

Arzneimittel in der Schwangerschaft: Verordnungshäufigkeit von Valproat bei Frauen geht in Deutschland zurück

Arzneimittel in der Schwangerschaft: Verordnungshäufigkeit von fruchtschädigendem Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter geht in Deutschland zurück - aber nicht bei allen Indikationen

Die intensive Risikoaufklärung zeigt offenbar Wirkung: Wie eine Studie des BIPS, der TK und der Charité nun erstmals mit Zahlen belegt, wird in Deutschland das vor allem bei Epilepsie eingesetzte Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter von Jahr zu Jahr seltener verordnet. Valproat kann bei Einnahme während der Schwangerschaft bei Kindern zu schweren Fehlbildungen - insbesondere Neuralrohrdefekten - und Entwicklungsstörungen führen. Kritisch sieht das Team die nahezu stabile Verordnungshäufigkeit von Valproat bei der Therapie von bipolaren Störungen. Hier gebe es praktisch immer deutlich risikoärmere Alternativen.

Die Valproinsäure und deren Salz Natriumvalproat – gemeinsam häufig als „Valproat“ bezeichnet – sind effektive Wirkstoffe zur Behandlung verschiedener Formen der Epilepsie. Darüber hinaus kommt Valproat bei der Therapie von bipolaren Erkrankungen und – ohne entsprechende Zulassung (off-label) – auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen und zur Migräneprophylaxe zum Einsatz.

Seit über 35 Jahren ist bekannt, dass die Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft zu schweren Fehlbildungen beim Kind führen kann. Kein anderes Arzneimittel erhöht das Risiko für einen Neuralrohrdefekt so stark wie Valproat – nämlich um das neun- bis zwölfwache. Auch gibt es starke Hinweise darauf, dass die Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft das Risiko für psychomotorische Entwicklungsstörungen, Minderung der kognitiven Fähigkeiten und Autismusspektrumstörungen erhöht. Die Verschreibung von Valproat an Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter ist gerade deshalb so problematisch, weil die für einen Neuralrohrdefekt sensible Entwicklungsphase mit der fünften bis sechsten Woche nach der letzten Regelblutung mit dem frühestmöglichen Wahrnehmungszeitpunkt der Schwangerschaft zusammenfällt. Deshalb kann durch ein Absetzen des Medikaments bei Bekanntwerden der Schwangerschaft das erhöhte Risiko für eine Schädigung des Embryos nicht mehr vermieden werden. Da über 40 % aller Schwangerschaften in Mitteleuropa primär ungeplant entstehen, müssen bei den Maßnahmen zur Minimierung des Risikos von Valproat-bedingten Fehlbildungen grundsätzlich alle Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter berücksichtigt werden.

Entsprechend wurden in den vergangenen Jahren die Warnhinweise erheblich verschärft. Nach Empfehlung des Pharmakovigilanzausschusses der Europäischen Arzneimittelbehörde im Oktober 2014 soll Valproat bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nur angewendet werden, wenn alle anderen Behandlungsoptionen unwirksam oder unverträglich sind. In Deutschland wurden Ärzteschaft und Apotheken im Dezember 2014 durch einen Rote-Hand-Brief sowie Zusatzmaterialien über diese Empfehlungen informiert. Im April 2017 wurde zudem mit Bescheid des Bundesinstitutes für Arzneimittel- und Medizinprodukte eine Patientenkarte und behördlich genehmigtes Schulungsmaterial verfügt. Der Pharmakovigilanzausschuss der Europäischen Arzneimittelbehörde hat erneut im Februar 2018 strengere Einschränkungen zur Anwendung von Valproat empfohlen,

die innerhalb der Europäischen Union verbindlich umgesetzt werden sollen.

Bislang gab es in Deutschland, anders als etwa in Frankreich, keine Analysen zu den Auswirkungen dieser Maßnahmen auf die Verschreibungshäufigkeit von Valproat. Deshalb war es Ziel des Forscherteams aus Bremen, Hamburg und Berlin, diese Wissenslücke zu füllen. An der Studie beteiligt waren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Leibniz-Instituts für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS, der Techniker Krankenkasse (TK) sowie des Pharmakovigilanzentrums Embryotox der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Studie wurde im Rahmen des Projektes „AMTS in utero“ durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses gefördert.

Basierend auf Abrechnungsdaten von vier gesetzlichen Krankenkassen – AOK Bremen/Bremerhaven, DAK-Gesundheit, hkk Krankenkasse, Techniker Krankenkasse (TK) – wurden die zeitlichen Trends und Indikationen bei der Verordnung von Valproat bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter der Jahre 2004 bis 2015 analysiert. Ergänzt wurde die Datenbasis um bereitgestellte Daten der TK, um Trends auf das Jahr 2016 hochrechnen zu können.

Im Rahmen der Analyse standen für den Zeitraum zwischen 2004 und 2015 pro Jahr Daten von etwa 3,5 Millionen Mädchen und Frauen zwischen 12 und 50 Jahren zur Verfügung. Die altersstandardisierte Gesamtrate von Valproatverordnungen sank zwischen 2004 und 2016 insgesamt um 28 %, nämlich von 2,91 auf 2,09 pro 1000 Mädchen bzw. Frauen im gebärfähigen Alter. Seit 2008 zeigte sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Alter und Valproatverordnungen. Je älter die Patientinnen, desto höher war die Verordnungsrate. Am stärksten ging im Gesamtzeitraum die Verordnungsrate bei den 16- bis 20-Jährigen zurück (- 48 %), bei den 21- bis 35-Jährigen waren es 33 bis 43 % und bei den 36- bis 40-Jährigen 19 %.

Im Jahr 2015 entfielen 46,3 % der Valproat-Verordnungen bei Mädchen bzw. Frauen im gebärfähigen Alter auf neurologisch bzw. psychiatrisch tätige Ärzte, 29,6 % auf Ärzte der Allgemeinmedizin/Inneren Medizin/hausärztlichen Versorgung und 7,2 % auf Ärzte aus dem Bereich der Kinder- und Jugendheilkunde ohne neurologisch-psychiatrischen Schwerpunkt.

Zwei Dritteln (66,9 %) der Mädchen und Frauen in 2015 wurde Valproat mit der Indikation Epilepsie verordnet, zweithäufigste Diagnose waren bipolare Störungen (13,6 %), danach folgten Migräne und Kopfschmerzen (5,6 %) sowie schizoaffektive Störungen (4,3 %). Unter den Epilepsiepatientinnen ging der Anteil Valproat-Behandelter zwischen 2004 und 2015 kontinuierlich von 26,2 % auf 16,8 % zurück. Im selben Zeitraum dagegen blieb der Anteil bei Patientinnen mit bipolarer Störung nahezu unverändert (9,3 % in 2004 vs. 8,0 % in 2015).

In ihrem Fazit vermuten die Wissenschaftler, dass der Rückgang der Verordnungen von Valproat zu einem großen Teil auf die stärkere Risikosensibilisierung und –Aufklärung zurückzuführen sein könnte. Insbesondere die verstärkte Abnahme in den Jahren 2015 und 2016 sei ein Indiz für die Wirkung der Empfehlung der Europäischen Arzneimittelbehörde und des folgenden deutschen Rote-Hand-Briefs (beides in 2014).

Kritisch sieht das Studienteam dagegen die nahezu unveränderte Verordnungshäufigkeit bei bipolaren Störungen. Denn während es bei einigen Epilepsieformen manchmal keine Alternativen zu Valproat gibt, existieren bei bipolaren Störungen, anderen psychiatrischen Erkrankungen und der Migräneprophylaxe praktisch immer Alternativen, die kein oder nur ein geringes Risiko für das werdende Kind darstellen. Hier besteht dringend weiterer Aufklärungsbedarf.

Die Studie – so schließt das Forscherteam – stellt eine wichtige Grundlage dar, um die Wirksamkeit von Sicherheitsmaßnahmen zu überprüfen und wo nötig anzupassen. In den kommenden Jahren wird das Forscherteam ähnliche Studien auch für andere Arzneimittel durchführen, die mit einem Risiko für das ungeborene Leben einhergehen könnten.

Das BIPS - Gesundheitsforschung im Dienste des Menschen

Die Bevölkerung steht im Zentrum unserer Forschung. Als epidemiologisches Forschungsinstitut sehen wir unsere Aufgabe darin, Ursachen für Gesundheitsstörungen zu erkennen und neue Konzepte zur Vorbeugung von Krankheiten zu entwickeln. Unsere Forschung liefert Grundlagen für gesellschaftliche Entscheidungen. Sie klärt die Bevölkerung über Gesundheitsrisiken auf und trägt zu einer gesunden Lebensumwelt bei.

Das BIPS ist Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, zu der 93 selbstständige Forschungseinrichtungen gehören. Die Ausrichtung der Leibniz-Institute reicht von den Natur-, Ingenieur- und Umweltwissenschaften über die Wirtschafts-, Raum- und Sozialwissenschaften bis zu den Geisteswissenschaften. Leibniz-Institute widmen sich gesellschaftlich, ökonomisch und ökologisch relevanten Fragen. Aufgrund ihrer gesamtstaatlichen Bedeutung fördern Bund und Länder die Institute der Leibniz-Gemeinschaft gemeinsam. Die Leibniz-Institute beschäftigen rund 18.700 Personen, darunter 9.500 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler. Der Gesamtetat der Institute liegt bei mehr als 1,8 Milliarden Euro.