, H. L., Pedersen, J. K., Raun, J. L., Mehnert, F., Krogh, N. S., Hetland, M. L. & Glinthorpe, B. (2021). Comparative effectiveness of two adalimumab biosimilars in 1318 real-world patients with inflammatory rheumatic disease mandated to switch from originator adalimumab: nationwide observational study emulating a randomised clinical trial *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 29 April 2021. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219951.
- Nardino, R. J., Vender, R. J. & Herbert, P. N. (2000). Overuse of acid-suppressive therapy in hospitalized patients. *Am J Gastroenterol*, 95 (11), 3118–3122. doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03259.x.
- Ofran, Y., Leiba, R., Frisch, A., Horesh, N., Henig, I., Yehudai-Ofir, D., Moshe, Y., Neaman, M., Ganzel, C., Gal-Rabinovich, K., Hellmann, I., Weinstein, V., Berger, T. & Wolach, O. (2021). Midostaurin in combination with chemotherapy is most effective in patients with acute myeloid leukemia presenting with high FLT3-ITD allelic ratio who proceed to allogeneic stem cell transplantation while in first complete remission. *Eur J Haematol*, 106(1), 64–71. doi: 10.1111/ejh.13518
- Oh, H. J., Ryu, K. H., Park, B. J. & Yoon, B. H. (2021). The risk of gastrointestinal hemorrhage with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100 (11), e25216. doi: 10.1097/md.00000000000025216.

- O'Mahony, M. S. & Parbhoo, A. (2020). Deprescribing in older people. *Br J Hosp Med (Lond)*, 81(1), 1–9. doi: 10.12968/hmed.2019.0213.
- Palmsten, K., Flores, K. F., Chambers, C. D., Weiss, L. A., Sundaram, R. & Buck Louis, G. M. (2018). Most Frequently Reported Prescription Medications and Supplements in Couples Planning Pregnancy: The LIFE Study. *Reprod Sci*, 25 (1), 94–101. doi: 10.1177/1933719117702249.
- Papp, K., Bachelez, H., Costanzo, A., Foley, P., Gooderham, M., Kaur, P., Narbutt, J., Philipp, S., Spelman, L., Weglowska, J., Zhang, N. & Strober, B. (2017). Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol*, 76 (6), 1093–1102. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.014.
- Pavlovic, J., Kavousi, M., Ikram, M. A. & Leening, M. J. G. (2020). Updated treatment thresholds in the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines substantially expand indications for statin use for primary prevention at population level: Results from the Rotterdam Study. *Atherosclerosis*, 299, 64–66. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.02.020.
- Payne, R. A., Abel, G. A., Avery, A. J., Mercer, S. W. & Roland, M. O. (2014). Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. *Br J Clin Pharmacol*, 77 (6), 1073–1082. doi: 10.1111/bcp.12292.
- Peng, Y., Zeng, X., Peng, L., Liu, Q., Yi, L., Luo, X., Li, S., Wang, L., Qin, S., Wan, X. & Tan, C. (2021). First-Line Atezolizumab for Metastatic NSCLC with High PD-L1 Expression: A United States-Based Cost-Effectiveness Analysis. *Adv Ther*. doi: 10.1007/s12325-021-01734-6.
- Pennell, P. B., French, J. A., May, R. C., Gerard, E., Kalayjian, L., Penovich, P. & Group, M. S. (2020). Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *N Engl J Med*, 383 (26), 2547–2556. doi: 10.1056/NEJMoa2008663.
- Plevris, N., Jones, G. R., Jenkinson, P. W., Lyons, M., Chuah, C. S., Merchant, L. M., Patten-den, R. J., Watson, E. F., Ho, G. T., Noble, C. L., Din, S., Shand, A. G., Arnott, I. D. & Lees, C. W. (2019). Implementation of CT-P13 via a Managed Switch Programme in Crohn's Disease: 12-Month Real-World Outcomes. *Dig Dis Sci*, 64 (6), 1660–1667. doi: 10.1007/s10620-018-5406-8.

- Positionspapier der gemeinsamen Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Ständigen Impfkommission, des Deutschen Ethikrates und der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina (2020): Wie soll der Zugang zu einem COVID-19-Impfstoff geregelt werden? Verfügbar unter: <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Ad-hoc-Empfehlungen/deutsch/gemeinsames-positionspapier-stiko-der-leopoldina-impfstoffpriorisierung.pdf> [05.05.2021]
- Pratley, R., Amod, A., Hoff, S. T., Kadowaki, T., Lingvay, I., Nauck, M., Pedersen, K. B., Saugstrup, T., Meier, J. J. & PIONEER 4 investigators (2019). Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet*, 394 (10192), 39–50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1.
- Price, W. N. & Rai, A. K. (2019). How logically impossible patents block biosimilars. *Nat Biotechnol* 37, 862–863. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0196-x>
- Raouf, S., Bertelli, G., Ograbek, A., Field, P. & Tran, I. (2019). Real-world use of bevacizumab in metastatic colorectal, metastatic breast, advanced ovarian and cervical cancer: a systematic literature review. *Future Oncol*, 15 (5), 543–561. doi: 10.2217/fo-2018-0480.
- Reeve, E., Gnjidic, D., Long, J. & Hilmer, S. (2015). A systematic review of the emerging definition of „deprescribing“ with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*, 80 (6), 1254–1268. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27006985>
- Reimann, I. R., Karpinsky, C. & Hoffmann, A. (1996). Epidemiological data on drug use during pregnancy in Thuringia, East Germany, 1993. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 34 (2), 80–83.
- Robert, C., Schachter, J., Long, G. V., Arance, A., Grob, J. J., Mortier, L., Daud, A., Carlino, M. S., McNeil, C., Lotem, M., Larkin, J., Lorigan, P., Neyns, B., Blank, C. U., Hamid, O., Mateus, C., Shapira-Frommer, R., Kosh, M., Zhou, H., Ibrahim, N., Ebbinghaus, S., Ribas, A. & KEYNOTE-006 investigators (2015). Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*, 372 (26), 2521–2532. doi: 10.1056/NEJMoa1503093.
- Robich, M. P., Krafcik, B. M., Shah, N. K., Farber, A., Rybin, D. & Siracuse, J. J. (2017). Analysis of „never events“ following adult cardiac surgical procedures in the United States. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 58 (5), 755–762. doi: 10.23736/s0021-9509.17.09866-4.

- Russ-Jara, A. L., Luckhurst, C. L., Dismore, R. A., Arthur, K. J., Ifeachor, A. P., Militello, L. G., Glassman, P. A., Zillich, A. J. & Weiner, M. (2021). Care Coordination Strategies and Barriers during Medication Safety Incidents: a Qualitative, Cognitive Task Analysis. *J Gen Intern Med*. doi: 10.1007/s11606-020-06386-w.
- Sahoo, R. K. & Kumar, L. (2017). Midostaurin in FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 377(19), 1901–1902. doi: 10.1056/NEJMc1711340.
- Samel, C., Albus, C., Nippert, I., Niecke, A., Lungen, M., Pfaff, H. & Peters, K. M. (2019). Life situation of women impaired by Thalidomide embryopathy in North Rhine-Westphalia – a comparative analysis of a recent cross-sectional study with earlier data. *BMC Womens Health*, 19 (1), 51. doi: 10.1186/s12905-019-0745-y.
- Scheen, A. J. (2017). Semaglutide: a promising new glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 5 (4), 236–238. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30012-8.
- Schoen, C., Osborn, R., Squires, D., Doty, M., Pierson, R. & Applebaum, S. (2011). New 2011 survey of patients with complex care needs in eleven countries finds that care is often poorly coordinated. *Health Aff (Millwood)*, 30 (12), 2437–2448. doi: 10.1377/hlt-haff.2011.0923.
- Schwappach, D. L. B. & Pfeiffer, Y. (2020). Registration and Management of „Never Events“ in Swiss Hospitals – The Perspective of Clinical Risk Managers. *J Patient Saf*. doi: 10.1097/pts.0000000000000741. Verfügbar unter: https://boris.unibe.ch/144888/1/Schwappach%20JPatientSaf%202020_epub.pdf [28.04.2021]
- Sebode, M., Lohse, A. W. & Schramm, C. (2020). Metamizole Has Been Overlooked as a Trigger for Acute Liver Injury and Acute Liver Failure. *Dtsch Arztebl Int*, 117 (37), 610. doi: 10.3238/arztebl.2020.0610a.
- Shakeel, S., Hassali, M. A., Rehman, H., Rehman, A. U. & Muneswarao, J. (2020). Knowledge, Attitude, and Practice Towards Biosimilars and Interchangeable Products: A Prescriptive Insight by the Pharmacists. *Int J Gen Med*, 13, 1075–1082. doi: 10.2147/IJGM.S266545.
- Sigurdardottir, V. & Svard, A. (2019). Repeated switches between reference product etanercept and biosimilar do not affect disease activity or retention rate of etanercept over 24 months – a cohort study with historical controls. *Joint Bone Spine*, 86 (4), 529–530. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.003.

- Sovran, V., Ytsma, A., Husak, L. & Johnson, T. (2020). Coordination of Care Could Improve: Canadian Results from the Commonwealth Fund International Health Policy Survey of Primary Care Physicians. *Healthc Q*, 23 (2), 6–8. doi: 10.12927/hcq.2020.26283.
- Spector, W. D., Limcangco, R., Williams, C., Rhodes, W. & Hurd, D. (2013). Potentially avoidable hospitalizations for elderly long-stay residents in nursing homes. *Medical Care*, 51, 673–681. doi: 10.1097/MLR.0b013e3182984bff.
- Statistisches Bundesamt (2021). Lebendgeborene. Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter der Mutter, Geschlecht. Verfügbar unter: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=47341671&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=872&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid= [28.04.2021]
- Stauffer, U. G. (1967). Tooth changes caused by tetracycline in the fetus, infant and child. *Schweiz Med Wochenschr*, 97 (9), 291–293.
- Thio, S. L., Nam, J., van Driel, M. L., Dirven, T. & Blom, J. W. (2018). Effects of discontinuation of chronic medication in primary care: a systematic review of deprescribing trials. *Br J Gen Pract*, 68(675), e663–e672. doi: 10.3399/bjgp18X699041.
- Thomson, S., Witzke, N., Gyawali, B., Delos Santos, S., Udayakumar, S., Cardone, C., Cheung, M.C. & Chan, K. K. W. (2021). Assessing the benefit of cancer drugs approved by the European Medicines Agency using the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale over time. *Eur J Cancer*, 150, 203–210. doi: 10.1016/j.ejca.2021.03.044.
- Tomson, T., Battino, D., Bonizzoni, E., Craig, J., Lindhout, D., Perucca, E. & Group, E. S. (2019). Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology*, 93 (9), e831–e840. doi: 10.1212/WNL.00000000000008001.
- Trullas, A., Delgado, J., Genazzani, A., Mueller-Berghaus, J., Migali, C., Müller-Egert, S., Zander, H., Enzmann, H. & Pignatti, F. (2021). The EMA assessment of pembrolizumab as monotherapy for the first-line treatment of adult patients with metastatic microsatellite instability-high or mismatch repair deficient colorectal cancer. *ESMO Open*, 6 (3), 100145. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100145.
- Twigg, M. J., Lupattelli, A. & Nordeng, H. (2016). Women's beliefs about medication use during their pregnancy: a UK perspective. *Int J Clin Pharm*, 38 (4), 968–976. doi: 10.1007/s11096-016-0322-5.

- van der Heijden, M. S., Lorient, Y., Durán, I., Ravaud, A., Retz, M., Vogelzang, N. J., Nelson, B., Wang, J., Shen, X. & Powles, T. (2021). Atezolizumab Versus Chemotherapy in Patients with Platinum-treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: A Long-term Overall Survival and Safety Update from the Phase 3 IMvigor211 Clinical Trial. *Eur Urol*. doi: 10.1016/j.euro.2021.03.024.
- Vogler, S., Paris, V., Ferrario, A., Wirtz, V. J., de Joncheere, K., Schneider, P., Pedersen, H.B., Dedet, G. & Babar, Z. U. (2017). How Can Pricing and Reimbursement Policies Improve Affordable Access to Medicines? Lessons Learned from European Countries. *Appl Health Econ Health Policy*, 15(3), 307–321. doi: 10.1007/s40258-016-0300-z.
- Vokinger, K. N., Hwang, T. J., Grischott, T., Reichert, S., Tibau, A., Rosemann, T. & Kesselheim, A. S. (2020). Prices and clinical benefit of cancer drugs in the USA and Europe: a cost-benefit analysis. *Lancet Oncol*, 21(5), 664–670. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30139-X.
- Wang, R., Chen, L., Fan, L., Gao, D., Liang, Z., He, J. & Gao, L. (2015). Incidence and Effects of Polypharmacy on Clinical Outcome among Patients Aged 80+: A Five-Year Follow-Up Study. *PLoS One*, 10 (11), e0142123. doi: 10.1371/journal.pone.0142123.
- Wauters, M., Elseviers, M., Vaes, B., Degryse, J., Dalleur, O., Vander Stichele, R., Christiaens, T. & Azermi, M. (2016). Too many, too few, or too unsafe? Impact of inappropriate prescribing on mortality, and hospitalization in a cohort of community-dwelling oldest old. *Br J Clin Pharmacol*, 82 (5), 1382–1392. doi: 10.1111/bcp.13055.
- Weber, S., Benesic, A., Neumann, J. & Gerbes, A. L. (2021). Liver Injury Associated with Metamizole Exposure: Features of an Underestimated Adverse Event. *Drug Saf*. doi: 10.1007/s40264-021-01049-z.
- Weinblatt, M. E., Baranauskaitė, A., Dokoupilova, E., Zielinska, A., Jaworski, J., Racewicz, A., Pileckyte, M., Jedrychowicz-Rosiak, K., Baek, I. & Ghil, J. (2018). Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. *Arthritis Rheumatol*, 70(6), 832–840. doi: 10.1002/art.40444.
- Werler, M. M., Shapiro, S. & Mitchell, A. A. (1993). Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA*, 269 (10), 1257–1261. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8437302> [24.05.2021]
- Wintemute, K., Greiver, M., McIsaac, W., Del Giudice, M. E., Sullivan, F., Aliarzadeh, B., Kalia, S., Meaney, C., Moineddin, R. & Singer, A. (2019). Choosing Wisely Canada campaign

- associated with less overuse of thyroid testing: Retrospective parallel cohort study. *Can Fam Physician*, 65 (11), e487–e496. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31722930>
- Witherington, E. M., Pirzada, O. M. & Avery, A. J. (2008). Communication gaps and readmissions to hospital for patients aged 75 years and older: observational study. *Qual Saf Health Care*, 17 (1), 71–75. doi: 10.1136/qshc.2006.020842.
- Wolgast, E., Lindh-Astrand, L. & Lilliecreutz, C. (2019). Women's perceptions of medication use during pregnancy and breastfeeding-A Swedish cross-sectional questionnaire study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 98 (7), 856–864. doi: 10.1111/aogs.13570.
- Xu, W., Li, D., Sun, Y., Ran, X., Wang, B., Wu, W., Sheng, Z. & Liu, L. (2019). Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: A network meta-analysis. *Eur J Haematol*, 103(6), 542–551. doi: 10.1111/ejh.13317.
- Yashiro, K., Miyagawa, S. & Sawa, Y. (2018). A Lesson From the Thalidomide Tragedy – The Past Is Never Dead. It's Not Even Past. William Faulkner, From „Requiem for a Nun“. *Circ J*, 82 (9), 2250–2252. doi: 10.1253/circj.CJ-18-0775.
- Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland (ZI) (2020). Trendreport zur Leistungsanspruchnahme während der COVID-Krise. Verfügbar unter: <https://www.zi.de/publikationen/trendreport-covid-krise> [25.05.2021]
- Zhao, J. P., Sheehy, O., Gorgui, J. & Berard, A. (2017). Can We Rely on Pharmacy Claims Databases to Ascertain Maternal Use of Medications during Pregnancy? *Birth Defects Res*, 109 (6), 423–431. doi: 10.1002/bdra.23604.

Autorenverzeichnis

Katarina Dathe, PD Dr. med., Leitung des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Thomas Eucker, Dr. rer. nat., wissenschaftlicher Mitarbeiter, Fachgebiet Genetische und Reproduktionstoxikologie, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Daniel Grandt, Prof. Dr. med., Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I, Klinikum Saarbrücken gGmbH

Thomas G. Grobe, Dr. med., MPH, Leiter der Abteilung Gesundheitsberichterstattung und Biometrie, aQua – Institut für angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH in Göttingen

Christine Herrington, Dr. rer. nat., wissenschaftliche Mitarbeiterin, Fachgebiet Genetische und Reproduktionstoxikologie, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Doris Höschele, Dr. rer. nat., wissenschaftliche Mitarbeiterin, Fachgebiet Genetische und Reproduktionstoxikologie, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Sabine Kudicke, Dr. med. vet., wissenschaftliche Mitarbeiterin, Fachgebiet Genetische und Reproduktionstoxikologie, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Jutta Küpper-Nybelen, Dr. sc. hum., MPH, Senior Researcher, PMV forschungsgruppe an der Medizinischen Fakultät und Uniklinik Köln.

Veronika Lappe, Dr. rer. hum. biol., MPH, Senior Researcher, PMV forschungsgruppe an der Medizinischen Fakultät und Uniklinik Köln

Röhrdanz, Elke, PD Dr. rer. nat., Fachgebietsleitung, Fachgebiet Genetische und Reproduktionstoxikologie, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Christof Schaefer, Prof. Dr. med., ehem. Leitung des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Ingrid Schubert, Dr. rer. soc., Senior Researcher, PMV forschungsgruppe an der Medizinischen Fakultät und Uniklinik Köln