

Aus dem
CharitéCentrum 17 für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalmedizin und Humangenetik
Klinik für Geburtsmedizin
Campus Virchow-Klinikum/Campus Charité Mitte
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Auswertung der Betreuung und der Behandlung von opioidabhängigen Schwangeren –
eine retrospektive Datenanalyse aus 15 Jahren Patientinnenversorgung

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Celine Paula Kaps
aus Breisach am Rhein

Datum der Promotion: 18.09.2020

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden im Herbst 2018 im Rahmen von zwei Posterpräsentationen beim 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) und beim 27. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. (DGS) in Berlin präsentiert und veröffentlicht.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
Abstrakt (Deutsch und Englisch)	VII
1 Einleitung	1
1.1 Definition von Opioiden	2
1.2 Die Opioidabhängigkeit	4
1.3 Epidemiologie in Europa und Deutschland	6
1.4 Substitutionsmedizin	7
1.4.1 Geschichte der Substitutionsmedizin	8
1.5 Gesetzgebung zum Substitutionsprogramm	9
1.6 Substitutionsmittel	10
1.6.1 Methadon (MDN)/Levomethadon (L-MDN)	11
1.6.2 Buprenorphin (BUP)	12
1.7 Opioidabhängigkeit und Schwangerschaft	13
1.7.1 Opioidabhängigkeit bei Frauen im reproduktiven Alter	14
1.7.2 Risiken einer Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft	15
1.7.3 Substitutionsmittel in der Schwangerschaft	18
1.7.4 Beikonsum in der Schwangerschaft	20
1.7.5 Betreuungskonzept der Ambulanz für Suchtmittel konsumierende Schwangere	24
1.7.6 Umstellung der Substitution in der Schwangerschaft	25
1.8 Zielsetzung der Untersuchung	27
1.8.1 Fragestellung und Hypothesen	28
2 Methoden	30
2.1 Datenerhebung	30
2.1.1 Zeitpunkte der Datenerhebung	30
2.1.2 Erhobene Untersuchungsparameter	31
2.1.3 Untersuchungsinstrumente	32
2.1.4 Untersuchungsstandort	36
2.2 Datenverarbeitung	36
2.2.1 Datenbank	36
2.2.2 Datenaufbereitung	36
2.2.3 Vollständigkeit	37
2.2.4 Plausibilität	37
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien	37
2.3.1 Ausgeschlossene Fälle	37
2.3.2 Eingeschlossene Fälle und Gruppeneinteilung	38
2.3.3 Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft	45
2.4 Statistische Methoden	45

2.4.1	Statistische Analyse.....	45
3	Ergebnisse	47
3.1	Deskription des Patientinnenkollektivs und ihrer Neugeborenen	47
3.1.1	Suchtmedizinische Daten	48
3.1.2	Geburtsmedizinische Daten.....	57
3.1.3	Neonatale Daten	62
3.2	Induktive Statistik	71
3.2.1	Ergebnisse zum Substitutionsmittelvergleich in der Schwangerschaft.....	72
3.2.2	Ergebnisse zum Substitutionsmittelvergleich bei Geburt	73
3.2.3	Ergebnisse zum Substitutionsmittelvergleich und kindlichem Outcome.....	74
3.2.4	Ergebnisse zum Substitutionsmittelvergleich und der Entwicklung eines NAS...	76
3.2.5	Ergebnisse bei missglückter Umstellung auf BUP	79
4	Diskussion	85
4.1	Diskussion der deskriptiven Ergebnisse.....	85
4.1.1	Suchtmedizinische Merkmale	86
4.1.2	Geburtsmedizinische Merkmale.....	91
4.1.3	Neonatale Merkmale	96
4.2	Diskussion der Ergebnisse bei Substitution mit BUP und (L-)MDN	101
4.2.1	BK bei Substitution mit BUP und (L-)MDN	102
4.2.2	Frühgeburtlichkeit bei Substitution mit BUP und (L-)MDN.....	103
4.2.3	Geburtsparameter bei Substitution mit BUP und (L-)MDN	105
4.2.4	NAS bei Substitution mit BUP und (L-)MDN.....	106
4.2.5	Missglückte Umstellung auf BUP.....	108
4.3	Stärken und Grenzen der vorliegenden Arbeit.....	110
4.4	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	111
5	Zusammenfassung.....	113
6	Literaturverzeichnis.....	115
7	Anhang	130
7.1	Anamnesebogen	130
7.2	EvAS	135
8	Eidesstattliche Versicherung	137
9	Lebenslauf.....	139
10	Komplette Publikationsliste	140
11	Danksagung.....	141

Abkürzungsverzeichnis

AMG	<i>Arzneimittelgesetz</i>
ANOVA	<i>engl. Analysis of Variance</i>
APA	<i>Amerikanische Psychiatrische Gesellschaft</i>
APGAR	<i>engl., Activity, Pulse, Grimace, Appearance, Respiration</i>
AWMF	<i>Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.</i>
BfArM	<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i>
BMG	<i>Bundesministerium für Gesundheit</i>
BK	<i>Beikonsum</i>
BtMG	<i>Betäubungsmittelgesetz</i>
BtMVV	<i>Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung</i>
BUP	<i>Buprenorphin</i>
cART	<i>engl., combined Anti-Retroviral Therapy</i>
CSE	<i>engl., Combined Spinal and Epidural Anaesthesia</i>
CVK	<i>Campus Virchow-Klinikum</i>
CYP-P450	<i>Cytochrom P450-Enzym</i>
DGVS	<i>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten</i>
DHS	<i>Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e.V.</i>
DSM-5	<i>engl., Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
DRUCK	<i>Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland</i>
EMCDDA	<i>engl., European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction</i>
ESA	<i>Epidemiological Survey on Substance Abuse</i>
ET	<i>Entbindungstag</i>
EV	<i>Erstvorstellung</i>
EvAS	<i>Evaluationsbogen für Alkoholkonsum in der Schwangerschaft</i>
FAS	<i>Fetales Alkoholsyndrom</i>
FASD	<i>engl., Fetal Alcohol Spectrum Disorder</i>
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GnRH	<i>engl., Gonadotropin-Releasing-Hormone</i>
HCV	<i>Hepatitis C Virus</i>
HIV	<i>Humane Immundefizienz Virus</i>
HWZ	<i>Halbwertszeit</i>
ICD-10	<i>engl., International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10</i>
INCB	<i>engl., International Narcotics Control Board</i>
i.v.	<i>intravenös</i>
IQTIG	<i>Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen</i>
IUGR	<i>engl., Intrauterine Growth Restriction</i>
L-MDN	<i>Levomethadon, (L)-Enantiomer des Methadon-Razemats</i>
KU	<i>Kopfumfang</i>
MDN	<i>Methadon-Razemat, besteht zu jeweils 50% aus den Enantiomeren D (S)-Methadon und L (R)-Methadon</i>
MMT	<i>engl., Methadone Maintenance Treatment, Substitutionstherapie mit Methadon-Razemat (MDN)</i>
MOTHER	<i>engl., Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research</i>

MVV-RL	<i>Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung</i>
NAS	<i>engl., Neonatal Abstinence Syndrom (Neugeborenen Entzugssyndrom)</i>
NSDUH	<i>engl., National Survey on Drug Use and Health</i>
OMT	<i>engl., Opioid Maintenance Therapy</i>
PDA	<i>Periduralanästhesie</i>
PREMOS	<i>engl., Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments</i>
PSB	<i>Psychosoziale Betreuung</i>
RCT	<i>engl., Randomized Controlled Trial</i>
SD	<i>engl., Standard Deviation (Standardabweichung)</i>
SGA	<i>engl., Small for Gestational Age</i>
SGB V	<i>Fünftes Buch Sozialgesetzbuch</i>
SIDS	<i>engl., Sudden Infant Death Syndrome (Plötzlicher Kindstod)</i>
SOP	<i>engl., Standard Operating Procedures</i>
SST	<i>Schwangerschaftstag</i>
SSW	<i>Schwangerschaftswoche</i>
THC	<i>Tetrahydrocannabinol</i>
UAW	<i>Unerwünschte Arzneimittelwirkungen</i>
vgl.	<i>vergleiche</i>
UNODC	<i>engl., United Nations Office on Drug and Crime</i>
VLBW	<i>engl., Very Low Birth Weight</i>
vs.	<i>versus</i>
WHO	<i>engl., World Health Organisation (Weltgesundheitsorganisation)</i>

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht Opioidkonsum in Europa.....	6
Abbildung 2 Entwicklung der Häufigkeit gemeldeter Substitutionsmittel von 2002–2017 in %..	11
Abbildung 3 Vergleich der medianen Geburtsperzentilen nach Braun, Voigt und Fenton	34
Abbildung 4 Fließdiagramm der Gruppeneinteilung 1 bis 8.....	43
Abbildung 5 Fließdiagramm der Vergleichsgruppen 1 bis 4 inklusive Subgruppen	44
Abbildung 6 Betreuungsverlauf von Patientinnen mit Umstellungsversuch auf BUP.....	45
Abbildung 7 Anzahl der jährlich betreuten Frauen und ihr Substitutionsstatus bei EV	47
Abbildung 8 Verteilung der eingenommenen Substitutionsmedikamente bei EV	48
Abbildung 9 Verteilung der eingenommenen Substitutionsmedikamente bei ET	49
Abbildung 10 Dosisentwicklung über den Betreuungszeitraum	50
Abbildung 11 Substitutionsverlauf der Schwangeren mit dem Status „clean“ bei ET.....	51
Abbildung 12 Berliner EvAS-Fragebogen zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft	55
Abbildung 13 Boxplot der Gewichts-, Längen-, und Kopfumfangs(KU)-Perzentilen	63
Abbildung 14 Boxplot der Gewichts-Perzentilen in Gruppe 1 bis 8.....	64
Abbildung 15 Boxplot der Längen-Perzentilen in Gruppe 1 bis 8	64
Abbildung 16 Boxplot der Kopfumfang-Perzentilen in Gruppe 1 bis 8.....	65
Abbildung 17 Häufigkeit eines behandlungsbedürftigen NAS über die Studienjahre	67
Abbildung 18 Häufigkeit eines behandlungsbedürftigen NAS in Gruppe 1 bis 8.....	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	<i>Substanzgebrauchsstörung nach DSM-5</i>	5
Tabelle 2	<i>Psychische und Verhaltensstörung durch Opioide nach ICD-10</i>	5
Tabelle 3	<i>Geburtsmedizinische Komplikationen bei Opioidabhängigkeit</i>	16
Tabelle 4	<i>Konsumprävalenz unter Konsumenten anderer illegaler Drogen</i>	20
Tabelle 5	<i>Voraussetzung für die Umstellung auf Buprenorphin</i>	26
Tabelle 6	<i>Übersicht der erhobenen Parameter bei EV, ET und nach Geburt</i>	31
Tabelle 7	<i>Eckdaten zu ein- und ausgeschlossenen Fällen</i>	38
Tabelle 8	<i>Vergleich der suchtmmedizinischen Stammdaten von Gruppe 1 bis 3</i>	39
Tabelle 9	<i>Einschlusskriterien für Gruppen 1 bis 8 mit Aufschlüsselung der Subgruppen</i>	41
Tabelle 10	<i>Individuelle Verläufe von Schwangeren aus Gruppe 8</i>	42
Tabelle 11	<i>Konsum von zusätzlichen Substanzen bei Erstvorstellung (EV)</i>	53
Tabelle 12	<i>Konsum von zusätzlichen Substanzen am Entbindungstag (ET)</i>	53
Tabelle 13	<i>Angaben zu Beikonsumsubstanzen bei EV (N = 169)</i>	54
Tabelle 14	<i>Angaben zu Beikonsumsubstanzen bei ET (N = 139)</i>	54
Tabelle 15	<i>Häufigkeit von Alkohol-, Nikotin- und Cannabiskonsum</i>	56
Tabelle 16	<i>Gestationsanamnese</i>	58
Tabelle 17	<i>Infektionsstatus bei EV (N = 477)</i>	58
Tabelle 18	<i>Geburt (N = 477)</i>	61
Tabelle 19	<i>Frühgeburt (SST < 259)</i>	62
Tabelle 20	<i>Geburtsparameter der Neugeborenen</i>	66
Tabelle 21	<i>Eckdaten zum Neugeborenen Entzugssyndrom</i>	68
Tabelle 22	<i>Verbleib des Kindes bei Klinikentlassung</i>	70
Tabelle 23	<i>Übersicht der statistischen Analyse zu den Geburtsparameter in Gruppe 1 bis 3</i>	75
Tabelle 24	<i>Übersicht der statistischen Analyse zum NAS in Gruppe 1 bis 3</i>	78
Tabelle 25	<i>Übersicht zu der statistischen Analyse des Gruppenvergleichs 2 und 4</i>	81
Tabelle 26	<i>Übersicht der statistischen Analyse des Gruppenvergleichs 1.1 und 1.2</i>	83
Tabelle 27	<i>Vergleich Studienkollektiv mit der Perinatalstatistik von 2016</i>	93

Abstrakt (Deutsch)

Einleitung: Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft ist bei international steigenden Zahlen zunehmend eine Herausforderung für das Gesundheitswesen. Die Substitution mit langwirksamen Opioiden ist die empfohlene Therapie. Viele Jahre wurde Methadon-Razemat (MDN) bzw. Levomethadon (L-MDN), ein Agonist, eingesetzt, seit 2000 steht Buprenorphin (BUP), ein Partialagonist, als Alternative zur Verfügung.

Obwohl Untersuchungen zeigen, dass sich eine BUP Substitution positiv auf das Geburtsgewicht und den Verlauf eines Neugeborenen Entzugssyndroms (NAS) auswirkt, wird bisher selten ein Substanzwechsel in der Schwangerschaft durchgeführt.

Methoden: Von 671 Suchtmittel konsumierenden Schwangeren wurden die Schwangerschaftsverläufe von 477 Opioidabhängigen, die in 15 Jahren (2000–2014) in der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft der Klinik für Geburtsmedizin an der Charité–Universitätsmedizin Berlin betreut wurden, hinsichtlich suchtmedizinischer, geburtsmedizinischer und neonatologischer Aspekte retrospektiv untersucht. Im ersten Teil der Auswertung wird das Kollektiv deskriptiv beschrieben. Im zweiten Teil werden die Schwangerschaftsverläufe unter BUP und (L-)MDN verglichen und die Auswirkungen einer erfolgreichen und einer missglückten Umstellung auf BUP untersucht.

Ergebnisse: 33,4% der Substituierten hatten Beikonsum (BK), 87,8% der Frauen haben geraucht. 21,1% hatten eine Frühgeburt (<37+0 SSW). Die Neugeborenen hatten häufig ein geringes Geburtsgewicht ($2834,6 \pm 560,8\text{g}$, 21. Perzentile, <10. Perzentile 27,7%). Ein NAS trat bei 60% auf. Die durchschnittliche Therapiedauer bei einem NAS betrug 17 Tage, die Liegedauer 25 Tage. Schwangere mit BUP hatten signifikant seltener BK als bei (L-)MDN (10,8% vs. 33,7%, $p < 0,000$). Die Häufigkeit einer Frühgeburt unterschied sich in den Substitutionsgruppen nicht (22,7% vs. 21,4%, $p = 0,812$). Das Geburtsgewicht war nach BUP Exposition signifikant höher ($2968,3$ vs. $2801,6\text{g}$; $p = 0,018$). Das Ergebnis blieb nach Adjustierung für das Gestationsalter und das Geschlecht signifikant (27,6. Perzentile vs. 18,9. Perzentile, $p = 0,007$).

Neugeborene mit niedrigdosierter (L-)MDN Exposition ($\leq 20\text{mg L-MDN}$, $\leq 40\text{mg MDN}$) wiesen vergleichbare Geburtsparameter wie Neugeborene mit BUP Exposition auf. Ein NAS trat unabhängig von der (L-)MDN Dosis, signifikant häufiger nach (L-)MDN Exposition auf (25,3% vs. 64,8%, $p < 0,000$). Neugeborene mit NAS nach (L-)MDN Exposition hatten eine um 7 Tage längere Therapie- und Liegedauer. Eine missglückte Umstellung auf BUP hatte keine negative Auswirkung auf das fetale Ergebnis. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass Patientinnen mit

erfolgreicher Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft vergleichbare Ergebnisse erzielen wie Schwangere, die bereits präkonzeptionell mit BUP substituiert wurden.

Schlussfolgerung: Es ist anzustreben, opioidabhängige Frauen im gebärfähigen Alter auf BUP einzustellen. Alternativ kann in der Schwangerschaft eine Umstellung auf BUP stationär erfolgen. Wird eine Substitution mit (L-)MDN bevorzugt, ist eine möglichst niedrige Tagesdosis anzustreben.

Abstract (English)

Introduction: Opioid dependence in pregnancy is increasingly becoming a challenge for the health care system, with internationally rising numbers. Substitution with long-acting opioids is the recommended therapy. The agonist Methadone-racemate (MDN) respectively Levomethadone (L-MDN) was used for many years. Since 2000 Buprenorphin (BUP), a partial agonist, is available as an alternative. Although studies show that BUP substitution has a positive effect on birth weight and the course of neonatal abstinence syndrome (NAS), substance transition during pregnancy is uncommon.

Methods: From 671 addicted pregnant women, the course of pregnancy of 477 opioid addicts, who were treated in the outpatient clinic for Addiction and Infection in Pregnancy of the Department for Obstetrics at the “Charité–Universitätsmedizin” Berlin in 15 years (2000-2014), was retrospectively examined with regard to addiction, obstetric and neonatological aspects.

The first part of the analysis describes the collective. In the second part, the course of pregnancy under BUP and (L-)MDN was compared and the effects of a successful and a failed transition to BUP were examined.

Results: 33.4% had concomitant drug use (BK) and 87.8% were smokers. 21.1% had a preterm birth (<37+0). Newborns often had a low birth weight ($2834.6 \pm 560.8\text{g}$, 21st percentile, <10th percentile 27.7%). NAS occurred at a rate of 60%. The average treatment time for NAS was 17 days, the length of hospitalization 25 days.

Pregnant women with BUP had less BK than with (L-)MDN (10.8% vs. 33.7%, $p < 0.000$). The frequency of preterm birth was not different in the groups (22.7% vs. 21.4%, $p = 0.812$). The birth weight was significantly higher after BUP exposure (2968.3 vs. 2801.6g; $p = 0.018$). The result remained significant after adjustment for gestational age and sex (27.6th percentiles vs. 18.9th percentiles, $p = 0.007$).

Newborns with low dose (L-)MDN ($\leq 20\text{mg}$ or MDN $\leq 40\text{mg}$) exposure had comparable birth parameters to newborns with BUP exposure. NAS occurred significantly more frequently after

(L-)MDN exposure, independent of (L-)MDN dosage (25.3% vs. 64.8%, $p < 0.000$). Newborns with NAS after (L-)MDN exposure needed 7 days longer therapy. An unsuccessful transition to BUP in pregnancy had no negative effect on fetal outcome. A subgroup analysis revealed that women who successfully transitioned to BUP achieved comparable results as pregnant women who were already pre-conceptionally substituted with BUP.

Conclusion: We recommend adjusting women of childbearing age to BUP. Alternatively, a transition to BUP in inpatient setting can be performed during pregnancy. If (L-)MDN is preferred, lowest possible daily dose should be targeted.

1 Einleitung

Die Opioidabhängigkeit ist eine schwere chronische Erkrankung, die möglicherweise einer lebenslangen Behandlung bedarf (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017; WHO 2009).

Laut dem „World Drug Report 2018“ konsumierten im Jahr 2016 34,3 Millionen Menschen (0,7% der globalen Bevölkerung) Opioide (UNITED NATIONS OFFICE ON DRUG AND CRIME (UNODC) 2018). Weltweit wird am häufigsten Heroin und Opium konsumiert (19,4 Millionen KonsumentInnen), jedoch ist der missbräuchliche Konsum von verschreibungsfähigen Opioiden in den letzten Jahren, besonders in Nordamerika drastisch gestiegen (JONES et al. 2018). Opioide gehören durch das hohe Risiko einer Überdosierung und bedingt durch den mit intravenösem (i.v.) Konsum verbundenem Risiko für Infektionskrankheiten zu den gesundheitsschädlichsten Suchtmitteln (BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT (BMG) 2017). Das Mortalitätsrisiko beträgt bei Opioidabhängigen 2–4 % jährlich (WHO 2009).

In den letzten Jahren ist der Drogenkonsum unter jungen Frauen, die im gebärfähigen Alter sind, gestiegen (GREENFIELD et al. 2010; INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD (INCB) 2017). Eine Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft kann zu schweren geburtsmedizinischen Komplikationen führen und stellt eine besondere Herausforderung für die geburtsmedizinische Betreuung dar. Zahlen zu opioidabhängigen Schwangeren liegen für Europa kaum vor, Daten aus Amerika zeigen einen kontinuierlichen Anstieg (EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA) 2014; NATIONAL SURVEY ON DRUG USE AND HEALTH (NSDUH) 2017). In den USA hat sich die Prävalenz von opioidabhängigen Schwangeren zwischen den Jahren 1998–2011 von 2 auf 4 pro 1000 Geburten verdoppelt (MAEDA et al. 2014).

Der akute Entzug von Opioiden in der Schwangerschaft kann zu fetalem Stress, Mangelversorgung und vorzeitigen Wehen mit erhöhtem Frühgeburtsrisiko führen (ZEDLER et al. 2016). Neugeborene mit intrauteriner Opioidexposition entwickeln in 60–90 % der Fälle postnatal ein behandlungsbedürftiges Neugeborenen Entzugssyndrom (NAS: engl. neonatal abstinence syndrome) (FINNEGAN et al. 1975b; HUDAK et al. 2012; KANDALL et al. 1977b; MCCARTHY et al. 2015). Klinisch ist ein NAS charakterisiert durch Hyperreagibilität des zentralen Nervensystems, Dysfunktion des metabolischen, vasomotorischen und respiratorischen Systems sowie Störungen des Gastrointestinaltrakts. Ohne Therapie ist das NAS eine schwere Erkrankung mit einer Mortalität von bis zu 10 % (FINNEGAN et al. 1977; FRICKER und SEGAL 1978; WITT et al. 2017). Darüber hinaus haben Kinder von opioidabhängigen Frauen häufiger ein geringes Geburtsgewicht, geringere Körperlänge und geringeren Kopfumfang und durch das NAS längere

Hospitalisierungszeiten (BROGLY et al. 2014; LEJEUNE et al. 2006; WELLE-STRAND et al. 2013). Langzeitfolgen von intrauteriner Substanzexposition wurden bisher wenig untersucht, jedoch gibt es Hinweise auf neuropsychologische Defizite im Kindes- und Jugendalter (JANSSON et al. 2017; NYGAARD et al. 2017).

Das primäre Ziel der Betreuung und Behandlung von opioidabhängigen Schwangeren ist die Risikoreduktion für die Schwangerschaft und das sich entwickelnde Kind vor allem durch Senkung des unkontrollierten Suchtmittelkonsums (GORTNER und DUDENHAUSEN 2018).

In Deutschland gibt es derzeit keine S3-Leitlinie zur Behandlung von Opioidabhängigen, speziell keine für schwangere Opioidabhängige und somit fehlt auch eine leitliniengerechte Therapie. Handlungsempfehlungen für Suchtmittel konsumierende Schwangere hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) erstmalig 2014 herausgegeben (WHO 2014). International gilt die Substitution mit MDN als Goldstandard. Seit in Deutschland (und international) weitere Substitutionsmittel für die Therapie der Opioidabhängigkeit zugelassen wurden (Buprenorphin (2000), Diamorphin (2009), retardiertes Morphin (2015)), muss die Empfehlung neu diskutiert werden. Einige Studien haben gezeigt, dass die Wahl des Substitutionsmedikamentes Auswirkungen auf das maternale und fetale Outcome hat (BROGLY et al. 2014; JONES et al. 2010; LACROIX et al. 2011; ZEDLER et al. 2016).

Forschungen zu Substitutionsmedikamenten in der Schwangerschaft sind allerdings limitiert. Dies liegt zum einen daran, dass Studien in der Schwangerschaft zum Schutz des Feten nur selten durchgeführt werden und zum anderen daran, dass es sich um ein Nischenthema handelt.

Die Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft der Klinik für Geburtsmedizin am Campus Virchow-Klinikum der Charité – Universitätsmedizin Berlin betreut an diesem Standort seit 1996 opioidabhängige Schwangere. Die Ambulanz hat bereits 2004 ihr Behandlungskonzept für opioidabhängige Schwangere publiziert (SIEDENTOPF et al. 2004). Die vorliegende Arbeit untersucht ein großes deutsches Kollektiv und evaluiert das Behandlungskonzept der Ambulanz. Dafür liegen Daten aus 15 Jahren von 671 Suchtmittel konsumierenden Schwangeren vor, die in der Ambulanz betreut wurden.

1.1 Definition von Opioiden

Erste Beschreibungen der Gewinnung, Wirkung und therapeutischen Anwendung des Opiums reichen bis ins 1. Jahrhundert n. Chr. zurück. Opium (griech. opos = Saft) ist der getrocknete Saft aus den unreifen Kapseln des Schlafmohns (*Papaver somniferum*) (HÖLLT und ALLGAIER 2013: 218 f.). 1806 wurde erstmals das Morphin (Morphium) von dem Apotheker Friedrich Sertürner beschrieben und nach dem griechischen Gott der Träume Morpheus benannt (BÖHM 2012a).

Als Opiate werden Stoffe bezeichnet, die aus den natürlichen Bestandteilen des Opiums, den Alkaloiden hergestellt werden. Der Überbegriff Opioid erfasst neben den natürlichen Opiaten zusätzlich opiat-ähnlich wirkende Stoffe. Opioide können somit natürliche, halbsynthetische, vollsynthetische und auch körpereigene (endogene) Stoffe sein, denen allen gemein ist, dass sie morphinartige Eigenschaften haben und an den Opioidrezeptoren wirken (LÜLLMANN et al. 2016). Opioide werden als hochwirksame schmerzstillende Medikamente (Analgetika) in der Schmerztherapie, als Narkotika in der Anästhesie und als Substitutionsmedikamente in der Suchtmedizin eingesetzt (BÖHM 2012b: 236 f.). Der menschliche Körper kann bei Stress- und Schmerzzuständen selbst (endogen) opiat-ähnliche peptidische Verbindungen herstellen, die sogenannten Endorphine (HÖLLT und ALLGAIER 2013: 219).

Opioide können an drei Typen von Opioidrezeptoren binden, dem MOR1-Rezeptor (vormals μ), dem KOR1-Rezeptor (vormals κ) und dem DOR1-Rezeptor (vormals δ). Fast alle in der Therapie eingesetzten Opioide wirken überwiegend an dem MOR1-Rezeptor als Agonist und entfalten dort eine starke analgetische, euphorisierende und atemdepressive Wirkung. Zu weiteren opioidvermittelnden Wirkungen zählen die Sedierung, die Hemmung der Magen-Darm-Motilität mit konsekutiver Obstipation, die antitussive, die emetische und konvulsive Wirkung, die Miosis, Bradykardie und Hypotonie. Bei Frauen führt die regelmäßige Einnahme von Opioiden durch die Hemmung der Gonadotropin-releasing-Hormon(GnRH)-Sekretion zu Zyklusstörungen (GENAZZANI und PETRAGLIA 1989). Den Opioiden wird je nach Wirkstärke eine analgetische Potenz zugeordnet, die bei Substanzwechsel innerhalb der Opioide zur Ermittlung der äquianalgetischen Dosierung dient. Da Morphin (Morphium) die älteste Substanz ist, dient es als Referenzsubstanz für andere Opioide. Seine analgetische Potenz liegt definitionsgemäß bei 1. Die analgetischen Potenzen der anderen Opioide ergeben sich aus dem Verhältnis der Morphindosis zu der benötigten Dosierung des Vergleichs-Opioids, mit der eine gleiche analgetische Wirkung erzielt werden kann (GRAEFE et al. 2016: 230). So hat beispielsweise L-MDN eine analgetische Potenz von 3–4. Das bedeutet, dass nur $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ der Morphin-Dosis verabreicht werden muss, um die gleiche analgetische Wirkung zu erreichen (BÖHM 2012a: 233; HÖLLT und ALLGAIER 2013: 224). Eine Toleranz für Opioide entsteht bei regelmäßiger Einnahme bereits nach wenigen Wochen und kann schnell zu einer Abhängigkeitserkrankung führen (WITTCHEN et al. 2011). Entsprechend des aktuellen Sprachgebrauches wird im Folgenden generell von Opioidabhängigkeit gesprochen (GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS 2018).

1.2 Die Opioidabhängigkeit

Der Opioidkonsum führt zu tiefgreifenden und komplexen Veränderungen der Gehirnstruktur und -funktion, die sich in körperlichen, psychischen und verhaltensbezogenen Symptomen eines Abhängigkeitssyndroms manifestieren (BGM 2017; WITTCHEN et al. 2011). Abhängigkeit beschreibt einen Zustand, bei dem durch Begierde ein zwanghaftes Verhalten auftritt und es keine Möglichkeit mehr gibt, Entscheidungen frei zu treffen (BÖHM 2012b: 296). Physische Entzugserscheinungen manifestieren sich nach Absetzen des Opioids oder nach Applikation eines Antagonisten wie Naloxon. Zu den Symptomen eines Opioidentzugs gehören neben dem starken Verlangen nach Opioiden, Ruhelosigkeit, Reizbarkeit und Angstzustände sowie Mydriasis, Gänsehaut, Schweißausbruch, Tremor, Tachykardie, Muskelschmerzen, Erbrechen, Dysphorie und Diarrhoe (BÖHM 2012b: 298; HÖLLT und ALLGAIER 2013: 228).

Die psychische Abhängigkeit zeigt sich durch das plötzlich auftretende, unwiderstehliche und überwältigende Verlangen nach der Einnahme von Opioiden, das als craving (engl. Verlangen) bezeichnet wird (BÖHM 2012b: 296). Für die psychische Abhängigkeit wird die euphorisierende Wirkung des Opioids verantwortlich gemacht. Nach i.v. Applikation von Heroin ist diese Wirkung besonders stark, da es durch seine lipophile Eigenschaft die Blut-Hirnschranke schnell überwinden kann, was zu dem vom Konsumenten erwünschten, jedoch abhängig machenden „Kick“ führt (HÖLLT und ALLGAIER 2013: 228). Eine zusätzliche Rolle spielt die Aktivierung des dopaminergen Belohnungssystems über eine Hemmung von inhibierenden GABA-ergen Neuronen.

Die psychische Abhängigkeit hält oft auch Jahre nach einer Entzugsbehandlungen an und ist verantwortlich für die hohe Rückfallquote von ehemals Opioidabhängigen (HÖLLT und ALLGAIER 2013: 228).

Für die klinische Diagnostik und wissenschaftliche Forschung gibt es für psychische Erkrankungen zwei Diagnosesysteme. Nach dem Klassifikationssystem DSM-5 (engl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), das von der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (APA) herausgegeben wird, liegt eine „Substanzgebrauchsstörung“ vor, wenn 2 der 11 Kriterien aus Tabelle 2 innerhalb eines Zeitraums von 12 Monate vorliegen (RUMPF und KIEFER 2011).

Tabelle 1 *Substanzgebrauchsstörung nach DSM-5*

Diagnostische Kriterien einer Substanzgebrauchsstörung nach DSM-5

1	Wiederholter Konsum, der zu einem Versagen bei der Erfüllung wichtiger Verpflichtungen bei der Arbeit, in der Schule oder zu Hause führt
2	Wiederholter Konsum in Situationen, in denen es aufgrund des Konsums zu einer körperlichen Gefährdung kommen kann
3	Wiederholter Konsum trotz ständiger oder wiederholter sozialer oder zwischenmenschlicher Probleme
4	Toleranzentwicklung gekennzeichnet durch Dosissteigerung oder verminderte Wirkung
5	Entzugssymptome oder deren Vermeidung durch Substanzkonsum
6	Konsum länger oder in größeren Mengen als geplant (Kontrollverlust)
7	Anhaltender Wunsch oder erfolglose Versuche der Kontrolle
8	Hoher Zeitaufwand für Beschaffung und Konsum der Substanz sowie Erholen von der Wirkung
9	Aufgabe oder Reduzierung von Aktivitäten zugunsten des Substanzkonsums
10	Fortgesetzter Gebrauch trotz Kenntnis von körperlichen oder psychischen Problemen
11	Craving, starkes Verlangen oder Drang die Substanz zu konsumieren.

Die Diagnose Substanzgebrauchsstörung liegt vor bei 2 erfüllten Kriterien über einen Zeitraum von 12 Monaten. Schwere der Symptomatik: 2–3 Kriterien: moderat, ≥ 4 Kriterien: schwer. Quelle: RUMPF und KIEFER 2011.

Nach der Definition der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), kann die Diagnose Abhängigkeit gestellt werden, wenn mindestens 3 von 6 der folgenden Kriterien aus Tabelle 2 gleichzeitig im letzten Jahr vorhanden waren (DILLING und FREYBERGER 2013).

Tabelle 2 *Psychische und Verhaltensstörung durch Opioide nach ICD-10*

Überbegriffe	Diagnostische Kriterien für Psychische und Verhaltensstörung durch Opioide (F11) nach ICD-10
1. Starkes Verlangen	Starker Wunsch oder eine Art Zwang eine Substanz zu konsumieren
2. Kontrollverlust	Verminderte Kontrollfähigkeit bezgl. Beginn, Beendigung und Menge des Substanzkonsums
3. Entzugssymptome	körperliches Entzugssyndrom
4. Toleranzentwicklung	Toleranz (d.h. Dosiserhöhung ist notwendig, um die gewünschte Wirkung zu erreichen)
5. Einengung	erhöhter Zeitaufwand, um die Substanz zu beschaffen oder sich von den Folgen des Konsums zu erholen, verbunden mit der Vernachlässigung anderer Interessen
6. Fortgesetzter Konsum	Anhaltender Substanzkonsum trotz Nachweis schädlicher Folgen (körperlich und psychisch)

3 von 6 Kriterien müssen in den letzten 12 Monaten gleichzeitig vorhanden gewesen sein. Quelle: DILLING und FREYBERGER 2013

Die Diagnosestellung einer Abhängigkeitserkrankung nach ICD-10 ist Voraussetzung für den Beginn einer substitutionsgestützten Therapie. In Deutschland werden die

Substitutionsbehandlungen seit 2002 in einem zentral vom Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) geführten Substitutionsregister erfasst (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017).

1.3 Epidemiologie in Europa und Deutschland

Die europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA) hat 2018 folgende Zahlen zum Opioidkonsum publiziert (Abbildung 1):

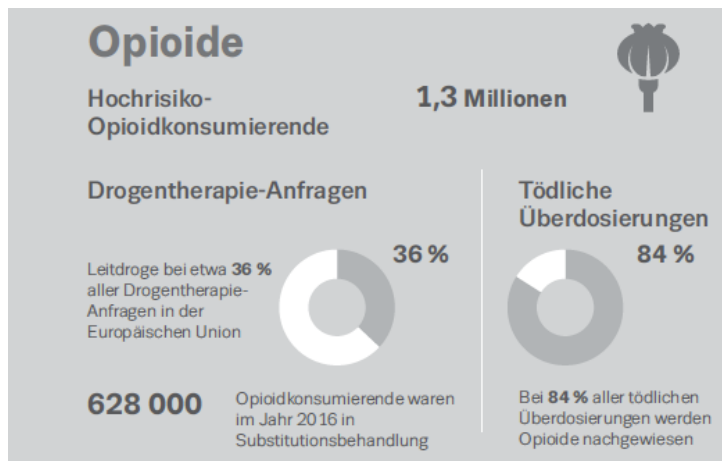


Abbildung 1 Übersicht Opioidkonsum in Europa

Die Abbildung bezieht sich auf die aktuellsten Zahlen des Europäischen Drogenberichts aus dem Jahr 2017
Quelle: EMCDDA 2018

Die Prävalenzschätzung von Hochrisiko-OpioidkonsumentInnen liegt in Europa aktuell zwischen 1–9 pro 1000 Einwohner (EMCDDA 2018).

Seit den 1980er Jahren werden in Deutschland in regelmäßigen Abständen in einer Querschnittsbefragung 9000 BürgerInnen an Hand des Epidemiologischen Suchtsurvey (ESA: engl. Epidemiological Survey on Substance Abuse) nach ihrem Suchtmittelkonsum befragt. Laut dem ESA verlief die Lebenszeitprävalenz des Opioidkonsums in den letzten 20 Jahren wellenförmig und lag durchschnittlich bei 1,2 %. Eine Untersuchung und Hochrechnung aus dem Jahr 2017 vom Institut für Therapieforchung hat ergeben, dass in Deutschland 3 von 1000 EinwohnerInnen im Alter zwischen 15 und 64 opioidabhängig sind (KRAUS et al. 2018). Grundsätzlich ist die Prävalenz bei Männern höher als bei Frauen, allerdings ist sie bei Männern rückläufig (1995: 2,0 %, 2015: 1,6 %) und bei Frauen steigend (1995: 0,8%, 2015: 1,0%) (PIONTEK et al. 2016a). Es gibt im Gegensatz zu den USA bei den Querschnittsbefragungen in Deutschland keine gesonderte Erfassung von Suchtmittel konsumierenden Schwangeren.

Im Substitutionsregister des BfArM waren im Januar 2018 bundesweit 78.800 opioidabhängige PatientInnen in Substitutionsbehandlung, davon 5.218 in Berlin. Seit der Einführung einer Meldepflicht von Substitutionsbehandlungen in Deutschland im Jahr 2002 sind die Zahlen

kontinuierlich gestiegen, von 46.000 PatientInnen im Jahr 2002 auf 78.800 im Jahr 2017 (BFARM 2018). Erfasst sind allerdings nur Opioidabhängige mit Substitution, OpioidkonsumentInnen ohne Substitution werden in den Zahlen nicht berücksichtigt. Es wird davon ausgegangen, dass die Gesamtzahl der Opioidabhängigen in Deutschland bei ca. 153.000 liegt (BMG 2017; GOMES DE MATOS et al. 2016).

Laut dem Drogen- und Suchtbericht von 2017 des BMG war 2016 der Opioidkonsum nach wie vor die häufigste Ursache von drogenbedingten Todesfällen. 5 % der neu gemeldete Infektionen mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) und 76 % der neu gemeldeten Infektionen mit Hepatitis C waren 2015 auf einen i.v. Drogenkonsum zurückzuführen (BMG 2017).

Ziel der Substitutionsmedizin ist es, neuropsychiatrische und somatische Folgen der Sucht, sowie Einschränkung in sozialen Funktions- und Lebensbereichen zu verhindern bzw. frühzeitig zu behandeln (WITTCHEN et al. 2011).

1.4 Substitutionsmedizin

„Der Sucht liegt meist ein komplexes Geflecht aus individuellen Vorbelastungen, bestimmten Lebensumständen, Erfahrungen im Umgang mit anderen Menschen, Störung im emotionalen Gleichgewicht, dem Einfluss wichtiger Bezugspersonen und Verfügbarkeiten von Suchtstoffen zugrunde“ (BMG 2017). Die Behandlung und Betreuung von PatientInnen mit Abhängigkeitserkrankung ist eine besondere Herausforderung.

Das Substitutionsprogramm ist ein Therapiekonzept für Opioidabhängige, das psychische und somatische sowie erkrankungsassoziierte psychosoziale Probleme gleichermaßen mit einbezieht (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017). International werden verschiedene Therapiestrategien verfolgt, die von der Langzeitsubstitution, der Substitution mit dem Ziel einer Reduktion bis hin zur Abstinenz reichen. Auf Grund der Ergebnisse von vergleichenden Untersuchungen zu Therapiestrategien wird heute eine (Langzeit-)Substitution empfohlen, da bei Abstinenz ein Rückfall mit einem 2–3 Mal höheren Mortalitätsrisiko assoziiert ist (AMATO et al. 2005; MICHELS et al. 2007; WITTCHEN et al. 2011).

In Deutschland besteht das Substitutionsprogramm aus zwei Säulen: der medikamentösen Substitutionstherapie mit langwirksamen Opioiden (OMT: engl. Opioid Maintenance Therapy) und der psychosozialen Betreuung (PSB). Die Durchführung und Koordination der Therapie darf in Deutschland nur durch suchtmmedizinisch qualifiziertes Personal erfolgen. Eine PSB ist freiwillig, kann die Wirksamkeit einer medikamentösen Substitution erhöhen und sollte den PatientInnen vom Substitutionarzt/Substitutionsärztin ausdrücklich empfohlen werden (WHO 2014).

Der wesentliche Vorteil von Substitutionsmedikamenten ist, dass die Menge des Opioids kontrolliert und die Zusammensetzung bekannt ist. Bei den Substitutionsmedikamenten kommt es im Gegensatz zum „Straßenheroin“ zu keinen stofflichen Schwankungen und Verunreinigungen. Die lange Halbwertszeit (HWZ) der verwendeten Substitute zielt auf einen konstanten Opioidspiegel ab. Durch den legalen Zugang zum Opioid gelingt oft eine Neuausrichtung und Strukturierung des Alltags, eine Reduzierung von Risikoverhalten und Beschaffungskriminalität. Durch die Therapieaufnahme erfolgt eine (Re-)Integration in das Gesundheitssystem. Sie schafft die Voraussetzung für die frühzeitige Abklärung von Begleit- und Folgeerkrankungen und reduziert die jährlichen Mortalitätsrate auf 1 % (WITTCHEN et al. 2011). Die frühzeitige Behandlung beugt einer wirtschaftlichen Belastung des Gesundheitssystems durch Chronifizierung vor (MAAZ et al. 2007).

1.4.1 Geschichte der Substitutionsmedizin

Im Verlauf des 19. Jahrhundert wurde Morphin als Schmerzmittel systematisch hergestellt. Es wurde vor allem bei Kriegsverletzten eingesetzt mit der Folge, dass viele Verwundete abhängig wurden. 1896 gelang es dem deutschen Chemiker Felix Hoffmann Diacetylmorphin zu synthetisieren. Die Substanz wurde von der Firma Bayer AG® patentiert, erhielt den Handelsnamen Heroin und wurde als Husten- und Schmerzmittel verkauft. Anfang des 20. Jahrhunderts gab es mit dem Internationalen Opiumabkommen erste Bestrebungen, den Opioidkonsum und Handel einzuschränken. Allerdings konnte Heroin in Deutschland noch bis 1958 als verschreibungspflichtiges Medikament verkauft werden. Mit dem zunehmenden Verbot von Heroin, setzte der illegale Handel ein. Mit der Rückkehr der Vietnamveteranen Anfang der 70er Jahre verbreitete sich der Konsum erneut rasant und die USA erlebte eine Opioid-Krise, die sich schnell nach Europa ausbreitete (DEUTSCHE HAUPTSTELLE FÜR SUCHTFRAGEN E.V. (DHS) 2014).

Grundlagen für die Substitutionstherapie haben die Amerikaner Dole und Nyswander 1965 mit ihrer ersten Studie zur medizinischen Therapie von Heroinabhängigen mit Methadon gelegt (DOLE und NYSWANDER 1965).

Bis Mitte der 1980er Jahre orientierte sich die deutsche Politik an dem sogenannten „Abstinenz Paradigma“ mit dem Ziel, über eine temporäre Substitution zu einer absoluten Abstinenz zu gelangen. Dabei führte der Nachweis von Heroin oder anderen Suchtstoffen zu einer sofortigen Beendigung der Substitutionstherapie. Mit dem Aufkommen von HIV Anfang der 80er Jahre bedeutete ein Rückfall zu Heroin, der häufig mit „needle sharing“ (engl. eine Nadel teilen) bei i.v. Konsum verbunden war, ein hohes Infektionsrisiko. Wegen der hohen HIV-Rate in der

Drogenszene war das Abstinenz Paradigma nicht mehr haltbar. 1992 wurde mit der Änderung des Betäubungsmittelgesetzes die Substitutionstherapie unter strengen Auflagen legalisiert und auch die Substitution von opioidabhängigen Schwangeren erstmals als Therapieoption explizit erwähnt. Seither gilt das Paradigma der Schadensminimierung (engl. harm reduction) (MICHELS et al. 2007).

Mit der Definition der Opioidabhängigkeit als chronische Erkrankung wurde eine medizinische und gesetzliche Regelung notwendig. Die Substitutionstherapie ist in Deutschland in ein komplexes Regelwerk eingebettet und berücksichtigt das Betäubungsmittelgesetz (BtMG), die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) und das Arzneimittelgesetz (AMG) (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017). Wird die Substitution als Kassenleistung abgerechnet, sind die Vorschriften des Fünften Sozialgesetzbuches (SGB V) und die entsprechende Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) zu beachten (G-BA 2018).

1.5 Gesetzgebung zum Substitutionsprogramm

Als gesetzliche Grundlagen der Substitutionsmedizin gilt das BtMG §13 Anlage III in Verbindung mit dem §5 der BtMVV und das AMG. Basierend auf diesen gesetzlichen Bestimmungen wurde 2002 (überarbeitet 2010, 2017) die erste „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitutionsgestützten Behandlung Opioidabhängiger“ veröffentlicht. Die Richtlinie fasst die aktuelle Gesetzgebung und den anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft zur Substitutionsmedizin zusammen und ist standesrechtlich verbindlich (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017).

In der 3. Verordnung zur Änderung der BtMVV vom Mai 2017 wurde vor allem §5 an die aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse der Suchtmedizin angepasst. Wesentliche Ziele der Änderung waren, den Zugang für Opioidabhängige durch flächendeckende und wohnortnahe Versorgung zu erleichtern und die Bereitschaft der Beteiligung an der Substitutionstherapie unter ÄrztInnen zu fördern. Anfang September 2018 hat der G-BA die Leistungen der Gesetzlichen Krankenkassen, die in den „Richtlinien Methoden vertragsärztliche Versorgung“ (MVV-RL, früher BUB-Richtlinie) für die Substitutionstherapie vorliegen, erweitert und an die Gesetzesänderung des BtMVV angepasst (G-BA 2018).

Nach der aktuellen Form des §5 Absatz 2 BtMVV ist das Therapieziel einer Substitutionstherapie nicht mehr die Suchtmittelfreiheit, sondern die Abstinenz von unerlaubt erworbenen oder erlangten Opioiden. Weiter wesentliche Ziele sind in absteigender Priorität:

1. Sicherstellung des Überlebens
2. Besserung und Stabilisierung des Gesundheitszustandes
3. Abstinenz von unerlaubt erworbenen oder erlangten Opioiden
4. Unterstützung der Behandlung von Begleiterkrankungen
5. Verringerung der durch Opioidabhängigkeit bedingten Risiken in einer Schwangerschaft sowie während und nach der Geburt

Nach §5 Absatz 6 BtMVV sind Levomethadon (L-MDN), Methadon-Razemat (MDN) und Buprenorphin (BUP) als Substitutionsmittel in Deutschland zugelassen. In begründeten Ausnahmefällen können Codein und Hydrocodein verschrieben werden. Seit November 2009 ist Diacetylmorphin (synthetisches Heroin) bei besonders schwerer Opioidabhängigkeit unter Auflagen (§5a) zugelassen. Seit März 2015 ist das orale retardierte Morphin zur Substitution hinzugekommen (LANDESAPOTHEKERKAMMER, BADEN-WÜRTTEMBERG 2015). Die Substitutionsmittel dürfen – außer Diacetylmorphin – nicht zur i.v. Anwendung bestimmt sein und müssen in der Regel vor Ort und unter Aufsicht von geschultem Personal eingenommen werden. Für die Substitution in der Schwangerschaft sind in Deutschland L-MDN, MDN und BUP zugelassen.

Der Therapieverlauf ist grundsätzlich individuell und soll durch regelmäßige klinische und laborchemische Untersuchungen bewertet und angepasst werden (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017). Urinkontrollen zur Beikonsumsermittlung müssen regelmäßig erfolgen und sind Grundlage für die Entscheidung zur Take-Home-Verordnung. Bei stabiler Substitution ist die eigenverantwortliche Einnahme des Substituts für max. 30 Tagen zulässig.

1.6 Substitutionsmittel

Die Substitutionstherapie mit langwirksamen Opioiden geht auf eine Studie von Dole und Nyswander aus dem Jahr 1965 zurück, in der sie erfolgreich heroinabhängige PatientInnen mit MDN substituiert haben (DOLE und NYSWANDER 1965).

Weltweit wird seit den 70er Jahren MDN zur Substitution verwendet. BUP wird seit seiner Zulassung (Frankreich 1996, Deutschland 2000, USA 2002) zunehmend zur Substitution eingesetzt (ZEDLER et al. 2016). Ausschließlich in Deutschland ist außerdem das Medikament Levomethadon (L-MDN) zur Substitution zugelassen (KLUSCHKE et al. 2011).

Abbildung 2 zeigt die Einsatzhäufigkeiten der Substitutionsmedikamente MDN, L-MDN und BUP über einen Zeitraum von 15 Jahren.

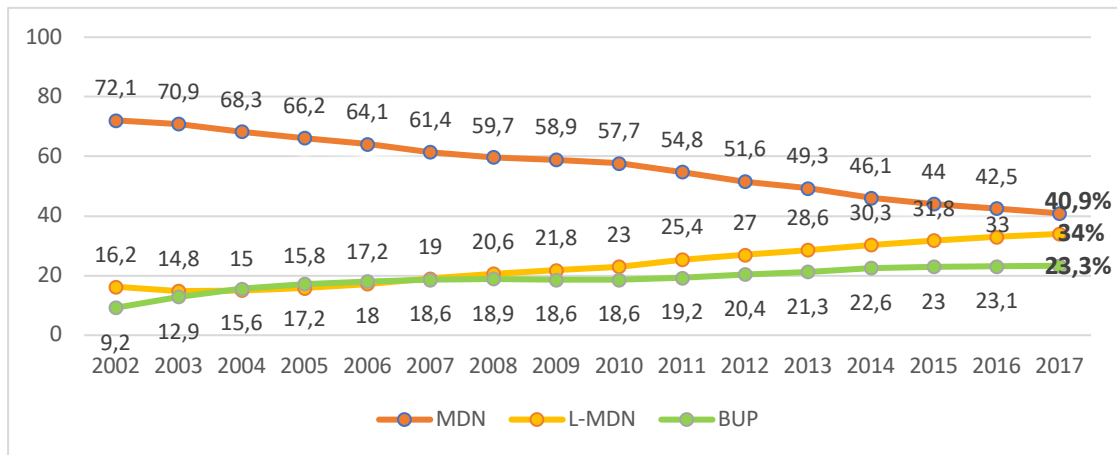


Abbildung 2 Entwicklung der Häufigkeit gemeldeter Substitutionsmittel von 2002–2017 in %

Angaben in %. MDN = Methadon-Razemat, L-MDN = Levomethadon, BUP = Buprenorphin. Quelle: BfArM 2018

Nach wie vor wird MDN (40,9 %) am häufigsten zur Substitution verwendet, gefolgt von L-MDN (34,0 %) und BUP (23,3 %). Allerdings ist der Einsatz von MDN in den letzten Jahren kontinuierlich gesunken und der Einsatz von L-MDN und BUP gestiegen.

Die zugelassenen Substitutionsmedikamente haben unterschiedliche Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile, was bei der Wahl des Substituts beachtet werden muss.

Da die Opioid-Substitutionstherapie weltweit nahezu ausschließlich mit Methadon-Razemat (MDN) durchgeführt wird (Methadone Maintenance Treatment (MMT)), sind in der internationalen Literatur auch auf das Razemat bezogene Dosisangaben gebräuchlich. Da in der Ambulanz überwiegend L-MDN angewendet wurde, haben wir uns entschieden uns bei den Dosisangaben in der vorliegenden Arbeit auf L-MDN zu beziehen. Zum Vergleich müssen daher alle Dosierungen des überwiegend genutzten 0,5% L-MDN auf das 1% razemische MDN „hochgerechnet“ werden. Entsprechend enthält 1 ml 0,5-prozentige L-MDN-Lösung 5 mg L-MDN, während 1 ml 1-prozentige MDN-Lösung 10 mg des Razemats aus 5 mg L-MDN und 5 mg D-MDN enthält.

1.6.1 Methadon (MDN)/Levomethadon (L-MDN)

Die Methadon Ersatztherapie (MMT) wurde 1987 in Deutschland eingeführt. Methadon (MDN) ist ein synthetisches Opioid und liegt als Razemat zu gleichen Teilen (1:1) als linksdrehendes Enantiomer Levomethadon (L-MDN, u.a. L-Polamidon®) und als rechtsdrehendes Enantiomer Dextromethadon (D-MDN) vor. L-MDN besitzt durch die Bindung an den Opioidrezeptor die pharmakologisch substitutionsrelevante Wirkung. Es hat eine 50-mal größere analgetische Wirkung als das D-MDN (HÖLLT und ALLGAIER 2013; KLUSCHKE et al. 2011). Anfänglich war in

Deutschland nur L-MDN zugelassen, ab 1994 das patentfreie und zunächst deutlich günstigere razemische MDN-Razemat (MICHELS et al. 2007).

Aufgrund der Razematstruktur und der weitgehenden Unwirksamkeit des D-Enantiomers muss MDN etwa doppelt so hoch dosiert werden wie L-MDN. Umgekehrt muss bei Umstellung von MDN auf L-MDN eine Dosisreduktion um 50% erfolgen (VERTHEIN et al. 2005).

1.6.1.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen des (L-)MDN

Auch eine Substitutionstherapie hat unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW). Allgemeine UAW entsprechen denen von anderen Opioiden (vgl. 1.1).

Eine spezifische UAW von (L-)MDN ist die Verlängerung der QTc-Zeit am Herzen durch die Blockierung von spannungsabhängigen Kaliumkanälen. Es kann zu ventrikulären Arrhythmien mit Todesfolge kommen (ANCHERSEN et al. 2009). Das D-MDN bindet 3–4 Mal stärker an den hERG-Kalium-Kanal als das L-MDN (ANSERMOT et al. 2010; STRINGER et al. 2009; WHO 2009). Bei der gleichzeitigen Einnahme von (L-)MDN und einer antiviralen HIV-Therapie (cART: engl. combined Anti-Retroviral Therapy) kann es zu schwerwiegenden Medikamenteninteraktionen kommen. Die Verstoffwechslung in der Leber geschieht bei beiden Medikamentenklassen über die Cytochrom P450-Enzyme (CYP-P450). Die Medikamente eine cART können sowohl Induktoren als auch Inhibitoren sein und somit zu einer Unter- oder Überdosierung der Substitution führen (GRUBER und MCCANCE-KATZ 2010; MCCANCE-KATZ 2005).

Weitere unangenehme UAW unter einer (L-)MDN Substitution sind starkes Schwitzen und ein Pruritus.

1.6.2 Buprenorphin (BUP)

Buprenorphin (BUP, u.a. Subutex®) wird halbsynthetisch aus Thebain, einem Alkaloid des Opiums, hergestellt und ist ein partieller Agonist am MOR1-Opioidrezeptor und ein Antagonist am KOR1-Opioidrezeptor. Buprenorphin (BUP) hat eine hohe Affinität, aber eine geringe intrinsische Aktivität am MOR1-Opioidrezeptor. Daraus ergibt sich ein besonderes pharmakologisches Profil der Substanz. Es hat eine lange Halbwertszeit und eine hohe analgetische Potenz von 30 (HÖLLT und ALLGAIER 2013). Walsh et al. konnten zeigen, dass es durch den Partialantagonismus und die geringe intrinsische Aktivität auch bei einer extrem hohen Dosis von BUP zu keiner Zunahme der Nebenwirkungen kommt. Diese Plateau-Wirkung wird als „Ceiling-Effekt“ (engl. für Obergrenze) bezeichnet (WALSH et al. 1995). Daraus ergibt sich ein extrem sicheres Wirkprofil für dieses Opioid mit einem geringeren Risiko für schwere Nebenwirkungen wie Atemdepression und Tod durch Überdosierung (AURIACOMBE et al. 2001; MATTICK et al. 2014; WALSH et al. 1995).

BUP Substituierte sind weniger sediert und zeigen eine bessere kognitive Leistung als bei einer Substitution mit (L-)MDN (RAPELI et al. 2007). Es besitzt außerdem eine antidepressive Wirkung (STANCIU et al. 2017). Diese Effekte können bei SubstitutionspatientInnen eine wichtige Voraussetzung für die aktive Teilnahme am Leben sein.

Die klinische Erfahrung hat allerdings gezeigt, dass die Therapiehaltequote bei BUP Substitution geringer ist als bei MDN (JONES et al. 2010; JONES et al. 2005; MATTICK et al. 2014). Für Schwerst-Abhängige kann die Substitution mit BUP unzureichend sein, was zu Beikonsum und Therapieabbruch führen kann (BROGLY et al. 2014; JONES et al. 2010).

Eine Medikamenteninteraktion einer cART und BUP konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Somit ist die Substitution mit BUP bei HIV positiven Opioidabhängigen zu bevorzugen (BRUCE et al. 2006; CARRIERI et al. 2000; MCCANCE-KATZ 2005).

1.6.2.1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen des Buprenorphin

Neben den bereits genannten allgemeinen UAW von Opioiden, kann es laut dem Bericht der „Französischen Agentur für die Sicherheit von Gesundheitsprodukten“ bei hohen Dosen und vorgeschädigter Leber zu einer akuten Leberzellnekrose kommen (AURIACOMBE et al. 2004; WITTCHEN et al. 2011). Regelmäßige Kontrollen der Leberwerte sind daher vor allem bei chronischen Hepatitiden und begleitendem Alkoholabusus indiziert.

Bei einer Umstellung auf BUP ist zu beachten, dass durch die hohe Rezeptoraffinität der Substanz zuvor eingenommenes (L-)MDN bzw. Heroin aus einer bestehenden Rezeptorbindung verdrängt wird. Durch den Partialantagonismus und wegen der geringeren intrinsischen Aktivität kann der Opioideffekt allerdings nicht direkt ersetzt werden. Suchtmedizinisch erfordert die Umstellung ein gutes Zeitmanagement, damit die Gabe von BUP nicht einen akuten Entzug induziert (vgl. 1.7.6.2). Der beschriebene Effekt hat suchtmedizinisch den Vorteil, dass BUP sich nicht als BK-Substanz eignet.

1.7 Opioidabhängigkeit und Schwangerschaft

Die Lebensumstände von Heroinabhängigen und die Opioidwirkung führen durch eine Hemmung der GnRH-Sekretion zu einer Unterfunktion des hypothalamisch-hypophysären Systems mit einer sekundären Amenorrhoe (BAI et al. 1974; GENAZZANI und PETRAGLIA 1989; PETRAGLIA et al. 1986; STOFFER 1968).

Bei Beginn einer adäquaten OMT stellt sich der Menstruationszyklus meist schnell wieder ein. Aber auch ohne regelmäßige Regelblutung kann es zu einem Eisprung mit Befruchtung kommen

(BAI et al. 1974; HÄRTL et al. 2001; NAGEL und SIEDENTOPF 2017). Häufig wird von den Frauen eine Verhütung wegen der Zyklusanomalien als überflüssig erachtet (LACROIX et al. 2011).

Sucht oder Substitution schließen den Wunsch nach einem Kind nicht aus (NAGEL und SIEDENTOPF 2017; STAUBER et al. 1982). Im Gegenteil: Drogenabhängige Schwangere hoffen oft mit der Gründung einer eigenen Familie die bisher gemachten negativen Beziehungserfahrungen wieder gut machen zu können (KÄSTNER et al. 2001; STAUBER et al. 1982). Bei der Feststellung einer Schwangerschaft vor der 12. Schwangerschaftswoche äußern die Schwangeren nur selten den Wunsch, einen Abbruch vorzunehmen (STAUBER 1998). Eine Schwangerschaft wird häufig als Anlass und Chance gesehen, das Leben neu auszurichten und drogenfrei zu leben. Während der Schwangerschaft besteht in vielen Fällen der Wunsch nach Reduzierung der Substitutionsdosis oder nach komplettem Opioidentzug (KÄSTNER et al. 2001; STAUBER et al. 1982). Schuldgefühle und Versagensängste gegenüber dem ungeborenen Kind sowie zu ambitionierte Reduktionsziele können zu Rückfällen und zu Beikonsum führen (KÄSTNER et al. 2001).

Mit der Verbreitung des illegalen Heroinkonsums gewann das Thema Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft und die Auswirkungen auf das Neugeborene bereits in den 1970er Jahren an wissenschaftlichem Interesse (BLINICK et al. 1969; FINNEGAN 1979; FINNEGAN et al. 1975b; KANDALL et al. 1977b). Pionier bei der Behandlung von opioidabhängigen Schwangeren in Deutschland war Professor Dr. med. Manfred Stauber, der bereits in den frühen 1970er Jahren erste Erfahrungen mit der stationären Substitution von opioidabhängigen Schwangeren an der Universitätsfrauenklinik Berlin-Charlottenburg sammelte und später publizierte (STAUBER et al. 1982).

1.7.1 Opioidabhängigkeit bei Frauen im reproduktiven Alter

In der Umfrage zu Drogen-, Alkohol- und Tabakgebrauch des amerikanischen Gesundheitsministeriums (NSDUH) bei der jährlich ca. 70.000 AmerikanerInnen befragt werden, wurden die Daten nach Alter, Geschlecht und Schwangerschaft gesondert aufbereitet. Laut NSDUH hatten 2016 6,3 % der befragten schwangeren Frauen im Alter zwischen 15 und 44 Jahren im Monat vor der Befragung einen illegalen Drogenkonsum. Das waren doppelt so viele wie im Jahr 2000. Ein missbräuchlicher Opioidkonsum lag bei 1,2 % der befragten Schwangeren vor (NSDUH 2017: 1616 f.). Die jährliche Umfrage wird seit 1971 in den USA durchgeführt und zeigt eine steigende Tendenz von Suchtmittel konsumierenden Schwangeren.

Aus der europäischen und nationalen Datenerhebung zu Opioidkonsum geht der Anteil von Opioidkonsumentinnen im gebärfähigen Alter nicht hervor. Die Auswertung der nationalen Befragung (ESA) ergaben, dass 0,3 % der befragten Frauen zwischen 18 und 64 Jahren in den

letzten 12 Monaten Opioide konsumiert haben (GOMES DE MATOS et al. 2016; PIONTEK et al. 2016). Eine gesonderte Aufschlüsselung nach Alter und Geschlecht ist in den Daten nicht dargestellt. Die 12-Monatsprävalenz für Opioide war bei den 18–20-jährigen Männern und Frauen allerdings am höchsten (PIONTEK et al. 2016b). Ebenfalls gibt es keine gesonderte Erhebung zu Suchtmittelkonsum und Schwangerschaft. Nach Stauber et al. und Lejeune et al. sind allerdings der Großteil (ca. 80 %) der opioidabhängigen Frauen im gebärfähigen Alter (LEJEUNE et al. 2006; STAUBER et al. 1982).

In Amerika wird die Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft bereits als öffentliches Gesundheitsproblem angesehen und bekommt dementsprechend medizinische und gesellschaftliche Aufmerksamkeit (BROGLY et al. 2014). Mit der Anerkennung können die Risiken, die mit einer Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft einhergehen, durch Therapie- und Präventionsprogramme reduziert werden.

1.7.2 Risiken einer Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft

Opioidabhängige bringen eine Reihe von Risikofaktoren mit, die sich negativ auf den Schwangerschaftsverlauf auswirken können. Zu den Risikofaktoren zählen u.a. ein schlechter Ernährungs- und Gesundheitszustand, ein niedriger sozioökonomischer Status sowie psychische und infektiöse Komorbiditäten (ZEDLER et al. 2016).

Bei Zyklusanomalien wird eine Schwangerschaft häufig erst spät, im 4. oder 5. Monat, festgestellt. Eine Schwangerschaft bei drogenabhängigen Frauen stößt häufig in der Gesellschaft und oft auch bei ÄrztInnen auf Unverständnis, Vorwürfe und Ärger, was schlussendlich zu Hilflosigkeit auf beiden Seiten führt (KÄSTNER et al. 2001). Daraus kann eine unzureichende Schwangerschaftsvorsorge resultieren (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; ZEDLER et al. 2016).

Es ist davon auszugehen, dass psychotrope Substanzen, die die Blut-Hirn-Schranke überwinden, ebenfalls ungehindert die Plazentaschranke passieren. Bei einer intrauterinen Substanzexposition steigt das Risiko für Fehlbildungen, geburtsmedizinische Komplikationen und langfristig für Störung der neurologischen Entwicklung im Kindesalter (GORTNER und DUDENHAUSEN 2018). Besonders problematisch ist der gleichzeitige Konsum von mehreren Suchtstoffen und die hohe Rate von Nikotinabusus bei Opioidabhängigen. Durch die Akkumulation der Stoffe ist das Gesundheitsrisiko schwer kontrollierbar.

Laut der EMCDDA haben opioidabhängige Schwangere ein 6-fach erhöhtes Risiko für geburtsmedizinische Komplikationen (EMCDDA 2014). Eine schwerwiegende geburtsmedizinische Komplikation ist die intrauterine Mangelversorgung durch eine gestörte uteroplazentare Perfusion. Neben dem Nikotinkonsum führt der Konsum von Opioiden, v.a. der

von Heroin, zur makroskopischen Gefäß- und Plazentaveränderungen (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; BUTLER et al. 1972; KAZEMI et al. 2016; SIEDENTOPF 2008; VAVRINKOVÁ et al. 2001).

Schwankende Opioidspiegel, die vor allem beim Konsum von Straßenheroin vorkommen, führen zu rezidivierenden Entzügen. Neben den typischen Entzugserscheinungen der Mutter kann es zu vorzeitigen Wehen mit Frühgeburtsbestrebung kommen. Der fetale Stress äußert sich durch vermehrte Kindsbewegungen und Mekoniumabgang ins Fruchtwasser (BLINICK et al. 1969; REMENTERIA und NUNAG 1973). Bei einem Entzug steigt aufgrund des hohen Muskeltonus der Sauerstoffbedarf von Mutter und Fetus. Kann der Bedarf nicht gedeckt werden, kommt es zu einer fetalen Hypoxämie. Vor allem sich wiederholende und langanhaltende Entzüge können zu lebensbedrohlichen hypoxiämischen Organschäden beim Feten führen. Eine akute Intoxikation ist für den Feten ebenfalls gefährlich, da die maternale Atemdepression und Hypotonie zu einer Minderdurchblutung der Plazenta und zur konsekutiven Hypoxämie des Feten führen kann (Stauber et al. 1982). In einer Untersuchung von Rementeria und Nunag lag die Inzidenz eines intrauterinen Fruchttods bei Opioidabhängigen bei 64 von 1000 Lebendgeburten (REMENTERIA und NUNAG 1973).

Tabelle 3 fasst geburtsmedizinische Komplikationen zusammen, die gehäuft bei opioidabhängigen Schwangeren auftreten.

Tabelle 3 *Geburtsmedizinische Komplikationen bei Opioidabhängigkeit*

Geburtsmedizinische Komplikationen

Abort
Gestosen
vorzeitige Wehen
Plazentainsuffizienz
intrauterine Wachstumsrestriktion
intrauteriner Fruchttod
vorzeitiger Blasensprung
Amnioninfektionssyndrom
Frühgeburt
vorzeitige Plazentalösung
Plazenta praevia
Sectio caesarea

Quelle: Tab. modifiziert nach FINNEGAN 1979; HOLBROOK et al. 2012; LACROIX et al. 2011

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass Kinder von opioidabhängigen Schwangeren häufig ein geringes Geburtsgewicht haben (BROGLY et al. 2014; FRASER 1976; GAGNON 2003; KANDALL et al. 1977a; LACROIX et al. 2011). Ein niedriges Geburtsgewicht ist langfristig ein Risikofaktor für kardiovaskuläre und endokrinologische Erkrankungen (BARKER et al. 1989b; BARKER et al. 1989a; JORNAYVAZ et al. 2016).

Das Neugeborene hat sich intrauterin an die Opioide gewöhnt und zeigt nach Beendigung der Exposition durch die Geburt Entzugserscheinungen, die als Neugeborenen Entzugssyndrom (NAS) bezeichnet werden. Die klinischen Symptome eines NAS sind Ausdruck einer Hyperreagibilität des zentralen und autonomen Nervensystems (HUDAK et al. 2012). Zu den Symptomen gehörten neben schrillum Schreien, Zittern und motorische Unruhe, Tachykardie, Gähnen, Schluckbeschwerden, Erbrechen, Diarrhoe, wildes Saugen an der eigenen Faust, Schwitzen und Fieber (FINNEGAN et al. 1975b; KALTENBACH und FINNEGAN 1986). Ohne Therapie ist das NAS eine schwere Erkrankung mit generalisierten Krämpfen, die bis zum Tod führen kann (JONES et al. 2010; KALTENBACH und FINNEGAN 1986). Ein NAS kann mit neonatologischer Intensivüberwachung und adäquater Therapie heutzutage gut behandelt werden. Zur Behandlung eines NAS stehen medikamentöse und supportive Maßnahmen zur Verfügung. Zu den supportiven Maßnahmen zählen primär: enge räumliche Begrenzung des Neugeborenen durch „Pucken“ oder enger Hautkontakt bei Kangarooing, Reizabschirmung durch Abdunkeln des Raumes, Reduzierung von Gerätesignalen auf ein Minimum, Rooming-In, häufiges Füttern und wenn möglich Stillen (MUECKE et al. 2017). Als Medikamente zur Therapie eines NAS wird das Opiat Morphin, das Barbiturat Phenobarbital, das Benzodiazepin Diazepam und supportiv Clonidin, ein α 2-Adrenorezeptor-Agonist, verwendet. Neuerdings wird auch BUP zu der Behandlung eines NAS eingesetzt (KRAFT et al. 2017). Die Wahl des Medikaments ist abhängig von den Empfehlungen der aktuellen Literatur und der klinischen Erfahrung des behandelnden Pädiaters (MUECKE et al. 2017; OSBORN et al. 2010).

Zahlreiche Untersuchungen haben bei Neugeborenen mit intrauteriner Substanzexposition ein deutlich erhöhtes Risiko für den Plötzlichen Kindstod (SIDS: engl. Sudden Infant Death Syndrome) festgestellt (COHEN et al. 2015; DOBERCZAK et al. 1993; MINOZZI et al. 2013; WARD et al. 1990).

Substanzexponierte Kinder zeigen als Langzeitfolgen gesundheitliche, geistige und motorische Einschränkungen. Mehrere Studien konnten zeigen, dass Kinder mit intrauteriner Substanzexposition in der frühkindlichen motorischen und kognitiven Entwicklung zurückliegen (VAN BAAR und DE GRAAFF 1994; BALDACCHINO et al. 2014; FRIED und WATKINSON 1990; GRIFFITH et al. 1994; HANS und JERMEY 2001; JAEGER et al. 2015; KONIJNENBERG und MELINDER 2015; NYGAARD et al. 2015; STEINHAUSEN et al. 2007). Auch im Schulkind- und im Erwachsenenalter wurden kognitive Defizite als Langzeitfolge beobachtet (NYGAARD et al. 2017; OEI et al. 2017).

Grundsätzlich ist es allerdings schwierig, die Entwicklungsdefizite auf die intrauterine Exposition einer bestimmten Substanz zurückzuführen, da häufig ein polyvalenter Konsum in der Schwangerschaft bestand und weitere Umwelt- und Gesundheitsfaktoren prä- und postnatal hinzukommen (LOGAN et al. 2013). Kinder von drogenabhängigen Eltern gelten aber als Hochrisikogruppe für die Entwicklung substanzbezogener Störungen (ANDA et al. 2002; LIPARI und VAN HORN 2017).

Seit vielen Jahren gilt die Substitutionstherapie in der Schwangerschaft als Therapie der Wahl, da sie mit besserem maternalen und fetalen Outcome assoziiert wird (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; KANDALL et al. 1976; WHO 2014).

1.7.3 Substitutionsmittel in der Schwangerschaft

„Bei bestehender Schwangerschaft ist die Substitutionstherapie die Behandlung der Wahl, um Risiken für Mutter und Kind zeitnah zu vermindern und adäquate medizinische und soziale Hilfemaßnahmen einzuleiten“ (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017).

Studien haben gezeigt, dass substituierte Schwangere häufiger an Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen und unter einer geregelten Substitution weniger geburtsmedizinische Komplikationen auftreten (LEJEUNE et al. 2006; ZEDLER et al. 2016). Das Risiko für eine Frühgeburt ist geringer, das Geburtsgewicht höher, Länge und Kopfumfang größer als bei Schwangeren mit Heroinkonsum (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; KANDALL et al. 1976).

Die WHO veröffentlichte 2014 einen Leitfaden zum Thema „Substanzmissbrauch in der Schwangerschaft“ und empfahl trotz geringer Evidenzlage ausdrücklich die Substitutionstherapie bei opioidabhängigen Schwangeren (WHO 2014). Als Substitute stehen in der Schwangerschaft die langwirksamen Opioide retardiertes Morphin, BUP, MDN und in Deutschland auch L-MDN zur Verfügung. In einzelnen Fällen wird die Kombination von BUP mit Naloxon (Suboxone®) eingesetzt. Diese Substitutionsmedikamente gelangen bis auf retardiertes Morphin in unbedenklichen Mengen in die Muttermilch, sodass bei Abwesenheit von anderen Kontraindikationen das Stillen möglich ist (GERAGHTY et al. 1997; JANSSON et al. 2007; KREEK 1979; LINDEMALM et al. 2009).

Trotz der Empfehlung der WHO muss bedacht werden, dass der Fet während einer Substitution in der Schwangerschaft anhaltend einer Substanz ausgesetzt wird, die auch möglicherweise eine schädliche Wirkung hat (PARK et al. 2012; TOWERS et al. 2019). Substitutionsmedikamente führen häufiger zu einem prolongierten NAS als Heroin (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; KANDALL et al. 1977a).

Die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien, die eine Substitutionstherapie in der Schwangerschaft mit Placebo vergleichen, ist aus ethischen Gründen nicht vertretbar.

1.7.3.1 Methadon-Razemat und Levomethadon in der Schwangerschaft

Zu MDN gibt es in der Schwangerschaft am meisten Erfahrung, da es seit vielen Jahren weltweit eingesetzt wird.

In der aktuellen Literatur gibt es Hinweise, dass Neugeborene mit intrauteriner (L-)MDN Exposition häufiger ein NAS haben, das länger anhält und eine höhere Morphindosis zur Therapie benötigt als Neugeborenen mit intrauteriner Heroin oder BUP Exposition (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; PARK et al. 2012). Allerdings ist die Therapiehaltequote bei (L-)MDN höher als bei BUP (JONES et al. 2010; JONES et al. 2005; MATTICK et al. 2014).

1.7.3.2 Buprenorphin in der Schwangerschaft

BUP wird seit Juni 2000, kurz nach der Zulassung in Deutschland, in der Ambulanz zur Substitution in der Schwangerschaft eingesetzt.

Internationale Studien berichteten bereits vor der Zulassung in Deutschland von gute Ergebnisse mit BUP in der Schwangerschaft (FISCHER et al. 2000; MARQUET et al. 1997). Die Metaanalyse von Zedler et al., die 18 Studien (n = 2146) einschließt, kam zu dem Ergebnis, dass eine BUP Substitution mit einem geringeren Risiko für eine Frühgeburt, mit höherem Geburtsgewicht und größerem Kopfumfang assoziiert war (ZEDLER et al. 2016).

Es wird in der Literatur kontrovers diskutiert, ob die Häufigkeit eines NAS nach intrauteriner BUP Exposition geringer ist als nach (L-)MDN (BROGLY et al. 2014; JONES et al. 2010; KAKKO et al. 2008; LACROIX et al. 2011; LEJEUNE et al. 2006; NECHANSKÁ et al. 2018; PRITHAM et al. 2012; SIEDENTOPF et al. 2004; WELLE-STRAND et al. 2013). Die bisher größte (n = 131) randomisierten kontrollierten Studie (RCT) „MOTHER“ (engl. Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research) von Jones et al., die BUP und (L-)MDN in der Schwangerschaft verglichen hat, kam zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit eines NAS gab, die benötigte Morphindosis zur Therapie eines NAS und die Liegedauer nach BUP Exposition allerdings signifikant geringer waren (JONES et al. 2010).

Bei der Wahl des Substituts muss unbedingt das besondere pharmakologische Profil des Partialagonisten BUP bedacht werden (vgl. 1.6.2). Die in einigen Studien beschriebene geringere Haltequote bei BUP Substitution sollte berücksichtigt werden (JONES et al. 2010; JONES et al. 2005; MATTICK et al. 2014). Ein Therapieabbruch muss in der Schwangerschaft unter allen

Umständen vermieden werden, da die Überwachung des Feten nur über eine regelmäßige Schwangerenvorsorge erfolgen kann.

Vorteilhaft ist die Substitution mit BUP in einem Haushalt mit Kleinkindern, da die Sublingualtabletten einen bitteren Geschmack haben, BUP beim Verschlucken eine geringe orale Bioverfügbarkeit hat und der bereits beschriebene Ceiling-Effekt eine lebensbedrohliche Atemdepression verhindert (AURIACOMBE et al. 2001; SIEDENTOPF et al. 2004).

Unabhängig vom Substitutionsmittel ist es das Ziel, mit Einverständnis der Schwangeren eine möglichst niedrige Dosierung des Substituts bei der Geburt zu erreichen, ohne jedoch Gefahr zu laufen, durch eine Unterdosierung Beikonsum oder eine psychische Dekompensation zu evozieren (KÄSTNER et al. 2001; TOWERS et al. 2019).

1.7.4 Beikonsum in der Schwangerschaft

Als Beikonsum (BK) wird der Konsum von Suchtstoffen zusätzlich zu einer geregelten Substitutionstherapie bezeichnet.

Wie häufig ein polyvalenter Substanzkonsum vorliegt, wird durch die Ergebnisse des ESA von 2016 deutlich (Tabelle 4). Auch wenn die Daten sich nicht explizit auf Schwangere beziehen, ist anzunehmen, dass auch bei Schwangeren häufig ein polyvalenter Konsum besteht.

Tabelle 4 Konsumprävalenz unter Konsumenten anderer illegaler Drogen

	Cannabis	Amphetamine	Ecstasy	LSD	Opioide	Kokain/Crack	Pilze	NPS	Inhalanzien	min. 1 andere Substanz
Cannabis		13	9,3	4	3,3	8,5	5,6	6,3	0,4	21,8
Amphetamine	75,8		45,2	20,2	14,9	43,1	24,9	23,5	3	85,9
Ecstasy	86,7	72		32,7	21,2	50,7	38,1	22	3,2	93,2
LSD	90,4	77,8	78,9		34,6	61,8	69	38,9	4,2	94,6
Opioide	64,7	50,3	44,8	30,3		47,2	37,2	47,7	9,2	69,3
Kokain/Crack	80	69,9	51,5	26	22,7		34,2	22,6	5,9	91,2
Pilze	92,7	71,8	67,1	49,9	30,8	58,9		33,8	3,1	95,8
NPS	45,5	30	16,5	11,8	16,3	16,3	14,6		3,8	52,5
Inhalanzien	18,4	22,4	14,6	7,8	19,5	25,8	7,8	23,3		32,5

Konsum in den letzten 12 Monaten vor Befragung, Angaben in %, NPS = Neue Psychoaktive Substanzen. Quelle: ESA 2015 (PIONTEK et al. 2016a)

Von allen Suchtstoffen geht eine potentiell schädliche Wirkung aus. Einige Substanzen haben ein nachgewiesenes teratogenes Potential, das vor allem beim Konsum in der Embryonalphase zu Fehlbildungen und Abort führen kann (BHUVANESWAR et al. 2008; BUEHLER et al. 1996; DRAPER et al. 2008).

Haben Substituierte BK in der Schwangerschaft, ist der Verlauf eines NAS häufig schwerer (CHOO et al. 2004; LACROIX et al. 2011; PRITHAM et al. 2012; SELIGMAN et al. 2008). Ein NAS tritt nicht

nur nach Exposition mit Opioiden auf, sondern auch nach regelmäßigem Konsum von Benzodiazepinen, Barbituraten, Alkohol und Nikotin (CHOO et al. 2004; EMCDDA 2014).

BK ist häufig Ausdruck einer Destabilisierung einer Substituierten. Der Arzt oder die Ärztin muss bei BK mögliche Ursachen eruieren und Hilfestellung zur Beseitigung der Ursachen geben (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017).

1.7.4.1 Wirkung von Suchtstoffen und ihr teratogenes Potenzial

Als teratogen wird ein Stoff bezeichnet, der in der Embryonalphase zu Fehlbildungen und Organschäden führen kann. Der Contergan®-Skandal Anfang der 60er Jahre ist der bekannteste Fall von Teratogenität. Damals führte die Einnahme des Schlaf- und Beruhigungsmittels Thalidomid (Contergan®) in der Schwangerschaft zu gravierenden Fehlbildungen der Extremitäten der Kinder. Grundsätzlich werden aus ethischen Gründen nur selten Medikamentenstudien bei Schwangeren durchgeführt. Daraus resultiert eine unsichere Datenlage zur Teratogenität vieler Substanzen. Allgemein gilt, dass der Fetus in utero hohen Dosen ausgesetzt ist, auch wenn diese für die Mutter gering erscheinen, da das noch unreife Gewebe des Fetus die Stoffe nur eingeschränkt abbauen kann.

Opioide

Heroin reichert sich besonders bei i.v. Konsum schnell an und hat eine stark analgetische, wärmende, euphorisierende und gleichzeitig sedierende Wirkung. Es passiert aufgrund seines niedrigen Molekulargewichts ungehindert die Plazentaschranke und gelangt sofort in den fetalen Kreislauf. Durch seine lipophile Eigenschaft gelangt es auch in bedeutender Konzentration in die Muttermilch (Stauber et al. 1982).

Die meisten Studien berichten über kein teratogenes Potenzial von Opioiden (CHASNOFF et al. 1987; SCOTT und LUST 2010). Durchaus gefährlich für den Fetus sind Opioid-Spiegelschwankungen und die Streckmittel vom „Straßenheroin“.

Benzodiazepine

Benzodiazepine wirken v.a. sedierend, muskelrelaxierend und antikonvulsiv. Laut NSDUH lag in den USA 2016 ein missbräuchlicher Konsum in 0,5 % aller Schwangerschaften vor. Benzodiazepine sind plazentagängig und haben keine nachgewiesene teratogene Wirkung (MCELHATTON 1994). Bei einem Konsum um den Geburtszeitpunkt kann es beim Neugeborenen zu einer Anpassungsstörungen mit Sedierung, Atemdepression und Trinkschwäche kommen. Benzodiazepine können ein Medikamenteninduziertes „Floppy Infant Syndrom“ verursachen mit teilweise wochenlang anhaltender Muskelhypotonie, Lethargie und Temperaturregulationsstörungen (MCELHATTON 1994). Der BK von Benzodiazepinen bei

Opioidabhängigen intensiviert ein NAS (PRITHAM et al. 2012; SELIGMAN et al. 2008). Ein abruptes Absetzen von Benzodiazepinen bei regelmäßiger Einnahme kann bei der Mutter zu schweren Entzugssymptomen mit Krampfanfällen führen.

Kokain

Der Konsum von Kokain erhöht über die Steigerung von Noradrenalin und Dopamin im synaptischen Spalt den Katecholaminspiegel im Blut. Dies führt zu einem Gefühl von unermesslicher Energie, Selbstbewusstsein und Schmerzlosigkeit. Das teratogene Potential von Kokain ist nicht abschließend geklärt. In Tierexperimenten und in klinischen Studien wurden jedoch eine Häufung von Herz- und Gehirnfehlbildungen, Fehlbildungen des Urogenitaltrakts und der Extremitäten beschrieben (BUEHLER et al. 1996; SCOTT und LUST 2010). Der hohe Katecholaminspiegel wird assoziiert mit einem hohen Blutdruck und dem Risiko einer vorzeitigen Plazentalösung (FLOWERS et al. 1991).

Amphetamine/Ecstasy

Amphetamine sind wie das Kokain indirekte Sympathomimetika, die zu einer erhöhten Ausschüttung von Noradrenalin und Dopamin führen und gleichzeitig die Wiederaufnahme von Neurotransmittern hemmen. Neben dem Gefühl von Euphorie und Energie kann es durch die vasokonstriktive Wirkung zu Bluthochdruck und Herzrhythmusstörungen kommen. Die Vasokonstriktion der placentären Gefäße kann eine Vielzahl von geburtsmedizinischen Komplikationen wie u.a. zu einer vorzeitigen Plazentalösung führen (SCOTT und LUST 2010). Meth-Amphetamin Konsum führt ebenfalls zu einem NAS (BRAUNWARTH et al. 2016). In der Literatur wurde eine Assoziation zwischen dem Konsum von Amphetaminen und einer Gastroschisis beschrieben (DRAPER et al. 2008).

Cannabis

Cannabis (THC: Tetrahydrocannabinol) ist der am häufigsten illegal konsumierte Suchtstoff in der Schwangerschaft (NSDUH 2016: Cannabis 4,9 %). Das THC wirkt euphorisierend, beruhigend und halluzinogen und kann die Plazentaschranke passieren. Cannabis-Konsum in der Schwangerschaft wirkt sich v.a. auf die Entwicklung des Gehirns aus. Downer und Campbell haben in Tierexperimenten einen vermehrten Nervenzelluntergang nach intrauteriner THC Exposition festgestellt (DOWNER und CAMPBELL 2010). Hansen et al. konnten im Tierexperiment zeigen, dass v.a. die pränatale Exposition von THC in Kombination mit Alkohol zu einem vermehrten Neuronenuntergang führte (HANSEN et al. 2008). Klinisch konnten bei follow-up Untersuchungen von 3-jährigen Kindern mit pränataler THC Exposition kognitive Defizite beobachtet werden (FRIED und WATKINSON 1990).

Alkohol

Alkohol beeinflusst im Gehirn verschiedene Neurotransmittersysteme. Über die Freisetzung von Dopamin wird das Belohnungssystem aktiviert. Die angstlösende und beruhigende Komponente wird durch die gesteigerte hemmende Wirkung von GABA-ergen Neuronen verursacht. In kleinen Mengen hat Alkohol typischerweise eine enthemmende Wirkung mit euphorischer Stimmung und Kontaktfreudigkeit. Große Mengen an Alkohol schränken die Koordinationsfähigkeit ein und führen zu Bewusstseinsstrübung bis hin zum Koma (BMG 2018). In allen Phasen der Schwangerschaft gilt die Teratogenität von Alkohol als erwiesen (CHARNESS et al. 2016; DUDENHAUSEN et al. 2002; HANSEN et al. 2008; JONES und SMITH 1973; LÖSER 2005). Der Konsum von Alkohol in der Schwangerschaft kann zu einem Spektrum von strukturellen Anomalien, Verhaltensstörungen und kognitiven Defekten führen, die unter dem Begriff der „fetal alcohol spectrum disorder“ (FASD) zusammengefasst werden. Das Fetale Alkoholsyndrom (FAS) ist die schwerste Ausprägung eines FASD und geht mit schweren kognitiven Entwicklungsstörungen und kraniofazialen Dysmorphien einher (DUDENHAUSEN et al. 2006). Aber auch andere Organsysteme wie das Herz und das Skelettsystem sind betroffen (LÖSER 2005). In Deutschland werden jährlich ca. 10.000 Neugeborene mit alkoholbedingten Folgeschäden geboren, 2.000 von ihnen mit dem Vollbild einer Alkoholembryopathie (LÖSER 2005). Aufgrund der Unreife der fetalen Leber sind bereits geringe Alkoholmengen der Mutter toxisch für den Feten. Bei Hochrisikokonsum besteht häufig gleichzeitig ein Nikotinabusus (BMG 2018).

Nikotin

Laut der internationalen „Child Care Practices Study“ von 2001 rauchen in Europa ca. 21 % aller Schwangeren (NELSON und TAYLOR 2001). Das Rauchen in der Schwangerschaft führt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität des Neugeborenen (WICKSTRÖM 2007). Nikotin führt über die Aktivierung von Katecholaminen zu einer Vasokonstriktion mit konsekutiver uteroplazentären Durchblutungsstörung (SIEDENTOPF 2008; WICKSTRÖM 2007). Typischerweise kommt es beim Nikotinabusus im letzten Drittel der Schwangerschaft zu einer Abflachung der Wachstumskurve bis hin zum Wachstumsstillstand (LAMPL et al. 2003). Bei opioidabhängigen Schwangeren besteht in ca. 85–100 % ein Nikotinabusus (JONES et al. 2010; LEJEUNE et al. 2006; PRITHAM et al. 2012). Choo et al. konnten einen Zusammenhang zwischen der täglichen Zigarettenmenge und der Schwere eines NAS nachweisen (CHOO et al. 2004).

1.7.5 Betreuungskonzept der Ambulanz für Suchtmittel konsumierende Schwangere

Bereits in den 1970er Jahre wurden an der Universitäts-Frauenklinik in der Pulsstraße im damaligen West-Berlin Heroin konsumierende Schwangere in einer sogenannten „Sondersprechstunde“ betreut. Wesentliches Therapiekonzept war die stationäre Entgiftungstherapie unter Einsatz des langwirksamen Opioids L-MDN, da das international bereits eingeführte MDN in Deutschland nicht erhältlich war (SIEDENTOPF und NAGEL 2017; STAUBER et al. 1982). Angesichts der zunächst insbesondere unter männlichen homosexuellen und i.v. Drogen konsumierenden Menschen festgestellte „neue“ Infektionskrankheit, die später als HIV bzw. AIDS bekannt wurde, wurde 1987 die „Infektionsambulanz“ unter neuer Leitung von Privatdozent (PD) Dr. med. Axel Schäfer gegründet. In einem Bundesmodellprojekt wurde eine Sozialpädagogin in die Sprechstunde integriert und eine sehr enge interdisziplinäre Kooperation mit der Kinderklinik (Prof. Dr. med. Ilse Grosch-Wörner) begonnen. Seit 1990 die geregelte Substitutionsbehandlung in Berlin eingeführt wurde, waren opioidabhängige Schwangere eine der explizit erwähnten Zielgruppen, was auch nach 1992 bei der bundesweiten Einführung der Substitution beibehalten wurde.

Seit einem Standortwechsel im Rahmen der Umstrukturierung der Berliner Universitätskliniken nach der deutschen Wiedervereinigung befindet sich die Sprechstunde am Campus Virchow-Klinikum der Charité. In Nachfolge von PD Dr. med. Schäfer folgte zunächst Herr Prof. Dr. med. Ulrich Büscher und dann Frau Dr. med. Katharina von Weizsäcker als LeiterInnen der Sprechstunde. Aktuell leitet die Sprechstunde Dr. med. Jan-Peter Siedentopf. Bereits seit 1987 ist in der Ambulanz die Sozialpädagogin Manuela Nagel tätig.

Inhaltlich wurde die Arbeit der Ambulanz in den verschiedenen Zeiträumen immer auch durch die Gesetzeslage beeinflusst. Erst seit der bundesweiten Einführung der Substitutionsbehandlung als Therapieoption für alle opioidabhängigen Menschen kann auch nach der Entbindung eine dauerhafte Substitution erfolgen. Daher ist es mittlerweile möglich, den Schwangeren individualisierte Therapiekonzepte von einer erstmaligen Substitution in der Schwangerschaft, einer Dosisanpassung nach Bedarf, einer Substanzumstellung bis hin zu einer auch in der Schwangerschaft erzielbaren dauerhaften Abstinenz anzubieten. Dieses an die Bedürfnisse der Schwangeren angepasste Vorgehen erfolgt in enger interdisziplinärer Absprache zwischen dem Team der Ambulanz und den anderen an ihrer Beratung und ggf. Versorgung beteiligten externen Betreuerinnen und Betreuern. Ziel ist es, möglichst früh in der Schwangerschaft eine weitgehende medizinische und psychosoziale Stabilisierung der Schwangeren zu erzielen, um das Risiko für

eine intrauterine und postnatalen Gefährdung des Kindes zu minimieren. Hierbei wurde insbesondere auf den Aufbau tragfähiger psychosozialer und medizinischer Unterstützungsnetzwerke für die Schwangeren Wert gelegt (FLEMING et al. 2017).

Bereits seit 2004 werden regelmäßig aktualisierte Therapieempfehlungen der Ambulanz veröffentlicht (SIEDENTOPF et al. 2004; SIEDENTOPF und NAGEL 2017).

1.7.6 Umstellung der Substitution in der Schwangerschaft

1.7.6.1 Umstellung von Methadon auf Levomethadon

Bei einem unbefriedigenden Therapieverlauf mit MDN kann eine Umstellung auf L-MDN zu signifikant besserem Wohlbefinden führen (SOYKA und ZINGG 2009). Bezüglich des primären Therapieziels, der Reduktion des illegalen Opioidkonsums, ist die Substitution mit L-MDN der mit dem Razemat gleichwertig (JUDSON et al. 1976; KLUSCHKE et al. 2011; SCHERBAUM 2007; VERTHEIN et al. 2005). Die äquivalente L-MDN Dosis entspricht 50 % der MDN Dosis (vgl. 1.6). Die Ambulanz hält eine Umstellung von MDN auf L-MDN in der Schwangerschaft für sinnvoll, da der Fet nur unbedingt notwendigen Substanzen exponiert werden sollte und der suchtmmedizinisch irrelevante rechtsdrehende Anteil des Methadon-Razemats (D-MDN) eine zusätzliche Stoffwechselbelastung für die unreife fetale Leber darstellt.

1.7.6.2 Umstellung auf Buprenorphin

Seit der Einführung von BUP in der Ambulanz im Jahr 2000 wird jeder opioidabhängigen Schwangeren bereits beim Erstgespräch die Möglichkeit einer Umstellung auf BUP dargestellt. Ob eine Umstellung stattfinden kann, hängt neben dem Erfüllen der erforderlichen Umstellungskriterien insbesondere vom Wunsch der Schwangeren ab. Angelehnt an das Umstellungskonzept von nicht schwangeren Substituierten (SOYKA et al. 1999), hat die Ambulanz ein Umstellungskonzept auf BUP für Schwangere entwickelt und wendet dieses leicht modifiziert seit über 15 Jahren an (SIEDENTOPF et al. 2004).

Voraussetzung für eine Umstellung von MDN bzw. L-MDN auf BUP ist die beigebrauchsfreie Substitution mit L-MDN bei einer max. Tagesdosis von ≤ 20 mg (entspricht MDN ≤ 40 mg). Theoretisch ist auch eine Umstellung von MDN auf BUP möglich, jedoch wird von der Ambulanz zunächst die Umstellung von MDN auf L-MDN und dann auf BUP bevorzugt, da auch hier die geringere Substanzmenge vorteilhaft erscheint. Besteht BK, wird zunächst die L-MDN Dosis erhöht, um eine Stabilisierung zu erreichen. Eine anschließende Reduzierung bis zum Erreichen der Umstellungskriterien ist möglich (SIEDENTOPF et al. 2004).

Die Ambulanz führt keine Umstellung $< 14 + 0$ SSW und $> 37 + 6$ SSW durch, da in der Früh- und Spätschwangerschaft möglichst wenig unterschiedliche Substanzen verabreicht werden

sollten, um bei eventuellen Komplikationen bessere Rückschlüsse auf deren Ursache ziehen zu können (SIEDENTOPF et al. 2004). Schwangere mit Heroinkonsum werden zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft eingestellt. Bei Schwangeren mit Frühgeburtsbestrebungen wird ein Substanzwechsel nicht empfohlen (SIEDENTOPF et al. 2004). Die Umstellungskriterien sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

Tabelle 5 Voraussetzung für die Umstellung auf Buprenorphin

Zeitraum Umstellung	15. bis 38. SSW ($\geq 14+0$ bis $\leq 37+6$)*
max. L-MDN Dosis vor Umstellung	20 mg (40 mg MDN)
min. L-MDN Dosis vor Umstellung	10 mg **
Zeitintervall nach letzter (L-)MDN Einnahme	24 Stunden ***
Beikonsum	möglichst keinen

* bei Umstellung von L-MDN, von Heroin jederzeit
 ** zur Risikominimierung keine Substanzumstellung bei Tagesdosis < 10 mg L-MDN, außer langfristige Substitution mit BUP ist geplant
 *** oder beim Auftreten erster Entzugssymptome (Heroin)

L-MDN = Levomethadon, MDN = Methadon-Razemat, BUP = Buprenorphin, SSW = Schwangerschaftswoche.
 Quelle: Tab. modifiziert nach NAGEL und SIEDENTOPF 2017; SIEDENTOPF et al. 2004.

Die Einstellung auf BUP muss aufgrund des besonderen pharmakologischen Profils von BUP suchtmedizinisch gut geleitet werden (vgl. 1.6.2.1). Vor der Umstellung auf BUP müssen möglichst viele Rezeptoren frei von anderen Opioiden sein. Die Umstellung erfolgt nach mindestens 24 Stunden (L-)MDN Abstinenz und dem Auftreten von ersten Entzugserscheinungen. Bei der Einstellung von Heroin erfolgt die initiale Gabe von BUP beim Auftreten von ersten Entzugserscheinungen (SIEDENTOPF et al. 2004). Das Schema der Aufdosierung wurde im Verlauf der Jahre an die gewonnene Erfahrung angepasst. Aktuell beträgt die Initialdosis von BUP 1 mg und wird auf mindestens 8 mg bis maximal 24 mg Gesamtdosis am Umstellungstag gesteigert. Die Dosisanpassung an den Folgetagen wird in 1–2 mg Schritten durchgeführt. Die Schwangere wird ermutigt, die Dosis so weit zu steigern, bis sich ein subjektives Wohlbefinden einstellt. Meist ist eine vorläufige stabile Substitutionsdosis am 4.–5. Umstellungstag gefunden. Jede Umstellung kann zu einer temporären Instabilität führen, weshalb die Ambulanz zur Umstellung einen stationären Aufenthalt bis zur Findung der adäquaten Substitutionsdosis empfiehlt. Eine schrittweise Dosisreduktion bis zur Abstinenz ist auch bei BUP möglich (COMER und ANNITTO 2004). Zunächst erfolgt die Dosisreduktion in 1 mg Schritten alle 2 Tage und wird im niedrigen Dosisbereich, je nach Befinden der Patientin, verlangsamt (SIEDENTOPF et al. 2004).

Fühlt die Schwangere sich bei Umstellung auf BUP mit dem Substitut nicht wohl, wird eine Rückumstellung auf (L-)MDN vorgenommen. Siedentopf et al. haben bereits 2004 erste Ergebnisse zu Schwangeren mit einer missglückten Umstellung auf BUP publiziert und konnten zeigen, dass die Neugeborenen dieser Patientinnen ein vergleichbares Outcome hatten wie Neugeborene von Patientinnen, die über die gesamte Schwangerschaft mit (L-)MDN substituiert worden waren (SIEDENTOPF et al. 2004).

1.8 Zielsetzung der Untersuchung

Erste internationale Studien zum Thema Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft gibt es aus den 1970er Jahren (BLINICK et al. 1969; FINNEGAN 1979; FINNEGAN et al. 1975a; KANDALL et al. 1977a). Im Mittelpunkt der meisten Studien stand zunächst das NAS.

Bisher wurden kaum deutsche geburtsmedizinische Publikationen zu diesem Thema veröffentlicht. Die Ergebnisse aus internationalen Untersuchungen können allerdings nur bedingt auf Deutschland angewendet werden, da die Unterschiede in den Versorgungssystemen der Länder groß sind. Sie werden beeinflusst von der länderspezifischen Drogen- und Suchtpolitik, der Gesetzgebung und dem Ausbau der Versorgungsstruktur. Die epidemiologischen Unterschiede bezüglich der konsumierten Substanzen resultieren aus länderspezifischen Konsumtrends und örtlichen Substanzverfügbarkeiten (REYMANN und GASTPAR 2006). Beispielsweise erfahren die USA in den letzten Jahren einen starken Anstieg von opioidabhängigen Schwangeren, der allerdings überwiegend auf die dortige Verbreitung des missbräuchlichen Konsums von verschreibungsfähigen Opioiden zurückzuführen ist (MAEDA et al. 2014; UNODC 2018).

Die Substitutionsmedikamente BUP und MDN sind flächendeckend zugelassen, weitere Substanzen wie retardiertes Morphin und L-MDN werden abhängig von der jeweiligen Gesetzgebung der Länder eingesetzt (FISCHER et al. 1999; KLUSCHKE et al. 2011).

Auch die Verwendungshäufigkeit der einzelnen Substitutionsmedikamente unterscheidet sich im Ländervergleich. BUP wird beispielsweise in Deutschland deutlich seltener eingesetzt als in Frankreich (23,3 % vs. 60,0 %) (EMCDDA 2017; LEJEUNE et al. 2006). In Norwegen ist seit 2005 BUP das empfohlene Substitut (WELLE-STRAND et al. 2013). Die Vorschriften für die Abgabe von BUP und (L-)MDN unterscheiden sich ebenfalls. In Deutschland und Skandinavien findet die Abgabe von BUP und (L-)MDN täglich in Substitutionseinrichtungen statt. In den USA und in Frankreich unterliegt die Substitution mit MDN strengeren Auflagen als die Substitution mit BUP. Dort erfolgt eine MDN Substitution nur im Rahmen von Substitutionsprogrammen. Die Abgabe von BUP kann dagegen durch einen ambulanten (Haus-)Arzt erfolgen und wird den PatientInnen häufig für mehrere Tage zur eigenständigen Einnahme mitgegeben (Take-Home-Verordnung)

(BROGLY et al. 2014). Es ist naheliegend, dass in den USA und in Frankreich PatientInnen mit einer schweren Abhängigkeit häufiger mit MDN behandelt werden, da sie mit den lockereren Abgabemodalitäten für BUP nicht zurechtkommen würden (SAIA et al. 2017).

Die genannten Unterschiede sind mögliche Einflussgrößen für relevante Therapieeffekt-Indikatoren wie Substitutionsdosis, BK, Geburtsoutcome und der Verlauf eines NAS (REYMANN und GASTPAR 2006). Ergebnisse von internationalen Studien müssen unter diesen Gesichtspunkten interpretiert werden (BROGLY et al. 2014). Die Ergebnisse und Empfehlungen von Studien aus anderen Ländern sind folglich nur bedingt auf das deutsche System anzuwenden. Deutsche Untersuchungen zu Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft werden dringend benötigt.

1.8.1 Fragestellung und Hypothesen

Obwohl es Hinweise in der internationalen Literatur gibt, dass eine BUP Substitution in der Schwangerschaft Vorteile für Mutter und Kind hat, ist die Verwendung von BUP in der Schwangerschaft nach wie vor selten (BROGLY et al. 2014; JONES et al. 2010; LACROIX et al. 2011). Bisher gibt es in Deutschland keine Leitlinie für die geburtsmedizinische Betreuung von opioidabhängigen Schwangeren.

Die Ambulanz hat in ihrer langjährigen Erfahrung beobachtet, dass Schwangere mit Opioidabhängigkeit häufiger geburtsmedizinische Komplikationen hatten und ihre Neugeborenen schlechtere Geburtsparameter aufwiesen als Schwangere und ihre Neugeborenen ohne Opioidabhängigkeit. Seit der Verwendung von BUP als Substitutionsmedikament konnte wiederum beobachtet werden, dass Neugeborene mit intrauteriner BUP Exposition einen besseren Start in das Leben zeigten als Neugeborene mit (L-)MDN Exposition.

Ziel der vorliegenden retrospektiven monozentrischen Beobachtungsstudie war es, mit Hilfe der Betreuungsdaten von 671 Suchtmittel konsumierenden Schwangeren aus einem Zeitraum von 15 Jahren (2000–2014) diese Beobachtung wissenschaftlich zu untersuchen und das bisherige Behandlungskonzept der Ambulanz zu evaluieren.

Die Besonderheit und Herausforderung in der Schwangerschaft liegt grundsätzlich darin, dass bei einer Entscheidung zur Intervention immer das Wohl von Mutter und Kinde berücksichtigt werden muss. Das Substitut, das für die Zeit der Schwangerschaft vorteilhaft ist, ist nicht zwingend die beste Wahl für die Geburt und die postpartale bzw. postnatale Phase.

Mit Berücksichtigung dieser Überlegung wurden Fragestellungen und Hypothesen formuliert, die sich an folgenden Betreuungsphasen orientierten:

- 1.) Die Substitution in der Schwangerschaft
- 2.) Die Geburt unter einer Substitutionsbehandlung
- 3.) Das opioidexponierte Neugeborene.

Von den 671 Suchtmittel konsumierenden Schwangeren wurden für diese Auswertung 477 opioidabhängige Schwangere betrachtet, die in der Schwangerschaft durch die Ambulanz betreut wurden und ihr Kind in der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin geboren haben. Die Auswertung bestand aus zwei Teilen. In Teil I wurde eine umfassende deskriptive Auswertung der 477 Schwangerenverläufe durchgeführt. In der statistischen Analyse im Teil II wurden 407 opioidabhängige Schwangere in 4 Gruppen eingeteilt und die Verläufe bei BUP Substitution (Gruppe 1) und (L-)MDN Substitution (Gruppe 2: niedrigdosiertes (L-)MDN; Gruppe 3: hochdosiertes (L-)MDN) anhand der aufgestellten Hypothesen verglichen.

Durch die Unterteilung der (L-)MDN Gruppe in niedrigdosiertes (Gruppe 2) und hochdosiertes (Gruppe 3) (L-)MDN Substitution konnte die Auswirkung der Substitutionsdosis auf geburtsmedizinische und neonatale Daten analysiert werden. Die Auswirkungen einer erfolgreichen (Untergruppe 1.2) und missglückten Umstellung (Gruppe 4) auf BUP in der Schwangerschaft, wurde erstmalig systematisch untersucht.

Fragestellung: Welches Substitutionsmedikament, BUP oder MDN/L-MDN, eignet sich bei Opioidabhängigen in der Schwangerschaft am besten?

Der Fragestellung näherten wir uns mit folgenden Hypothesen:

- H1 Schwangere mit einer BUP Substitution haben weniger Beikonsum in der Schwangerschaft als Schwangere mit einer (L-)MDN Substitution.
- H2 Die Frühgeburtsrate ist bei der Substitution mit BUP und (L-)MDN gleich.
- H3 Neugeborene mit intrauteriner BUP Exposition haben ein höheres Geburtsgewicht, größere Geburtslänge, größeren Kopfumfang sowie Geburtsperzentilen als Neugeborene mit intrauteriner (L-)MDN Exposition.
- H4 Die intrauterine Exposition mit BUP führt zu einer geringeren Anzahl von NAS und zu kürzerer Therapiedauer und Liegedauer als die intrauterine Exposition mit (L-)MDN.
- H5 Eine missglückte Umstellung auf BUP hat keine negativen Auswirkungen auf den Beikonsum, die Geburtsparameter und das NAS.

2 Methoden

Es wurden Daten zu 671 opioidabhängigen Schwangeren erfasst, die im Beobachtungszeitraum von 15 Jahren, vom 01.01.2000 bis 31.12.2014, in der Ambulanz betreut wurden.

Die Datenerhebung bestand aus einer Primärdatenerhebung an zwei Zeitpunkten der Schwangerschaft, der Erstvorstellung (EV) und dem Entbindungstag (ET). Neben ambulanzinternen Anamnesebögen (vgl. Tabelle 6) und dem „Berliner EvAS“ – einem Fragebogen zu Alkoholkonsum in der Schwangerschaft – wurden Daten aus (Labor-)Untersuchungen und stationären Aufenthalten erfasst (Fragebögen im Anhang). Die Datenerhebung erfolgte über den gesamten Zeitraum der Untersuchung im Rahmen der Behandlungsdokumentation durch Herrn Dr. med. Jan-Peter Siedentopf und Frau Dipl. Soz. Päd. Manuela Nagel.

Das Votum der Ethikkommission der Charité war für die ausschließlich retrospektive Datenauswertung nicht erforderlich.

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Zeitpunkte der Datenerhebung

Die EV in der Ambulanz erfolgte bei neuen Patientinnen, unabhängig von der Schwangerschaftswoche, möglichst zeitnah nach Kontaktaufnahme. Der zweite Zeitpunkt (ET) der Datenerhebung beschreibt die unmittelbare Zeit um die Geburt.

Diese Daten wurden bei der Aufnahme zur Geburt in den Geburtsräumen oder am ersten postpartalen Tag auf der Mutter-Kind-Station erhoben. In den Fällen, in denen die Datenerhebung erst postpartal bspw. bei einer Geburt am Wochenende möglich war, wurden die Frauen innerhalb von max. 4 Tagen befragt und untersucht.

Üblicherweise wurden die Schwangeren, wenn sie ambulant bereits suchtmmedizinisch angebunden waren, alle 4–6 Wochen in die Ambulanz zur Verlaufskontrolle einbestellt. Die Termine wurden ebenfalls genutzt, um bereits präpartal den Unterstützungsbedarf zu eruieren und ein Unterstützernetzwerk aufzubauen. Daten zu den Vorstellungsterminen zwischen EV und ET sind in der Datenbank nicht routinemäßig erfasst worden. Daten über den Zeitraum zwischen EV und ET liegen lediglich zu den 69 opioidabhängigen Schwangeren vor, die eine stationäre Einstellung auf BUP gemacht haben.

2.1.2 Erhobene Untersuchungsparameter

Neben den Daten der Ambulanz von EV und ET stammen weitere Daten aus den Geburtenprotokollen, den Abschlussberichten der Klinik für Neonatologie sowie aus in den Akten abgelegten Protokollen über interdisziplinäre Visiten.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die wichtigsten erhobenen Parameter bei EV, ET und nach der Geburt.

Tabelle 6 Übersicht der erhobenen Parameter bei EV, ET und nach Geburt

erhobene Parameter bei EV	erhobene Parameter bei ET	Erhobene Parameter postnatal bzw. postpartal
Anamnese	Anamnese	postnatale Daten
I: geburtsmedizinische Daten	I: suchtmedizinische Daten	behandlungsbedürftiges NAS
Alter	Substitutionsstatus	max. Finnegan-Score
SSW bei EV	Substitutionsmedikament	Therapiedauer
Gravida	Substitutionsdosis in mg	Kind verlegt
Para	Konsum zusätzl. Suchtstoffe (BK)	Liegedauer
Abort		
Abruptio		
bisherige Kinder bei Mutter lebend	Geburt	postpartale Daten
bisherige Kinder fremduntergebracht	I: geburtsmedizinische Daten	Substitution bei Entlassung
Infektionsstatus	Geburtsmodus	Verbleib des Kindes
	Geburtslage	Unterbringungsart
	Analgesie unter Geburt	Ambulante Hilfen
	Schwangerschaftstag bei Geburt	
II: Konsumstatus		
Dauer Abhängigkeit*		
Substitutionsstatus	II: neonatale Daten	
Dauer Substitution**	Geschlecht	
Substitutionsmedikament	Geburtsgewicht	
Substitutionsdosis in mg	Geburtslänge	
Konsum zusätzl. Suchtstoffe (BK)	Geburtskopfumfang	
	Apgar 1/5/10 Minute	
	art. Nabelschnur-pH	

EV = Erstvorstellung, ET = Entbindungstag, Gravida = Anzahl der Schwangerschaften, Para = Anzahl der Geburten, SSW = Schwangerschaftswoche, art. = arteriell, NAS = Neugeborenen Entzugssyndrom, BK = Beikonsum, mg = Milligramm

* Dauer Abhängigkeit: Beginn der regelmäßige Opioidaufnahme

** Dauer Substitution: Eintritt in das suchtmmedizinische Hilfesystem

In den vorliegenden Daten wurden die Dosisangaben für alle Substitutionsmittel in Milligramm angegeben. Bei MDN wurden die Dosisangaben bei der Datenübertragung halbiert, womit nur

der suchtmmedizinisch relevante Wirkanteil des MDN erfasst wurde, der dem des L-MDN (Polamidon®) entspricht (40 mg MDN entsprechen 20 mg L-MDN). Mit der Umrechnung der Milligramm Angaben können MDN und L-MDN unter dem Begriff MMT (engl. methadone maintenance treatment) zusammengefasst und direkt verglichen werden.

2.1.3 Untersuchungsinstrumente

Neben den ambulanzinternen Fragebögen wurde zur Ermittlung von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft der „Berliner EvAS“ verwendet (siehe Fragebögen im Anhang). In der Ambulanz wurde bei jeder Vorstellung der Urin auf Beikonsum untersucht. Als Beikonsum (BK) wird der Konsum von zusätzlichen Suchtstoffen während einer geregelten Substitutionstherapie bezeichnet. In der vorliegenden Arbeit wurden der Nachweis von Opioiden, Kokain, Benzodiazepinen und Amphetaminen als BK gewertet. Alkohol, Cannabis und Nikotin wurden erfasst, aber nicht als BK gezählt. Seit 2003 wird zusätzlich postnatal das Mekonium auf Rückstände von Suchtstoffen untersucht (MUECKE et al. 2017). Suchtmittel konsumierende Schwangere wurden in der Ambulanz standardmäßig auf HIV, Hepatitis B und C getestet.

2.1.3.1 Geburtsperzentilen

Im Rahmen der Erstuntersuchung des Neugeborenen (U1) wurden Geburtsgewicht und Geburtslänge sowie der Kopfumfang (KU) des Neugeborenen gemessen. Aus diesen Geburtsparametern wurden die Geburtsperzentilen für Gewicht, Länge und KU berechnet. Mit dem Ausdruck von Körperparametern in Perzentilen werden diese in Bezug zu Altersgenossen gesetzt. Die Perzentile stellt keine Idealentwicklung dar, sondern ist ein Durchschnittswert, errechnet aus den Werten eines großen Vergleichskollektivs. Der Bereich zwischen der 3. und der 97. Perzentile gilt als Normalbereich. Liegt das Gewicht eines Kindes auf der 3. Perzentile, bedeutet dies, dass 3 % der Altersgenossen des gleichen Geschlechts leichter sind als dieses Kind und 97 % schwerer. Zur Berechnung von Geburtsperzentilen werden die Körpermaße auf das Gestationsalter bezogen. Die Geburtsperzentilen geben u.a. Aufschluss über die intrauterine Versorgung des Kindes.

Für alle in die Studie eingeschlossenen Neugeborenen wurden die Geburtsperzentilen zunächst mit 3 verschiedenen Perzentilenrechnern (nach Braun, Voigt und Fenton) berechnet. Den verschiedenen Perzentilenkurven liegt jeweils ein anderes Erhebungskollektiv zu Grunde.

Die Perzentilen Kurven nach Braun basieren auf Geburtsparametern von 42.240 Neugeborenen aus der Klinik für Geburtsmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin aus den Jahren 1996–2008 (BRAUN et al. 2015).

Für die Berechnung der Perzentilen nach Voigt und Fenton wurde das online Angebot „Ped(z)-Kinderarzt-Rechner“ genutzt.

Die Perzentilenkurven nach Voigt basieren auf Perinataldaten aus den Jahren 1995–2000 von 2.3 Millionen Neugeborenen aus Deutschland (VOIGT et al. 2006).

Die Perzentilenkurven nach Fenton basieren auf einem systematischen Review und einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2013. Es wurden Perzentilenkurven basierend auf Geburtsparametern aus 25 Jahren (1987–2012) von knapp 4 Millionen Neugeborenen aus 6 Studien aus 6 hochentwickelten Ländern (Deutschland, USA, Italien, Australien, Schottland, Kanada) gebildet.

Die Spezifität der verwendeten Perzentilenkurven ist für eine korrekte Risikobeurteilung der Neugeborenen ausschlaggebend. Deshalb sollten nach Schulze und Hilgendorff möglichst aktuelle und populationsspezifische Perzentilenkurven verwendet werden (SCHULZE und HILGENDORFF 2014). Aus diesem Grund haben wir uns in der vorliegenden Arbeit für die Perzentilen nach Braun entschieden.

Neugeborene oder Feten mit einer Gewichtsperzentile < 10 werden als SGA (engl. small for gestational age) definiert (DUDENHAUSEN et al. 2002). Eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR: engl. Intrauterine Growth Restriction) liegt vor, wenn pränatal das Schätzwicht < 10 . Perzentile und/oder kein perzentilengerechtes Wachstum vorliegt, mit einem der folgenden Zusatzmerkmale: Pathologische Doppler der Arteria umbilicalis oder Arteria uterina oder ein Oligohydramnion. Dabei ist zu beachten, dass IUGR-Feten eine Unterkategorie der SGA-Feten bilden, die ihr Wachstumspotenzial auf Grund von pathologischen Veränderungen nicht erreichen (KEHL 2017). Neugeborene mit einem Geburtsgewicht < 3 . Perzentile gelten als hypotroph und haben eine erhöhte Morbidität und Mortalität (KEHL 2017). Es muss beachtet werden, dass die Gewichtsperzentile neben Elterngröße und Ethnie auch durch die Wahl des Referenzkollektives beeinflusst wird.

Das Balkendiagramm (Abbildung 3) stellt die Median-Werte der Perzentilenkurven für die Geburtsparameter Gewicht, Länge und KU unserer Studienpopulation nach Braun, Voigt und Fenton gegenüber.

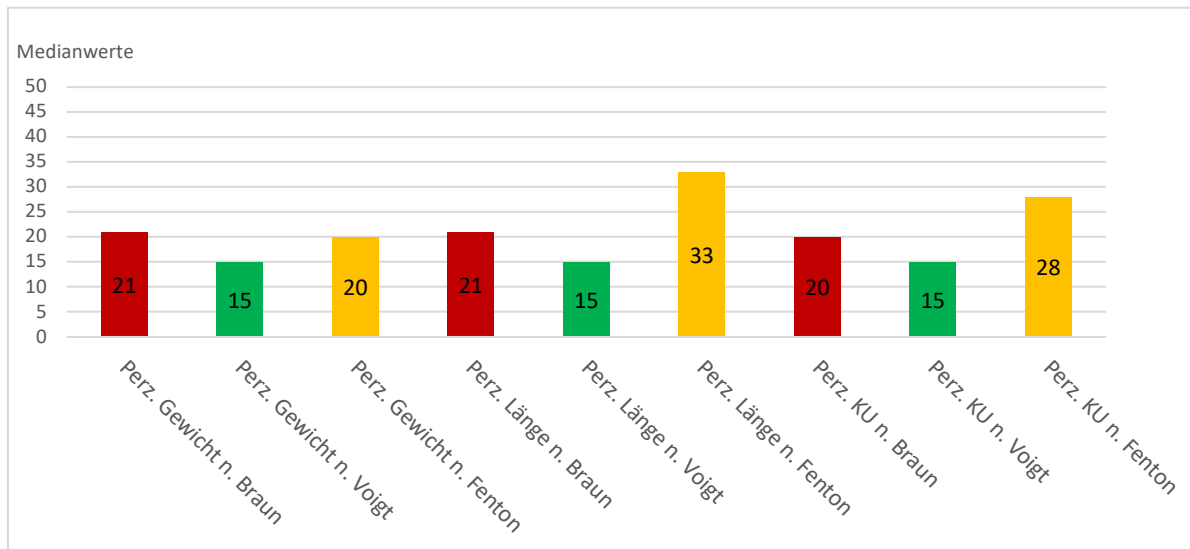


Abbildung 3 Vergleich der medianen Geburtsperzentilen nach Braun, Voigt und Fenton

Die Abbildung 3 zeigt, dass die Perzentilen nach Braun im Vergleich zu Fenton und Voigt im Mittelfeld oder gleichauf liegen und die Auswertung über diese Perzentilenkurven die Beurteilung der Neugeborenen am ehesten zulässt. Durch die Wahl der Perzentilen nach Braun schneiden die Neugeborenen nicht besser oder schlechter ab.

2.1.3.2 Apgar-Score

Der Apgar-Score ergibt sich aus einer standardisierten klinischen Beurteilung des Zustandes und der Anpassung des reifen Neugeborenen in den ersten Lebensminuten (APGAR 1966). Er wurde 1952 von der Anästhesistin Virginia Apgar entwickelt und besteht aus 5 Kategorien. Im Score werden Muskeltonus, Herzfrequenz, Reflexe, Aussehen und Atmung des Neugeborenen beurteilt. Daraus ergibt sich das Akronym: APGAR (engl. Activity, Pulse, Grimace, Appearance, Respiration).

In jeder Kategorie sind 0–2 Punkte zu erreichen, wodurch ein Apgar-Score zwischen 0–10 Punkten vergeben werden kann. Der Score wird nach der 1., 5. und 10. Lebensminute vergeben. Ein Wert zwischen 7 und 10 gilt als physiologisch (SIMON und BRAGG 2018). Der Apgar-Wert nach 5 und 10 Minuten ist prognostisch bedeutsamer als der Wert zur ersten Lebensminute (HERTING et al. 2012).

2.1.3.3 Blutgasanalyse aus Nabelschnur-Blut

Die Blutgasanalyse von arteriellem Nabelschnur-Blut gibt Aufschluss über den Säure-Basenhaushalt des Kindes. Der Blut pH-Wert des Neugeborenen kurz nach der Geburt kann wichtige Informationen über die Sauerstoffversorgung v.a. unter der Geburt geben. Ein pH-Wert < 7,0 bei Geburt ist eine schwere Azidose und stellt einen Risikofaktor für die

Entwicklung gravierender Hirnschädigungen dar (ARMSTRONG und STENSON 2007; HELWIG et al. 1996).

2.1.3.4 Finnegan-Score

Der Finnegan-Score wird zur Überprüfung und Diagnosestellung eines NAS seit über 40 Jahren eingesetzt. Der Fragebogen besteht aus mehreren Kategorien und wurde 1975 von der Kinderärztin Loretta Finnegan entwickelt. Er betrachtet folgende Körpersysteme: Das zentrale Nervensystem, das metabolische, vasomotorische, respiratorische System und das gastrointestinale System (FINNEGAN et al. 1975a). Es ist ein validierter Score und besteht aus 21 Betrachtungseinheiten, die die Schwere der Entzugssymptome messen (GOMEZ POMAR et al. 2017). Es werden Werte zwischen 0–45 Punkten vergeben.

Nach Finnegan et al. wird die Diagnose eines medikamentös behandlungsbedürftigen NAS gestellt, wenn drei aufeinanderfolgende Scores ≥ 8 oder zwei aufeinanderfolgende Scores ≥ 12 Punkte ergeben haben (GOMEZ POMAR et al. 2017). In der Literatur liegen die Grenzwerte zur Therapieindikation teilweise auch bereits bei zwei aufeinanderfolgenden Finnegan-Scores von 10 (FISCHER et al. 2006; JONES et al. 2010). Die hausinterne Vorgehensweisen der Charité (SOP: engl. Standard Operating Procedures) stellte im Erhebungszeitraum die Diagnose NAS mit medikamentöser Therapieindikation bei einem Finnegan Score ≥ 12 bei zwei aufeinanderfolgenden Erhebungen. Der Finnegan-Score wurde alle 8 Stunden ermittelt. Bei einer Gesamtpunktzahl von ≥ 12 folgte eine erneute Evaluierung bereits nach 4 Stunden. In den vorliegenden Daten wurden die Werte der maximalen Finnegan-Scores erfasst. Bei zwei Neugeborenen wurde bereits bei einem maximalen Finnegan-Score von 10 eine Therapie begonnen.

Je nachdem durch welches Opioid das Neugeborene exponiert war, kann es bis zu 96 Stunden postnatal dauern, bis sich ein NAS manifestiert (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; LACROIX et al. 2011). Regelmäßige Kontrollen des Finnegan-Scores sind demnach über mindestens 7 Tage postnatal zu erheben.

Die SOP der Charité zur Behandlung eines NAS empfahl von 2005 bis 2018 Morphin oral. Seit 2011 konnte additiv zu Morphin Clonidin verabreicht werden. War der Finnegan-Score unter Therapie über 24 Stunden ≥ 12 , wurde ein Wechsel auf das alternative Medikament Phenobarbital vorgenommen. Die Medikation wurde abgesetzt, wenn der Finnegan-Score über mehr als 12 Stunden < 8 Punkte ergab. Seit 2018 wird in der Charité BUP bukkal zur Therapie eines NAS verwendet.

2.1.3.5 Stillen

Grundsätzlich wird Stillen auch für Kinder opioidabhängiger Frauen empfohlen. Die Substitutionstherapie an sich stellt keine Kontraindikation zum Stillen dar, da die Substitute BUP und Methadon/Levomethadon nur zu einem geringen Anteil in die Muttermilch gelangen (GERAGHTY et al. 1997; JANSSON et al. 2007; KREEK 1979; LINDEMALM et al. 2009). Maternale Kontraindikationen waren im Untersuchungszeitraum eine HIV-Erkrankung, zusätzlicher Konsum von Heroin, Kokain, Benzodiazepinen, Amphetaminen und Alkohol. Eine Hepatitis C Infektion stellte keine Kontraindikation dar, da das Risiko für eine Übertragung über die Muttermilch gering ist (BHOLA und MCGUIRE 2007; DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR GASTROENTEROLOGIE, VERDAUUNGS- UND STOFFWECHSELKRANKHEITEN (DGVS) 2018). Bei möglichem Blutkontakt, beispielsweise durch Brustwarzenrhagaden, musste allerdings bis zum Verheilen eine Stillpause eingelegt werden.

2.1.4 Untersuchungsstandort

Die Daten stammen von einem Standort. Die Geburtsklinik der Charité am Campus Virchow Klinikum befindet sich am Augustenburgerplatz 1, 13353 Berlin-Wedding. Es handelt sich um ein Perinatalzentrum Level 1 mit einer angeschlossenen Neonatologie. Es werden allein an diesem Standort jährlich ca. 3600 Kinder geboren.

2.2 Datenverarbeitung

2.2.1 Datenbank

Die Daten werden seit 1998 in der Datenbank der Ambulanz mit dem Computerprogramm Microsoft Excel erfasst. Seit dem Jahr 2000 wird BUP in der Ambulanz eingesetzt.

2.2.2 Datenaufbereitung

Nach Übertragung des pseudonymisierten Rohdatensatzes aus Microsoft Excel wurden die Daten mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics 25 aufbereitet. Die Variablen lagen in der Excel Tabelle überwiegend als Zeichenfolge vor und mussten für die Anwendung in SPSS numerisch kodiert und einem Skalenniveau zugeordnet werden.

Auf Basis des Grunddatensatzes wurden weitere Variablen erstellt. Aus den Angaben des Schwangerschaftstages (SST) bei Geburt und den Variablen Geburtsgewicht, -länge und -kopfumfang konnten beispielsweise die Geburtssperzentilen berechnet werden (BRAUN et al. 2015; FENTON und KIM 2013; VOIGT et al. 2006).

2.2.3 Vollständigkeit

Zu 102 Frauen lagen lediglich Daten zur EV vor, da sie ihr Kind extern geboren haben. In 34 Fällen entsprach die EV dem ET. Zu 8 Frauen fehlten relevante suchtmmedizinische Daten.

72 Patientinnen wurden bei mehr als einer Schwangerschaft in der Ambulanz betreut.

Eine lückenlose Datenerhebung war bei dem vorliegenden Patientinnenklientel auf Grund der Suchterkrankung häufig nicht möglich. Das therapeutische Vorgehen musste oft an die individuellen Voraussetzungen und Bedürfnisse der opioidabhängigen Schwangeren angepasst werden, um eine Zusammenarbeit überhaupt zu ermöglichen.

2.2.4 Plausibilität

Vor der statistischen Auswertung der Daten wurde eine Plausibilitätsprüfung durchgeführt und nichtplausible Angaben und „Ausreißer“ per Hand in der Primärquelle auf Eingabefehler überprüft und ggf. korrigiert.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

2.3.1 Ausgeschlossene Fälle

Ausgeschlossen aus der Auswertung wurden insgesamt 194 Mütter von 203 Kindern. Von den 194 Schwangeren wurden 102 Schwangere ausgeschlossen, die zur EV in die Ambulanz gekommen waren, ihr Kind aber extern geboren haben. Zum einen fehlten bei diesen Patientinnen suchtmmedizinische Daten zum Zeitpunkt der Geburt sowie Daten zur Geburt und Daten zum Neugeborenen. Andererseits entsprach die Betreuung unter Umständen nicht dem „standard of care“, dem ganzheitlichen Betreuungskonzept der Ambulanz, das die Betreuung der Geburt und die postnatale Phase miteinschließt und das Outcome des Kindes als wichtigen Parameter zur Beurteilung des Schwangerschaftsverlaufs heranzieht. Zu den 194 ausgeschlossenen Fällen zählten weiterhin 75 Frauen, die in der Schwangerschaft keinen Opioidkonsum hatten und die Ambulanz wegen einem anderen Suchtstoff aufsuchten. Der alleinige Konsum von nicht-opioidhaltigen Suchtstoffen ist nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Weitere 7 Frauen wurden ausgeschlossen, die zu einem unbekanntem Zeitpunkt der Schwangerschaft vor EV eine Opioidexposition hatten, der genaue Suchtstoff und der Zeitpunkt des Konsums bei fehlenden Daten aber nicht mehr nachvollziehbar war. Eine Schwangere wurde auf Grund von fehlenden suchtmmedizinischen Daten bei ET ausgeschlossen.

9 Geminigraviditäten wurden ebenfalls ausgeschlossen, da Zwillingschwangerschaften häufiger mit dem Risiko einer Frühgeburt, einem geringeren Geburtsgewicht und einem

schmalere Kopfumfang assoziiert sind und dadurch Zielvariablen beeinflussen (JONES et al. 2012)

Tabelle 7 stellt die Eckdaten der 203 ausgeschlossenen Fälle (194 Frauen/203 Kinder), mit den nur teilweise vorhandenen neonatalen Daten (n = 102) im Vergleich zu dem eingeschlossenen Kollektiv dar. Die Tabelle soll verdeutlichen, dass die ausgeschlossenen Fälle über die Eckdaten mit den eingeschlossenen Fällen vergleichbar waren und die Ergebnisse der Studie nicht einschlägig beeinflusst hätten.

Tabelle 7 Eckdaten zu ein- und ausgeschlossenen Fällen

Variable	ausgeschlossene Fälle n=203		eingeschlossene Fälle n=477	
	M	SD	M	SD
Alter EV	26.2	5.9	28.4	5.7
	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃
Gravida	2	1-3	2	1-4
Para	0	0-1	1	0-1
	M	SD	M	SD
SST Partus	264.7	19.1	269	17.8
art. Nabelschnur-pH	7.27	0.1	7.26	0.1
Geburtsgewicht in g	2700.1	603.1	2834.6	560.8
Geburtslänge in cm	47.7	3.8	48.3	3.4
Geburtskopfumfang in cm	32.8	2.1	33.2	1.9
	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃
Gewichtspersentile	21.0	9.0-41.5	20.6	8.3-40.7
Längenpersentile	27.0	7.8-52.3	21.4	6.2-44.7
Kopfumfangpersentile	26.0	10.0-47.0	20.5	7.3-47.0

M = Mittelwert, SD = Standard Abweichung (SD: engl. standard deviation), Med = Median, Q₁-Q₃ = 1.-3. Quartil, EV = Erstvorstellung, SST = Schwangerschaftstag, g = Gramm, cm = Zentimeter

2.3.2 Eingeschlossene Fälle und Gruppeneinteilung

Eingeschlossen in die retrospektive Auswertung wurden 477 schwangere Frauen mit einer Opioidabhängigkeit und der Geburt ihres Kindes in der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Diese Schwangeren wurden, wie im Fließdiagramm (Abbildung 4) dargestellt, in 8 Gruppen eingeteilt. Eine detaillierte Beschreibung der Gruppen und Subgruppen befindet sich in Tabelle 9.

Ausgehend von der Fragestellung (vgl. 1.8.1) lag der Schwerpunkt der Untersuchung auf den Gruppen 1 bis 3. Die Einteilung in Gruppe 1 bis 3 orientierte sich an den Umstellungskriterien für BUP. Gruppe 1 hatte in der Schwangerschaft eine Substitution mit BUP, neu eingestellt oder über den gesamten Betreuungszeitraum. Gruppe 2 hatte eine niedrigdosierte (L-)MDN Substitution und erfüllte formal zu mindestens einem Zeitpunkt der Betreuung die Kriterien für eine BUP-Einstellung in der Schwangerschaft (vgl. Tabelle 5), blieb aber bei der Substitution mit (L-)MDN. Gruppe 3 hatte eine hochdosierte (L-)MDN Substitution (> 20 mg L-MDN, > 40 mg MDN) und erfüllte somit zu keinem Zeitpunkt der Betreuung die Umstellungskriterien. Tabelle 8 zeigt, dass die Schwangeren in den Gruppen 1–3 bezüglich des Alters und der durchschnittlichen Substitutionsdauer vergleichbar waren.

Tabelle 8 Vergleich der suchtmmedizinischen Stammdaten von Gruppe 1 bis 3

Stammdaten	Gruppe 1 BUP in Gravidität n = 75		Gruppe 2 EV u./o. ET L-MDN ≤ 20 mg n = 143		Gruppe 3 EV u./o. ET L-MDN > 20 mg n = 161		Kruskal- Wallis- Test
	M	SD	M	SD	M	SD	p
Alter EV	29	7	28	5	29	5	0.746
Dauer Abhängigkeit in Jahren	9.1	6.3	9.5	5.1	10.5	5.1	0.043*
Dauer Substitution in Monaten	42	41	41	37	46	42	0.715

*Gruppe 1 vs. 2 p = 0,311, Gruppe 1 vs. 3 p = 0,032, Gruppe 2 vs. 3 p = 0,059

Schwangere aus Gruppe 3 waren signifikant länger drogenabhängig. Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass vor allem Schwangere aus Gruppe 1 und Gruppe 2 vergleichbare psychosoziale und suchtmmedizinische Eigenschaften aufweisen. Schwangere mit einer hochdosierten (L-)MDN Substitution (Gruppe 3) waren möglicherweise schwerer abhängig. Diese Annahme muss bei der Interpretation der Ergebnisse vom Vergleich der Gruppen 1–3 berücksichtigt werden. Es war wichtig, die Schwangeren aus Gruppe 3 trotzdem in die Auswertung mit einzubeziehen, da sie einen Großteil (n = 161) der Ratsuchenden opioidabhängigen Schwangeren in dem Betreuungszeitraum waren und nur die Einbeziehung der Gruppe 3 den realistischen Versorgungsbedarf und die Betreuungsarbeit der Ambulanz darstellt.

Gruppe 4 nimmt eine besondere Position in dem Gruppenvergleich ein, da die Frauen die Umstellungskriterien erfüllten und zeitweise auf BUP eingestellt waren, jedoch die Substitution mit BUP nicht bis zur Geburt beibehalten wollten.

Die restlichen Schwangeren wurden zur besseren Übersicht bei der Deskription des Gesamtkollektives den Gruppen 5 bis 8 zugeordnet (vgl. Abbildung 4 und Tabelle 9).

Gruppen 5 bis 7 stellen Schwangere mit ähnlichen Verläufen zusammen. Gruppe 5 bestand aus nur 4 Frauen, die weder bei EV noch bei ET eine geregelte Substitution hatten und Heroin konsumierten. Schwangere mit EV > 38. SSW wurden der Gruppe 6 zugeordnet. Einstellungen auf BUP nach 38 SSW wurden nur bei Schwangeren mit Heroinkonsum vorgenommen. Es ist eine heterogene Gruppe, deren Gemeinsamkeit die späte Vorstellung in der Ambulanz ist. Sie konnten das Betreuungsangebot der Ambulanz nur eingeschränkt wahrnehmen. Gruppe 7 bestand aus 5 Schwangeren, die von medizinischen Opioiden (Tilidin, Tramadol) abhängig waren. In Gruppe 8 sind 7 einzelne individuelle Verläufe gesammelt, die keiner der anderen Gruppen zugeordnet werden konnten. Tabelle 10 fasst diese heterogene Gruppe 8 zusammen.

Methoden

Tabelle 9 Einschlusskriterien für Gruppen 1 bis 8 mit Aufschlüsselung der Subgruppen

Gruppen	n	Einschlusskriterien
Gruppe 1	75	EV ≤ 38. SSW BUP ET oder BUP EV und clean ET oder BUP Umstellung und clean ET
Gruppe 1.1	33	BUP EV und ET
Gruppe 1.2	32	BUP Umstellung, BUP ET
Gruppe 1.3	10	via BUP clean bei ET
Gruppe 2	143	EV ≤ 38. SSW L-MDN ≤ 20 mg EV und/oder ET Umstellungskriterien (L-MDN ≤ 20 mg) für BUP erfüllt kein Umstellungsversuch auf BUP erfolgt
Gruppe 2.1	65	L-MDN ≤ 20 mg EV und ET
Gruppe 2.2	47	L-MDN EV > 20 mg, ET ≤ 20 mg
Gruppe 2.3	15	L-MDN EV ≤ 20 mg, ET > 20 mg
Gruppe 2.4	3	L-MDN EV ≤ 20 mg, clean ET
Gruppe 2.5	7	Heroin EV, L-MDN ET ≤ 20 mg
Gruppe 2.6	6	L-MDN EV ≤ 20 mg, Heroin ET
Gruppe 3	161	EV ≤ 38. SSW L-MDN > 20 mg EV und ET Umstellungskriterien auf BUP nicht erfüllt
Gruppe 3.1	134	L-MDN EV und ET > 20 mg
Gruppe 3.2	1	L-MDN EV > 20 mg, clean ET
Gruppe 3.3	26	Heroin EV, L-MDN ET > 20 mg
Gruppe 4	28	EV ≤ 38. SSW Missglückte Umstellung auf BUP
Gruppe 4.1	7	von (L-)MDN → BUP → (L-)MDN ET
Gruppe 4.2	18	von Heroin → BUP → (L-)MDN ET
Gruppe 4.3	1	von (L-)MDN → BUP → Heroin ET
Gruppe 4.4	2	von Heroin → BUP → Heroin ET
Gruppe 5	4	EV ≤ 38. SSW keine geregelte Substitution EV und ET, Heroinkonsum
Gruppe 6	54	EV > 38. SSW Umstellungskriterien nicht erfüllt, da EV > 38 SSW
Gruppe 7	5	medizinische Opioide (Tilidin, Tramadol)
Gruppe 8	7	nicht Gruppe 1–7 zuweisbar

EV = Erstvorstellung, ET = Entbindungstag SSW = Schwangerschaftswoche, BUP = Buprenorphin, L-MDN = Levomethadon (20 mg L-MDN entsprechen 40 mg MDN (Methadon-Razemat))

Tabelle 10 Individuelle Verläufe von Schwangeren aus Gruppe 8

Patientin	Verlauf (EV ≤ 38. SSW, außer Nr. 6)
1	EV: clean → ET: Heroin
2	EV: Heroin, Kokain, Methadon = 50 mg, geregelte Substitution seit 9 Monaten → Umstellung auf L-MDN = 60 mg → ET: Heroin, Kokain, L-MDN = ja, Dosis unbekannt
3	EV: Benzodiazepin, MDN = 25 mg, geregelte Substitution seit 24 Monaten → ET: Heroin, Benzodiazepin, MDN = ja, Dosis unbekannt
4	EV: Heroin, MDN = 35 mg, nicht geregelt, Einstieg mit L-MDN → ET: Heroin, keine Substitution
5	EV: Kokain, Benzodiazepin, BUP = 16 mg, geregelt seit 3 Monaten → ET: MDN = 25 mg
6	EV: SSW = unbekannt
7	EV: BUP = 4 mg seit 24 Monaten → ET: Heroin, keine Substitution

L-MDN = Levomethadon, MDN = Methadon-Razemat, BUP = Buprenorphin

Das Fließdiagramm (Abbildung 4) gibt eine Übersicht über die Gruppen 1 bis 8.

Das Fließdiagramm (Abbildung 5) veranschaulicht die Gruppen 1–4 inklusive der Subgruppen.

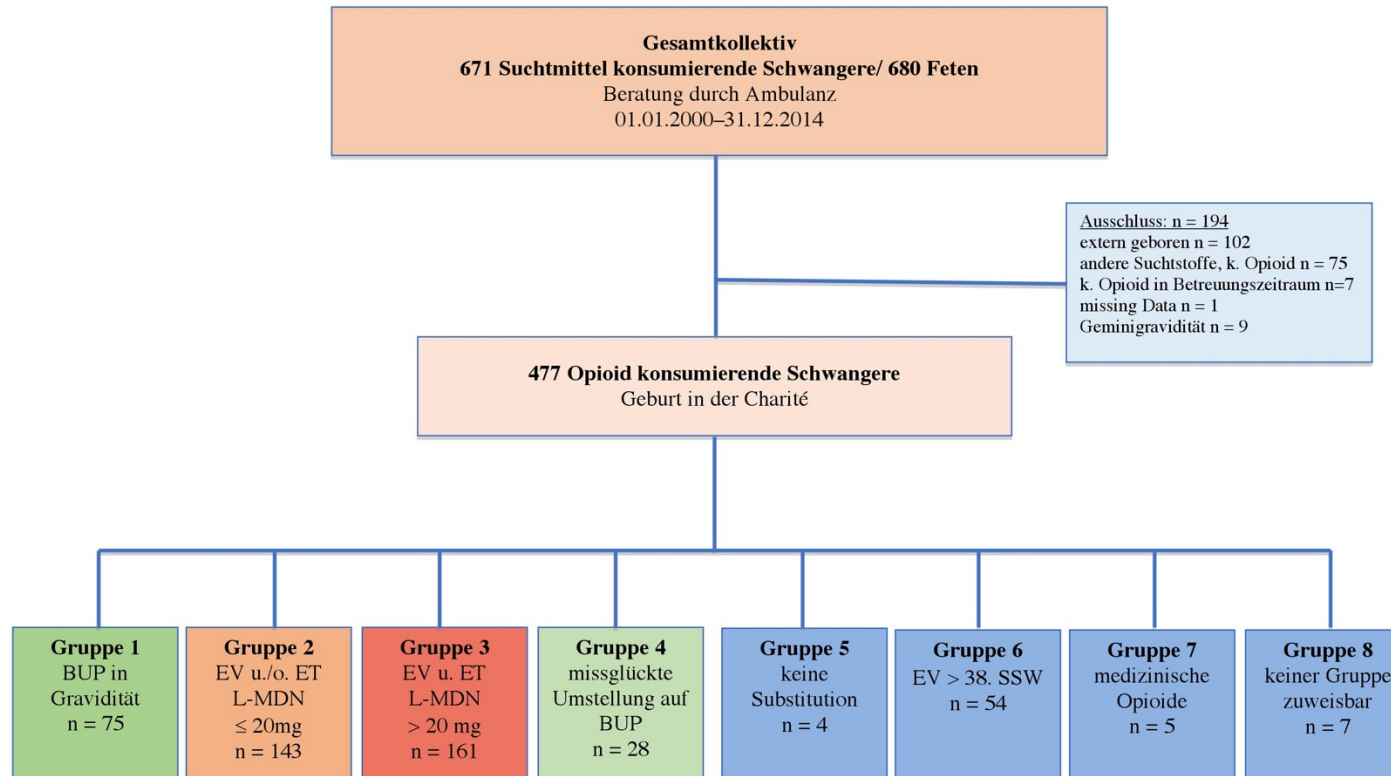


Abbildung 4 Fließdiagramm der Gruppeneinteilung 1 bis 8

EV = Erstvorstellung, ET = Entbindungstag, SSW = Schwangerschaftswoche, k. = kein, L-MDN = Levomethadon, BUP = Buprenorphin

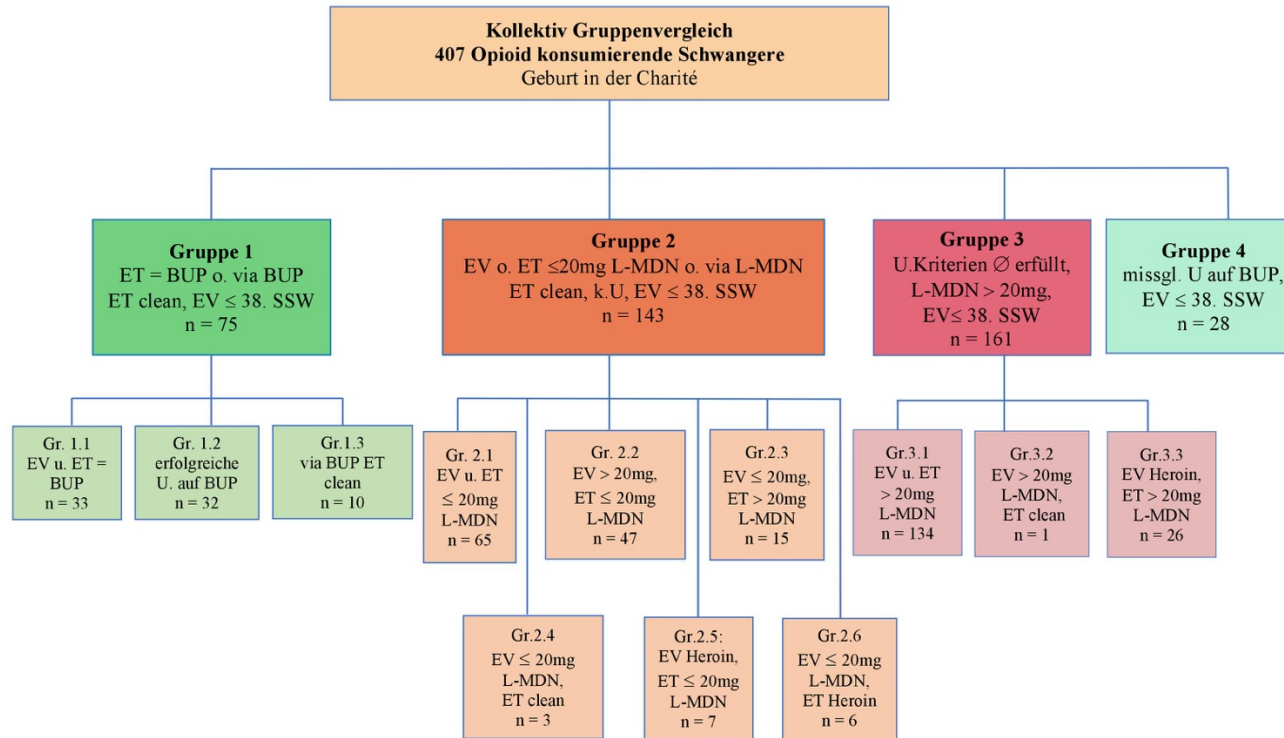


Abbildung 5 Fließdiagramm der Vergleichsgruppen 1 bis 4 inklusive Subgruppen

EV = Erstvorstellung, ET = Entbindungstag, SSW = Schwangerschaftswoche, U. = Umstellung, L-MDN = Levomethadon, BUP = Buprenorphin

2.3.3 Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft

Die Abbildung 6 gibt eine Zusatzinformation über die 68 opioidabhängigen Schwangeren, bei denen ein Umstellungsversuch auf BUP im Untersuchungszeitraum unternommen wurde. Von den 68 Schwangeren, die die Umstellungskriterien erfüllten (vgl. 1.7.6.2), wurden 40 Schwangere erfolgreich auf BUP umgestellt. Bei diesen Frauen war das Ausgangs-Opioid unmittelbar vor Umstellung in 17 Fällen L-MDN, in 3 Fällen MDN, in 19 Fällen Heroin und in einem Fall Tilidin. Bei ET waren von den 40 Frauen, die erfolgreich auf BUP in der Schwangerschaft umgestellt wurden, 6 drogenfrei (clean). Bei den 28 Frauen mit missglückter Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft war das Ausgangs-Opioid in 5 Fällen L-MDN, in 3 Fällen MDN und in 20 Fällen Heroin.

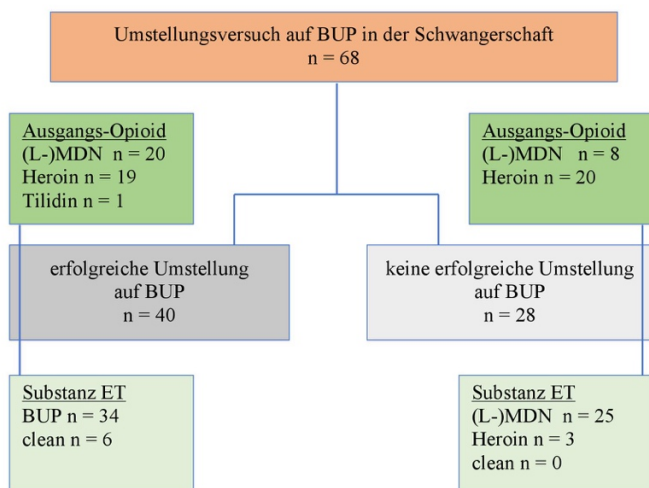


Abbildung 6 *Betreuungsverlauf von Patientinnen mit Umstellungsversuch auf BUP*

(L-)MDN= (Levo-)Methadon, BUP = Buprenorphin

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte in zwei Teilen. Zunächst wurde eine rein deskriptive Auswertung des Gesamtkollektives ($n = 477$) durchgeführt. Im zweiten Teil wurde dann ein Teilkollektiv (Gruppe 1–4, $n = 407$) näher betrachtet und die aufgestellten Hypothesen wurden untersucht.

2.4.1 Statistische Analyse

Bei nominalen und kategorialen Variablen erfolgte die Deskription der Daten mit Häufigkeiten und Prozentangaben. Um Häufigkeiten innerhalb der Gruppen 1 bis 8 darzustellen, wurden

Kreuztabellen berechnet. Zur Stichprobenbeschreibung von metrischen und ordinalen Daten wurden entweder der Median mit dem 1.–3. Quartil (Q_1 – $Q_3 = 25\%$ – 75% - Perzentile) oder der Mittelwert mit der Standardabweichung (SD: engl. standard deviation) berechnet. Der Median wurde angegeben, wenn keine Normalverteilung der Variable vorlag, der Mittelwert wurde nach positiver Prüfung auf Normalverteilung angegeben. Die Darstellung von einem quantitativen Merkmal mittels Boxplot ermöglicht durch die graphische Abbildung von Minimum und Maximum, sowie des 1., 2. und 3. Quartils eine schnelle Übersicht über die Datenverteilung.

Bei normalverteilten Variablen wurden parametrische und bei nicht-normalverteilten Daten nicht-parametrische Tests verwendet. Wenn bei einem Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben (Gruppen) keine Normalverteilung der abhängigen Variable vorlag, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Wurden mehr als zwei unabhängige Stichproben verglichen, deren abhängige Variable nicht-normalverteilt war, wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Stichproben und einer normalverteilten abhängigen Variablen wurde mittels eines t-Tests getestet und bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben eine Varianzanalyse (ANOVA: engl. analysis of variance) durchgeführt.

Bei nominalen und kategorialen Variablen erfolgte die statistische Prüfung unabhängiger Stichproben mit Hilfe des Pearson Chi-Quadrat-Tests. Der Chi-Quadrat-Test wurde nur verwendet, wenn die Zelhäufigkeit ≥ 5 oder $\max. 25\% < 5$ waren. Bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen erfolgte die statistische Prüfung mittels des exakten Fisher-Tests.

Im zweiten Hauptteil, beim Vergleich der Gruppen 1–3 bzw. 1–4, dienten der Konsum von zusätzlichen Suchtstoffen (BK), die Geburtsperzentilen für Gewicht, Länge und KU, das NAS, die Therapie- und Liegedauer bei einem NAS und die Frühgeburtsrate als primäre Zielvariablen der unabhängigen Stichproben. Als Einflussgröße wurde das Substitutionsmittel definiert.

Durch den retrospektiven Ansatz der Untersuchung konnten nicht alle Daten lückenlos erhoben werden. Fehlende Daten wurden jeweils aus den statistischen Analysen ausgeschlossen. Die Anzahl (n) der Fälle, auf die sich die Berechnungen beziehen, sind in den Tabellen unter „n“ angegeben.

Für die Ergebnisse von Vergleichen wurden die sich ergebenden p-Werte dargestellt. Alle statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe der Statistik Software SPSS (IBM SPSS Statistics, Version 25.0 für Apple macOS). Alle Tests wurden, wenn nicht anders angegeben, zweiseitig mit einem festgelegten Signifikanzniveau von 0.05 durchgeführt. Es erfolgte keine Adjustierung des α -Niveaus für multiples Testen. Alle p-Werte sollten daher als explorativ interpretiert werden.

3 Ergebnisse

Im Studienzeitraum von 15 Jahren (01.01.2000–31.12.2014) haben sich N = 671 Suchtmittel konsumierende Schwangere in der Ambulanz vorgestellt. 6 Schwangere stellten sich innerhalb des Studienzeitraums im Jahr 2014 vor, gebaren ihr Kind jedoch erst im Jahr 2015. Von den Suchtmittel konsumierenden Schwangeren fielen 194 Frauen unter die Ausschlusskriterien. Die rein deskriptive Auswertung wurde mit 477 opioidabhängigen Schwangeren und ihren 477 Neugeborenen durchgeführt. Für die schließende Statistik (induktive Statistik) wurde ein Teilkollektiv (Gruppe 1–4, n = 407) herangezogen und eine gezielte Auswertung der vorher aufgestellten Hypothesen durchgeführt.

Teil I

3.1 Deskription des Patientinnenkollektivs und ihrer Neugeborenen

Es wurden durchschnittlich 31,8 (\pm 3,4) opioidabhängige Frauen pro Jahr über die Schwangerschaft hinweg bis einschließlich der Geburt in der Ambulanz betreut. Die Abbildung 7 zeigt, wie viele Frauen bei EV bereits in einer geregelten Substitution waren.

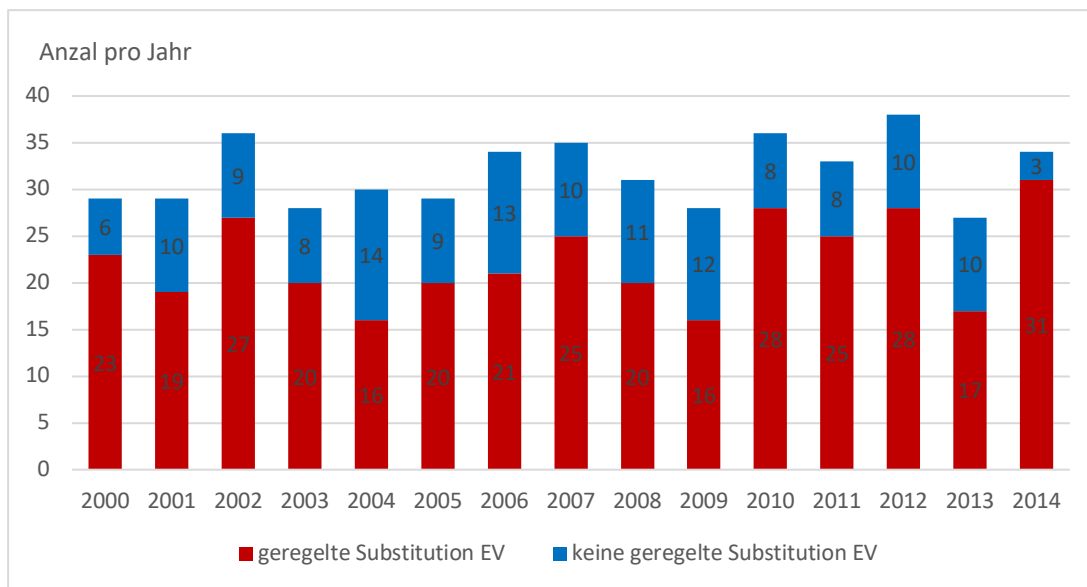


Abbildung 7 Anzahl der jährlich betreuten Frauen und ihr Substitutionsstatus bei EV

Die Schwangeren waren zwischen 16 und 43 Jahre alt (Mittelwert $28,4 \pm 5,7$) und 224 Frauen (47,0 %) waren Nullipara. Sie stellten sich zwischen der 4. und der 43. Schwangerschaftswoche (SSW) in der Ambulanz erstmalig vor, wobei der Mittelwert der $22,7 \pm 9,7$ SSW (min.–max. = 4.–43. SSW) entsprach. 36 Schwangere hatten den ersten Kontakt mit der Ambulanz zum Zeitpunkt

der Geburt oder sogar erst nach der Entbindung (Erstvorstellung (EV) = Entbindungstag (ET) oder nach ET).

3.1.1 Suchtmedizinische Daten

3.1.1.1 Dauer der Drogenabhängigkeit

Die opioidabhängigen Schwangeren waren im Mittel $9,4 \pm 5,3$ Jahre drogenabhängig (min.–max. = 0,5–28 Jahre). Patientinnen mit einer geregelten Substitution bei EV waren durchschnittlich 3,4 Jahre länger drogenabhängig.

3.1.1.2 Substitutionsstatus bei EV und ET

Mit einer geregelten Substitution stellten sich 336 (70,4 %) Schwangere bei EV vor. Das Kreisdiagramm (Abbildung 8) zeigt die Verteilung der Substitutionsmedikamente bei den 336 Schwangeren mit geregelter Substitution zum Zeitpunkt der EV.

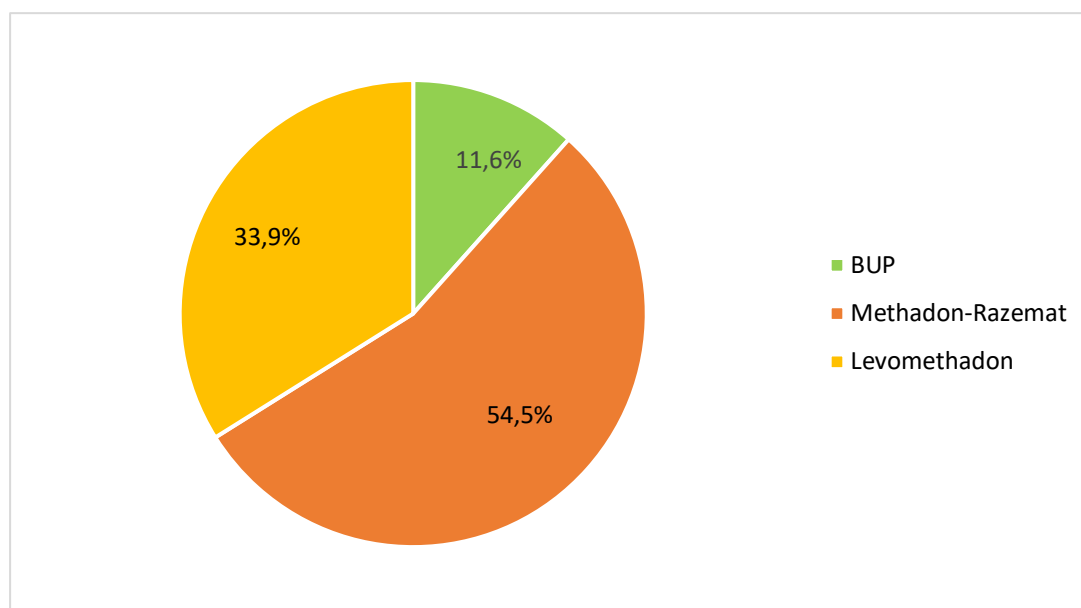


Abbildung 8 Verteilung der eingenommenen Substitutionsmedikamente bei EV

Angaben in %, eingeschlossen wurden nur Schwangere mit einer geregelten Substitution bei EV (n = 336 (70,4 %)).

Die Mehrheit (n = 297, 88,9 %) war bei EV mit (L-)MDN (MDN n = 183, 54,5 %, L-MDN n = 114, 33,9 %) substituiert. Nur 39 (11,6 %) Patientinnen stellten sich zum Zeitpunkt der EV mit einer geregelten BUP Substitution vor. Die Dauer einer geregelten Substitutionstherapie lag zwischen 1–168 Monaten (Median = 29 Monate, Q_1 – Q_3 = 12–60). Bei Patientinnen mit einer geregelten Substitution entsprach dies durchschnittlich 2,4 Jahren Substitutionstherapie vor ihrer Vorstellung mit einer Schwangerschaft in der Ambulanz.

Von den 141 (29,6 %) Patientinnen ohne geregelte Substitution bei Erstvorstellung (EV) nahmen 22 Frauen ein Substitut außerhalb eines Substitutionsprogramms ein (MDN n = 12, L-MDN n = 7, BUP n = 3). 73 der 141 Frauen konsumierten ausschließlich Heroin bei EV. 39 der 141 Frauen ohne geregelte Substitution bei EV nahmen neben Heroin zusätzlich ein Substitut in nicht geregelter Form ein. 7 Patientinnen konsumierten ein medizinisches Opioid (Tilidin oder Tramadol).

Zum Geburtszeitpunkt (ET) hatten bis auf 61 (12,8 %) Schwangere alle eine geregelte Substitutionstherapie. Das Kreisdiagramm (Abbildung 9) zeigt die Verteilung der Substitutionsmedikamente bei den 416 (87,2 %) Patientinnen mit geregelter Substitution zum Zeitpunkt der Geburt (ET). Die Mehrheit (n = 347, 83,4 %) wurde bei ET mit (L-)MDN substituiert (MDN n = 124, 35,7 %, L-MDN n = 223, 64,3 %). 69 (16,6 %) Schwangere waren mit BUP bei ET substituiert.

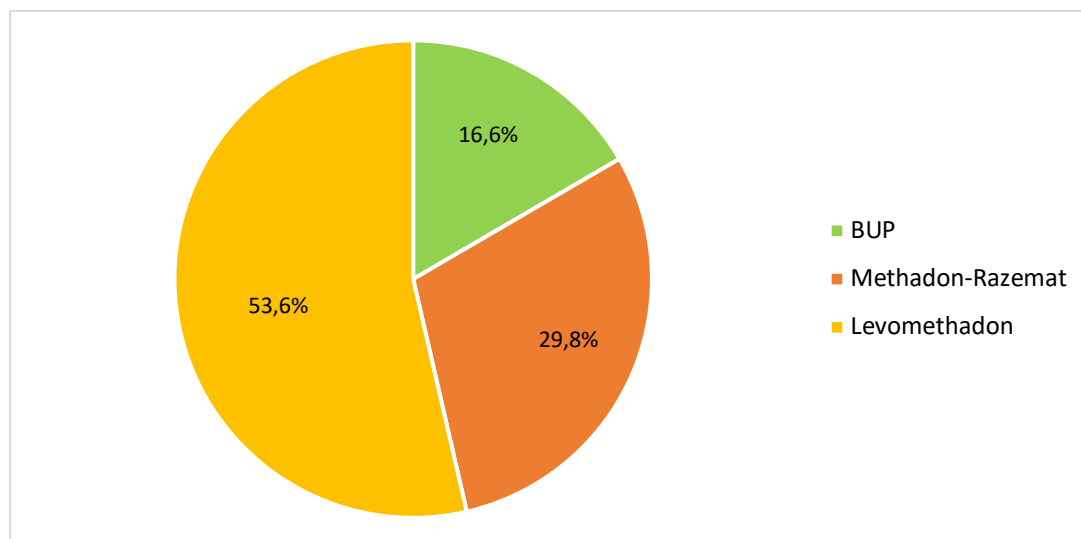


Abbildung 9 Verteilung der eingenommenen Substitutionsmedikamente bei ET

Angaben in %, eingeschlossen wurden nur Schwangere mit einer geregelten Substitution bei ET (n = 416 (87,2 %)).

Von den 61 (12,8 %) Patientinnen, die keine geregelte Substitutionstherapie bei ET hatten, waren 17 (27,9 %) Frauen clean. Von den verbliebenen 44 Schwangeren (72,1 %) ohne geregelte Substitution bei ET nahmen 6 Frauen (13,6 %) ein Substitutionsmedikament vom Schwarzmarkt ein (MDN n = 3, L-MDN n = 3). 25 der 44 Frauen (56,8 %) konsumierten ausschließlich Heroin als Opioid bei ET. 9 Frauen (20,5 %) nahmen neben Heroin zusätzlich ein Substitut vom Schwarzmarkt ein. 4 (9,1 %) Frauen konsumierten medizinische Opioide (Tilidin oder Tramadol) bei ET. Bei 18 der 61 Schwangeren (29,5 %) ohne geregelte Substitution bei ET fand keine präpartale Betreuung in der Ambulanz statt, da sie sich erst zum Geburtszeitpunkt in der Klinik vorstellten.

3.1.1.3 Entwicklung der Substitutionsdosis über den Betreuungszeitraum

Die mediane L-MDN Dosis zum Zeitpunkt der EV lag bei geregelter Substitution bei 30 mg ($Q_1-Q_3 = 20-50$ mg). Die L-MDN Dosis entspricht dem jeweiligen Anteil des linksdrehenden Enantiomers des Methadons, der die substituitionsrelevante Wirkung besitzt (vgl. 1.6). Die mediane BUP Dosis lag bei EV bei 8 mg ($Q_1-Q_3 = 4-10$ mg). Zum Zeitpunkt der Geburt (ET) lag die mediane L-MDN Dosis bei 25 mg ($Q_1-Q_3 = 15-37$ mg) und die mediane BUP Dosis bei 4 mg ($Q_1-Q_3 = 2-8$ mg). Das Liniendiagramm (Abbildung 10) verbildlicht die Dosisentwicklung über den Betreuungszeitraum und zeigt im Studienkollektiv eine Reduzierung der benötigten Substitutionsdosis im Verlauf der Schwangerschaft.

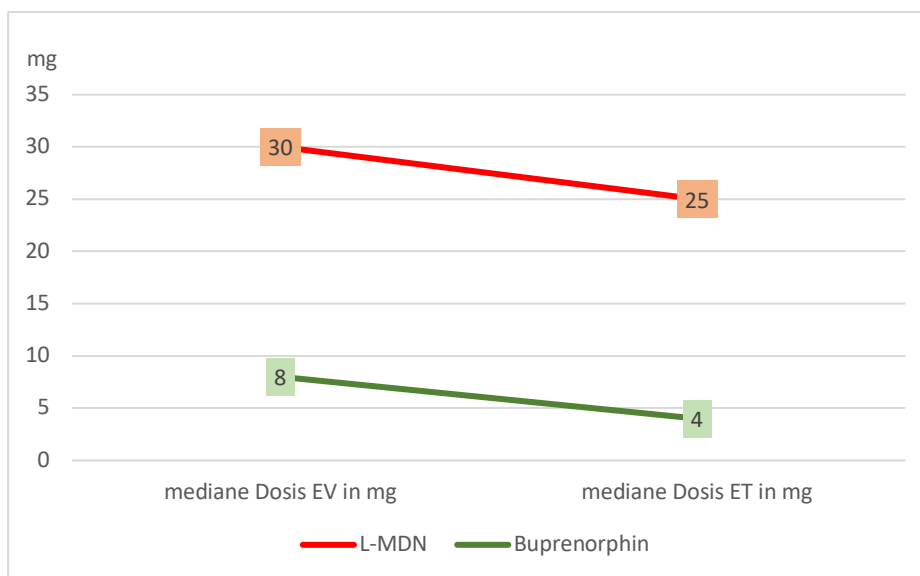


Abbildung 10 Dosisentwicklung über den Betreuungszeitraum

3.1.1.4 Drogenfreiheit bei Entbindung

17 der 477 (3,6 %) opioidabhängigen Schwangeren waren bis zum Zeitpunkt der Geburt drogenfrei.

10 (58,8 %) Schwangere sind durch die langsame Reduktion von BUP clean geworden, wovon 4 bereits bei EV mit BUP substituiert waren. Die anderen 6 Schwangeren sind über die Einstellung auf BUP und langsame Dosisreduktion clean geworden. Die Hälfte von diesen 6 Patientinnen war bei EV mit L-MDN substituiert, die andere Hälfte nahm bei EV Heroin ein.

7 (41,2 %) Schwangere machten einen Entzug ohne Umstellung auf BUP. 4 davon reduzierten schrittweise ihre Methadondosis, 1 Schwangere entzog von Tilidin und eine weitere Schwangere entzog direkt von Heroin. Eine Schwangere stellte sich mit Kodeinkonsum bei EV in der 40. SSW vor und war zum Zeitpunkt der Entbindung kurze Zeit später clean. Abbildung 11 gibt eine Übersicht über die 17 Schwangeren, die bei ET clean waren:

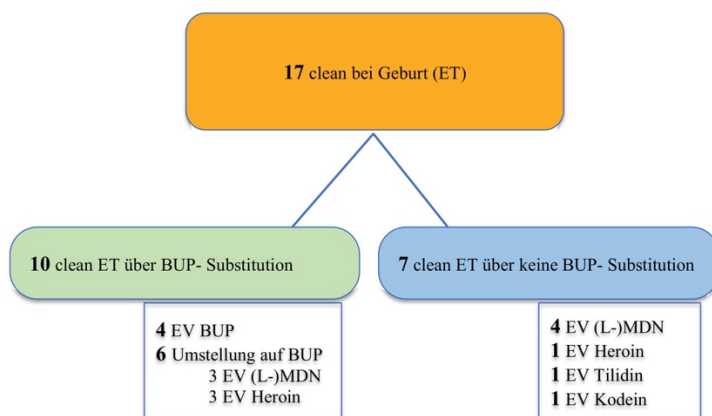


Abbildung 11 Substitutionsverlauf der Schwangeren mit dem Status „clean“ bei ET

Die Neugeborenen der Mütter, die bei ET clean waren, hatten ein gutes Ergebnis. Kein Neugeborenes hatte ein behandlungsbedürftiges NAS und die medianen Geburtsperzentilen nach Braun lagen für das Gewicht auf der 32., für die Länge auf der 36. und für den KU auf der 21. Perzentile.

3.1.1.5 Beikonsum bei EV und ET

Der Konsum von zusätzlichen Suchtstoffen (BK) bei geregelter Substitution wurde zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (EV) und zur Geburt (ET) erfasst.

Von den 336 Schwangeren mit einer geregelten Substitution konsumierten bei EV 169 (50,3 %) Schwangere zusätzlich zur Substitutionstherapie Suchtstoffe wie Heroin, Kokain, Benzodiazepine oder Amphetamine. Mehr als ein Drittel hatte einen polyvalenten Substanzkonsum ($n = 68$, 40,2%). Ein polyvalenter Konsum lag vor, wenn neben der geregelten Substitution noch mindestens zwei weitere Suchtstoffe konsumiert wurden.

Zum Zeitpunkt der Geburt (ET) befanden sich mehr, nämlich 416 opioidabhängige Schwangere, in einer geregelten Substitution, davon hatten 139 (33,4 %) Schwangere Beikonsum, 277 (66,6%) keinen Beikonsum. Ein polyvalenter Konsum zum Zeitpunkt der Geburt (ET) lag bei 25 (18,0 %) der substituierten Schwangeren vor.

Der BK hat sich zwischen EV und ET verringert, der polyvalente Konsum hat sich um mehr als die Hälfte reduziert (EV= 40,2 % → ET = 18,0 %).

In Tabelle 10 ist das Beikonsumverhalten bei geregelter Substitution über die Gruppen 1 bis 8 dargestellt. Die Ausgangsfallzahlen „n“ von BK bei EV ergeben sich aus der Anzahl der Patientinnen mit geregelter Substitution bei EV. Die Ausgangszahlen für polyvalenten

Substanzgebrauch bei EV ergeben sich aus der Anzahl der Patientinnen, die bei EV überhaupt BK hatten (Siehe Pfeil Tabl. 11). Dasselbe Vorgehen gilt für Tabelle 12.

Tabelle 13 und Tabelle 14 zeigen die Verteilung der Häufigkeiten der Beikonsumsubstanzen bei EV und ET von den Patientinnen mit vorhandenen BK. Die Reihenfolge der am häufigsten konsumierten zusätzlichen Suchtstoffen war bei EV und ET gleich. Am häufigsten wurde Heroin, gefolgt von Benzodiazepinen, Kokain und Amphetaminen konsumiert.

Ergebnisse

Tabelle 11 Konsum von zusätzlichen Substanzen bei Erstvorstellung (EV)

Variablen	N	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Angaben geregelte Substitution	477																			
ja		336	70.4	51	68.0	118	82.5	130	80.7	7	25.0	0	0.0	25	46.3	0	0.0	5	71.4	
nein		141	29.6	24	32.0	25	17.5	31	19.3	21	75.0	4	100.0	29	53.7	5	100.0	2	28.6	
Angaben Beikonsum	336																			
ja		169	50.3	16	31.4	50	42.4	84	64.6	4	57.1	/	/	12	48.0	/	/	3	60.0	
nein		167	49.7	35	68.6	68	57.6	46	35.4	3	42.9	/	/	13	52.0	/	/	2	40.0	
Angaben multipler Substanzgebrauch	169																			
ja		68	40.2	4	25.0	16	32.0	44	52.4	1	25.0	/	/	1	8.3	/	/	2	66.7	
nein		101	59.8	12	75.0	34	68.0	40	47.6	3	75.0	/	/	11	91.7	/	/	1	33.3	

Prozentangaben innerhalb der Gruppe

Tabelle 12 Konsum von zusätzlichen Substanzen am Entbindungstag (ET)

Variablen	N	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Angaben geregelte Substitution	477																			
ja		416	87.2	65	86.7	133	93.0	158	98.1	25	89.3	0	0.0	32	59.3	0	0.0	3	42.9	
nein		61	12.8	10	13.3	10	7.0	3	1.9	3	10.7	4	100.0	22	40.7	5	100.0	4	57.1	
Angaben Beikonsum	416																			
ja		139	33.4	7	10.8	34	25.6	64	40.5	16	64.0	/	/	17	53.1	/	/	1	33.3	
nein		277	66.6	58	89.2	99	74.4	94	59.5	9	36.0	/	/	15	46.9	/	/	2	66.7	
Angaben multipler Substanzgebrauch	139																			
ja		25	18.0	0	0.0	6	17.6	17	26.6	1	6.2	/	/	0	0.0	/	/	1	100.0	
nein		114	82.0	7	100.0	28	82.4	47	73.4	15	93.8	/	/	17	100.0	/	/	0	0.0	

Prozentangaben innerhalb der Gruppe

Ergebnisse

Tabelle 13 Angaben zu Beikonsumsubstanzen bei EV (N = 169)

Variablen	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Heroin																			
ja	120	71.0	7	43.8	36	72.0	60	71.4	4	100.0	/	/	12	100.0	/	/	1	33.3	
nein	49	29.0	9	56.3	14	28.0	24	28.6	0	0.0	/	/	0	0.0	/	/	2	66.7	
Kokain																			
ja	38	22.5	2	12.5	12	24.0	21	25.0	1	25.0	/	/	0	0.0	/	/	2	66.7	
nein	131	77.5	14	87.5	38	76.0	63	75.0	3	75.0	/	/	12	100.0	/	/	1	33.3	
Benzodiazepine																			
ja	63	37.3	8	50.0	15	30.0	37	44.0	0	0.0	/	/	1	8.3	/	/	2	66.7	
nein	106	62.7	8	50.0	35	70.0	47	56.0	4	100.0	/	/	11	91.7	/	/	1	33.3	
Amphetamine																			
ja	7	4.1	1	6.2	2	4.0	4	4.8	0	0.0	/	/	0	0.0	/	/	0	0.0	
nein	162	95.9	15	93.8	48	96.0	80	95.2	4	100.0	/	/	12	100.0	/	/	3	100.0	

Prozentangaben innerhalb der Gruppe, die Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die 169 Patientinnen mit BK bei EV

Tabelle 14 Angaben zu Beikonsumsubstanzen bei ET (N = 139)

Variablen	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Heroin																			
ja	97	69.3	3	42.9	24	70.6	41	64.1	13	81.3	/	/	14	82.4	/	/	1	100.0	
nein	42	30.0	3	42.9	10	29.4	23	35.9	3	18.8	/	/	3	17.6	/	/	0	0.0	
unbekannt	1	0.7	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	/	/	0	0.0	/	/	0	0.0	
Kokain																			
ja	13	9.3	1	14.3	3	8.8	3	8.8	1	6.3	/	/	0	0.0	/	/	1	100.0	
nein	127	90.7	6	85.7	31	91.2	31	91.2	15	93.8	/	/	17	100.0	/	/	0	0.0	
Benzodiazepine																			
ja	37	26.4	2	28.6	10	29.4	24	37.5	0	0.0	/	/	1	5.9	/	/	0	0.0	
nein	103	73.6	5	71.4	24	70.6	40	62.5	16	100.0	/	/	16	94.1	/	/	1	100.0	
Amphetamine																			
ja	2	1.4	0	0.0	0	0.0	1	1.6	0	0.0	/	/	0	0.0	/	/	0	0.0	
nein	138	98.6	7	100.0	34	100.0	63	98.4	16	100.0	/	/	17	100.0	/	/	1	100.0	

Prozentangaben innerhalb der Gruppe, die Häufigkeitsangaben beziehen sich auf die 139 Patientinnen mit BK bei ET

3.1.1.6 Alkohol-, Nikotin und Cannabiskonsum in der Schwangerschaft

Daten zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft gab es von 428 Frauen. Von diesen Schwangeren haben 154 (36,0 %) einen Alkoholkonsum in der Schwangerschaft angegeben. Der „Berliner EvAS“-Fragebogen zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft teilt die Befragten in Risikogruppen von 1 bis 6 ein (Abbildung 12, Fragebogen siehe Anhang). Eine Einheit entspricht ca. 10 mg Alkohol, was ungefähr einem 0,33 l Bier oder einem 0,1 l Glas Wein entspricht. Die Zuteilung zu einer Risikogruppe ergibt sich aus der Kombination von der Anzahl der konsumierten Einheiten an Alkohol und der Häufigkeit des Konsums.

Die Mehrheit (n = 44, 32,4 %) der befragten 136 Frauen wurde in Gruppe 2 eingeteilt. Am zweithäufigsten wurden die Befragten der Risikogruppe 6 zugeordnet und hatten somit einen starken Alkoholkonsum.

nie 0	einmalig	weniger als 1x monatlich	1 – 4 x monatlich	2 – 3 x wöchentlich	4 x wöchentlich und mehr
1 Einheit (A)	1	1	2	3	4
2 Einheiten (B)	1	2	3	4	5
3 – 4 Einheiten (C)	2	3	4	5	6
mehr als 4 Einheiten (D)	3	4	5	6	6

Abbildung 12 Berliner EvAS-Fragebogen zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft

Quelle: Berliner EvAS Version 3.0; 23. September 2015 (Dr. Jan-Peter Siedentopf, Dipl. Soz. Päd. Manuela Nagel, Dr. Dieter Hüseman)

Daten zum Nikotinkonsum gab es von 469 (98,3 %) Schwangeren. Der Großteil, 412 (87,8 %) der Frauen, hat in der Schwangerschaft geraucht. Die meisten (n = 110, 26,7 %) haben täglich zwischen 6–10 Zigaretten geraucht. 59 (14,3 %) der Schwangeren hatten einen Konsum von mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Nur 8 (1,9 %) Frauen haben mit dem Rauchen in der Schwangerschaft aufgehört.

Angaben zu Cannabiskonsum haben 427 (89,5 %) Schwangere gemacht und 123 (28,8 %) haben mit „ja“ geantwortet. Tabelle 15 stellt die Häufigkeiten von Alkohol-, Nikotin und Cannabiskonsum zusammen.

Ergebnisse

Tabelle 15 Häufigkeit von Alkohol-, Nikotin- und Cannabiskonsum

Variablen	N	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Angaben zu Alkohol in Gravidität																			
ja	428	154	36.0	20	29.9	49	36.8	66	44.3	8	33.3	0	0.0	8	19.0	1	20.0	2	40.0
nein		274	64.0	47	70.1	84	63.2	83	55.7	16	66.7	3	100.0	34	81.0	4	80.0	3	60.0
Angaben zum Berliner EvAS																			
Gruppe 1	136	14	10.3	3	16.7	2	13.6	8	13.6	0	0.0	/	/	1	14.3	0	0.0	0	0.0
Gruppe 2		44	32.4	7	38.9	16	28.8	17	28.8	1	14.3	/	/	1	14.3	1	100.0	1	100.0
Gruppe 3		15	11.0	2	11.1	6	8.5	5	8.5	1	14.3	/	/	1	14.3	0	0.0	0	0.0
Gruppe 4		20	14.7	4	22.2	6	11.9	7	11.9	1	14.3	/	/	1	14.3	0	0.0	0	0.0
Gruppe 5		20	14.7	0	0.0	5	18.6	11	18.6	3	42.9	/	/	2	28.6	0	0.0	0	0.0
Gruppe 6		23	16.9	2	8.7	8	47.8	11	18.6	1	14.3	/	/	1	14.3	0	0.0	0	0.0
Angaben zu Nikotin in Gravidität																			
ja	469	412	87.8	62	83.8	128	91.4	151	93.8	22	81.5	2	50.0	39	76.5	2	40.0	6	85.7
nein		57	12.2	12	16.2	12	8.6	10	6.2	5	18.5	2	50.0	12	23.5	3	60.0	1	14.3
Angaben zu Nikotinkonsum/Tag																			
≤ 5	412	52	12.7	9	14.5	22	17.2	16	10.6	1	4.5	0	0.0	3	7.9	0	0.0	1	16.7
6-10		110	26.7	15	24.2	36	28.1	46	30.5	5	22.7	0	0.0	6	15.4	1	50.0	1	16.7
11-15		79	19.2	9	14.5	24	18.8	33	21.9	5	22.7	0	0.0	6	15.4	0	0.0	2	33.3
16-20		74	18.0	16	25.6	20	15.6	25	16.6	5	22.7	1	50.0	6	15.4	1	50.0	0	0.0
> 20		59	14.3	6	9.7	14	10.9	22	14.6	6	27.3	0	0.0	10	25.6	0	0.0	1	16.7
Angaben zu Nikotin abgesetzt																			
ja	412	8	1.9	3	4.8	2	1.6	3	2.0	0	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
nein		404	98.1	59	95.2	126	98.4	148	98.0	22	100.0	2	100.0	39	100.0	2	100.0	6	100.0
Angaben zu Cannabis in Gravidität																			
ja	427	123	28.8	10	15.2	38	28.1	57	39.0	6	24.0	1	50.0	10	23.8	0	0.0	1	16.7
nein		304	71.2	56	84.8	97	71.9	89	61.0	19	76.0	1	50.0	32	76.2	5	100.0	5	83.3

Prozentangaben innerhalb der Gruppe

3.1.2 Geburtsmedizinische Daten

3.1.2.1 Gravida/Para

Die Frauen des Gesamtkollektivs waren bei der bestehenden Schwangerschaft zwischen 1 und 13 Mal schwanger und hatten bereits zwischen 0–6 Kinder geboren (Gravida: Median = 2; Q₁–Q₃ = 1–4, Para: Median = 1; Q₁–Q₃ = 0–1). Einen Abort hatten die Frauen zwischen 0–3 Mal, einen Schwangerschaftsabbruch (Abruptio) zwischen 0–10 Mal (Abort: Median = 0; Q₁–Q₃ = 0–0, Abruptio: Median = 0; Q₁–Q₃ = 0–1). 224 (47,0 %) Frauen waren Nullipara und bekamen somit ihr erstes Kind.

Von den 253 Patientinnen, die bereits mindestens ein Kind geboren hatten, lebten in 132 (52,2 %) Fällen mindesten 1–4 Kinder bei der Mutter und in 140 Fällen (55,3 %) waren mindestens 1–4 Kinder nicht bei der Mutter untergebracht.

3.1.2.2 Infektionsstatus

Es wurden 31 (6,5 %) Patientinnen bei EV positiv auf HIV getestet. Eine akute Hepatitis C (PCR positiv) lag bei 127 (26,6 %) Patientinnen vor. 117 (24,5 %) Patientinnen hatten eine Hepatitis C durchgemacht (Anti-HCV positiv). Der Test war negativ bei 196 (41,1 %) Frauen, zu 37 Frauen lagen keine Ergebnisse vor. 20 (4,2 %) Patientinnen hatten eine HIV und eine Hepatitis C Infektion.

Die Verteilung der anamnestisch relevanten geburtsmedizinischen und laborchemischen Daten innerhalb der Gruppen 1 bis 8 sind in Tabelle 16 und Tabelle 17 dargestellt.

Ergebnisse

Tabelle 16 Gestationsanamnese

Variablen	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
Alter	28.4	5.7	28.6	6.5	18.5	5.3	29.1	5.4	15.1	4.2	23.8	6.2	27.3	5.8	29.4	7.8	25.5	6.7
Gravida	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3
Para	2	1-4	2	1-4	2	1-4	2	2-4	2	1-3	2	1-4	3	2-3	2	1-2	4	1-5
Abort	1	0-1	1	0-2	0	0-1	1	0-2	0	0-1	1	0-2	1	0-1	0	0-1	3	0-3
Abuptio	Med	min-max	Med	min-max	Med	min-max	Med	min-max	Med	min-max	Med	min-max	Med	min-max	Med	min-max	Med	min-max
Abort	0	0-3	0	0-3	0	0-3	0	0-3	0	0-2	0	0-1	0	0-2	0	0-0	0	0-0
Abuptio	0	0-10	0	0-10	0	0-6	0	0-3	0	0-3	0	0-1	0	0-3	0	0-5	0	0-1

M= Mittelwert, SD = Standard Abweichung (SD: engl. standard deviation), Med = Median, Q1-Q3= 1.-3. Quartil

Tabelle 17 Infektionsstatus bei EV (N = 477)

Variablen	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
HIV																		
positiv	31	6.5	8	10.7	7	4.9	14	8.7	0.0	0.0	0	0.0	1	1.9	0	0.0	1	85.7
negativ	446	93.5	67	89.3	136	95.1	147	91.3	28	100.0	4	100.0	53	98.1	5	100.0	7	14.3
Hepatitis C																		
PCR (positiv)	127	26.6	21	28.0	39	27.3	42	26.1	9	32.1	1	25.0	12	22.2	0	0.0	3	42.9
Anti-HCV	117	24.5	12	16.0	37	25.9	48	29.8	4	14.3	1	25.0	12	22.2	0	0.0	3	42.9
negativ	196	41.1	35	46.7	64	44.8	63	39.1	15	53.6	2	50.0	15	27.8	1	20.0	1	14.3
unbekannt	37	7.8	7	9.3	3	2.1	8	5.0	0	0.0	0	0.0	15	27.8	4	80.0	0	0.0

Prozentangaben innerhalb der Gruppe

3.1.2.3 Entbindungszeitpunkt, Geburtsmodus, Geburtslage

Der Entbindungszeitpunkt lag im Gesamtkollektiv bei $269,3 \pm 17,8$ Schwangerschaftstagen (38 + 3 SSW). Fast die Hälfte der Schwangeren hat ihr Kind spontan geboren ($n = 231, 48,4 \%$). 53 (11,1 %) Frauen wurden vaginal-operativ entbunden. Bei 2 Frauen war der Geburtsmodus unbekannt. Ein Kaiserschnitt (Sectio caesarea) wurde bei 191 (40,0 %) der Schwangeren durchgeführt. In 98 Fällen (51,3 %) handelte es sich um eine primäre Sectio und in 93 Fällen (48,7 %) um eine sekundäre Sectio, davon 14 Notsectiones (7,33%).

Häufigster angegebener Grund für eine Sectio war ein positiver Infektionsstatus ($n = 57, 29,8 \%$; HIV $n = 31, 16,2 \%$, HCV $n = 26, 13,6 \%$), ein pathologisches CTG ($n = 34, 17,8 \%$), ein vorzeitiger Blasensprung ($n = 15, 7,9\%$), Geburtsstillstand und Beckenendlage (BEL) (jeweils $n = 12, je 6,3 \%$).

Alle 31 HIV positiven Frauen wurden per Sectio entbunden (primäre Sectio $n = 21$, sekundäre Sectio $n = 8$, eilige Sectio $n = 2$). Bis 2008 war die primäre Sectio ein fester Bestandteil der HIV-Transmissions-Prophylaxe. Erst die S2k-Leitlinie von 2014 gab die Empfehlung bei einer cART in der Schwangerschaft und einer Viruslast unter der Nachweisgrenze (< 50 Kopien/ml) den Entbindungsmodus nach geburtsmedizinischen Kriterien zu wählen (AWMF 2014). Somit galt an der Charité für den Untersuchungszeitraum die Indikation zur Sectio bei HIV positiven Schwangeren. Auch 75 (59,1 %) der 127 PCR positiven Hepatitis C Schwangeren wurden per Sectio entbunden, 45 haben spontan geboren und 7 wurden vaginal-operativ entbunden. 20 (26,7 %) der 75 Schwangeren mit Hepatitis C Infektion hatten eine Co-Infektion mit HIV und wurden demnach elektiv sektioniert. Ein Kaiserschnitt auf Grund einer alleinigen HCV Infektion wurde bei 21,5 % der Frauen ($n = 21$, primär $n = 16$, sekundär $n = 7$) durchgeführt. Bei den anderen 34 Hepatitis C positiven Schwangeren lagen andere Gründe vor.

431 (90,4 %) Kinder wurden aus Schädellage geboren, 26 (5,5 %) aus BEL und bei 20 (4,2 %) ist die Lage der Kinder nicht dokumentiert. Insgesamt hatten 349 (73,2 %) Schwangere bei der Geburt eine Form der Anästhesie. Über die Hälfte aller Frauen ($n = 258, 54,1 \%$) hatte eine Regionalanästhesie (PDA: Periduralanästhesie oder CSE: engl. combined spinal and epidural anaesthesia) zur Analgesie. Ein Fünftel ($n = 98, 20,5 \%$) hatte keine Anästhesie unter der Geburt. Von den 258 Schwangeren mit einer Regionalanästhesie hat die Hälfte vaginal geboren ($n = 129, 50\%$; davon spontan $n = 88, 34,1\%$, vaginal-operativ $n = 41, 15,9 \%$), die andere Hälfte hatte einen Kaiserschnitt ($n = 128, 49,6 \%$). Die Angabe zum Geburtsmodus fehlt bei einer Schwangeren mit PDA. Auch bei der Betrachtung der Spontangeburt benötigten mehr als die Hälfte der Schwangeren eine Form der Anästhesie bei der Geburt ($n = 169, 59,5 \%$ ($n = 129$

Regionalanästhesie, n = 40 Lokalanästhesie).

Tabelle 18 fasst die geburtsmedizinischen Daten und die Häufigkeitsverteilung in den Gruppen 1–8 zusammen.

Ergebnisse

Tabelle 18 Geburt ($N = 477$)

Variablen	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Geburtsmodus																		
spontan	231	48.4	39	52.0	70	49.0	67	41.6	14	50.0	3	75.0	34	63.0	1	20.0	3	42.9
vaginal operativ	53	11.1	7	9.3	18	12.6	10	6.2	6	21.4	0	0.0	9	16.7	1	20.0	2	28.6
Sectio caesarea	191	40.0	27	36.0	55	38.5	84	52.2	8	28.6	1	25.0	11	20.4	3	60.0	2	28.6
unbekannt	2	0.4	2	2.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Geburtslage																		
Schädellage	431	90.4	69	92.0	126	88.1	146	90.7	25	89.3	4	100.0	49	90.7	5	100.0	7	100.0
BEL	26	5.5	3	4.0	11	7.7	10	6.2	0	0.0	0	0.0	2	3.7	0	0.0	0	0.0
unbekannt	20	4.2	3	4.0	6	4.2	5	3.1	3	10.7	0	0.0	3	5.6	0	0.0	0	0.0
Anästhesie																		
keine	98	20.5	17	22.7	22	15.4	25	15.5	4	14.3	3	75.0	23	42.6	2	40.0	2	28.6
lokal	40	8.4	5	6.7	16	11.2	10	6.2	2	7.1	0	0.0	7	13.0	0	0.0	0	0.0
PDA/CSE	258	54.1	45	60.0	85	59.4	92	57.1	16	57.1	1	25.0	14	25.9	1	20.0	4	57.1
Vollnarkose	51	10.7	6	8.0	12	8.4	23	14.3	2	7.1	0	0.0	6	11.1	1	20.0	1	14.3
unbekannt	30	6.3	2	2.7	8	5.6	11	6.8	4	14.3	0	0.0	4	7.4	1	20.0	0	0.0

Prozentangaben innerhalb der Gruppe

3.1.3 Neonatale Daten

Von den 477 Neugeborenen waren 219 (45,9 %) weiblich und 258 (54,1 %) männlich.

3.1.3.1 Frühgeburt

Die Neugeborenen wurden zwischen dem 158–301. Schwangerschaftstag (SST) geboren (min.–max. = 22+4–43+0 SSW). 99 Kinder (21,1 %) kamen als Frühgeburt vor vollendeten 37 SSW (< 37 + 0 SSW, < 259 SST) zur Welt. 8 (1,7 %) Kinder wurden sogar vor vollendeten 32 SSW geboren. Tabelle 15 zeigt die Frühgeburtenrate verteilt über das Gesamtkollektiv. Über die Hälfte der HIV positiven Schwangeren (n = 16, 51,6 %) hatten eine Frühgeburt. Dies entspricht 16 % aller Frühgeburten.

Tabelle 19 Frühgeburt (SST < 259)

Variablen	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7		
	N	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Angaben zu Frühgeburt	469																		
ja		99	21.1	17	22.7	15	10.7	49	30.8	6	21.4	0	0.0	10	19.2	0	0.0	2	28.6
nein		379	78.9	58	77.3	135	89.3	110	69.2	22	78.6	3	100.0	42	80.8	5	100.0	5	71.4

Prozentangaben innerhalb der Gruppe

3.1.3.2 Geburtsparameter

Apgar-Score

Die medianen Apgar-Werte nach der 1. Lebensminute lagen bei 9 ($Q_1-Q_3 = 8-9$), in der 5. Lebensminute bei 10 ($Q_1-Q_3 = 9-10$) und in der 10. Lebensminute ebenfalls bei 10 ($Q_1-Q_3 = 10-10$). 15 Neugeborene (3,1 %) hatten einen 5-Minuten-Apgar von < 7 Punkten.

Geburtsgewicht, Geburtslänge und Geburtskopfumfang

Das Geburtsgewicht lag zwischen 615,0 und 4400,0 g (Mittelwert $2834,6 \pm 560,8$ g). 6 (1,3 %) Kinder hatten ein Geburtsgewicht von < 1500 g und waren somit Neugeborene mit einem sehr niedrigen Geburtsgewicht (VLBW: engl. very low birth weight). Nur 184 (38,6 %) Neugeborene hatten ein Geburtsgewicht > 3000 g. Die Geburtslänge lag zwischen 28,0 und 56,0 cm (Mittelwert $48,3 \pm 3,4$ cm), der Kopfumfang zwischen 22,0 und 38,5 cm (Mittelwert $33,2 \pm 1,9$).

Geburtsperzentilen nach Braun

Die Geburtsperzentilen nach Braun lagen im Gesamtkollektiv für das Körpergewicht, die Körperlänge und den Kopfumfang im Median auf der 21. Perzentile (Abbildung 13).

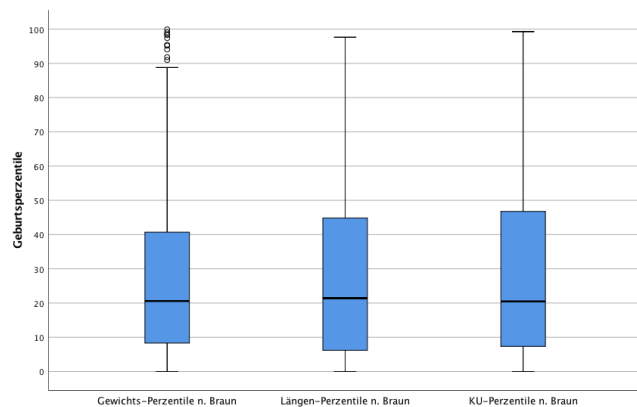


Abbildung 13 Boxplot der Gewichts-, Längen-, und Kopfumfangs(KU)-Perzentilen

Daten im 10. bzw. 90. Quantil werden als Ausreißer markiert. Kreise stellen leichte Ausreißer ($> 1,5 \times SD$), Sterne extreme Ausreißer dar ($> 3 \times SD$).

Abbildung 14–16 stellen die Geburtsperzentilen für die Gruppen 1–8 dar.

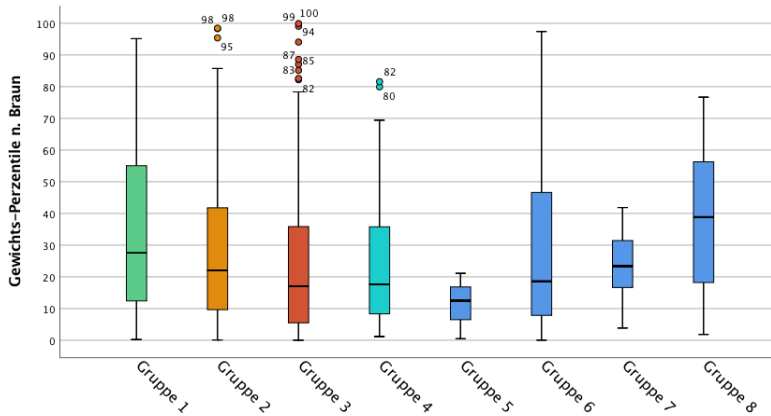


Abbildung 14 Boxplot der Gewichts-Perzentilen in Gruppe 1 bis 8

Daten im 10. bzw. 90. Quantil werden als Ausreißer markiert. Kreise stellen leichte Ausreißer ($> 1,5 \times SD$), Sterne extreme Ausreißer dar ($> 3 \times SD$). Die Zahlen entsprechen den zugehörigen Perzentilen.

Mehr als $\frac{3}{4}$ der Neugeborenen ($n = 378$, 79,3 %) lagen unter der 50. Gewichtsperzentile, d.h. 50 % der Neugeborenen der Referenzpopulation waren bei Geburt schwerer. 132 (27,7 %) der Neugeborenen lagen unter der 10. Perzentile und waren definitionsgemäß zu klein für ihr Gestationsalter (SGA). Davon lagen 53 Kinder (40,2%) unter der 3. Perzentile. Die Schwangeren, deren Kinder < 10 . Perzentile waren, haben überwiegend geraucht ($n = 115$, 87,1 %) und 42 (31,8 %) von ihnen hatten bei ET ebenfalls BK.

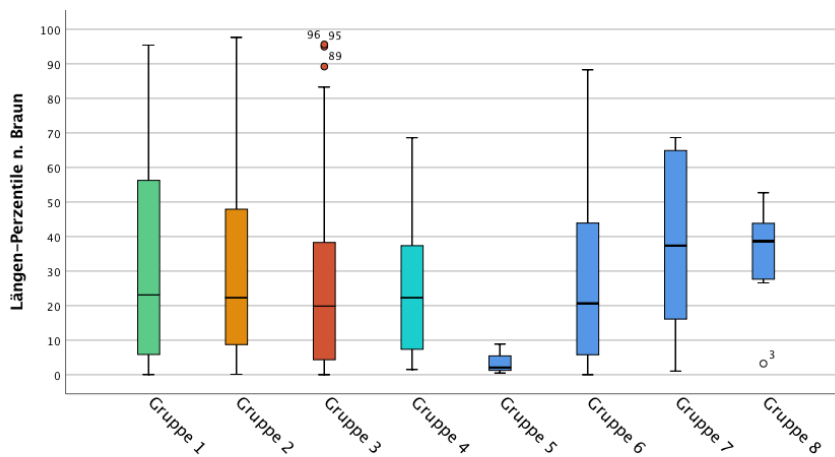


Abbildung 15 Boxplot der Längen-Perzentilen in Gruppe 1 bis 8

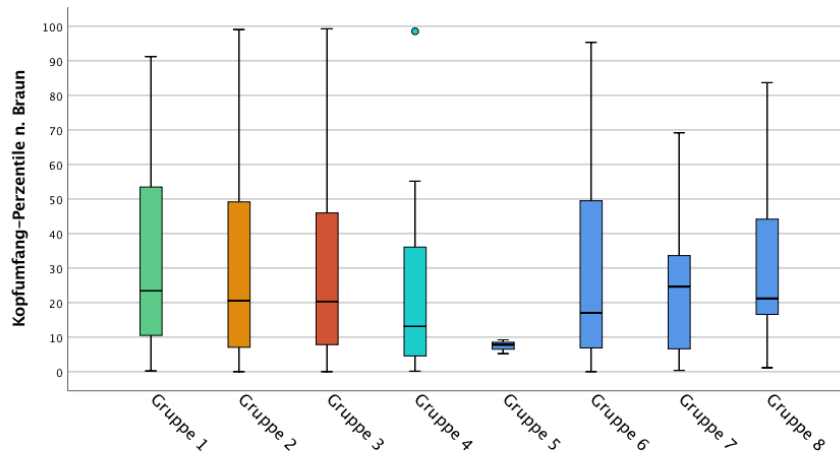


Abbildung 16 Boxplot der Kopfumfang-Perzentilen in Gruppe 1 bis 8

Abbildung 14–16 verdeutlichen, dass sich die Mediane aller Geburtsperzentilen im unteren Drittel der Perzentilenkurve befanden. Neugeborenen mit ausschließlich Heroin Exposition (Gruppe 5) wiesen die niedrigsten Perzentilenwerte auf.

Arterieller Nabelschnur-pH

Der arterielle Nabelschnur-pH lag im Gesamtkollektiv im Mittel bei $7,27 \pm 0,1$.

Stillen

Es haben 136 (28,5 %) Mütter gestillt und 306 (64,6 %) nicht gestillt. Bei 33 (6,9 %) Müttern war es unbekannt, ob sie gestillt haben.

Tabelle 20 gibt einen Überblick über die Geburtsparameter der Neugeborenen.

Ergebnisse

Tabelle 20 Geburtsparameter der Neugeborenen

Variablen	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7		
	N	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
SST Partus	469	269.3	17.8	270.4	16.5	273.2	13.6	165.1	19.0	266.6	26.6	273.7	7.4	270.5	19.1	276.6	8.6	270.9	15.2
Gewicht in g	477	2834.6	560.8	2968.3	602.3	2952.3	476.8	2667.7	576.1	2742.5	681.8	2842.4	322.9	2848.6	525.6	2961.0	461.1	2999.3	259.4
Länge in cm	476	48.3	3.4	48.7	3.5	49.1	2.6	47.4	3.6	47.7	4.7	48.0	2.8	48.3	3.1	49.6	3.4	49.1	2.2
Kopfumfang in cm	473	33.2	1.9	33.4	2.0	33.5	1.6	32.7	2.1	33.1	1.9	33.4	1.1	33.1	2.0	33.2	2.2	33.5	1.8
art. Nabel- schnur-pH	466	7.3	0.1	7.3	0.1	7.3	0.1	7.3	0.1	7.3	0.1	7.3	0.1	7.3	0.1	7.3	0.1	7.2	0.2
		Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃
Gewicht- perzentile	469	20.6	8.3-40.7	27.6	11.9-55.1	22.0	9.6-41.9	17.0	5.4-35.8	17.6	8.3-35.8	12.5	0.5-21,1	18.6	7.8-46.6	23.4	16.6-31.4	38.9	14.3-67.0
Längen- perzentile	467	21.4	6.2-44.7	23.1	5.5-56.3	22.3	8.7-37.9	19.9	4.4-28.3	22.3	7.4-37.4	2.1	0.5-8.9	20.6	5.8-43.9	37.4	16.1-64.9	38.7	26.6-47.3
Kopf- perzentile	465	20.5	7.3-47.0	23.4	10.5-53.5	20.6	6.8-49.8	20.3	7.8-46.0	13.2	4.6-36.1	7.8	5.3-9.2	17.1	6.9-49.5	24.6	6.6-33.6	21.2	13.6-48.2

M= Mittelwert, SD = Standardabweichung (SD: engl. standard deviation), Med = Median, Q₁-Q₃= 1. Quartil–3. Quartil, g = Gramm, cm = Zentimeter, art. = arteriell

3.1.3.3 Neugeborenen Entzugssyndrom (NAS)

289 (60,6 %) Neugeborene hatten ein behandlungsbedürftiges NAS nach Opioidexposition in der Schwangerschaft. Der mediane maximale Finnegan-Score der Neugeborenen mit einem behandlungsbedürftigen NAS lag bei 17 Punkten (Q_1 – Q_3 = 15–20). Die mittlere medikamentöse Therapiedauer betrug $16,5 \pm 12,1$ Tage und die Liegedauer $24,5 \pm 12,9$ Tage (vgl. Tabelle 21). Abbildung 17 zeigt die Häufigkeit des NAS über die Studienjahre.

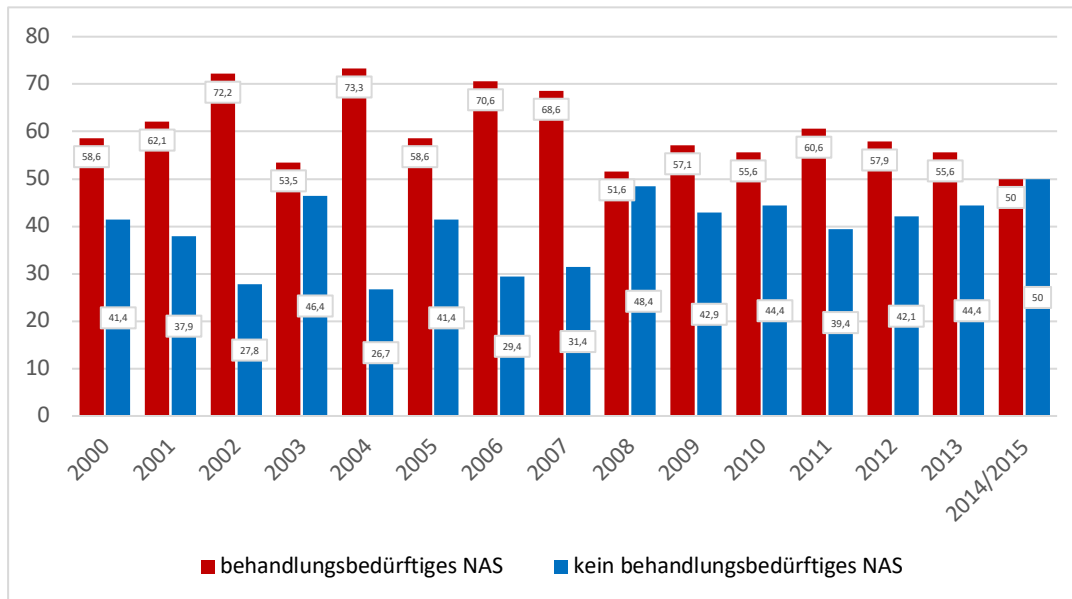


Abbildung 17 Häufigkeit eines behandlungsbedürftigen NAS über die Studienjahre

Angaben in %

Abbildung 18 zeigt die Häufigkeiten eines behandlungsbedürftigen NAS innerhalb der Vergleichsgruppen 1–8.

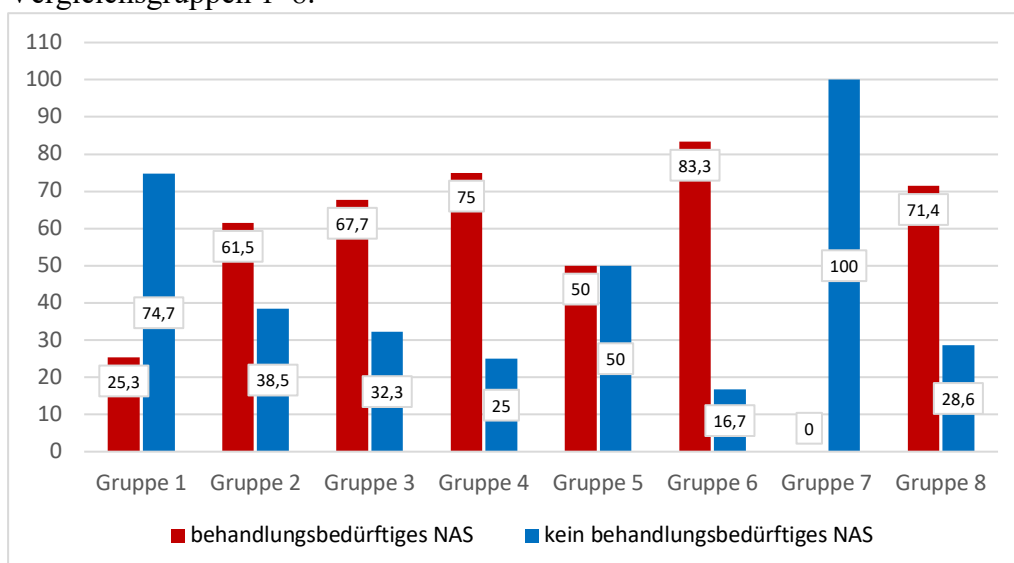


Abbildung 18 Häufigkeit eines behandlungsbedürftigen NAS in Gruppe 1 bis 8

Angaben in %, es müssen die unterschiedlichen Gruppengrößen berücksichtigt werden.

Ergebnisse

Tabelle 21 Eckdaten zum Neugeborenen Entzugssyndrom

Variablen	N	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Angaben zu NAS	477																			
ja		289	60.6	19	25.3	88	61.5	109	67.7	21	75.0	2	50.0	45	83.3	0	0.0	5	71.4	
nein		188	39.4	56	74.7	55	38.5	52	32.3	7	25.0	2	50.0	9	16.7	5	100.0	2	28.6	
		Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	
max. Finnegan-Score	264	17	15-20	16	15-19	17	15-20	17	15-20	17	15-18	21	18-24	17	16-20	/	/	20	18-22	
		M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	
Therapiedauern	272	16.5	12.1	10	10	14	10	20	13	12	9	25	4	16	10	/	/	30	29	
Liegedauern	256	24.5	12.9	18	12	21	11	30	14	19	8	29	4	24	12	/	/	31	22	

Die Angaben max. Finnegan-Score, Therapiedauern und Liegedauern beziehen sich nur auf die Fälle mit einem behandlungsbedürftigen NAS (N = 289)

Prozentangaben innerhalb von Gruppe

M = Mittelwert, SD = Standard Abweichung (SD: engl. standard deviation), Med = Median, Q₁-Q₃ = 1. Quartil–3. Quartil, NAS = Neugeborenen Entzugssyndrom

3.1.3.4 Entlassungsstatus

Mortalität

Von 477 Neugeborenen sind 7 (1,5 %) im ersten Lebensjahr verstorben. Ein Neugeborenes kam in 22 + 4 SSW als Frühgeburt zur Welt und starb wenige Minuten nach der Geburt (Apgar-Score 1/0/0). Drei Kinder verstarben an einem SIDS. Drei weitere Kinder starben und hatten folgende Auffälligkeiten: Ein Kind war an der Erbkrankheit Osteogenesis imperfecta erkrankt und starb in den ersten Lebenstagen (Partus 35+4 SSW, Apgar-Score 8/8/8). Ein Kind kam mit einem Mikrozephalus und ein Kind mit einem Makrozephalus zur Welt. Nähere Todesursachen sind hier unbekannt.

Substitutionsstatus Mutter

Zum Zeitpunkt der Entlassung nahmen 91,6 % (n = 437) Patientinnen ein Substitutionsmedikament ein. 40 (8,4 %) Patientinnen nahmen kein Substitut ein, 15 (37,5 %) davon waren bei Entlassung clean. Am häufigsten wurde mit L-MDN (Polamidon®) (n = 208, 47,6 %) substituiert, gefolgt von MDN (n = 150, 34,3 %) und BUP (n = 71, 16,3 %). 2 Patientinnen (0,5 %) wurden mit der Kombination aus Buprenorphin und Naloxon (Suboxone®) behandelt.

Verbleib des Kindes

Es konnten 385 (80,9 %) Neugeborene mit ihren Müttern zusammen entlassen werden. 87 (18,3 %) konnten nicht bei der Mutter untergebracht werden. Bei 4 Kindern gab es keine Information zum Verbleib. 2 Kinder sind vor Entlassung gestorben. Die Kinder, die mit der Mutter entlassen wurden, kamen am häufigsten mit nach Hause oder in eine Mutter-Kind-Einrichtung. Zwei Mütter kamen mit ihren Kindern bei den Großeltern unter. Zwei Kinder wurden mit ihren Müttern in eine drogentherapeutische Einrichtung entlassen. Von den 87 Kindern, die nicht mit der Mutter entlassen werden konnten, wurden 79 Kinder in Pflegefamilien untergebracht, 2 zur Adoption freigegeben. 2 Kinder wurden mit dem Vater in eine Vater-Kind-Einrichtung entlassen und 3 Kinder bei den Großeltern untergebracht. Eine ambulante Hilfe in Form einer Familienhilfe oder einer Familienhebamme haben 168 (43,6 %) der 385 Mütter angenommen, die mit ihrem Kind zusammen entlassen wurden. Tabelle 22 gibt einen Überblick über den Verbleib der Neugeborenen bei Klinikentlassung.

Ergebnisse

Tabelle 22 Verbleib des Kindes bei Klinikentlassung

Variablen	Kollektiv n=477		Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Gr. 4 n=28		Gr. 5 n=4		Gr. 6 n=54		Gr. 7 n=5		Gr. 8 n=7		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Mit Mutter																			
ja	385	81.1	70	94.6	128	89.5	120	74.5	25	92.6	2	50.0	33	61.1	5	100.0	2	28.6	
nein	86	18.1	4	5.4	15	10.5	38	23.6	2	7.4	2	50.0	21	38.9	0	0.0	4	57.1	
unbekannt	4	0.8	0	0.0	0	0.0	3	1.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	14.3	
Unterbringungsart*																			
zu Hause	326	84.7	64	91.4	116	90.6	87	72.5	21	84.0	2	100.0	30	90.9	4	80.0	2	100.0	
Mu-Ki-Betreuung	52	13.5	5	7.1	11	8.6	31	25.8	3	12.0	0	0.0	1	3.0	1	20.0	0	0.0	
Großeltern	2	0.5	0	0.0	1	0.8	0	0.0	1	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
Therapie	2	0.5	1	1.4	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
unbekannt	3	0.8	0	0.0	0	0.0	1	0.8	0	0.0	0	0.0	2	6.1	0	0.0	0	0.0	

Zwei Kinder sind vor Entlassung verstorben, Angaben aus n=475, Prozentangaben innerhalb von Gruppen

* Unterbringungsart bezieht sich auf die 385 Kinder, die mit der Mutter entlassen wurden

Mu-Ki = Mutter-Kind

Teil II

3.2 Induktive Statistik

Mit der Prüfung der Hypothesen H1–H4 sollte die Fragestellung beantwortet werden, welches Substitutionsmittel, BUP oder Methadon-Razemat bzw. Levomethadon, sich in der Schwangerschaft am besten eignet.

Der Substitutionsmittelvergleich wurde an drei Punkten der Betreuung vorgenommen: für die Zeit der Schwangerschaft, die Zeit der Geburt und die Zeit nach der Geburt. Die Ergebnisse wurden zueinander in Beziehung gesetzt, um eine abschließende Aussage zu BUP- und (L-)MDN-Substitution von opioidabhängigen Schwangeren treffen zu können.

Zur Beurteilung der Substitutionstherapie in der Schwangerschaft wurde der BK bei EV und ET als Zielvariable herangezogen.

Zur Beurteilung der Substitutionstherapie bei Geburt wurden der Geburtszeitpunkt bzw. die Frühgeburtsrate als Zielvariable herangezogen.

Zur Beurteilung des kindlichen Outcome unter BUP- bzw. (L-)MDN-Exposition wurden die Geburtsparameter Gewicht, Länge, Kopfumfang und die Geburtsperzentilen als Zielvariablen herangezogen. Zusätzlich wurde das kindliche Outcome unter BUP- bzw. (L-)MDN-Exposition anhand der Häufigkeit eines NAS und der Therapie- und Liegedauer bei einem NAS beurteilt.

Bei der Prüfung der Hypothese H1–H4 wurden im ersten Schritt zunächst die Substanzgruppen BUP und (L-)MDN verglichen. Hierfür wurde Gruppe 2 und 3 zu Gruppe „2/3“ zusammengefasst und mit der BUP-Gruppe (Gruppe 1) verglichen. Im zweiten Schritt wurde die (L-)MDN -Gruppe in Gruppe 2 mit niedrigdosierter (L-)MDN-Dosis und erfüllten Umstellungskriterien für BUP und in Gruppe 3 mit hochdosierter (L-)MDN-Dosis und nicht erfüllten Umstellungskriterien für BUP aufgeteilt. Die Aufteilung wurde vorgenommen, um beurteilen zu können, ob die Schwangeren und ihre Neugeborenen, die formal die Umstellungskriterien für BUP erfüllt hatten (Gruppe 2), von einer Umstellung auf BUP profitiert hätten. Außerdem konnte durch die Unterteilung in niedrigdosierte und hochdosierte (L-)MDN-Substitution der Einfluss der Substitutionsdosis auf die Zielvariablen untersucht werden.

Zusätzlich sollte mit der Untersuchung der missglückten Umstellungen auf BUP (Gruppe 4) die Hypothese H5 geprüft werden, nämlich ob eine missglückte Umstellung auf BUP Nachteile für die schwangeren Frauen und ihre Neugeborenen hatte.

3.2.1 Ergebnisse zum Substitutionsmittelvergleich in der Schwangerschaft

H1: Schwangere mit einer BUP Substitution haben weniger Beikonsum in der Schwangerschaft als Schwangere mit einer (L-)MDN Substitution.

Der Vergleich der Gruppen mit BUP- (Gruppe 1: n = 75) bzw. (L-)MDN-Substitution (Gruppe 2/3: n = 299) ergab, dass sich die Häufigkeit des BK bei geregelter Substitution in Gruppe 1 von der Häufigkeit des BK der Gruppe 2/3 zum Zeitpunkt der EV signifikant ($p = 0,003$) unterschied. Schwangere aus Gruppe 1 hatten bei EV in 16 (31,4 %) Fällen BK, Schwangere aus Gruppe 2/3 hatten bei EV in 134 (54,0 %) Fällen BK.

Um diese Signifikanz weiter zu prüfen, wurde die (L-)MDN Gruppe 2/3 in Gruppe 2 und in Gruppe 3 aufgeteilt (vgl. 3.2 bzw. Abb. 5).

Das Ergebnis der statistischen Analyse ergab, dass der Unterschied der Häufigkeit des BK bei EV zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 nicht signifikant ($p = 0,178$) war, wohl aber der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ($p < 0,000$). Das heißt, dass Schwangere mit einer niedrigen (L-)MDN Dosis vergleichbar häufig BK hatten (n = 50, 42,4 %) wie Schwangere mit BUP Substitution (n = 16, 31,4 %) und dass vor allem Schwangere mit hochdosierter (L-)MDN Dosis (Gruppe 3) BK hatten (n = 84, 64,6 %) (vgl. Tab. 11). Diese Schwangeren hatten zum Zeitpunkt der EV ebenfalls signifikant häufiger BK als die Schwangeren aus Gruppe 2 mit einer niedrigdosierten (L-)MDN Substitution ($p < 0,000$).

Der Vergleich der Gruppen mit BUP- (Gruppe 1: n = 75) bzw. (L-)MDN-Substitution (Gruppe 2/3: n = 299) ergab, dass sich die Häufigkeit des BK bei geregelter Substitution in Gruppe 1 von der Häufigkeit des BK der Gruppe 2/3 zum Zeitpunkt des ET ebenfalls signifikant ($p < 0,000$) unterschied. Schwangere aus Gruppe 1 hatten bei ET in 7 (10,8 %) Fällen BK, Schwangere aus Gruppe 2/3 hatten bei ET in 98 (33,7 %) Fällen BK.

Um diese Signifikanz weiter zu prüfen, wurde die (L-)MDN Gruppe 2/3 wieder aufgeteilt in Gruppe 2 und in Gruppe 3. Das Ergebnis der statistischen Analyse ergab, dass der Unterschied der Häufigkeit des BK bei ET zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 signifikant ($p = 0,016$) war, ebenso der Unterschied zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 ($p = 0,007$). Schwangere aus Gruppe 1 konsumierten am seltensten (n = 7, 10,8 %) zusätzliche Suchtstoffe bei ET gefolgt von Gruppe 2 (n = 34, 25,6 %) und Gruppe 3 (n = 64, 40,5 %) (vgl. Tab. 12).

Betrachtet man nur die Schwangeren, die erfolgreich auf BUP umgestellt wurden (Gruppe 1.2) und vergleicht sie mit Schwangeren mit niedrigdosierter (L-)MDN Substitution und formal erfüllten Umstellungskriterien für BUP (Gruppe 2), dann hatten die Frauen aus Gruppe 1.2 ebenfalls weniger BK bei ET als Frauen aus Gruppe 2 (Gr. 1.2: BK ET n = 4, 12,5% vs. Gr. 2: BK

ET $n = 34$, 25,6%, $p = 0,115$). Das heißt, dass Schwangere mit einer niedrigdosierten (L-)MDN Substitution möglicherweise von einer Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft bezüglich der Häufigkeit des BK profitiert hätten, wenn sie umgestellt worden wären.

Abschließend konnte die Hypothese H1 bestätigt werden, da sowohl bei EV als auch bei ET BUP Substituierte signifikant seltener BK hatten als Schwangere mit einer (L-)MDN Substitution. Das Ergebnis blieb auch bei ET bestehen, wenn nur die Schwangeren mit niedrigdosierter (L-)MDN (Gruppe 2) mit den BUP substituierten Schwangeren (Gruppe 1) verglichen wurden. Frauen mit erfolgreicher Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft profitierten ebenfalls von weniger BK bei ET als Frauen mit formal erfüllten Umstellungskriterien für BUP und (L-)MDN Substitution.

3.2.2 Ergebnisse zum Substitutionsmittelvergleich bei Geburt

H2: Die Frühgeburtsrate ist bei der Substitution mit BUP und (L-)MDN gleich.

Die Häufigkeit einer Frühgeburt (Partus < 259 SST ($< 37 + 0$ SSW)) unterschied sich bei Substitution mit BUP ($n = 17$, 22,7 %) und (L-)MDN ($n = 64$, 21,4 %) nicht ($p = 0,812$).

Sie unterschied sich jedoch bei Unterteilung der (L-)MDN-Gruppe (2/3) in Gruppe 2 und in Gruppe 3. Die Kinder von Patientinnen aus Gruppe 2 waren in 15 (10,7 %) Fällen eine Frühgeburt, Kinder von Patientinnen aus Gruppe 3 waren in 49 (30,8 %) Fällen eine Frühgeburt. Kinder der Patientinnen aus Gruppe 1 waren in 17 (22,7 %) Fällen eine Frühgeburt (vgl. Tab. 19).

Somit hatten Patientinnen aus Gruppe 2 sogar signifikant seltener ($p = 0,019$) eine Frühgeburt als Patientinnen aus Gruppe 1. Die Häufigkeit einer Frühgeburt unterschied sich ebenfalls signifikant ($p < 0,000$) zwischen Gruppe 2 und 3. Patientinnen aus Gruppe 1 hatten seltener, allerdings nicht signifikant seltener ($p = 0,196$) eine Frühgeburt wie Patientinnen aus Gruppe 3.

Das Auftreten einer extremen Frühgeburt mit Partus vor dem 238. SST ($< 34 + 0$ SSW) war allerdings über die Gruppen 1 ($n = 1$, 1,3 %), 2 ($n = 4$, 2,9 %) und 3 ($n = 12$, 7,5 %) vergleichbar ($p = 0,050$).

Abschließend konnte die Hypothese H2 bestätigt werden, da die Häufigkeit einer Frühgeburt bei Substitution mit (L-)MDN und BUP vergleichbar war. Das Ergebnis blieb nicht bestehen, wenn nur die Patientinnen mit niedrigdosierter (L-)MDN Substitution (Gruppe 2) mit den BUP Substituierten (Gruppe 1) verglichen wurden. Die Höhe der Substitutionsdosis bei Patientinnen mit (L-)MDN hat einen Einfluss auf die Häufigkeit einer Frühgeburt.

3.2.3 Ergebnisse zum Substitutionsmittelvergleich und kindlichem Outcome

H3: Neugeborene mit intrauteriner BUP Exposition haben ein höheres Geburtsgewicht, größere Geburtslänge, größeren Kopfumfang sowie Geburtsperzentilen als Neugeborene mit intrauteriner (L-)MDN Exposition.

Neugeborene mit intrauteriner BUP Exposition hatten ein signifikant höheres Geburtsgewicht (Gruppe 1 vs. Gruppe 2/3: $2968,3 \pm 602,3$ vs. $2801,6 \pm 635,0$ g; $p = 0,018$) und eine signifikant höhere mediane Geburtsgewichts-Perzentile nach Braun als Neugeborene mit intrauteriner (L-)MDN Exposition (Gruppe 1 vs. Gruppe 2/3: 27,6, $Q_1-Q_3 = 11,9-55,1$ vs. 18,9, $Q_1-Q_3 = 7,2-38,0$; $p = 0,007$). Die Geburtslänge und der Geburtskopfumfang sowie die jeweiligen Geburtsperzentilen unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Neugeborenen mit BUP und (L-)MDN Exposition.

Nach Unterteilung der (L-)MDN Gesamtgruppe (2/3) in Gruppe 2 und in Gruppe 3 ergab die Analyse der Daten folgende Ergebnisse:

Das Geburtsgewicht ($p < 0,000$), die Geburtslänge ($p < 0,000$) und der Geburtskopfumfang ($p = 0,001$) unterschieden sich signifikant über die Gruppen 1, 2 und 3. Die Gewichtsperzentile war ebenfalls signifikant ($p = 0,009$) unterschiedlich. Die schlechtesten Geburtsparameter (Gewicht, Länge, Kopfumfang und die dazugehörigen Perzentilen) hatte Gruppe 3. Tabelle 23 gibt eine Übersicht der statistischen Analyse der Geburtsparameter von Gruppen 1–3.

Ergebnisse

Tabelle 23 Übersicht der statistischen Analyse zu den Geburtsparameter in Gruppe 1 bis 3

Variablen	Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Test	p-Wert
	M	SD	M	SD	M	SD		
Gewicht in g	2968.3	602.3	2952.3	476.8	2667.7	576.1	ANOVA	< 0.000
							t-Test	Gr. 1 vs. 2 0.830
								Gr. 1 vs. 3 <0.000 Gr. 2 vs. 3 <0.000*
Länge in cm	48.7	3.5	49.1	2.6	47.4	3.6	ANOVA	< 0.000
							t-Test	Gr. 1 vs. 2 0.447*
								Gr. 1 vs. 3 0.007 Gr. 2 vs. 3 <0.000*
Kopfumfang in cm	33.4	2.0	33.5	1.6	32.7	2.1	ANOVA	0.001
							t-Test	Gr. 1 vs. 2 0.861
								Gr. 1 vs. 3 0.014 Gr. 2 vs. 3 0.001
Gewicht-Perzentile	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Kruskal-Wallis-Test	0.009
	27.6	11.9-55.1	22.0	9.6-41.9	17.0	5.4-35.8	U-Test	Gr. 1 vs. 2 0.064
								Gr. 1 vs. 3 0.003 Gr. 2 vs. 3 0.116
Längen-Perzentile	23.1	5.5-56.3	22.3	8.7-37.9	19.9	4.4-28.3	Kruskal-Wallis-Test	0.107
							U-Test	Gr. 1 vs. 2 0.719
								Gr. 1 vs. 3 0.098 Gr. 2 vs. 3 0.066

* diese Werte sind nur eingeschränkt interpretierbar, da die Normalverteilung der Varianzen nicht ausreichend homogen ist (Levene-Test, $p < 0.005$)

U-Test = Mann-Whitney-U-Test, ANOVA = einfaktorielle Varianzanalyse (engl. analysis of variance)

Beim Vergleich der Gruppe 1 mit Gruppe 2 unterschieden sich die Geburtsparameter Gewicht Länge, Kopfumfang und die entsprechenden Perzentilen nicht signifikant. Das heißt, dass Neugeborene mit intrauterin niedrigdosierter (L-)MDN Dosis statistisch vergleichbar gute Ergebnisse der Geburtsparameter wie Neugeborene mit BUP Exposition hatten. In der Tendenz hatten Kinder mit intrauteriner BUP Exposition allerdings etwas höhere mediane Geburtsperzentilen als Kinder mit einer niedrigdosierten (L-)MDN Exposition.

Wurden Gruppe 1 mit Gruppe 3 verglichen, so unterschieden sich die Geburtsparameter für Gewicht, Länge und Kopfumfang signifikant. BUP exponierte Neugeborene hatten signifikant höhere Geburtsgewichte, Längen und Kopfumfänge als Neugeborene mit hochdosierter (L-)MDN Exposition. Der Unterschied der Gruppen blieb beim Perzentilenvergleich für Gewicht, Länge und Kopfumfang nur für die Gewichtsperzentile bestehen.

Wurden Gruppe 2 mit Gruppe 3 verglichen, so unterschieden sich die Geburtsparameter für Gewicht, Länge und Kopfumfang signifikant. Neugeborene mit einer niedrigdosierten (L-)MDN Exposition hatten signifikant höhere Geburtsgewichte, Längen und Kopfumfänge als Neugeborene mit hochdosierter (L-)MDN Exposition. Der Unterschied der Gruppen konnte beim Perzentilenvergleich für Gewicht, Länge und Kopfumfang nicht bestätigt werden.

Die Hypothese H3 kann teilweise bestätigt werden. Neugeborenen mit intrauteriner BUP Exposition hatten ein signifikant höheres Geburtsgewicht und einen signifikant höheren medianen Wert auf der Gewichtsperzentile als Neugeborene mit (L-)MDN Exposition. Dieser signifikante Unterschied bestätigte sich beim Vergleich der BUP exponierten Kinder mit den Kindern einer hochdosierten (L-)MDN Exposition. Er bestätigte sich nicht beim Vergleich von BUP Exponierten mit niedrigdosierten (L-)MDN Exponierten.

Die Geburtsparameter Länge und Kopfumfang waren signifikant unterschiedlich zwischen Gruppe 1 und 3 sowie zwischen Gruppe 2 und 3. Die dazugehörigen Perzentilen für Länge und Kopfumfang waren nicht mehr signifikant.

3.2.4 Ergebnisse zum Substitutionsmittelvergleich und der Entwicklung eines NAS

H4: Die intrauterine Exposition mit BUP führt zu einer geringeren Anzahl von NAS und zu kürzerer Therapiedauer und Liegedauer als die intrauterine Exposition mit (L-)MDN.

Ein behandlungsbedürftiges NAS trat bei Neugeborenen mit (L-)MDN Exposition in 197 (64,8 %) Fällen und bei BUP Exposition in 19 (25,3 %) Fällen auf. Der Unterschied war signifikant ($p < 0,000$). Der maximale Finnegan-Score unterschied sich nicht signifikant ($p = 0,366$) zwischen

Neugeborenen mit einem behandlungsbedürftigen NAS und BUP Exposition und Neugeborenen mit (L-)MDN Exposition (Median: 16, Q₁-Q₃ = 15–19 vs. Median: 17, Q₁-Q₃ = 15–20).

Die Therapiedauer bei einem medikamentös behandlungsbedürftigen NAS unterschied sich signifikant ($p = 0,018$) nach BUP Exposition und (L-)MDN Exposition. Die Therapie war im Mittel ca. 7 Tage länger nach (L-)MDN Exposition (Gruppe 1: $9,9 \pm 9,8$ vs. Gruppe 2/3: $17,2 \pm 12,4$ Tage).

Die Liegedauer unterschied sich ebenfalls signifikant ($p = 0,009$) zwischen BUP exponierten und (L-)MDN exponierten Neugeborenen mit einem behandlungsbedürftigen NAS. Die Liegedauer war nach intrauteriner BUP Exposition um 7 Tage kürzer (Gruppe 1: $18,0 \pm 12,1$ vs. Gruppe 2/3: $25,7 \pm 13,1$ Tage).

Nach Unterteilung der (L-)MDN Gesamtgruppe (2/3) in Gruppe 2 und in Gruppe 3 wurden die Daten erneut analysiert. Tabelle 24 gibt eine Übersicht der statistischen Analyse des Gruppenvergleichs zum NAS der Gruppen 1–3.

Ergebnisse

Tabelle 24 Übersicht der statistischen Analyse zum NAS in Gruppe 1 bis 3

Variablen	Gr. 1 n=75		Gr. 2 n=143		Gr. 3 n=161		Test	p-Wert
	n	%	n	%	n	%		
NAS							Chi-Quadrat-Test	< 0.000
ja	19	25.3	88	61.5	109	67.7		
nein	56	74.7	55	38.5	52	32.3	Chi-Quadrat-Test	Gr. 1 vs. 2 Gr. 1 vs. 3 Gr. 2 vs. 3 < 0.000 < 0.000 0.261
	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃	Med	Q ₁ -Q ₃		
max. Finnegan-Score bei NAS	16	15-19	17	15-20	17	15-20	Kruskal-Wallis-Test	0.617
							U-Test	Gr. 1 vs. 2 Gr. 1 vs. 3 Gr. 2 vs. 3 0.479 0.316 0.708
	M	SD	M	SD	M	SD		
Therapiedauer bei NAS	10	10	14	10	20	13	ANOVA	< 0.000
							t-Test	Gr. 1 vs. 2 Gr. 1 vs. 3 Gr. 2 vs. 3 0.145 0.003 0.001*
Liegedauer bei NAS	18	12	21	11	30	14	ANOVA	< 0.000
							t-Test	Gr. 1 vs. 2 Gr. 1 vs. 3 Gr. 2 vs. 3 0.272 0.001 < 0.000*

* diese Werte sind nur eingeschränkt interpretierbar, da die Normalverteilung der Varianzen nicht ausreichend homogen ist (Levene-Test, $p < 0.005$)

U-Test = Mann-Whitney-U-Test, ANOVA = Einfaktorielle Varianzanalyse (engl. analysis of variance), NAS = Neugeborenen Entzugssyndrom (engl. neonatal abstinence syndrome)

Die Analyse der Vergleichsgruppen 1–3 ergab folgende Ergebnisse:

Die Häufigkeit eines behandlungsbedürftigen NAS war signifikant unterschiedlich in Gruppe 1 und Gruppe 2. BUP exponierte Neugeborene hatten in nur 25,3 % ein medikamentös behandlungsbedürftiges NAS, wohingegen Neugeborene mit niedrigdosierter (L-)MDN Exposition in 61,5 % ein NAS hatten. Ein signifikanter Unterschied bestand ebenfalls beim Vergleich von Gruppe 1 und 3. Die Häufigkeit eines NAS unterschied sich nicht signifikant beim Vergleich von Neugeborenen mit niedrigdosierter (L-)MDN Exposition und Neugeborenen mit hochdosierter (L-)MDN Exposition.

Der mediane maximale Finnegan-Score bei Neugeborenen mit NAS war in allen 3 Gruppen vergleichbar ($p = 0,617$) (vgl. Tab. 21 bzw. 24).

Die Therapiedauer bei Neugeborenen mit einem behandlungsbedürftigen NAS unterschied sich über die Gruppen 1–3 signifikant. Der Unterschied bestand nicht beim Vergleich von Gruppe 1 und 2, jedoch beim Vergleich zwischen Gruppe 1 und 3 und Gruppe 2 und 3.

Die Liegedauer bei Neugeborenen mit einem behandlungsbedürftigen NAS unterschied sich signifikant über die Gruppen 1–3. Der Unterschied bestand nicht zwischen Gruppe 1 und 2, sondern zwischen Gruppe 1 und 3 sowie zwischen Gruppe 2 und 3.

Die Hypothese H4, dass die intrauterine Exposition mit BUP zu einer geringeren Anzahl von NAS und zu kürzeren Therapiedauer und Liegedauer führt als bei intrauteriner Exposition mit (L-)MDN, konnte bestätigt werden. Im Vergleich zu Kindern mit niedrigdosierter (L-)MDN Exposition trat ein NAS deutlich seltener bei BUP exponierten Kindern auf. Allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen behandlungsbedürftigen Neugeborenen mit NAS aus Gruppe 1 und Gruppe 2 bezüglich der Therapiedauer und der Liegedauer.

3.2.5 Ergebnisse bei missglückter Umstellung auf BUP

H5: Eine missglückte Umstellung auf BUP hat keine negativen Auswirkungen auf den Beikonsum, die Geburtsparameter und das NAS.

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob eine missglückte Umstellung negative Auswirkung auf den Schwangerschaftsverlauf, die Geburtsparameter und das neonatale Outcome hat, wurde Gruppe 2 mit Gruppe 4 verglichen.

Bei Frauen aus Gruppe 2 wäre, entsprechend der Umstellungskriterien für BUP, eine Umstellung möglich gewesen, wurde jedoch nicht durchgeführt. Frauen aus Gruppe 4 hatten ebenfalls formal die Umstellungskriterien erfüllt, die Umstellung auf BUP war aber missglückt. Der Vergleich von Gruppe 2 mit Gruppe 4 sollte dazu dienen, die Frage zu beantworten, ob die Frauen und ihre

Neugeborenen aus Gruppe 4 von der missglückten Umstellung einen Nachteil hatten und es besser für sie gewesen wäre, weiter mit (L-)MDN substituiert zu werden wie die Frauen aus Gruppe 2.

Von den 28 Frauen aus Gruppe 4 konsumierten 20 Frauen vor der Umstellung auf BUP Heroin, 8 Frauen waren mit (L-)MDN substituiert. Nach der missglückten Umstellung waren 3 opioidabhängige Schwangere in keiner geregelten Substitution und konsumierten weiterhin Heroin. Die anderen 25 Frauen hatten eine (L-)MDN Substitution. Bei der Auswertung muss die Heterogenität der Gruppe 4 berücksichtigt werden.

Bei dem Gruppenvergleich wurden die drei Phasen der Betreuung: Schwangerschaft, Geburt und postnatale Phase untersucht. Tabelle 25 gibt eine Übersicht über die statistische Analyse des Gruppenvergleichs.

Tabelle 25 Übersicht zu der statistischen Analyse des Gruppenvergleichs 2 und 4

Variablen	Gr. 2 n=143		Gr. 4 n=28		Test	p-Wert
	n	%	n	%		
Beikonsum ET						
ja	34	25.6	16	64.0	Chi-Quadrat-Test	<0.000
nein	99	74.4	9	36.0		
Frühgeburt						
ja	15	10.7	6	21.4	Chi-Quadrat-Test	0.118
nein	135	89.3	22	78.6		
	M	SD	M	SD		
SST Partus	273.2	13.6	266.6	26.6	t-Test	0.055*
Geburtsgewicht in g	2952.3	476.8	2742.5	681.8	t-Test	0.050
Geburtslänge in cm	49.1	2.6	47.7	4.7	t-Test	0.034
Geburtskopfumfang in cm	33.5	1.6	33.1	1.9	t-Test	0.284
	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3		
Gewichts-Perzentile	22.0	9.6-41.9	17.6	8.3-35.8	U-Test	0.536
Längen-Perzentile	22.3	8.7-37.9	22.3	7.4-37.4	U-Test	0.519
Kopf-Perzentile	20.6	6.8-49.8	13.2	4.6-36.1	U-Test	0.214
	n	%	n	%		
NAS						
ja	88	61.5	21	75.0	Chi-Quadrat-Test	0.175
nein	55	38.5	7	25.0		
	M	SD	M	SD		
Therapiedauer bei NAS	14	10	12	9	t-Test	0.511
Liegedauer bei NAS	21	11	19	8	t-Test	0.467

* diese Werte sind nur eingeschränkt interpretierbar, da die Normalverteilung der Varianzen nicht ausreichend homogen ist (Levene-Test, $p < 0.005$)

ET = Entbindungstag, NAS = Neugeborenen Entzugssyndrom (engl. neonatal abstinence syndrome),

U-Test = Mann-Whitney-U-Test,

Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in den Geburtsparametern, außer in der Geburtslänge, die in der Gruppe 2 signifikant länger war als in Gruppe 4. Weder die Häufigkeit eines NAS noch die Therapiedauer und Liegedauer zeigten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Häufigkeit einer Frühgeburt war ebenfalls vergleichbar. Der BK bei

Patientinnen mit geregelter Substitution aus Gruppe 2 und Gruppe 4 war bei ET signifikant unterschiedlich. Patientinnen aus Gruppe 4 hatten signifikant häufiger BK als Patientinnen aus Gruppe 2.

Abschließend wurde ein Vergleich der Subgruppen 1.1 und 1.2 durchgeführt. Gruppe 1.1 (n = 33) waren die Frauen, die bereits bei EV eine geregelte BUP Substitution hatten, Gruppe 1.2 (n = 32) die Frauen, die eine erfolgreiche Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft vollzogen haben. Beide Gruppen haben unter BUP Substitution geboren. Tabelle 26 gibt eine Übersicht über die statistische Analyse des Gruppenvergleichs.

Tabelle 26 Übersicht der statistischen Analyse des Gruppenvergleichs 1.1 und 1.2

Variablen	Gr. 1.1 n=33		Gr. 1.2 n=32		Test	p-Wert
	n	%	n	%		
Beikonsum ET						
ja	3	9.1	4	12.5	exakter Fischer-Test	0.708
nein	30	90.9	28	87.5		
Frühgeburt						
ja	6	18.2	8	25.0	Chi-Quadrat- Test	0.504
nein	27	81.8	24	75.0		
	M	SD	M	SD		
SST Partus	271	18	270	16	t-Test	0.918
Geburtsgewicht in g	3003.5	639.3	2935.0	562.8	t-Test	0.649
Geburtslänge in cm	49.0	4.1	48.5	2.9	t-Test	0.549
Geburtskopfumfang in cm	33.4	2.1	33.5	1.9	t-Test	0.928
	Med	Q1-Q3	Med	Q1-Q3		
Gewichts-Perzentile	27.5	16.1-53.8	28.0	12.3-49.4	U-Test	0.834
Längen-Perzentile	24.4	10.6-63.0	21.4	3.6-47.3	U-Test	0.297
Kopf-Perzentile	24.6	13.2-50.0	28.6	10.5-56.4	U-Test	0.948
	n	%	n	%		
NAS						
ja	8	24.2	11	34.4	Chi-Quadrat- Test	0.369
nein	25	75.8	21	65.6		
	M	SD	M	SD		
Therapiedauer bei NAS	15	12	6	6	t-Test	0.057
Liegedauer bei NAS	24	11	13	10	t-Test	0.045

Der Gruppenvergleich ergab, dass sich die Gruppen in fast allen Parameter nicht signifikant unterschieden. Allerdings hatten die Schwangeren mit geregelter BUP Substitution bereits vor der EV in der Ambulanz tendenziell bessere Werte. Auch die Häufigkeit eines behandlungsbedürftigen NAS war in der Gruppe 1.1 geringer als in der Gruppe 1.2, wenn auch nicht signifikant. Überraschend war, dass die Therapie- und Liegedauer bei

behandlungsbedürftigem NAS in Gruppe 1.2 kürzer waren als in Gruppe 1.1. Die Liegedauer sogar signifikant kürzer.

Die Hypothese H5 konnte überwiegend bestätigt werden. Ein missglückter Umstellungsversuch auf BUP in der Schwangerschaft hatte bezüglich der Geburtsparameter, der Frühgeburtenrate und dem NAS keine negativen Auswirkungen. Schwangere aus Gruppe 4 hatten allerdings signifikant häufiger BK. Dies schien bei unserer Auswertung keinen negativen Effekt auf das neonatale Outcome zu haben.

4 Diskussion

In Deutschland gibt es bisher keine vergleichbar große Auswertung zu Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft. Die Verwendung der Substitutionsmittel BUP und (L-)MDN in der Schwangerschaft konnte in unserer Untersuchung an einer großen Fallzahl untersucht und verglichen werden. Die Auswertung beinhaltet geburtsmedizinische, neonatologische und suchtmmedizinische Daten.

Eine weitere Besonderheit unserer Datenauswertung ist, dass der Einfluss der Substitutionsdosis von (L-)MDN auf maternale und neonatale Parameter untersucht wurde. Studien haben bisher hauptsächlich den Einfluss der (L-)MDN Dosis auf das NAS untersucht (BERGHELLA et al. 2003; DASHE et al. 2002; DOBERCZAK et al. 1993; JONES et al. 2010; MCCARTHY et al. 2015; SELIGMAN et al. 2010). Die Unterteilung der (L-)MDN Substituierten in unserer Studie in niedrigdosiert (L-)MDN und hochdosiert (L-)MDN und der Vergleich mit BUP Substituierten bringt somit neue Ergebnisse.

Die Auswertung unserer Daten erfolgte in zwei Teilen. In Teil I wurden die Daten deskriptiv ausgewertet und geben einen umfassenden Überblick über das Kollektiv. In Teil II wurden die Substitutionsmittel MDN bzw. L-MDN und BUP verglichen und der Einfluss der (L-)MDN Dosis sowie die Auswirkung der Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft untersucht.

4.1 Diskussion der deskriptiven Ergebnisse

Die suchtmmedizinischen Daten aus unserem Kollektiv wurden in Bezug zu den Ergebnissen der PREMOS-Studie (PREMOS: Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments) gesetzt. Die PREMOS-Studie war eine vom BMG geförderte bundesweit repräsentative klinisch-epidemiologische Studie, die die Routineversorgung und die Effekte einer Langzeitsubstitution von nichtschwangeren opioidabhängigen PatientInnen in Deutschland über einen Zeitraum von 6 Jahren (2003–2009) untersucht hat (WITTCHEN et al. 2011).

Alter

Die Schwangeren in unserer Auswertung waren im Durchschnitt 28 Jahre alt. Verglichen mit dem Durchschnittsalter der ProbandInnen der PREMOS-Studie waren unsere Patientinnen 7 Jahre jünger (WITTCHEN et al. 2011). Das erklärt sich dadurch, dass in unserem Kollektiv ausschließlich Frauen im reproduktiven Alter waren und zudem ein Großteil (47 %) mit dem ersten Kind schwanger war.

4.1.1 Suchtmedizinische Merkmale

Dauer der Abhängigkeit

In der vorliegenden Untersuchung waren die Frauen im Durchschnitt 9,5 Jahre opioidabhängig. Das Einstiegsalter lag um das 18. Lebensjahr. Unsere Ergebnisse decken sich mit den Daten des Epidemiologischen Suchtsurveys von 2015, aus dem hervorgeht, dass besonders die 18–20-jährigen eine hohe 12-Monatsprävalenz für den Konsum von Opioiden hatten (PIONTEK et al. 2016b). Die Baseline-Auswertung der PREMOS-Studie kam auf eine deutlich längere durchschnittliche Abhängigkeitsdauer von 15,4 Jahren, die allerdings durch das höhere Durchschnittsalter zu erklären ist (WITTCHEN et al. 2011).

Dauer der Substitution

Trotz des jüngeren Durchschnittalters waren die Frauen aus unserem Kollektiv mit einer geregelten Substitution vor EV in der Ambulanz durchschnittlich bereits seit 2,4 Jahre substituiert. In der PREMOS-Studie lag die durchschnittliche Dauer der aktuellen Substitutionstherapie bei 18,9 Monaten (WITTCHEN et al. 2011).

Eine geregelte Substitution ermöglicht die Rückkehr zu einem geregelten Alltag und führt zu einem besseren Ernährungs- und Gesundheitsstatus (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017; WANJIHIA et al. 2018). Dass es einen Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus und regelmäßigem Zyklus bzw. Fertilität gibt, konnten bereits Studien belegen (JOKELA et al. 2008; SHOMENTO und KREIPE 1994; SWENNE 2004). Bei Substitutionsbeginn sollte über die verbesserte Fertilität aufgeklärt werden (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017). Wie lange es dauert, bis die körperlichen Voraussetzungen für eine Schwangerschaft wiederhergestellt sind, kann individuell sehr unterschiedlich sein. In unserem Kollektiv waren die Frauen durchschnittlich 2,4 Jahre substituiert, allerdings war die Bandbreite der Substitutionsdauer bei EV groß (Min.–Max. = 1–168 Monaten, Median = 29 Monate (2,4 Jahre), Q_1 - Q_3 = 12–60 Monate). Ein Drittel der Frauen hatte keine geregelte Substitution und war trotzdem schwanger geworden.

Substitutionsmedikamente

Die meisten Schwangeren (87,5 %) waren bei EV mit einem Methadon-Präparat substituiert, 54,5 % mit MDN, 33 % mit L-MDN. Lediglich 11,6 % stellten sich mit einer BUP Substitution in der Ambulanz vor. Aktuell werden laut dem Substitutionsregister in Deutschland 23,3 % aller gemeldeten Substitutionen mit BUP durchgeführt. Seit der Zulassung von BUP im Jahr 2000 ist der Anteil kontinuierlich gestiegen und lag 2005 bereits bei 17,2%. (BFARM 2018).

Da viele internationale Studien gezeigt haben, dass opioidabhängige Schwangere und ihre Neugeborenen von einer BUP Substitution in der Schwangerschaft profitieren, stellt sich die

Frage, warum der Anteil in unserem Kollektiv so gering war (BERG et al. 2008; BROGLY et al. 2014; JONES et al. 2010; LACROIX et al. 2011; WELLE-STRAND et al. 2013; ZEDLER et al. 2016). Der Anteil an BUP Substituierten ist im Betreuungszeitraum zwar um 5 % gestiegen, lag aber mit 16,5 % bei ET immer noch deutlich unter dem deutschen Durchschnitt.

In Norwegen ist BUP seit 2006 Erstlinien-Therapie bei Opioidabhängigkeit, auch in Frankreich ist der Anteil an BUP Substituierten mit 63,0 % deutlich höher als in Deutschland (EMCDDA 2017; WELLE-STRAND et al. 2013).

Trotz der positiven publizierten Ergebnisse zu BUP in der Schwangerschaft, muss bedacht werden, dass BUP auf Grund seines besonderen pharmakologischen Profils als Partialagonist nicht für jede Frau geeignet ist. Substituierte beschreiben, dass sie unter BUP einen „klarerer Kopf“ haben und das bekannte Gefühl, von einer (L-)MDN Substitution „in Watte gepackt“ zu sein, fehlt (FISCHER et al. 2000; WHELAN und REMSKI 2012). Dies kann eine Chance sein, die Schwangerschaft bewusst und verantwortungsvoll wahrzunehmen. Andere wiederum brauchen das Gefühl „in Watte gepackt“ zu sein, um den Alltag „ertragen“ zu können. Die geringere Haltequote der BUP Substitution, über die das Review der Cochrane Library berichtet, könnte ein Resultat des Partialagonismus sein (MATTICK et al. 2014). In der RCT MOTHER-Studie von Jones et al. wurde die höhere Abbruchquote in der Gruppe mit BUP Substitution auf das pharmakologische Profil der Substanz zurückgeführt. Dort wurde als Abbruchgrund in 71% der Fälle „Unzufriedenheit mit dem Substitut“ angegeben (JONES et al. 2010).

Die Zustimmung der Frau zu der Substitution bzw. die Wahl des Substitutionsmittels ist für den Therapieerfolg essentiell. Eine Substituierte, die unzufrieden ist mit ihrer Substitution, hat möglicherweise BK oder bricht die Substitution ab. Dies gilt es vor allem in der Schwangerschaft unter allen Umständen zu verhindern.

Eine weitere Ursache für Vorbehalte der Patientinnen gegenüber BUP sind schlechte Erfahrungen, die die Abhängigen bereits mit BUP vom Schwarzmarkt gemacht haben. Bei der unsachgemäßen Anwendung von BUP führt die hohe Rezeptoraffinität zur Verdrängung anderer Opioide und nachfolgend auf Grund der geringeren intrinsische Aktivität zum Entzug.

Die geringe Häufigkeit der BUP Substitutionen in unserem Kollektiv kann damit begründet werden, dass ein Großteil der Frauen (45%) die Umstellungskriterien der Ambulanz auf BUP in der Schwangerschaft nicht erfüllt haben (vgl. Umstellungskriterien S. 26). Trotz der Hinweise in der Literatur, dass die Substitution mit BUP Vorteile gegenüber der mit (L-)MDN hat, wird zudem bisher nur selten ein Substanzwechsel in der Schwangerschaft durchgeführt (FISCHER et al. 2000; JOHNSON et al. 2001; JONES et al. 2010; LACROIX et al. 2011)

Noch gibt es nur wenige Publikationen zur Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft (JOHNSON und MARTIN 2018; SIEDENTOPF et al. 2004). Die Ambulanz führt allerdings seit 2000 eine Umstellung in der Schwangerschaft durch und hat das Umstellungskonzept und erste Ergebnisse bereits 2004 publiziert (SIEDENTOPF et al. 2004).

Substitutionsdosis

Die mittlere Substitutionsdosis lag in unserem Kollektiv bei (L-)MDN-Substituierten zum Zeitpunkt der EV bei 30 mg L-MDN (entsprechend 60 mg MDN) und bei 8 mg BUP. Dies entspricht einer eher niedrigen Dosis. Für Schwangere gibt es keine empfohlene Tagesdosis. Bei nicht Schwangeren liegt die empfohlene Tagesdosis für L-MDN zwischen 30–50 mg/Tag (MDN 60–100 mg/Tag,) und für BUP zwischen 16–32 mg/Tag (BTMVV 2017; SOYKA et al. 1999; WITTCHEN et al. 2011). Das Ergebnis unserer Auswertung lässt vermuten, dass die Schwangeren in unserem Kollektiv bereits vor der EV ihre Dosis reduziert haben. In Verbindung mit der „eigenmächtigen“ Dosisreduktion könnten auch die hohen Raten von BK bei EV (50,3 %) stehen. Viele Schwangere schildern, dass sie ab dem Zeitpunkt der Feststellung der Schwangerschaft einen starken Wunsch hatten, die Dosis zu reduzieren mit dem Ziel, ihrem heranwachsenden Kind möglichst wenig zu schaden (KÄSTNER et al. 2001).

Es ist sehr wichtig, die Frauen darüber aufzuklären, dass sie ihre Kinder am besten schützen, indem sie eine geregelte Substitution kontinuierlich einnehmen und keinen BK haben (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017). Sind die Reduktionsziele zu ambitioniert und die Substitutionsdosis nicht ausreichend, steigt das Risiko für BK, der ein unkontrollierbares Risiko für Mutter und Kind darstellt und den Verlauf eines NAS intensiviert (SELIGMAN et al. 2008; WACHMAN et al. 2011).

Dass eine Dosisreduktion im Verlauf dennoch durchaus möglich ist, zeigen unsere Ergebnisse. Die mediane Substitutionsdosis wurde im Betreuungszeitraum sowohl bei (L-)MDN als auch bei BUP reduziert, ohne Anstieg der durchschnittlichen Häufigkeit von BK zum Zeitpunkt der Geburt (ET). Der BK konnte im Betreuungszeitraum sogar deutlich reduziert werden. Im Rahmen einer etablierten Betreuung, einer stabilen Substitution und bei entsprechendem Wunsch der Schwangeren ist eine Dosisreduktion in kleinen Schritten durchaus möglich. Dass eine Dosisreduktion mit Vorteilen assoziiert sein kann, hat die Studie von Welle-Strand et al. gezeigt, in der die Neugeborenen ein signifikant höheres Geburtsgewicht hatten, wenn die Mütter in der Schwangerschaft ihre Substitutionsdosis um mehr als 50 % reduziert haben (WELLE-STRAND et al. 2015).

Ein statistisch belegbarer Zusammenhang zwischen der Substitutionsdosis und der Häufigkeit eines NAS wird in der Literatur diskutiert, konnte bisher aber nicht gesichert werden (BERGHELLA et al. 2003; JONES et al. 2010; SELIGMAN et al. 2010).

Nach dem Betreuungskonzept der Ambulanz sind prinzipiell verschiedene Vorgehensweisen möglich. Alles was getan wird – Dosis steigern, senken oder belassen – sollte stets mit Bedacht durchgeführt werden, da in der Schwangerschaft immer zwei Menschen behandelt werden.

Bei der Dosiswahl müssen die physiologischen kardiovaskulären Veränderungen, die im Rahmen einer Schwangerschaft stattfinden, ebenfalls berücksichtigt werden, da sie sich auch auf den Metabolismus von Medikamenten auswirken können. Für einen konstanten Opioidspiegel kann eine Dosissteigerung und/oder Aufteilung auf zwei Tagesdosen notwendig sein (WELLE-STRAND et al. 2013; WHO 2009). Ebenso spielen genetische Faktoren eine Rolle. Eine Untersuchung von Li et al. hat gezeigt, dass auf Grund von genetischen Polymorphismen die zur Erreichung eines bestimmten Blutplasmaspiegels erforderlichen Tagesdosen von Methadon-Razemat zwischen 55–921 mg liegen können (LI et al. 2008).

Einer der wichtigsten Aspekte der Substitution ist, dass die Schwangere sich ausreichend substituiert fühlt. Eine individuelle und flexible Dosierung scheint sinnvoll zu sein. Eine Dosisreduktion sollte in kleinen Schritten erfolgen und es sollte jederzeit die Möglichkeit bestehen, die Dosis wieder zu steigern (SIEDENTOPF et al. 2004). Nur so können die Ziele der Ambulanz, die feste Anbindung, die stabile Substitution und die BK-Freiheit erreicht werden. Welchen Einfluss die Substitutionsdosis auf die geburtsmedizinischen und neonatalen Parameter hat, wird in Abschnitt 4.2 diskutiert.

Status „clean“

Unsere eigene Auswertung hat ergeben, dass mehr opioidabhängige Frauen, die mit BUP substituiert wurden, clean geworden sind als mit (L-)MDN (13,3 % vs. 1,3 %). Das Review der Cochrane Library von Gowing et al. bestätigt unsere Erfahrung, dass ein Entzug von BUP für die PatientInnen angenehmer verläuft, da die Dauer des akuten Entzugs kürzer ist als bei (L-)MDN (GOWING et al. 2017).

Das Betreuungskonzept der Ambulanz präferiert eine stabile Substitution in der Schwangerschaft, die nach Möglichkeit und Wunsch der Schwangeren im Verlauf schrittweise reduziert werden kann. Bei gegebenen Voraussetzungen und dringlichem Wunsch der Mutter kann auch in der Schwangerschaft in enger Begleitung durch die Ambulanz ein langsamer kompletter Opioidentzug erfolgen. Interessant ist, dass ein Drittel (3/10) der Patientinnen, die zuvor mit BUP substituiert und bei ET clean waren, erst im Verlauf der Schwangerschaft von Heroin auf BUP eingestellt

worden waren. Diese Patientinnen ohne Substitution bei EV hatten eine kurze Abhängigkeitsdauer. Sie lag im Durchschnitt bei 1,8 Jahren (0,5–4 Jahre). Es ist anzunehmen, dass sich Frauen mit einer kurzen Abhängigkeitsdauer noch an ein Leben ohne Opioide erinnern können und somit bessere Voraussetzungen haben, clean zu werden. Die Kinder von den Müttern, die bei ET clean waren, hatten ein besseres Geburtsergebnis. Keines der Neugeborenen hatte ein behandlungsbedürftiges NAS, die medianen Geburtsperzentilen waren ebenfalls höher.

Beikonsum

Von den Patientinnen mit einer geregelten Substitution hatten bei EV die Hälfte (50,3 %) BK (Heroin, Kokain, Amphetamine und/oder Benzodiazepine). Die Häufigkeit des BK reduzierte sich im Verlauf der Betreuung um 33,6 % und lag zum Zeitpunkt der Entbindung bei 33,4%. Der polyvalente Substanzgebrauch reduzierte sich um mehr als die Hälfte. In der PREMOS-Studie hatten bei Studienbeginn zum Vergleich nur 38 % der 1624 Substituierten BK (WITTCHEN et al. 2011). Die Feststellung der Schwangerschaft ist für jede Frau eine emotional belastende Situation. Abhängige reagieren auf Krisensituation häufig mit BK. Aber auch eine unzureichende Substitutionsdosis kann zu BK führen (MATTICK et al. 2014). Die hohe Rate an BK in unserem Kollektiv lässt sich – neben der psychischen und ggf. psychosozialen Belastung – am ehesten mit der geringen durchschnittlichen Substitutionsdosis erklären.

Bei EV in der Ambulanz erfolgte eine ausführliche Risikoauflärung über die schädliche Wirkung jeglicher (BK-)Substanzen und die Schwangere wurde ermutigt, eine Substitutionsdosis zu finden, bei der sie sich ohne BK adäquat substituiert fühlt. Eine hohe Substitutionsdosis ohne BK wird vor einer niedrigen Substitutionsdosis mit BK präferiert.

Die Reduktion des BK und auch der Substitutionsdosis im Verlauf des Betreuungszeitraums lässt sich wahrscheinlich auf die Risikoauflärung und die gute Anbindung der Schwangeren zurückführen.

Unsere Auswertung und auch die Ergebnisse von anderen Studien zeigen die Tendenz, dass Substituierte, wenn sie BK haben, am häufigsten illegale Opioide (Heroin) und Benzodiazepine konsumieren (LACROIX et al. 2011; METZ et al. 2011; PRITHAM et al. 2012; WITTCHEN et al. 2011). Beim Vergleich von BK-Häufigkeiten muss berücksichtigt werden, dass die Bezeichnung „Beikonsum“ in der Literatur nicht einheitlich geführt wird. Substanzen, die zu BK zählen oder auf die getestet wird, variieren in den Studien (FISCHER et al. 2006; JONES et al. 2010; KAKKO et al. 2008). Die Angaben zum Zeitpunkt des BK sind häufig ungenau und reichen von „irgendwann in der Schwangerschaft“ über 4 bis 0 Wochen vor Entbindung (JONES et al. 2010; KAKKO et al. 2008; LACROIX et al. 2011; PRITHAM et al. 2012; WELLE-STRAND et al. 2013). Auch der Umgang

mit BK unterscheidet sich in den Studien. In der MOTHER-Studie erhielten die Schwangeren bei negativen Urinkontrollen auf BK als Belohnung Geld (JONES et al. 2010). Laut der Studie von Kakko et al. wird in Schweden eine „Nulltoleranz“-Strategie verfolgt, die bei BK eine unverzüglich stationäre Einweisung der Schwangeren zur Stabilisierung vorsieht (KAKKO et al. 2008). Die Angaben zu Häufigkeiten von BK in der Literatur werden weiter beeinflusst durch den primären Ausschluss von opioidabhängigen Schwangeren mit zusätzlichem Substanzkonsum (FISCHER et al. 2006; ROHRMEISTER et al. 2001) oder mit Co-Abhängigkeiten von Benzodiazepinen und Alkohol (JONES et al. 2010; JONES et al. 2005). Unsere Studie hat Frauen mit BK in die Auswertung eingeschlossen, da dies der realen Situation entspricht.

Eine standardisierte Erfassung des BK wäre auch deshalb wünschenswert, da immer mehr Untersuchungen zu dem Ergebnis kommen, dass der BK der entscheidende Faktor ist, der den Verlauf eines NAS negativ beeinflusst (LACROIX et al. 2011; PRITHAM et al. 2012; SELIGMAN et al. 2008).

4.1.2 Geburtsmedizinische Merkmale

Infektionsstatus

Die Erfassung des Infektionsstatus in der Schwangerschaft ist notwendig, um das Risiko für eine vertikale Übertragung von Infektionskrankheiten auf das Neugeborene zu erfassen und nach Möglichkeit zu reduzieren. Nach der Mutterschaftsrichtlinie sollen alle Schwangere auf HIV und Hepatitis B getestet werden (G-BA 2016), die Testung auf Hepatitis C ist nicht routinemäßig vorgesehen.

Die Anzahl von HIV positiven Frauen war in unserem Kollektiv mit 6,5 % etwas höher als in der PREMOS- (5,6 %) und der DRUCK-Studie (4,9 %) (DRUCK: Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland) (ROBER-KOCH-INSTITUT (RKI) 2016; WITTCHEN et al. 2011). Hier ist sicherlich die besondere Stellung unserer Ambulanz zu berücksichtigen, die als Schwerpunktambulanz für den gesamten Bereich Berlin-Brandenburg die (Mit-)Betreuung HIV-infizierter Schwangerer übernommen hat. Sie liegt immer noch unter der Häufigkeit von 14 % aus dem Studienkollektiv von Lacroix et al. zu opioidabhängigen Schwangeren (LACROIX et al. 2011). Bei einer maternalen HIV-Infektion ist eine antivirale Therapie (cART) in der Schwangerschaft indiziert. Liegt die Viruslast bei Entbindung unter der Nachweisgrenze (< 50 Kopien/ml) ist das Risiko für eine vertikale Transmission ca. 1 % (BARRAL et al. 2014). In dieser Situation kann der Geburtsmodus nach geburtsmedizinischen Kriterien gewählt werden. Das Neugeborene erhält eine postnatale Expositionsprophylaxe (AWMF 2017). Obwohl es Hinweise in der Literatur gibt, dass es weniger Medikamenteninteraktion bei einer cART mit BUP gibt als bei (L-)MDN waren in

unserem Kollektiv nur 6 (19,4 %) der HIV positiven Schwangeren mit BUP substituiert (BRUCE et al. 2006; CARRIERI et al. 2000; MCCANCE-KATZ 2005). 4 von den 6 Schwangeren waren bereits vor EV mit BUP substituiert, lediglich zwei Schwangere wurden im 1. Trimester durch die Ambulanz auf BUP umgestellt. Die Umstellung der anderen 25 HIV positiven Schwangeren wurde nicht forciert. Eine Umstellung in der Schwangerschaft ist nur vertretbar, wenn die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, da ein Risiko für die vertikale Transmission bei vorzeitigen Wehen in der Umstellungsphase denkbar ist (AWMF 2017).

Die Anzahl an Frauen mit HCV-RNA Nachweis (aktive Hepatitis C) war in unserem Kollektiv mit 26,6 % sehr gering. In der DRUCK-Studie, in der 2077 i.v. KonsumentInnen auf Infektionen untersucht wurden, lag die HCV-RNA Prävalenz bei 44–54%. In weiteren geburtsmedizinischen Studien lag die Prävalenz von HCV bei opioidabhängigen Schwangeren zwischen 63–84 % (KAKKO et al. 2008; LACROIX et al. 2011; LEJEUNE et al. 2006).

Eine chronische Hepatitis C-Infektion sollte auf Grund der embryotoxischen Nebenwirkung der Medikamente in der Schwangerschaft nicht therapiert werden. Eine Co-Infektion mit HIV und Hepatitis B sollte immer abgeklärt werden und bei Hepatitis B positiven Müttern muss das Neugeborene innerhalb der ersten 12 Lebensstunden eine Simultanimpfung (aktiv und passiv) erhalten (AWMF 2017).

Geburtsparameter

Bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse unserer Geburtsparameter und den Ergebnissen der Perinataldatenerhebung von 2016 fällt auf, dass sowohl das geburtsmedizinische als auch das neonatale Outcome bei Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft schlechter war als das Outcome der Perinatalstatistik. Die 477 Schwangeren unserer Auswertung wurden in Tabelle 27 den 758.614 erfassten Schwangerschaften der Perinataldatenerhebung von 2016 gegenübergestellt. In der Perinataldatenerhebung werden jährlich alle Geburten, die in einem Krankenhaus in Deutschland stattfinden, erfasst und die Daten zur Qualitätssicherung aufgearbeitet (INSTITUT FÜR QUALITÄTSSICHERUNG UND TRANSPARENZ IM GESUNDHEITSWESEN (IQTIG) 2017). Die Statistik repräsentiert die Geburten der allgemeinen deutschen Bevölkerung und wurde zur Einordnung unserer Daten herangezogen. Da die Datenauswertung unserer Studie nur bis 2014 reicht, gibt es keine Überschneidung mit den Daten der Perinataldatenerhebung vom Jahr 2016.

Im Folgenden werden einzelne Parameter näher diskutiert. Darüber hinaus werden unsere Ergebnisse in Bezug zu der publizierten Literatur zu Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft gesetzt.

Tabelle 27 Vergleich Studienkollektiv mit der Perinatalstatistik von 2016

	Studienkollektiv n = 477 Mütter n = 477 Neonaten	Perinataldatenerhebung 2016 n = 758.614 Mütter n = 773.338 Neonaten
	Angaben in %	Angaben in %
Erstgebärende	47,0	47,8
Mehrgebärende	53,0	52,2
Abusus	100,0	2,9
Nikotin	87,8	5,5
Frühgeburtlichkeit *	21,1	8,6
Spontangeburt	48,4	61,0
Sectio caesarea	40,0	30,4
operativ vaginal	11,1	6,9
PDA/Spinalanästhesie	54,1	44,5
Vollnarkose	10,7	6,4
Schädellage	90,4	88,8
Beckenendlage	5,5	5,3
männlich	54,1	51,2
weiblich	45,9	48,8
Geburtsgewicht < 1500 g	1,3	1,4
< 10. Perzentile Gewicht	27,7	7,4
> 90. Perzentile Gewicht	1,9	9,5
5-Minuten Apgar < 7	3,1	1,2
Verlegt in Kinderklinik	81,6	11,0
Perinatale Mortalität	0,8	0,5
mit Mutter entlassen	80,9	93,7

Diskutierte Unterschiede sind fett markiert. Quelle: (IQTIG 2017)

*Frühgeburt < vollendete 37 SSW

Frühgeburtlichkeit

Die Rate an Frühgeburten lag in unserem Kollektiv mit 21,1 % deutlich über dem deutschen Durchschnitt von 8,6 % (IQTIG 2017). In der Literatur zu Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft wird das Auftreten einer Frühgeburt mit 12–26 % beschrieben (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; JONES et al. 2010; LACROIX et al. 2011; LEJEUNE et al. 2006; LUDLOW et al. 2004; MAEDA et al. 2014; SAIA et al. 2017; WELLE-STRAND et al. 2013). Die Ursachen für eine Frühgeburt sind prinzipiell multifaktoriell, die erhöhte Rate bei opioidabhängigen Schwangeren ist u.a. assoziiert mit einem Substanzentzug (Opioid oder BK), der zu vorzeitigen Wehen führt. Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor für die Frühgeburtlichkeit ist das Rauchen (SIMPSON 1957). Die Inzidenz von Nikotinabusus bei Opioidabhängigen wird in der Literatur mit 86–97% beschrieben und ist somit extrem hoch (JONES et al. 2010; LEJEUNE et al. 2006; PRITHAM et al. 2012).

Das Rauchen wie auch der Konsum von Opioiden, vor allem der von Heroin, kann zu einer Plazentainsuffizienz führen, die wiederum mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt assoziiert wird (RUCKHÄBERLE et al. 1981; VAVRINKOVÁ et al. 2001).

Die Lebensumstände, die mit einer Opioidabhängigkeit häufig einher gehen wie die Beschaffungsprostitution, der i.v. Konsum, Infektionskrankheiten und eine cART sind weitere mögliche Risikofaktoren, die eine Frühgeburt begünstigen (INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON UNDERSTANDING PREMATURE BIRTH AND ASSURING HEALTHY OUTCOMES 2007; LEJEUNE et al. 2006). Eine unzureichende Schwangerschaftsvorsorge, wie bei opioidabhängigen Schwangeren häufig der Fall, geht ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt einher (LEJEUNE et al. 2006).

Sectio-Rate

Die Sectio-Rate war in unserem Kollektiv mit 40 % verglichen zum deutschen Durchschnitt von 30,4 % erhöht (IQTIG 2017). Die Sectio Rate unterliegt nicht nur internationalen sondern auch regionalen Unterschieden (KOLIP et al. 2012). Die Gründe für eine primäre bzw. sekundäre Sectio sind vielfältig und die Indikation für eine Sectio wird teilweise unterschiedlich restriktiv gestellt. In Deutschland werden nur 10% der Sectiones aufgrund absoluter Indikationen durchgeführt (DGGG 2010). Der häufigste Grund für eine Sectio war in unserem Kollektiv der Infektionsstatus (30,3 %) der Schwangeren. Bei allen 31 (100%) HIV positiven Frauen wurde eine Sectio durchgeführt (20 davon mit HCV Co-Infektion). Dies entspricht 16,2 % aller Sectiones im Kollektiv. Bis 2008 war die primäre Sectio ein fester Bestandteil der HIV-Transmissions-Prophylaxe. Erst die S2k-Leitlinie von 2014 gab die Empfehlung, bei einer cART in der

Schwangerschaft und einer Viruslast unter der Nachweisgrenze (< 50 Kopien/ml) den Entbindungsmodus nach geburtsmedizinischen Kriterien zu wählen (AWMF 2014). Die aktuelle S3-Leitlinie von 2017 bestärkt die vaginale Geburt als Geburtsmodus bei den oben genannten Voraussetzungen, da das Neugeborene nicht von einer Schnittentbindung profitiert und eine HIV positive Mutter bei einer Sectio sogar ein erhöhtes Risiko für Komplikationen hat. Eine primäre Sectio bei HIV ist somit nur bei hoher Viruslast indiziert (AWMF 2017).

In unserem Kollektiv wurden von den 127 Hepatitis C positiven Schwangeren 27 (21,3 %) aufgrund des positivem Infektionsstatus per Sectio entbunden (14,1 % aller Sectiones). Das vertikale Transmissionsrisiko für eine Hepatitis C-Infektion wird in der Literatur mit 5 % angegeben (POLYWKA et al. 1997). Die Wahl des Geburtsmodus bei Hepatitis C positiven Schwangeren hat sich über die Jahre geändert. In den Anfangsjahren des Erhebungszeitraums stieg die Zahl der Sectiones bei Hepatitis C positiven Müttern als Geburtsmodus, da einige Studien Hinweise auf eine Reduktion der vertikalen Übertragung bei Sectio fanden (GIBB et al. 2000; PACCAGNINI et al. 1995). Diese Ergebnisse konnten aber in den Folgejahren nicht bestätigt werden. Aus ethischen Gründen gibt es bisher keine RCT Studien, die das vertikale Transmissionsrisiko bei vaginaler Geburt und primäre Sectio bei Hepatitis C positiven Schwangeren untersucht haben (MCINTYRE et al. 2006). Neuere Publikationen und auch die aktuelle S3-Leitlinie zur Hepatitis C geben auf Grund der aktuellen Datenlage keine generelle Empfehlung für eine primäre Sectio bei Hepatitis C positiven Schwangeren (DGVS 2018). An der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde seit 2007 die Indikation zur Sectio bei Hepatitis C positiven Schwangeren vermehrt wieder zurückhaltend gestellt.

Die zweithäufigste Indikation für eine Sectio in unserem Kollektiv war mit 17,8% (n = 34) ein pathologisches CTG. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Zahlen der Perinataldatenerhebung und lässt schlussfolgern, dass bei Opioidabhängigen sub partu nicht häufiger ein pathologisches CTG auftritt als bei Schwangeren ohne Opioidabhängigkeit. Nennenswert ist allerdings die höhere Notsectio Rate von 7,33 % in unserem Kollektiv verglichen mit 1,31% bei den Perinataldaten von 2016.

Weitere mögliche Einflussfaktoren auf die Sectio-Rate – wie psychische Komorbiditäten – müssen bei unserem Kollektiv ebenfalls berücksichtigt werden. Die Indikation zur Sectio, vor allem die der sekundären Sectio, ist individuell an Hand des jeweiligen Risikoprofils und insbesondere des Geburtsverlaufes gestellt. Nach Ausschluss der Schwangeren, die eine Sectio auf Grund des Infektionsstatus bekommen haben, lag die Sectio-Rate nur noch bei 27,8 %. Daraus lässt sich

folgern, dass eine Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft allein nicht zu einer höheren Sectio-Rate führt.

Schmerzmedikation sub partu

In 54,1 % der Fälle wurde sub partu eine Analgesie in Form einer PDA/CSE gelegt. Die Häufigkeit liegt damit über dem deutschen Durchschnitt von 44,5 %. Die subpartale Analgesie über eine PDA/CSE mit Lokalanästhetikum ist bei opioidabhängigen Schwangeren besonders zu empfehlen (KORK et al. 2011). PatientInnen mit einer chronischen Opioidexposition sind teilweise sehr schmerzempfindlich, da sie über die Jahre eine paradoxe opioid-induzierte Hyperalgesie entwickeln können. Die Indikation für eine PDA/CSE sollte bei Abwesenheit von Kontraindikationen somit großzügig gestellt werden. In der internationalen Literatur wird die Häufigkeit einer subpartalen PDA/CSE bei opioidabhängigen Schwangeren mit 47–87 % beschrieben (JONES et al. 2010; KÄSTNER et al. 2002; LEJEUNE et al. 2006; SAIA et al. 2017).

Vaginal operative Entbindung

Eine vaginal operative Entbindung wurde in unserem Kollektiv mit 11,1 % häufiger durchgeführt als im deutschen Durchschnitt (6,9 %) der Perinataldatenerhebung.

In der Literatur gibt es kontroverse Meinungen, ob eine PDA mit einem erhöhten Risiko für eine operativ vaginale Geburt oder eine Sectio assoziiert ist (HOWELL 2000; KLEIN 2006). In unserem Kollektiv wurden 77,3 % der operativ vaginalen Entbindungen bei Patientinnen mit PDA/CSE durchgeführt (n = 41; PDA = 30, CSE = 11), überwiegend bei pathologischem CTG und Geburtsstillstand.

4.1.3 Neonatale Merkmale

Geburtsgewicht

Das mittlere Geburtsgewicht betrug in unserem Kollektiv $2834,6 \pm 560,8$ g. Adjustiert nach Gestationsalter und Geschlecht lag die mediane Gewichtsperzentile nach Braun bei 20,6 und somit waren knapp 80 % der Neugeborenen, die in dem Zeitraum von 1996–2008 an der Charité geboren wurden, schwerer (BRAUN et al. 2015). Laut dem Bericht der Perinataldatenerhebung aus dem Jahr 2016 hatten 77 % der Neugeborenen ein Geburtsgewicht > 3000 g (IQTIG 2017). In unserem Kollektiv hatten nur 184 Neugeborene (38,6 %) ein Geburtsgewicht > 3000 g. In den geburtsmedizinischen Studien zu Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft lag das mittlere Geburtsgewicht zwischen 2800–3100 g und ist somit mit unseren Ergebnissen vergleichbar (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; HALL et al. 2016; JONES et al. 2010; KAKKO et al. 2008; KÄSTNER et al. 2002; LACROIX et al. 2011; LEJEUNE et al. 2006; SAIA et al. 2017; WELLE-STRAND

et al. 2013). Die Neugeborenen von Müttern mit Opioidkonsum in der Schwangerschaft weisen somit flächendeckend ein unterdurchschnittliches Geburtsgewicht auf. Ein wesentlicher Faktor, der sich negativ auf das Geburtsgewicht auswirkt, ist ein Nikotinabusus. In unserem Kollektiv haben 87,8% der Schwangeren geraucht. Die Inzidenz von Nikotinabusus lag in den meisten anderen Vergleichsstudien ebenfalls zwischen 86–97% (JONES et al. 2010; LEJEUNE et al. 2006; PRITHAM et al. 2012). Es muss außerdem berücksichtigt werden, dass Opioidabhängige häufig einen schlechten Ernährungsstatus haben und eine mangelnde Gewichtszunahme in der Schwangerschaft sich ebenfalls negativ auf das Geburtsgewicht auswirken kann. Das maternale Gewicht wurde bei unserer Datenerhebung nicht erfasst.

Geburtslänge und Kopfumfang

Die Neugeborenen waren im Mittel 48,3 cm lang (21. Längen-Perzentile). In anderen Studien zu Opioidabhängigkeit und Schwangerschaft wird eine mittlere Geburtslänge von 47–48 cm beschrieben (JONES et al. 2010; KAKKO et al. 2008; KÄSTNER et al. 2002; LACROIX et al. 2011; WELLE-STRAND et al. 2013). Der Kopfumfang war in unserem Kollektiv im Mittel 33,2 cm groß (21. KU-Perzentile). In den Vergleichsstudien lag der Kopfumfang zwischen 33,2–34,2 cm (JONES et al. 2010; KÄSTNER et al. 2002; LACROIX et al. 2011; METZ et al. 2011; WELLE-STRAND et al. 2013).

Die medianen Perzentilen-Werte lagen in unserem Kollektiv für Gewicht, Länge und KU auf der 21. Perzentile. Unsere Daten bestätigen die in der Literatur beschriebene symmetrische Wachstumsrestriktion bei intrauteriner Drogenexposition (GORTNER und DUDENHAUSEN 2018).

Wachstumsrestriktion

Eine intrauterine Wachstumsverzögerung geht postnatal mit einem erhöhten Risiko für gesundheitliche Komplikationen einher und führt im Erwachsenenalter häufiger zu schweren chronischen Erkrankungen wie u.a. arterieller Hypertonie und Diabetes mellitus (SCHULZE und HILGENDORFF 2014).

Die Häufigkeit einer Wachstumsrestriktion (Geburtsgewicht < 10. Perzentile) lag in unserem Kollektiv mit 27,7 %, verglichen mit den Angaben der deutschen Literatur von 5–10%, sehr hoch (IQTIG 2017; KEHL 2017). Die pathophysiologischen Mechanismen einer Wachstumsrestriktion können sehr unterschiedlich sein, resultieren aber alle in einer unzureichenden unteroplazentären Perfusion (KEHL 2017).

Die Arbeitsgruppe um Binder und Vavrinková konnte zeigen, dass es zu signifikanten Plazentaveränderungen bei Heroinkonsum kommt und konsekutiv zu einer schlechteren uteroplazentären Perfusion (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; VAVRINKOVÁ et al. 2001). Der

Konsum von Kokain in der Schwangerschaft führt ebenfalls zu nachgewiesenen Plazentaveränderungen (GOUIN et al. 2011). Es gilt als bewiesen, dass Nikotinkonsum in der Schwangerschaft zu geringerem Geburtsgewicht führt (KRAMER et al. 1999; REEVES und BERNSTEIN 2008; SIEDENTOPF 2008). Es lässt sich in der Praxis nur schwer bestimmen, welchen Anteil die Opioide an der Wachstumsrestriktion haben, da meist ein polyvalenter Konsum besteht und fast immer ein Nikotinabusus (GORTNER und DUDENHAUSEN 2018). Mehr als ein Viertel der Neugeborenen lagen unter der 10. Gewichtsperzentile. Der Großteil dieser Mütter (87,1 %) hat in der Schwangerschaft geraucht.

In der großen epidemiologischen Studie zu Schwangerschaft und Opioidabusus von Maeda et al. aus den USA lag die Häufigkeit einer Wachstumsrestriktion lediglich bei 6,8 %. In diesem Studienkollektiv haben allerdings nur 2,1 % der Schwangeren geraucht (MAEDA et al. 2014).

Der unterdurchschnittliche Kopfumfang im Kollektiv passt zu der oben beschriebenen symmetrischen Wachstumsrestriktion, könnte prinzipiell aber auch Folge von Alkoholkonsum in der Schwangerschaft sein (BERGMANN et al. 2006).

Apgar-Werte

Die medianen Apgar-Werte waren für die 1./5./10. Lebensminute im Kollektiv bei 9/10/10.

15 (3,1 %) Neugeborene hatten einen 5-Minuten Apgar von < 7 Punkten. Andere geburtsmedizinische Untersuchungen zu drogenexponierten Neugeborenen weisen im Median ebenfalls Apgar-Werte nach der 1. Lebensminute von 8–9 und für die 5. Lebensminute von 9–10 auf. Ludlow et al. beschreiben in ihrem australischen Kollektiv, dass Neugeborene mit Amphetaminexposition häufiger einen 5-Minuten Apgar-Wert < 7 haben als Neugeborene mit Opioidexposition (38 % vs. 2,1 %). Die Erhebung des Apgar-Scores zur Beurteilung eines Neugeborenen ist weltweit seit vielen Jahren Standard. Die Punktevergabe für die einzelnen Items ist jedoch beeinflusst von der subjektiven Wahrnehmung und Erfahrung des Behandlers. Bei der Interpretation muss berücksichtigt werden, dass Frühgeborene durch die Unreife eher geringere Apgar-Werte haben (HEGYI et al. 1998). Die chronische Opioidexposition scheint bei den Neugeborenen keine Depression zu verursachen. Allerdings ist es denkbar, dass unmittelbar postnatale Entzugssymptome den Apgar-Score beeinflussen und sogar zu höheren Werten führen.

NAS

Ein behandlungsbedürftiges NAS trat in unserem Kollektiv bei 60,6 % der Neugeborenen auf. Das Erfassen der Häufigkeit eines NAS bei Neugeborenen mit intrauteriner Opioidexposition wird in den meisten Studien als primäres Outcome untersucht. Die beschriebene Häufigkeit eines NAS variiert allerdings in der Literatur mit 44–90 % stark (FISCHER et al. 2006; HUDAK et al. 2012;

JONES et al. 2010; KAKKO et al. 2008; KANDALL et al. 1977b; LACROIX et al. 2011; LEJEUNE et al. 2006; MCCARTHY et al. 2015; METZ et al. 2011; SAIA et al. 2017; WELLE-STRAND et al. 2013).

Die Häufigkeit eines behandlungsbedürftigen NAS wird sowohl durch die Art des Opioids (Heroin, (L-)MDN, BUP) wie auch durch den zusätzlichen Konsum von Heroin, Benzodiazepinen und Nikotin beeinflusst (PRITHAM et al. 2012; WACHMAN et al. 2011).

Es gibt Hinweise in der Literatur und auch unsere Auswertungen unterstützen diese Ergebnisse, dass bei BUP Exposition seltener ein NAS auftritt als bei (L-)MDN Exposition (KAKKO et al. 2008; LACROIX et al. 2011). In unserem Kollektiv trat besonders häufig (83,3 %) ein NAS bei Neugeborenen von Müttern auf, die sich erst nach der 38. SSW bzw. direkt zur Geburt vorgestellt hatten (Gruppe 6). In dieser heterogenen Gruppe waren mehr als die Hälfte (53,7 %) kurz vor der Geburt ohne geregelte Substitution. Fast alle Schwangeren aus Gruppe 6 hatten kurz vor der Geburt BK mit Heroin und es ist anzunehmen, dass keine regelmäßige Schwangeren-Vorsorge stattgefunden hat. Vor allem der BK mit Heroin, Benzodiazepinen und auch der Konsum von Nikotin wirkt sich negativ auf den Verlauf eines NAS aus (CHOO et al. 2004; LACROIX et al. 2011; PRITHAM et al. 2012; SELIGMAN et al. 2008).

Untersuchungen haben gezeigt, dass eine Substitutionstherapie häufiger zu einem NAS führt als der alleinige Konsum von Heroin (BROGLY et al. 2014; KANDALL et al. 1976). Dies ist zunächst erstaunlich, ist am ehesten allerdings auf die kürzere HWZ von Heroin zurückzuführen. Es ist anzunehmen, dass bei Heroin das Risiko für repetitive intrauterine Entzüge erhöht ist und sich dies negativ auf die Geburtsparameter auswirkt (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008).

Heutzutage ist ein NAS medikamentös gut zu behandeln. In wieweit ein NAS langfristige Auswirkungen hat, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Logan und Kollegen konnten zeigen, dass sich die intrauterine Opioidexposition negativ auf die motorische Entwicklung der Kinder auswirkt (LOGAN et al. 2013). Kaltenbach und Finnegan kamen in ihrer Studie von 1986 zu dem Ergebnis, dass sich die mentale Entwicklung der Kinder mit behandlungsbedürftigem NAS nicht von denen ohne behandlungsbedürftiges NAS unterschieden (KALTENBACH und FINNEGAN 1986). Das NAS wird als Surrogatmarker für den Schwangerschaftsverlauf bei opioidabhängigen Schwangeren genutzt, allerdings ist es sinnvoll, weitere geburtsmedizinische Parameter zu berücksichtigen, die nachgewiesene prognostische Bedeutung für die Entwicklung der Kinder haben.

Auch wenn es unklar bleibt, ob ein NAS Langzeitfolgen hat, bedeutet ein NAS kurzfristig eine intensivierete Krankenhausbehandlung und eine längere Liegedauer (KAKKO et al. 2008). Neben

der frühen Trennung von der Mutter bedeutet eine Verlegung auf die Neonatologie höhere Behandlungskosten (PRITHAM et al. 2012).

Es ist außerdem anzumerken, dass das Vorgehen bei der Diagnosestellung eines NAS über die Studien hinweg nicht einheitlich ist. Aus der Studie von Pritham et al. geht beispielsweise nicht hervor, ab welchem Finnegan-Score ein NAS diagnostiziert und therapiert wurde. In der MOTHER-Studie von Jones et al. wurde nicht der klassische Finnegan-Score, sondern ein modifizierter Finnegan-Score (MOTHER NAS Scale) verwendet und alle 4 Stunden erhoben (JONES et al. 2010; KIRCHNER et al. 2014). Lejeune et al. verwendeten in ihrer Erhebung den Lipsitz Score, Welle-Strand et al. den Lipsitz- und den Finnegan-Score (LEJEUNE et al. 2006; WELLE-STRAND et al. 2013).

Verlegung auf die Neonatologie

In unserem Kollektiv wurde die Mehrzahl der Kinder (81,6 %) auf die Neonatologie verlegt. Dies waren mehr Kinder als Kinder, die ein NAS entwickelt hatten. Die Indikation zur Verlegung war nicht immer medizinisch begründet, sondern war in einigen Fällen z.B. bei geplanter Fremdunterbringung indiziert. Bei Lejeune et al. und Ludlow et al. lag die Häufigkeit einer Verlegung bei nur 35–45 % (LEJEUNE et al. 2006; LUDLOW et al. 2004).

Therapie- und Liegedauer

Die Therapiedauer eines behandlungsbedürftigen NAS lag in unserem Kollektiv im Mittel bei 16,5 Tagen und die Liegedauer bei 24,5 Tage. Die Therapiedauer bei NAS variiert in der Literatur. In der Studie von Welle-Strand et al. war die Therapiedauer mit 33 Tagen deutlich länger als in unserem Kollektiv. In dem Studienkollektiv von Metz et al. lag die mittlere Therapiedauer bei NAS bei nur 13,9 Tagen und bei Lejeune et al. bei 17 Tagen. Die Liegedauer wird zwischen 14–23 Tagen angegeben (JONES et al. 2010; SAIA et al. 2017). Die Therapie und Liegedauer war in den meisten Studien bei Neugeborenen mit intrauteriner BUP Exposition und NAS deutlich kürzer als bei (L-)MDN Exposition (JONES et al. 2010; METZ et al. 2011; WELLE-STRAND et al. 2013).

Entlassung des Kindes mit der Mutter

80,9 % der Mütter aus unserem Kollektiv konnten mit ihren Kindern zusammen entlassen werden. In der Perinataldatenerhebung von 2016 lag die Quote bei 93,7 %. In der amerikanischen Publikation von Hall et al. und der französischen Publikation von Lejeune et al. zu Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft war die Unterbringung bei der Mutter deutlich seltener (42,8 % und 62 %) (HALL et al. 2016; LEJEUNE et al. 2006). Die Entscheidung, ob das

Neugeborene mit der Mutter entlassen werden kann oder in einer Pflegefamilie untergebracht werden muss, hängt von vielen Faktoren ab und wird in Deutschland vom Jugendamt bzw. im Zwangskontext durch ein Familiengericht entschieden, das die Empfehlung des Unterstützer-Netzwerks berücksichtigt. Maßgeblich ist hier die Gesetzgebung. Das Bundeskinderschutzgesetz von 2012 hat erstmal den Schutz von Kindern gesetzlich bundesweit gestärkt und die Zusammenarbeit der Hilfesysteme unter Berücksichtigung des Datenschutzes geregelt (BUNDESMINISTERIUM FÜR FAMILIE, SENIOREN, FRAUEN UND JUGEND 2018). Die niedrigen Zahlen aus dem Ausland können mit unterschiedlichen gesetzlichen Regelungen und dem Ausbau der Versorgungssysteme zusammenhängen, aber auch durch politische oder gesellschaftliche Meinungen beeinflusst werden.

Bei einer regelmäßigen Betreuung kann bereits in der Schwangerschaft ein Unterstützer-Netzwerk etabliert und die Voraussetzung dafür geschaffen werden, dass die Mutter ihr Kind nach der Geburt versorgen kann. Die Koordination wird von der Ambulanz und dem Jugendamt übernommen, das auch die Finanzierung regelt. Das Angebot der Frühen Hilfen (in Berlin WIGWAM-Connect, für Familien mit Suchtmittelkonsum) und der Einsatz von individuell angepassten ambulanten oder stationären Hilfen sind wichtige Bestandteile der Versorgungsstruktur in Berlin. Häufig haben die Frauen zu Betreuungsbeginn große Angst vor einem Eingreifen des Jugendamts und lehnen eine Kooperation mit staatlichen Hilfesystemen ab. Die Ambulanz versucht durch Aufklärung und Transparenz ein vertrauensvolles Verhältnis zu schaffen und unterstützt die Mütter, die Versorgung der Kinder zu übernehmen, wenn keine akute Kindeswohlgefährdung besteht. Die hohe Quote an Müttern und Kindern in unserem Kollektiv, die zusammen entlassen werden sagt allerdings nichts über den Langzeitverbleib des Kindes aus.

4.2 Diskussion der Ergebnisse bei Substitution mit BUP und (L-)MDN

Studien, die die Substitutionsmedikamente BUP und (L-)MDN in der Schwangerschaft vergleichen, sind limitiert. Zu dem Thema gibt es international bisher 4 RCT Studien (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; FISCHER et al. 2006; JONES et al. 2010; JONES et al. 2005), allerdings mit einer geringen Teilnehmerzahl (n = 14–131, gesamt n = 282) und ca. ein Dutzend Beobachtungsstudien. Keine der Studien kommt aus Deutschland und beinhaltet somit keine deutschen Daten. Im Folgenden sollen die Ergebnisse unserer Auswertung, basierend auf den deutschen Versorgungsstrukturen in den Kontext der internationalen Literatur gesetzt und diskutiert werden.

4.2.1 BK bei Substitution mit BUP und (L-)MDN

In der vorliegenden Auswertung hatten Frauen mit BUP Substitution sowohl bei EV als auch bei ET signifikant weniger häufig BK als Frauen mit (L-)MDN (EV $p = 0,003$, ET $p < 0,000$). Das signifikante Ergebnis konnte in einer französischen und einer norwegischen Beobachtungsstudie bestätigt werden (LACROIX et al. 2011; WELLE-STRAND et al. 2013). Auch die meisten anderen Beobachtungsstudien, die BUP mit (L-)MDN verglichen, konnten zeigen, dass Schwangere mit BUP seltener BK hatten als Schwangere mit (L-)MDN (KAKKO et al. 2008; LACROIX et al. 2011; PRITHAM et al. 2012; SAIA et al. 2017; WELLE-STRAND et al. 2013). Die französische Beobachtungsstudie von Lejeune et al. mit 259 Teilnehmerinnen konnte wiederum keinen Unterschied zwischen der BUP und (L-)MDN Gruppe feststellen. In den RCT Studien von Fischer et al. und Jones et al. (MOTHER) hatten Schwangere mit BUP sogar eher häufiger BK als Schwangere mit (L-)MDN. Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant. In der kleineren RCT Studie von Jones et al. (2005) mit 20 Teilnehmerinnen gab es keinen Unterschied in der Häufigkeit von BK bei BUP und (L-)MDN.

Ein Konsum von zusätzlichen Suchtstoffen muss in der Schwangerschaft unbedingt vermieden werden, da er zu gravierenden Kurz- und Langzeitfolgen führen kann. Kinder mit intrauteriner Substanzexposition haben häufiger motorische und kognitive Defizite und ein hohes Risiko, selbst eine substanzbezogene Störung zu entwickeln (ANDA et al. 2002; NYGAARD et al. 2017; OEI 2018). Neben Störungen der uteroplazentaren Versorgung bis hin zum Risiko der vorzeitigen Plazentalösung führt BK zu schwereren und längeren NAS (PRITHAM et al. 2012).

Die Ergebnisse der Literatur sind zwar kontrovers, allerdings häufen sich die Hinweise, dass Schwangere mit einer BUP Substitution seltener BK haben als Schwangere mit (L-)MDN.

Dieses Ergebnis zeigte sich vor allem in Beobachtungsstudien. RCT Studien konnten bisher nicht zeigen, dass BUP Substituierte signifikant seltener BK haben (FISCHER et al. 2006; JONES et al. 2010; JONES et al. 2005). Neben einem Substanzeffekt von BUP muss es noch weitere Einflussfaktoren geben. Nach Saia et al. werden Opioidabhängige, die weniger stark abhängig sind, häufiger mit BUP substituiert (SAIA et al. 2017).

Die Faktoren, die zur Wahl eines Substitutionsmedikaments führen, sind wahrscheinlich bereits die größten Einflussfaktoren. Die Entscheidung, welches Substitutionsmedikament die Abhängige bekommt, ist komplex und unterliegt neben dem Wunsch der Patientin weiteren Faktoren wie der Abhängigkeitsschwere, psychischen Komorbiditäten, dem sozioökonomischen Status, der Erfahrung des Behandlers und schlussendlich neben der gesetzlichen Regelung auch der Verfügbarkeit der Substanz (HANSEN et al. 2013; SAIA et al. 2017). Die gesetzlichen

Rahmenbedingungen für die Abgabe von BUP und (L-)MDN unterscheiden sich in den verschiedenen Ländern teilweise stark. In Frankreich und den USA kann BUP ambulant zur selbstständigen Einnahme verschrieben werden, wohingegen die Substitution mit MDN in Substitutionsprogrammen stattfindet und strengen Auflagen unterliegt. Mit der Konsequenz, dass sich in diesen Ländern häufiger Schwerstabhängige in einer MDN Substitution befinden (BROGLY et al. 2014; LEJEUNE et al. 2006; SAIA et al. 2017). In Deutschland dagegen gelten die gleichen Abgabemodalitäten für BUP und (L-)MDN. Somit ist der internationale Vergleich nur bedingt möglich.

BUP wird zusätzlich eine antidepressive Wirkung zugeschrieben, die sich möglicherweise positiv auf das Beikonsumverhalten auswirkt (STANCIU et al. 2017). Darüber hinaus führt der BK mit Heroin oder anderen Opioiden bei einer Substitution mit BUP auf Grund des Partialantagonismus der Substanz zu keiner Wirksteigerung (vgl. 1.6.2.).

Die Auswertung der Unterteilung der (L-)MDN Gruppe nach Substitutionsdosis in unserer Untersuchung hat gezeigt, dass Schwangere mit hochdosiertem (L-)MDN (> 20 mg L-MDN bzw. > 40 mg MDN) trotz der hohen Substitutionsdosis am häufigsten BK hatten. Eine niedrigdosierte (L-)MDN Substitution hat nicht zu mehr BK geführt. Die Gründe für BK in der hochdosierten (L-)MDN Gruppe müssen ausführlich eruiert werden. Neben der Abklärung, ob eine Dosisänderung notwendig ist, könnte eine temporäre stationäre Aufnahme zu einer Stabilisierung führen. Bei einer psychiatrischen Komorbidität kann eine additive (medikamentöse) Therapie möglicherweise zu einer Reduktion des BK führen.

4.2.2 Frühgeburtslichkeit bei Substitution mit BUP und (L-)MDN

In unserer Auswertung unterschied sich die Häufigkeit einer Frühgeburt vor vollendeten 37 SSW bei Frauen mit BUP nicht von Frauen mit (L-)MDN (22,7 % vs. 21,4 %). In der Literatur, die BUP und (L-)MDN in der Schwangerschaft vergleicht, wird häufiger eine Frühgeburt bei Frauen mit (L-)MDN in der Schwangerschaft beobachtet (KAKKO et al. 2008; LEJEUNE et al. 2006; NECHANSKÁ et al. 2018; PRASAD et al. 2013; ROHRMEISTER et al. 2001; WELLE-STRAND et al. 2013). Auch in der MOTHER-Studie, der größten RCT, war eine Frühgeburt in der (L-)MDN Gruppe häufiger als in der BUP Gruppe (19 % vs. 7 %) (JONES et al. 2010). Die Häufigkeitsunterschiede waren in allen Studien bis auf die Beobachtungsstudie von Rohrmeister et al. allerdings nicht signifikant.

Eine Frühgeburt hat kurzfristig und langfristig Auswirkungen auf den Gesundheitsstatus des Kindes und ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert (INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON UNDERSTANDING PREMATURE BIRTH AND ASSURING HEALTHY OUTCOMES

2007). Die Ursachen für eine Frühgeburt sind multifaktoriell und nach wie vor Gegenstand der Forschung. Opioidabhängige Schwangere erfüllen eine Reihe der bisher detektierten Risikofaktoren, die eine Frühgeburt begünstigen. Neben psychosozialen, sozioökonomischen Faktoren und einem allgemein schlechteren Gesundheitszustand, kann bei Opioidabhängigen ein akuter Entzug von Opioiden aber auch von BK-Stoffen zu vorzeitigen Wehen mit Frühgeburtsbestrebungen führen. Nikotinabusus, der unter opioidabhängigen Schwangeren stark verbreitet ist (78–99 % Raucherinnen), wird außerdem als Risikofaktor für eine Frühgeburt in der Literatur beschrieben (FISCHER et al. 2006; JONES et al. 2010; JONES et al. 2005; KAKKO et al. 2008; LEJEUNE et al. 2006; NORDENTOFT et al. 1996; PRITHAM et al. 2012).

Dass bei der Frühgeburtslichkeit noch weitere Faktoren als der BK und der Nikotinabusus eine Rolle spielen müssen, zeigen auch unsere Ergebnisse. Trotz eines signifikant häufigeren BK und Nikotinkonsums in der (L-)MDN Gruppe, war die Frühgeburtsrate in dieser Gruppe nicht höher als in der BUP Gruppe.

Die Dosishöhe von (L-)MDN scheint einen Einfluss auf die Frühgeburtsrate zu haben. Frauen mit einer niedrigdosierten (L-)MDN hatten signifikant seltener eine Frühgeburt als Frauen mit einer hochdosierten (L-)MDN. Patientinnen mit einer hochdosierten (L-)MDN hatten allerdings auch am häufigsten BK und Nikotinabusus in der Schwangerschaft. Schwangere mit einer niedrigdosierten (L-)MDN hatten signifikant seltener BK, haben allerdings vergleichbar häufig geraucht. Überraschend war, dass Frauen aus der BUP Gruppe signifikant häufiger eine Frühgeburt hatten als Frauen mit einer niedrigdosierten (L-)MDN (22,7 % vs. 10,7 %, $p = 0,019$), obwohl sie signifikant weniger BK (10,8 % vs. 25,6 %, $p = 0,016$) und seltener Nikotinabusus hatten (83,8 % vs. 91,4 %, $p = 0,092$). Dieses Ergebnis lässt sich nicht abschließend erklären. In der RCT von Binder und Varinková trat eine Frühgeburt ebenfalls häufiger in der BUP Gruppe als in der (L-)MDN Gruppe auf (26,8 % vs. 21,8 %). Dieser Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,064$) (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008). Außerdem wurde in dieser RCT nicht zwischen einer hochdosierten und niedrigdosierten (L-)MDN unterschieden und Schwangere mit BK wurden bei Studienbeginn ausgeschlossen.

Bei der Interpretation von unseren Ergebnissen muss berücksichtigt werden, dass in der BUP Gruppe 14 Patientinnen waren, die erst im Verlauf der Schwangerschaft von Heroin auf BUP eingestellt wurden und davor keine geregelte Substitution hatten. Es ist anzunehmen, dass diese Frauen ebenfalls keine regelmäßige Schwangerschaftsvorsorge vor der Umstellung hatten. Eine regelmäßige Schwangerschaftsvorsorge stellt allerdings einen wichtigen protektiven Faktor zur Verhinderung einer Frühgeburt dar (LEJEUNE et al. 2006). Auch ein positiver HIV-Status

begünstigt durch das höhere Risiko für vaginale Infektionen eine Frühgeburt (AWMF 2017). In der BUP Gruppe waren mehr HIV positive Frauen als in der niedrigdosierten (L-)MDN Gruppe (10,7 % vs. 4,9 %).

4.2.3 Geburtsparameter bei Substitution mit BUP und (L-)MDN

BUP exponierte Neugeborene in unserer Auswertung hatten ein signifikant höheres Geburtsgewicht als Neugeborene mit einer (L-)MDN Exposition ($2968,3 \pm 602,3$ g vs. $2801,6 \pm 635,0$ g, $p = 0,018$). Das Geburtsgewicht war in unserer Auswertung auch nach Adjustierung für Gestationsalter und Geschlecht signifikant höher bei BUP exponierten Neugeborenen als bei (L-)MDN exponierten Neugeborenen (27,6. vs. 18,9. Perzentile, $p = 0,007$). Wir konnten keinen Unterschied bei der durchschnittlichen Geburtslänge und dem Kopfumfang sowie den entsprechenden Perzentilen zwischen den Gruppen feststellen.

In der Literatur wird überwiegend ein höheres, aber meist nicht signifikant höheres Geburtsgewicht bei intrauteriner BUP Exposition beschrieben (BINDER und VAVRINKOVÁ 2008; JONES et al. 2010; JONES et al. 2005; LACROIX et al. 2011; LEJEUNE et al. 2006; NECHANSKÁ et al. 2018). Die Geburtsparameter wurden in diesen Studien allerdings nicht in Bezug zum Gestationsalter gesetzt. Einer der größten physiologischen Einflussfaktoren auf das Geburtsgewicht ist die Schwangerschaftsdauer. Lediglich eine schwedische Studie mit einem kleinen Studienkollektiv ($n = 82$) und einem signifikanten Unterschied beim Geburtsgewicht adjustierte für das Gestationsalter. Nach Adjustierung war der Unterschied in dieser Studie nicht mehr signifikant (KAKKO et al. 2008).

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es eine positive Korrelation zwischen der BUP Substitution in der Schwangerschaft und dem Geburtsgewicht gibt. Der Anteil der Substanz BUP an dem höherem Geburtsgewicht ist in unserer Studie und auch den anderen Studien schwierig zu bestimmen, da fast immer gleichzeitig ein Nikotinabusus und häufig BK in der Schwangerschaft bestand. Dass ein Zusammenhang dieser beiden Faktoren das Risiko einer Frühgeburt beeinflusst, zeigen auch unsere Ergebnisse. Schwangere mit BUP hatten ebenfalls signifikant seltener BK und seltener Nikotinabusus als Schwangere mit einer (L-)MDN Substitution.

Eine weitere mögliche Ursache für das geringere Geburtsgewicht bei (L-)MDN Substitution ist die Auswirkung von (L-)MDN auf den Hormonhaushalt. Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei Methadoneinnahme vermehrt zu Hypoglykämien und zu einer geringen Konzentration von Wachstumshormonen kommen kann (CUSHMAN 1972; FASKOWITZ et al. 2013).

Wir konnten zusätzlich zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen der (L-)MDN Dosis und dem Geburtsgewicht gibt. In unserem Kollektiv war eine hohe (L-)MDN Dosis mit einem

signifikant niedrigeren Geburtsgewicht assoziiert. Allerdings hatten diese Frauen auch am häufigsten BK (40,5 %) und Nikotinabusus (93,8 %).

Überraschend war, dass bei einer niedrigen (L-)MDN Dosis ein vergleichbares mittleres Geburtsgewicht wie bei BUP Exposition vorlag, obwohl diese Schwangeren signifikant häufiger BK hatten als Schwangere mit BUP. Die Häufigkeit von Nikotinkonsum in der Schwangerschaft war allerdings in diesen Gruppen vergleichbar (BUP: 83,6 % vs. 91,4 %, $p = 0,092$). Dies spricht für den starken Einfluss des Nikotinkonsums auf das Geburtsgewicht.

Unsere Daten zeigen, dass die Substitution mit BUP oder niedrigdosiertem (L-)MDN mit einem höheren Geburtsgewicht und Gewichtspersentilen korrelierten, aber in diesen Gruppen ebenfalls die Häufigkeit für Nikotin und BK geringer war als bei Schwangeren mit einer hochdosierten (L-)MDN Substitution.

4.2.4 NAS bei Substitution mit BUP und (L-)MDN

In unserer Auswertung hatten Neugeborene mit einer BUP Exposition signifikant seltener ein behandlungsbedürftiges NAS als Neugeborene mit einer (L-)MDN Exposition (25,3% vs. 64,8%, $p < 0,000$). Die medikamentöse Therapiedauer und die Liegedauer bei Neugeborenen mit einem behandlungsbedürftigen NAS nach intrauteriner BUP Exposition war signifikant, jeweils um 7 Tage kürzer als bei (L-)MDN Exposition (Therapiedauer 9,9 vs. 17,2 Tage, $p = 0,018$; Liegedauer 18,0 vs. 25,7 Tage, $p = 0,009$).

In der Literatur wird kontrovers diskutiert, ob es einen Unterschied in der Häufigkeit eines NAS nach BUP und (L-)MDN Exposition gibt. In den Studien von Lacroix et al. und Kakko et al. kam es bei BUP Exposition ebenfalls signifikant seltener zu einem behandlungsbedürftigen NAS (KAKKO et al. 2008; LACROIX et al. 2011). In den Studien von Lejeune et al., Pritham et al., Welle-Strand et al. und in der bisher größten RCT Studie (MOTHER) von Jones et al. konnte kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit eines NAS nach Exposition von BUP oder (L-)MDN festgestellt werden (JONES et al. 2010; LEJEUNE et al. 2006; PRITHAM et al. 2012; WELLE-STRAND et al. 2013). Allerdings zeigte sich auch in diesen Studien, dass die medikamentöse Therapiedauer und die Liegedauer, wenn ein NAS aufgetreten war, nach BUP Exposition deutlich kürzer war.

In unserer Auswertung konnten wir keinen Einfluss der (L-)MDN Dosis auf die Häufigkeit eines NAS feststellen.

Das Ergebnis von unserer Auswertung, dass auch Neugeborene mit einer Exposition mit niedrigdosierter (L-)MDN signifikant häufiger ein behandlungsbedürftiges NAS hatten als Neugeborene mit BUP Exposition deutet auf einen Substanzeffekt von BUP hin.

Die Literatur bestätigt, dass wenn es zu einem behandlungsbedürftigen NAS kommt, die medikamentöse Behandlungsdauer (JONES et al. 2010; WELLE-STRAND et al. 2013) und Liegedauer (JONES et al. 2010; JONES et al. 2005; KAKKO et al. 2008) nach BUP Exposition signifikant kürzer ist.

Jones et al. konnten in ihrer RCT MOTHER Studie zeigen, dass Neugeborene mit einem NAS nach BUP Exposition 89 % weniger orales Morphin zur Therapie des NAS benötigten als Neugeborene nach (L-)MDN Exposition (JONES et al. 2010).

In die Behandlungsdauer spielen neben der verwendeten Medikation auch das Gestationsalter eine Rolle, wie die Publikation von Seligman et al. gezeigt hat. Reifgeborene Kinder mit einem NAS hatten in dieser Studie eine signifikant längere Therapiedauer (SELIGMAN et al. 2008).

Dass ein NAS bei BUP Exposition seltener auftritt, lässt sich zum einen auf die partialantagonistische Wirkung und die hohe Rezeptoraffinität der Substanz zurückführen, zum anderen auf weitere protektive Faktoren, die eher mit einer BUP Substitution assoziiert werden. Durch die hohe Rezeptoraffinität kommt es zu einer sehr langsamen Dissoziation der Substanz. Das ist der Grund, warum ein NAS bei BUP deutlich später auftritt und möglicherweise auch die Ursache, warum es zu geringeren NAS Symptomen führt (FISCHER et al. 2006; LACROIX et al. 2011; ROHRMEISTER et al. 2001).

Im Laborversuch konnte gezeigt werden, dass BUP sich im Plazentagewebe anreichert und dort über die CYP-450 19 Aromatase nur zu einem geringen Teil zu dem wirksamen Norbuprenorphin umgewandelt wird. Die Plazenta übernimmt somit möglicherweise eine Depotfunktion für BUP und schützt den Feten vor der Exposition (DESHMUKH et al. 2003; FOKINA et al. 2011; NANOVSKEYA et al. 2002).

Lacroix et al. und Pritham et al. konnten in ihren Studien nachweisen, dass der BK einen entscheidenden Einfluss, unabhängig von dem eingenommenen Substitut, auf die Häufigkeit eines NAS, Therapie- und Liegedauer hatte. Diese und weitere Studien haben gezeigt, dass vor allem der BK mit Heroin und Benzodiazepinen zu einer Intensivierung eines NAS geführt haben (LACROIX et al. 2011; MCQUEEN et al. 2015; PRITHAM et al. 2012; SELIGMAN et al. 2008; WACHMAN et al. 2011). Psychopharmaka und Nikotin haben ebenfalls einen negativen Einfluss auf den NAS-Verlauf (CHOO et al. 2004; WACHMAN et al. 2018).

Der deutliche Unterschied in der Häufigkeit eines NAS bei BUP und (L-)MDN, unabhängig von der (L-)MDN Dosis, lässt auf einen Substanzeffekt deuten. Auch wenn berücksichtigt werden muss, dass Schwangere mit einer BUP Substitution ebenfalls signifikant seltener BK hatten.

Die erfassten Häufigkeiten eines NAS in der Literatur werden zudem beeinflusst durch das Studiendesign, das verwendete NAS-Scoring-System und die jeweilige Punktezahl der Scores, unter denen eine medikamentöse Therapie begonnen wurde (JONES et al. 2005). Die Wahl des Medikaments für ein NAS und der Fakt, ob das Neugeborene gestillt wird, kann die Therapie des NAS und folglich die Liegedauer beeinflussen (PRITHAM et al. 2012; ROHRMEISTER et al. 2001). Die Verlegung des Neugeborenen bei einem behandlungsbedürftigem NAS auf die Neonatologie ist neben der Trennung von Mutter und Kind eine relevante wirtschaftliche Belastung des Gesundheitssystems. Jede vermeidbare Trennung von Mutter und Kind ist wertvoll.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass es nicht auf die Dosishöhe der Substitution ankommt, sondern auf das Substitut und eine Substitution ohne BK. Nikotinkonsum wirkt sich nicht nur negativ auf das Wachstum des Kindes aus, sondern auch auf den Verlauf eines NAS und sollte in der Schwangerschaft eingestellt werden.

4.2.5 Missglückte Umstellung auf BUP

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Frauen mit einem missglückten Umstellungsversuch auf BUP (Gruppe 4) in der Schwangerschaft in den geburtsmedizinischen und neonatalen Parametern keinen Nachteil durch den Umstellungsversuch erfahren haben, verglichen mit den Frauen, die die Umstellungskriterien für BUP erfüllt haben, aber bei einer (L-)MDN Substitution geblieben sind (Gruppe 2). Die Gruppen waren vergleichbar im durchschnittlichen Gestationsalter bei Geburt, Gewicht, Länge und Kopfumfang sowie den dazugehörigen Geburtsperzentilen und dem Verlauf eines NAS (vgl. Tabelle 25). Anzumerken ist, dass 3 von 28 Frauen nach missglückter Einstellung auf BUP leider in keine geregelte Substitution integriert werden konnten. Diese Frauen haben vor Einstellung auf BUP Heroin konsumiert und hatten bisher keine Substitutionserfahrung. Die anderen 17 Frauen, die vor dem Umstellungsversuch auf BUP Heroin konsumiert hatten, konnten allerdings erfolgreich in eine geregelte (L-)MDN Substitution nach Abbruch des Umstellungsversuchs eingebunden werden.

Obwohl Schwangere aus Gruppe 4 signifikant häufiger BK zum Zeitpunkt der Geburt hatten als Schwangere aus Gruppe 2 (64,0 % vs. 25,6 %, $p < 0,000$), hat es sich in unserer Auswertung nicht negativ auf die geburtsmedizinischen und neonatologischen Ergebnisse ausgewirkt. Hier muss allerdings der Größenunterschied der Gruppen berücksichtigt werden (28 vs. 143 Schwangere). Außerdem waren $\frac{2}{3}$ der Frauen aus Gruppe 4 vor dem Umstellungsversuch auf BUP überhaupt in keiner Substitutionstherapie. Besonders die Anfangszeit einer Substitution gilt, bis zur Findung der individuellen Dosis, als instabile Phase mit einem hohen Risiko für BK (MCCARTHY 2012).

Die Ergebnisse der Gruppe 4 sind zwar in der Tendenz schlechter, allerdings nicht signifikant schlechter als die Ergebnisse der Gruppe 2. Diese Tendenz ist möglicherweise auch auf die fehlende Vorsorge der 20 Frauen mit Heroinkonsum vor dem missglückten Umstellungsversuch zurückzuführen.

Unsere Auswertung zeigt, dass eine Umstellung auf BUP bei erfüllten Voraussetzungen zu empfehlen ist, und es bei einer missglückten Umstellung und Rück- bzw. Einstellung auf (L-)MDN zu keinen Nachteilen für das Neugeborene führt. Unsere Auswertung konnte sogar zeigen, dass die Frauen mit erfolgreicher Umstellung in der Schwangerschaft (Gruppe 1.2) zum Zeitpunkt der Geburt vergleichbare Ergebnisse aufwiesen wie die Frauen, die über den gesamten Betreuungszeitraum mit BUP substituiert waren (Gruppe 1.1). Die Liegedauer bei NAS war in der Gruppe 1.2 sogar signifikant um 11 Tage kürzer. Allerdings wird die Liegedauer, neben der Therapiedauer eines NAS, von vielen weiteren sozialen und organisatorischen Faktoren beeinflusst.

Unsere Auswertung zeigt, dass Neugeborene auch von einer Umstellung erst in der Schwangerschaft von den Vorteilen der BUP Substitution profitieren. Nach unseren Ergebnissen ist ein Umstellungsversuch auch in der Schwangerschaft sicher, wenn das Vorgehen des Umstellungskonzepts befolgt wird. Bisher wurde in der Literatur auf Grund von theoretischen Überlegungen von einer Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft abgeraten (MCCARTHY 2012). Erste Ergebnisse der Ambulanz zur Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft wurden bereits 2004 in der Publikation von Siedentopf et al. veröffentlicht (SIEDENTOPF et al. 2004). Die Amerikaner Johnson und Martin haben 2018 erste positive Ergebnisse zur Umstellung von MDN auf BUP in der Schwangerschaft publiziert (JOHNSON und MARTIN 2018).

Bei der Umstellung auf BUP muss unbedingt die Pharmakodynamik von BUP berücksichtigt werden. BUP hat eine extrem hohe Rezeptoraffinität und als Partialagonist eine geringe intrinsische Aktivität. Bei der initialen Gabe von BUP werden die verbliebenen Mengen von anderen Opioiden von der Rezeptorbindung verdrängt. Es kann zu einem akuten Entzug kommen. Aufgrund der unterschiedlichen pharmakologischen Wirkung von (L-)MDN und BUP stellt die Umstellungsphase eine temporäre Destabilisierung der Patientin dar (LINTZERIS et al. 2018). Eine unzureichende Substitution ist mit einem enormen Risiko für BK und Therapieabbruch verbunden. Deshalb sollte die Umstellung bei Schwangeren nur im stationären Rahmen erfolgen und jederzeit die Möglichkeit bestehen auf (L-)MDN zurückzugehen.

4.3 Stärken und Grenzen der vorliegenden Arbeit

Stärken

Die vorliegende Arbeit ist die erste große deutsche Auswertung zu Opioidabhängigkeit in der Schwangerschaft. Sie umfasst ein Kollektiv von 477 opioidabhängigen Schwangeren, die in einem Zeitraum von 15 Jahren an einem Zentrum von einem festen Team betreut wurden. Die Auswertung berücksichtigt sowohl suchtmmedizinische, geburtsmedizinische als auch neonatologische Aspekte. Durch die Subgruppenanalyse wurden wichtige neue Informationen zur Auswirkung der Substitutionsdosis einer (L-)MDN Substitution und zur Substitutionsumstellung auf BUP gewonnen.

Schwächen

Die Untersuchung weist mehrere Einschränkungen auf. Zum einen handelt es sich um ein selektiertes Patientinnenkollektiv, das nur die ortsansässigen und ratsuchenden opioidabhängigen Schwangeren abbildet.

Zum anderen hat die Arbeit einen retrospektiven klinischen Ansatz, was mehrere Nachteile mit sich bringt. Fehlende Daten können im Nachhinein nicht eruiert werden. Auf Grund des methodischen Ansatzes einer retrospektiven Studie kann man nur Hinweise für die Richtigkeit einer aufgestellten Hypothese finden, sie aber nicht endgültig beweisen. Kausalzusammenhänge können nicht abschließend geklärt werden, da Ursache und Wirkung nicht eindeutig zuordenbar sind.

Bei einer nicht prospektiven klinischen Studie steht die Symptomatik des Patienten immer im Mittelpunkt einer Therapieentscheidung. Dies gilt insbesondere für Suchtmittel konsumierende Patientinnen, die ein hohes Maß an Therapieflexibilität benötigen. Dadurch sind die Therapieverläufe individualisiert, was die Möglichkeit einer statistischen Auswertung einschränkt. In 15 Jahren Patientinnenversorgung entwickelte sich das Behandlungskonzept der Ambulanz mit den gewonnenen Erfahrungen ständig weiter und wurde gleichzeitig an den aktuellen Stand der Wissenschaft angepasst. Das bedeutet, dass für Patientinnen am Anfang des Beobachtungszeitraums teilweise andere Behandlungsstrategien galten als für Patientinnen am Ende des Beobachtungszeitraums.

4.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass Neugeborene mit einer intrauterinen BUP Exposition ein signifikant höheres Geburtsgewicht und eine signifikant höhere Gewichtsperzentile aufwiesen. Sie hatten außerdem signifikant seltener ein behandlungsbedürftiges NAS und eine signifikant kürzere Therapie- und Liegedauer als Neugeborene mit einer (L-)MDN Exposition. Ebenso hatten Schwangere mit einer BUP Substitution signifikant seltener BK. Aus diesen Ergebnissen lässt sich schlussfolgern, dass die Substitution mit BUP in der Schwangerschaft zu bevorzugen ist.

Obwohl unsere Auswertung zur Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft positive Ergebnisse gezeigt hat, führt eine Umstellung zu einer temporären Instabilität der Substituierten. Vorteilhafter wäre es, bereits Frauen im reproduktiven Alter die Substitution mit BUP zu empfehlen.

Bei Beginn einer Substitutionstherapie muss über eine verbesserte Fertilität aufgeklärt werden (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017). Besteht aktuell kein Kinderwunsch, sollte über eine Schwangerschaftsverhütung gesprochen werden, die bei Risikopatientinnen außerdem einen Infektionsschutz bietet (NAGEL und SIEDENTOPF 2017).

Opioidabhängige Frauen haben häufig eine sekundäre Amenorrhoe und stellen eine Schwangerschaft meist erst im 4.–5. Monat fest (KÄSTNER et al. 2001). Bei Schwangerschaften ist eine frühzeitige Feststellung und Anbindung an ein spezialisiertes Zentrum anzustreben (PRITHAM et al. 2012; WELLE-STRAND et al. 2013). In diesem Zusammenhang ist zu diskutieren, ob den substituierten Frauen ambulant, beispielsweise in der Substitutionspraxis, regelmäßig die Möglichkeit geboten werden sollte einen Schwangerschaftstest durchzuführen.

Der Wunsch einer Opioidabhängigen nach einer eigenen Familie muss ernst genommen werden, da sie möglicherweise so oft schwanger wird, bis sie ein Kind behalten darf. Die interdisziplinäre Betreuung in der Schwangerschaft bietet die Möglichkeit, präpartal ein Unterstützernetzwerk zu etablieren und die Fähigkeit der Mutter, ihr Kind postpartal zu versorgen, einschätzen zu können.

Unsere Ergebnisse haben gezeigt, dass die Substitution mit BUP in der Schwangerschaft vorteilhaft ist. Eine direkte Umstellung von einer hochdosierten (L-)MDN Substitution auf BUP ist nicht möglich. Die initiale Gabe von BUP kann erst verabreicht werden, wenn die Opioidrezeptoren frei von anderen Opioiden sind (vgl. 1.7.6.2).

Die drei RCT Studien zu BUP und MDN in der Schwangerschaft von Fischer et al. und Jones et al. haben dieses Problem gelöst, indem sie die die Schwangeren vor der Randomisierung unabhängig von der MDN Dosis temporär auf Morphin umgestellt haben (FISCHER et al. 2006; JONES et al. 2010; JONES et al. 2005). Die Umstellung auf BUP über eine Substitution mit Morphin

könnte für das Drittel der Frauen aus unserem Kollektiv, das aufgrund der hohen (L-)MDN Dosis nicht umgestellt werden konnte, eine Perspektive darstellen.

Es gibt Hinweise in der Literatur, dass der BK einen starken Einfluss auf die Häufigkeit und Schwere eines NAS hat (LACROIX et al. 2011; PRITHAM et al. 2012; SELIGMAN et al. 2008).

Die Definition von BK wird in der internationalen Literatur allerdings nicht einheitlich geführt. Um Kausalitätszusammenhänge besser verstehen zu können, wird eine einheitliche Definition und eine standardisierte Dokumentation von BK dringend benötigt.

Auch das Rauchen wird mit einer Vielzahl von geburtsmedizinischen Komplikationen assoziiert und kann ein NAS intensivieren (CHOO et al. 2004). In unserem Kollektiv haben 87,8 % der Schwangeren geraucht. Nur 9 Schwangere (1,9 %) haben im Betreuungszeitraum aufgehört zu rauchen. Die Anbindung an eine Raucherentwöhnung sollte erfolgen.

Auch wenn unsere Auswertung gezeigt hat, dass die Substitution mit BUP in der Schwangerschaft zu bevorzugen ist, hat die klinische Erfahrung gezeigt, dass BUP nicht für jede Opioidabhängige geeignet ist (JONES et al. 2010; MATTICK et al. 2014). Die Wahl des Substituts muss schlussendlich individuell getroffen werden. Die Schwangere muss sich mit der Substitution wohlfühlen. Ein Therapieabbruch sollte unbedingt vermieden werden, da der Fet nur über die Anbindung der Mutter überwacht werden kann. Ein patientinnenorientiertes Behandlungskonzept mit einem hohen Maß an Flexibilität, wie es die Ambulanz entwickelt hat, ist das Kernstück einer guten Betreuung. Die wichtigsten Ziele des Behandlungskonzeptes sind eine stabile Substitution, die BK-Freiheit und der Aufbau eines Unterstützernetzwerk. Eine Schwangerschaft bietet neue Lebensperspektiven und schafft eine hohe Bereitschaft der Opioidabhängigen, sich wieder in die gesellschaftlichen Strukturen einzugliedern. Diese Bereitschaft gilt es zu nutzen.

5 Zusammenfassung

Die Opioidabhängigkeit ist eine chronische Erkrankung, die einer lebenslangen Therapie bedarf (WHO 2009). Grundsätzlich ist der Anteil an opioidabhängigen Schwangeren in der Gesamtbevölkerung gering, aber in der Tendenz steigend (NSDUH 2017). Die Betreuung von opioidabhängigen Schwangeren ist eine medizinische Herausforderung und ein zunehmender Kostenfaktor (BROGLY et al. 2014).

Trotz geringer Evidenzlage wird die kontinuierliche Substitution in der Schwangerschaft ausdrücklich empfohlen (BUNDESÄRZTEKAMMER 2017; WHO 2014). Seitdem verschiedene Substitutionsmedikamente zugelassen sind, sollte wissenschaftlich geklärt werden, welches Substitut in der Schwangerschaft am besten geeignet ist.

Hierzu wurden aus einem Datensatz von 671 Suchtmittel konsumierenden Schwangeren die Schwangerschaftsverläufe von 477 opioidabhängigen Schwangeren, die in einem Zeitraum von 15 Jahren in der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft der Klinik für Geburtsmedizin an der Charité – Universitätsmedizin Berlin betreut worden waren, verwendet und untersucht.

Der erste Teil der Auswertung diente der ausführlichen Deskription des Kollektivs. Im zweiten Teil der Auswertung wurden an Hand eines Teilkollektivs ($n = 407$) die Schwangerschaftsverläufe unter (L-)MDN und BUP Substitution hinsichtlich suchtmmedizinischer und geburtsmedizinischer Ergebnisse und dem neonatologischen Outcome verglichen. Zusätzlich wurde der Einfluss der Substitutionsdosis einer (L-)MDN Substitution und die Folgen einer gelungenen sowie einer missglückten Umstellung auf BUP untersucht.

In unserer Auswertung hatten 33,4 % der opioidabhängigen Schwangeren trotz einer geregelten Substitution BK und 87,8 % haben geraucht. Die Neugeborenen hatten durchschnittlich eine geringere Gewichtsperzentile (21. Perz., $2834,6 \pm 560,8$ g) und waren häufiger ein SGA- oder IUGR-Fet ($< 10.$ Perz. 27,7 %). Sie hatten, verglichen zu den Daten der Perinatalstatistik, häufiger einen 5-Minuten-Apgar < 7 (3,2 %) und wurden häufiger vor vollendeten 37 SSW geboren (21,1 %) (IQTIG 2017). Ein medikamentös behandlungsbedürftiges NAS trat bei 60 % der Neugeborenen auf. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug 17 Tage, die Liegedauer 25 Tage.

Der Vergleich der Substitutionsmittel BUP und (L-)MDN ergab folgende Ergebnisse: Schwangere mit einer BUP Substitution hatten signifikant seltener BK ($p < 0,000$) als Schwangere mit einer (L-)MDN Substitution. Frauen, die erfolgreich auf BUP in der Schwangerschaft umgestellt wurden, profitierten ebenfalls von weniger BK bei ET (12,5 % vs. 26,6 %, $p = 0,115$). Die

Häufigkeit einer Frühgeburt unterschied sich in den Substitutionsgruppen BUP und (L-)MDN nicht signifikant ($p = 0,812$). Neugeborene mit einer intrauterinen BUP Exposition hatten ein signifikant höheres Geburtsgewicht als Neugeborene mit einer (L-)MDN Exposition ($p = 0,018$). Dieses Ergebnis blieb ebenfalls signifikant nach Adjustierung des Gestationsalters und des Geschlechts ($p = 0,007$). Interessant war das Ergebnis, dass Neugeborene mit einer niedrigdosierten (L-)MDN Exposition vergleichbare Geburtsparameter aufwiesen wie die Neugeborene mit BUP Exposition. Aber bezogen auf ein behandlungsbedürftiges NAS trat dies häufiger nach einer (L-)MDN Exposition, unabhängig der Dosis, auf ($p < 0,000$). Auch die Therapiedauer und Liegedauer war nach (L-)MDN signifikant länger ($p = 0,018$ und $p = 0,009$). Eine missglückte Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft hatte in unserer Auswertung keine negative Auswirkung auf das fetale Outcome. Eine Subgruppenanalyse ergab, dass die Schwangeren und ihre Neugeborenen mit erfolgreicher Umstellung auf BUP vergleichbare Ergebnisse erzielten wie Schwangere, die bereits präkonzeptionell mit BUP substituiert waren. Neugeborene profitieren dem zu Folge auch bei einer Umstellung erst in der Schwangerschaft von den Vorteilen einer BUP Substitution. Eine Umstellung auf BUP in der Schwangerschaft ist bei erfüllten Umstellungskriterien somit zu empfehlen.

BUP, ein Partialagonist mit geringer intrinsischen Aktivität, ist nicht für jede Opioidabhängige geeignet. Vor einer Substanzumstellung müssen die Voraussetzungen und Wünsche der Patientin geprüft werden. Ein individuelles Therapiemanagement soll das Risiko für BK und Therapieabbruch minimieren. Denn nur durch eine vertrauensvolle und engmaschige Anbindung der Schwangeren kann die Entwicklung des Feten überwacht werden.

Um die Effekte der Substitutionsmedikamente in der Schwangerschaft besser von anderen Suchtstoffen wie Nikotin und BK abgrenzen zu können, braucht es weitere prospektive Untersuchungen. Auch die Rolle von neuen BUP-Verabreichungsformen wie dem 2019 eingeführten Depot-Präparat (Buvidal®) sollte langfristig überprüft werden.

6 Literaturverzeichnis

- AMATO, L., M. DAVOLI, C. A. PERUCCI, M. FERRI, F. FAGGIANO und R. P. MATTICK (2005): An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. In: *Journal of Substance Abuse Treatment* 28 (4): 321–329.
- ANCHERSEN, K., T. CLAUSEN, M. GOSSOP, V. HANSTEEN und H. WAAL (2009): Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. In: *Addiction* (Abingdon, England) 104 (6): 993–999.
- ANDA, R. F., C. L. WHITFIELD, V. J. FELITTI, D. CHAPMAN, V. J. EDWARDS, S. R. DUBE und D. F. WILLIAMSON (2002): Adverse childhood experiences, alcoholic parents, and later risk of alcoholism and depression. In: *Psychiatric Services* (Washington, D.C.) 53 (8): 1001–1009.
- ANSERMOT, N., O. ALBAYRAK, J. SCHLÄPFER, S. CRETOL, M. CROQUETTE-KROKAR, M. BOURQUIN, J.-J. DÉGLON, M. FAOUZI, N. SCHERBAUM und C. B. EAP (2010): Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. In: *Archives of Internal Medicine* 170 (6): 529–536.
- APGAR, V. (1966): The Newborn (APGAR) Scoring System: Reflectiones and Advice. In: *Pediatrics Clinics of North America* 13 (3): 645-650.
- ARMSTRONG, L. und B. J. STENSON (2007): Use of umbilical cord blood gas analysis in the assessment of the newborn. In: *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 92 (6): F430–F434.
- AURIACOMBE, M., M. FATSÉAS, J. DUBERNET, J.-P. DAULOUÈDE und J. TIGNOL (2004): French field experience with buprenorphine. In: *The American Journal on Addictions* 13 Suppl 1: S17-28.
- AURIACOMBE, M., P. FRANQUES und J. TIGNOL (2001): Deaths attributable to methadone vs buprenorphine in France. In: *JAMA* 285 (1): 45.
- AWMF (2014): Deutsch/Österreichische S2k-Leitlinie zur HIV Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen: S1-31. AWMF-Register-Nr.: 055-002. Internet: https://dignet.de/site-content/hiv-therapie/leitlinien-1/Deutsch_Osterreichische%20Leitlinie%20zur%20HIV_Therapie%20in%20der%20Schwangerschaft%20und%20bei%20HIV_exponierten%20Neugeborenen.pdf (23.02.2019).
- AWMF (2017): HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen (S2k Leitlinie). S1-31. AWMF-Register-Nr.: 055-002. Internet: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-002.html> (17.02.2018).
- VAN BAAR, A. und B. M. DE GRAAFF (1994): Cognitive development at preschool-age of infants of drug-dependent mothers. In: *Developmental Medicine and Child Neurology* 36 (12): 1063–1075.
- BAI, J., E. GREENWALD, H. CATERINI und H. A. KAMINETZKY (1974): Drug-Related Menstrual Aberrations. In: *Obstetrics & Gynecology* 44 (5): 713.
- BALDACCHINO, A., K. ARBUCKLE, D. J. PETRIE und C. MCCOWAN (2014): Neurobehavioral consequences of chronic intrauterine opioid exposure in infants and preschool children: a systematic review and meta-analysis. In: *BMC Psychiatry* 14: 104.
- BARKER, D. J., C. OSMOND, J. GOLDING, D. KUH und M. E. WADSWORTH (1989a): Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. In: *BMJ : British Medical Journal* 298 (6673): 564–567.
- BARKER, D. J., P. D. WINTER, C. OSMOND, B. MARGETTS und S. J. SIMMONDS (1989b): Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. In: *Lancet* (London, England) 2 (8663): 577–580.

- BARRAL, M. F. M., G. R. DE OLIVEIRA, R. C. LOBATO, R. A. MENDOZA-SASSI, A. M. b. MARTÍNEZ und C. V. GONÇALVES (2014): Risk Factors of HIV-1 Vertical Transmission (VT) and the Influence of Antiretroviral Therapy (ART) in Pregnancy Outcome. In: *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 56 (2): 133–138.
- BERG, R. C., A. WINSVOLD, H. KORNØR, S. ØVERLAND, G. SMEDSLUND, K. T. HAMMERSTRØM, K. STORETVEDT, J. JOHNSEN, H. HANSEN und K. TØMMERVIK (2008): Review_Effects of Opioid Agonist Treatment for Pregnant Opioid Dependent Women. Report from Kunnskapssenteret no. 31-2008. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Services.
- BERGHELLA, V., P. J. LIM, M. K. HILL, J. CHERPES, J. CHENNAT und K. KALTENBACH (2003): Maternal methadone dose and neonatal withdrawal. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 189 (2): 312–317.
- BERGMANN, R., H.-L. SPOHR und J. W. DUDENHAUSEN (2006): Alkohol in der Schwangerschaft: Häufigkeiten und Folgen. S1-127. Internet: https://www.stiftung-behindertes-kind.de/fileadmin/Daten/Pdfs/alkohol_in_der_schwangerschaft.pdf (19.04.2019).
- BETÄUBUNGSMITTEL-VERSCHREIBUNGSVERORDNUNG (BTMVV) (2017): BtMVV - Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln. Internet: https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BJNR008000998.html (08.01.2018).
- BHOLA, K. und W. MCGUIRE (2007): Does avoidance of breast feeding reduce mother-to-infant transmission of hepatitis C virus infection? In: *Archives of Disease in Childhood* 92 (4): 365–366.
- BHUVANESWAR, C. G., G. CHANG, L. A. EPSTEIN und T. A. STERN (2008): Cocaine and Opioid Use During Pregnancy: Prevalence and Management. In: *Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry* 10 (1): 59–65.
- BINDER, T. und B. VAVRINKOVÁ (2008): RCT_Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. In: *Neuro Endocrinology Letters* 29 (1): 80–86.
- BLINICK, G., R. C. WALLACH und E. JEREZ (1969): Pregnancy in narcotics addicts treated by medical withdrawal: The methadone Detoxification Program. In: *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 105 (7): 997–1003.
- BMG (2017): Drogen- und Suchtbericht. S1-182. Internet: https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/4_Presse/1_Pressemitteilungen/2017/2017_III_Quartal/170807_BMG_Drogenbericht_2017_online_RZ.pdf (11.09.2018).
- BMG (2018): Drogen- und Suchtbericht. S1-112. Internet: https://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Drogenbeauftragte/Drogen_und_Suchtbericht/pdf/DSB-2018.pdf (26.11.2018).
- BÖHM, S. (2012a): Nozizeptives System. In: (2012a): *Pharmakologie & Toxikologie*. Berlin, Heidelberg: 228–244. Internet: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-12354-2_27 (04.06.2018).
- BÖHM, S. (2012b): Suchtmittel. In: (2012b): *Pharmakologie & Toxikologie*. Berlin, Heidelberg: 295–305. Internet: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-12354-2_32 (04.06.2018).
- BRAUN, T., D. M. SLOBODA, B. TUTSCHEK, T. HARDER, J. R. G. CHALLIS, J. W. DUDENHAUSEN, A. PLAGEMANN und W. HENRICH (2015): Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration. In: *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 130 (1): 64–69.

- BRAUNWARTH, W.-D., M. CHRIST, H. DIRKS, J. DYBA, R. HÄRTL-PETRI, T. HARFST, H. FLEISCHMANN, E. GOUZOU LIS-MAYFRANK, W. HAMDORF, U. HAVERMANN-REINECKE, P. JESCHKE, M. K. KESTING, A. KETTNER, M. KLEIN, B. LÖHNER, W. LOOSER, S. MILIN, J. MISCHO, B. MÜHLBAUER, S. MÜHLING, J. PAULICK, N. ROMMEL, I. SCHÄFER, N. SCHERBAUM, K. SCHOETT, F. SCHULTE-DERNE, J.-P. SIEDENTOPF, F. VILSMIEIER, N. WITTMANN, N. WODARZ und A. KRAMPE-SCHIEDLER (2016): S3-Leitlinie Methamphetamin-bezogene Störungen - Kurzfassung, 1. Auflage. Version 1. S1-61. Internet: <https://www.aezq.de/aezq/crystal-meth> (21.09.2019).
- BROGLY, S. B., K. A. SAIA, A. Y. WALLEY, H. M. DU und P. SEBASTIANI (2014): Meta-analysis Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. In: *American Journal of Epidemiology* 180 (7): 673–686.
- BRUCE, R. D., F. L. ALTICE, M. N. GOUREVITCH und G. H. FRIEDLAND (2006): Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. In: *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* (1999) 41 (5): 563–572.
- BUEHLER, B. A., B. CONOVER und R. L. ANDRES (1996): Teratogenic potential of cocaine. In: *Seminars in Perinatology* 20 (2): 93–98.
- BUNDESÄRZTEKAMMER (2017): Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der substitions-gestützten Behandlung Opioidabhängiger. S1-19. Internet: <http://www.bundesaerztekammer.de/richtlinien/richtlinien/substitutionstherapie/> (08.01.2018).
- BUNDESINSTITUT FÜR ARZNEIMITTEL UND MEDIZINPRODUKTE (BFARM) (2018): BfArM - Substitutionsregister - Bericht zum Substitutionsregister (Januar 2018). S1-8. Internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Bundesopiumstelle/SubstitReg/Subst_Bericht2018.html (26.11.2018).
- BUNDESMINISTERIUM FÜR FAMILIE, SENIOREN, FRAUEN UND JUGEND (2018): Bundeskinderschutzgesetz. Internet: <https://www.bmfsfj.de/bmfsfj/themen/kinder-und-jugend/kinder-und-jugendschutz/das-bundeskinderschutzgesetz/86268> (21.05.2019).
- BUTLER, N. R., H. GOLDSTEIN und E. M. ROSS (1972): Cigarette Smoking in Pregnancy: Its Influence on Birth Weight and Perinatal Mortality. In: *British Medical Journal* 2 (5806): 127–130.
- CARRIERI, M. P., D. VLAHOV, P. DELLAMONICA, H. GALLAIS, G. LEPEU, B. SPIRE und Y. OBADIA (2000): Use of buprenorphine in HIV-infected injection drug users: negligible impact on virologic response to HAART. In: *Drug and Alcohol Dependence* 60 (1): 51–54.
- CHARNESS, M. E., E. P. RILEY und E. R. SOWELL (2016): Drinking During Pregnancy and the Developing Brain: Is Any Amount Safe? In: *Trends in cognitive sciences* 20 (2): 80–82.
- CHASNOFF, I. J., K. A. BURNS und W. J. BURNS (1987): Cocaine use in pregnancy: Perinatal morbidity and mortality. In: *Neurotoxicology and Teratology* 9 (4): 291–293.
- CHOO, R. E., M. A. HUESTIS, J. R. SCHROEDER, A. S. SHIN und H. E. JONES (2004): Neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure. In: *Drug and Alcohol Dependence* 75 (3): 253–260.
- COHEN, M. C., S. R. MORLEY und R. C. COOMBS (2015): Maternal use of methadone and risk of sudden neonatal death. In: *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992) 104 (9): 883–887.
- COMER, V. G. und W. J. ANNITTO (2004): Buprenorphine: a safe method for detoxifying pregnant heroin addicts and their unborn. In: *The American Journal on Addictions* 13 (3): 317–318.
- CUSHMAN, P. (1972): Growth hormone in narcotic addiction. In: *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 35 (3): 352–358.
- DASHE, J. S., J. S. SHEFFIELD, D. A. OLSCHER, S. J. TODD, G. L. JACKSON und G. D. WENDEL (2002): Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal. In:

- Obstetrics and Gynecology 100 (6): 1244–1249.
- DESHMUKH, S. V., T. N. NANOVSUKAYA und M. S. AHMED (2003): Aromatase Is the Major Enzyme Metabolizing Buprenorphine in Human Placenta. In: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 306 (3): 1099–1105.
- DEUTSCHE HAUPTSTELLE FÜR SUCHTFRAGEN E.V. (DHS) (2014): Die Sucht und ihre Stoffe - Eine Informationsreihe über die gebräuchlichen Suchtstoffe. Internet: <http://www.dhs.de/suchtstoffe-verhalten/illegale-drogen/heroin.html> (26.11.2018).
- DGGG (2010): Absolute und relative Indikationen zur Sectio caesarea. AWMF-Register-Nr.:015-054 (S1). Internet: https://www.dggg.de/fileadmin/documents/leitlinien/archiviert/federfuehrend/015054_Absolute_und_relative_Indikationen_zur_Sectio_caesarea/015054_2010.pdf (23.02.2019).
- DGVS (2018): Chronische Hepatitis C S3-Leitlinie. DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Internet: <https://www.dgvs.de/wissen-kompakt/leitlinien/leitlinien-der-dgvs/hepatitis-c/> (09.12.2018).
- DILLING, H. und H. FREYBERGER (2013): Taschenführer zur ICD-10-Klassifikation psychischer Störungen: nach dem Pocket Guide von J.E. Cooper. Bern.
- DOBERCZAK, T. M., S. R. KANDALL und P. FRIEDMANN (1993): Relationship between maternal methadone dosage, maternal-neonatal methadone levels, and neonatal withdrawal. In: Obstetrics and Gynecology 81 (6): 936–940.
- DOLE, V. P. und M. NYSWANDER (1965): A Medical Treatment für Diacetylmorphine (Heroin) Addiction. A Clinical Trial with Methadone Hydrochloride. In: JAMA 193: 646–650.
- DOWNER, E. J. und V. A. CAMPBELL (2010): Phytocannabinoids, CNS cells and development: a dead issue? In: Drug and Alcohol Review 29 (1): 91–98.
- DRAPER, E. S., J. RANKIN, A. M. TONKS, K. R. ABRAMS, D. J. FIELD, M. CLARKE und J. J. KURINCZUK (2008): Recreational drug use: a major risk factor for gastroschisis? In: American Journal of Epidemiology 167 (4): 485–491.
- DUDENHAUSEN, J. W., SCHNEIDER, H. P. G, BASTERT, G. (2002): Frauenheilkunde und Geburtshilfe. S181. Internet: https://books.google.de/books?id=1ldVrgL-_dAC (19.03.2018).
- DUDENHAUSEN, J. W., R. BERGMANN und H.-L. SPOHR (2006): Alkohol in der Schwangerschaft-Häufigkeiten und Folgen. München. Internet: https://www.stiftung-behindertes-kind.de/fileadmin/Daten/Pdfs/alkohol_in_der_schwangerschaft.pdf (19.04.2019).
- EMCDDA (2014): Pregnancy and opioid use: strategies for treatment. Internet: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_232995_EN_TDAU14006ENN.pdf (11.09.2018).
- EMCDDA (2017): Treatment in France 2017. Internet: http://www.emcdda.europa.eu/countries/drug-reports/2017/france/treatment_en (10.10.2018).
- EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION (EMCDDA) (2018): Europäischer Drogenbericht. Trends und Entwicklungen. 2018: 96. Internet: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/8585/20181816_TDAT18001DEN_PDF.pdf (28.09.2018).
- FASKOWITZ, A. J., V. N. KRAMSKIY und G. W. PASTERNAK (2013): Methadone-induced hypoglycemia. In: Cellular and molecular neurobiology 33 (4): 537–542.
- FENTON, T. R. und J. H. KIM (2013): A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. In: BMC Pediatrics 13: 59.
- FINNEGAN, L. P. (1979): Pathophysiological and behavioural effects of the transplacental transfer of narcotic drugs to the foetuses and neonates of narcoticdependent mothers. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Internet: <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and->

- analysis/bulletin/bulletin_1979-01-01_3_page002.html (05.10.2018).
- FINNEGAN, L. P., J. F. CONNAUGHTON, R. E. KRON und J. P. EMICH (1975a): Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. In: *Addictive Diseases* 2 (1–2): 141–158.
- FINNEGAN, L. P., R. E. KRON, J. F. CONNAUGHTON und J. P. EMICH (1975b): Assessment and treatment of abstinence in the infant of the drug-dependent mother. In: *International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy* 12 (1–2): 19–32.
- FINNEGAN, L. P., D. S. REESER und J. F. CONNAUGHTON (1977): The effects of maternal drug dependence on neonatal mortality. In: *Drug and Alcohol Dependence* 2 (2): 131–140.
- FISCHER, G., W. GOMBAS, H. EDER, R. JAGSCH, A. PETERNELL, G. STÜHLINGER, L. PEZAWAS, H. N. ASCHAUER und S. KASPER (1999): Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. In: *Addiction (Abingdon, England)* 94 (9): 1337–1347.
- FISCHER, G., R. E. JOHNSON, H. EDER, R. JAGSCH, A. PETERNELL, M. WENINGER, M. LANGER und H. N. ASCHAUER (2000): Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. In: *Addiction (Abingdon, England)* 95 (2): 239–244.
- FISCHER, G., R. ORTNER, K. ROHRMEISTER, R. JAGSCH, A. BAEWERT, M. LANGER und H. ASCHAUER (2006): RCT_Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. In: *Addiction (Abingdon, England)* 101 (2): 275–281.
- FLEMING, U., M. NAGEL und J.-P. SIEDENTOPF (2017): Handlungsempfehlungen zum Umgang mit suchtblastenden Schwangeren und werdenden Familien in geburtshilflichen Kliniken. Internet: https://geburtsmedizin.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc17/Perinatalmedizin/geburtsmedizin/Sprechstunde/Suchterkrankungen/Handlungsempfehlungen_2017_1.pdf (21.07.2019)
- FLOWERS, D., J. F. CLARK und L. S. WESTNEY (1991): Cocaine intoxication associated with abruptio placentae. In: *Journal of the National Medical Association* 83 (3): 230–232.
- FOKINA, V. M., S. L. PATRIKKEVA, O. L. ZHARIKOVA, T. N. NANOVSKAYA, G. V. D. HANKINS und M. S. AHMED (2011): Transplacental Transfer and Metabolism of Buprenorphine in Preterm Human Placenta. In: *American Journal of Perinatology* 28 (01): 025–032.
- FRASER, A. C. (1976): Drug addiction in pregnancy. In: *Lancet (London, England)* 2 (7991): 896–899.
- FRICKER, H. S. und S. SEGAL (1978): Narcotic addiction, pregnancy, and the newborn. In: *American Journal of Diseases of Children* (1960) 132 (4): 360–366.
- FRIED, P. A. und B. WATKINSON (1990): 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. In: *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP* 11 (2): 49–58.
- GAGNON, R. (2003): Placental insufficiency and its consequences. In: *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 110 Suppl 1: S99-107.
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (2018): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Behandlung. Internet: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1653/MVV-RL-2018-05-17-iK-2018-08-08.pdf> (26.09.2018).
- GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) (2016): Mutterschafts-Richtlinien - Gemeinsamer Bundesausschuss. Internet: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/19/> (05.06.2018).
- GENAZZANI, A. R. und F. PETRAGLIA (1989): Opioid control of luteinizing hormone secretion in humans. In: *Journal of Steroid Biochemistry* 33 (4B): 751–755.
- GERAGHTY, B., E. A. GRAHAM, B. LOGAN und E. L. WEISS (1997): Methadone levels in breast milk. In: *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association* 13 (3): 227–230.
- GIBB, D. M., R. L. GOODALL, D. T. DUNN, M. HEALY, P. NEAVE, M. CAFFERKEY und K. BUTLER

- (2000): Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. In: *Lancet* (London, England) 356 (9233): 904–907.
- GOMES DE MATOS, E., J. ATZENDORF, L. KRAUS und D. PIONTEK (2016): Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland: Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2015. In: *SUCHT* 62 (5): 271–281.
- GOMEZ POMAR, E., L. P. FINNEGAN, L. DEVLIN, H. BADA, V. A. CONCINA, K. T. IBONIA und P. M. WESTGATE (2017): Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: retrospective study of two institutions in the USA. In: *BMJ Open* 7 (9).
- GORTNER, L. und J. W. DUDENHAUSEN (2018): *Betreuung Drogenabhängiger Schwangerer und Ihrer Neugeborenen.* Berlin, Heidelberg. Internet: <http://public.eblib.com/choice/PublicFullRecord.aspx?p=5428737> (04.10.2018).
- GOUIN, K., K. MURPHY, P. S. SHAH und KNOWLEDGE SYNTHESIS GROUP ON DETERMINANTS OF LOW BIRTH WEIGHT AND PRETERM BIRTHS (2011): Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and metaanalyses. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 204 (4): 340.e1–12.
- GOWING, L., R. ALI, J. M. WHITE und D. MBEWE (2017): Buprenorphine for managing opioid withdrawal. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2: CD002025.
- GRAEFE, K.-H., LUTZ, W., BÖNISCH, H. (2016): *Pharmakologie und Toxikologie.* S230. Stuttgart.
- GREENFIELD, S. F., S. E. BACK, K. LAWSON und K. T. BRADY (2010): Substance Abuse in Women. In: *The Psychiatric clinics of North America* 33 (2): 339–355.
- GRIFFITH, D. R., S. D. AZUMA und I. J. CHASNOFF (1994): Three-year outcome of children exposed prenatally to drugs. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 33 (1): 20–27.
- GRUBER, V. A. und E. F. MCCANCE-KATZ (2010): Methadone, Buprenorphine, and Street Drug Interactions with Antiretroviral Medications. In: *Current HIV/AIDS Reports* 7 (3): 152–160.
- HALL, E. S., B. T. ISEMAN, S. L. WEXELBLATT, J. MEINZEN-DERR, J. R. WILES, S. HARVEY und H. T. AKINBI (2016): A Cohort Comparison of Buprenorphine versus Methadone Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. In: *The Journal of Pediatrics* 170: 39–44.e1.
- HANS, S. und R. JERMEY (2001): Postnatal mental and motor development of infants exposed in utero to opioid drugs. In: *Infant Ment Health J* (22): 300–315.
- HANSEN, H. B., C. E. SIEGEL, B. G. CASE, D. N. BERTOLLO, D. DiROCCO und M. GALANTER (2013): Variation in use of buprenorphine and methadone treatment by racial, ethnic, and income characteristics of residential social areas in New York City. In: *The Journal of Behavioral Health Services & Research* 40 (3): 367–377.
- HANSEN, H. H., B. KRUTZ, M. SIFRINGER, V. STEFOVSKA, P. BITTIGAU, F. PRAGST, G. MARSICANO, B. LUTZ und C. IKONOMIDOU (2008): Cannabinoids enhance susceptibility of immature brain to ethanol neurotoxicity. In: *Annals of Neurology* 64 (1): 42–52.
- HÄRTL, K., R. KÄSTNER und M. STAUBER (2001): Evaluation eines psychosomatischen Behandlungskonzepts bei opiatabhängigen Schwangeren. In: *Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe* 19 (3): 17–22.
- HEGYI, T., T. CARBONE, M. ANWAR, B. OSTFELD, M. HIATT, A. KOONS, J. PINTO-MARTIN und N. PANETH (1998): The apgar score and its components in the preterm infant. In: *Pediatrics* 101 (1 Pt 1): 77–81.
- HELWIG, J. T., J. T. PARER, S. J. KILPATRICK und R. K. LAROS (1996): Umbilical cord blood acid-base state: what is normal? In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 174 (6): 1807–1812; discussion 1812–1814.
- HERTING, E., K. VETTER, M. GONSER, D. BASSLER, R. HENTSCHEL und P. BITTIGAU (2012): AWMF: Versorgung eines Neugeborenen. Internet: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/024-005.html> (13.06.2018).
- HOLBROOK, A. M., J. K. BAXTER, H. E. JONES, S. H. HEIL, M. G. COYLE, P. R. MARTIN, S. M.

- STINE und K. KALTENBACH (2012): Infections and obstetrical outcomes in opioid-dependent pregnant women maintained on methadone or buprenorphine. In: *Addiction* (Abingdon, England) 107 (Suppl 1): 83–90.
- HÖLLT, V. und C. ALLGAIER (2013): Kapitel 7 - Analgetika. In: (2013): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (11., Überarbeitete Auflage). München: 207–232. Internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9783437425233000075> (10.01.2018).
- HOWELL, C. J. (2000): Epidural versus non-epidural analgesia for pain relief in labour. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* (2): CD000331.
- HUDAK, M. L., R. C. TAN, T. C. O. DRUGS und T. C. on F. A. NEWBORN (2012): Neonatal Drug Withdrawal. In: *Pediatrics* 129 (2): e540–e560.
- INSTITUT FÜR QUALITÄTSSICHERUNG UND TRANSPARENZ IM GESUNDHEITSWESEN (IQTIG) (2017): Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016: Geburtshilfe. Internet: https://iqtig.org/downloads/auswertung/2016/16n1gebh/QSKH_16n1-GEBH_2016_BUAW_V02_2017-07-12.pdf (16.10.2018).
- INSTITUTE OF MEDICINE (US) COMMITTEE ON UNDERSTANDING PREMATURE BIRTH AND ASSURING HEALTHY OUTCOMES (2007): Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC). Internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11362/> (07.11.2018).
- INTERNATIONAL NARCOTICS CONTROL BOARD (INCB) (2017): Report of the International Narcotics Control Board for 2017. Internet: <https://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report-2017.html> (11.09.2018).
- JAEGER, D. A., B. SUCHAN, A. SCHÖLMERICH, D. T. SCHNEIDER und N. GAWEHN (2015): Attention Functioning in Children with Prenatal Drug Exposure. In: *Infant Mental Health Journal* 36 (5): 522–530.
- JANSSON, L. M., R. E. CHOO, C. HARROW, M. VELEZ, J. R. SCHROEDER, R. LOWE und M. A. HUESTIS (2007): Concentrations of methadone in breast milk and plasma in the immediate perinatal period. In: *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association* 23 (2): 184–190.
- JANSSON, L. M., M. L. VELEZ, K. MCCONNELL, N. SPENCER, M. TUTEN, H. JONES, R. RIOS, V. L. KING, N. GANDOTRA, L. MILLIO und J. A. DIPETRO (2017): Maternal buprenorphine treatment and infant outcome. In: *Drug and Alcohol Dependence* 180: 56–61.
- JOHNSON, R. E., H. E. JONES, D. R. JASINSKI, D. S. SVIKIS, N. A. HAUG, L. M. JANSSON, W. B. KISSIN, G. ALPAN, M. E. LANTZ, E. J. CONE, D. G. WILKINS, A. S. GOLDEN, G. R. HUGGINS und B. M. LESTER (2001): Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: maternal and neonatal outcomes. In: *Drug and Alcohol Dependence* 63 (1): 97–103.
- JOHNSON, S. und P. R. MARTIN (2018): Transitioning from methadone to buprenorphine maintenance in management of opioid use disorder during pregnancy. In: *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 44 (3): 310–316.
- JOKELA, M., M. ELOVAINIO und M. KIVIMÄKI (2008): Lower fertility associated with obesity and underweight: the US National Longitudinal Survey of Youth. In: *The American Journal of Clinical Nutrition* 88 (4): 886–893.
- JONES, H. E., S. H. HEIL, A. BAEWERT, A. M. ARRIA, K. KALTENBACH, P. R. MARTIN, M. G. COYLE, P. SELBY, S. M. STINE und G. FISCHER (2012): Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women: a comprehensive review. In: *Addiction* 107: 5–27.
- JONES, H. E., R. E. JOHNSON, D. R. JASINSKI, K. E. O'GRADY, C. A. CHISHOLM, R. E. CHOO, M. CROCETTI, R. DUDAS, C. HARROW, M. A. HUESTIS, L. M. JANSSON, M. LANTZ, B. M. LESTER und L. MILIO (2005): Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. In: *Drug and Alcohol Dependence* 79 (1): 1–10.

- JONES, H. E., K. KALTENBACH, S. H. HEIL, S. M. STINE, M. G. COYLE, A. M. ARRIA, K. E. O'GRADY, P. SELBY, P. R. MARTIN und G. FISCHER (2010): Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. In: *The New England journal of medicine* 363 (24): 2320–2331.
- JONES, K. L. und D. W. SMITH (1973): Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. In: *Lancet (London, England)* 302 (7836): 999–1001.
- JONES, M. R., O. VISWANATH, J. PECK, A. D. KAYE, J. S. GILL und T. T. SIMOPOULOS (2018): A Brief History of the Opioid Epidemic and Strategies for Pain Medicine. In: *Pain and Therapy* 7 (1): 13–21.
- JORNAYVAZ, F. R., P. VOLLENWEIDER, M. BOCHUD, V. MOOSER, G. WAEBER und P. MARQUES-VIDAL (2016): Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: the CoLaus study. In: *Cardiovascular Diabetology* 15.
- JUDSON, B. A., W. H. HORNS und A. GOLDSTEIN (1976): Side effects of levomethadone and racemic methadone in a maintenance program. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 20 (4): 445–449.
- KAKKO, J., M. HEILIG und I. SARMAN (2008): Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. In: *Drug and Alcohol Dependence* 96 (1–2): 69–78.
- KALTENBACH, K. und L. P. FINNEGAN (1986): Neonatal abstinence syndrome, pharmacotherapy and developmental outcome. In: *Neurobehavioral Toxicology and Teratology* 8 (4): 353–355.
- KANDALL, S. R., S. ALBIN, L. M. GARTNER, K. S. LEE, A. EIDELMAN und J. LOWINSON (1977a): The narcotic-dependent mother: fetal and neonatal consequences. In: *Early Human Development* 1 (2): 159–169.
- KANDALL, S. R., S. ALBIN, L. M. GARTNER, K.-S. LEE, A. EIDELMAN und J. LOWINSON (1977b): The narcotic-dependent mother: Fetal and neonatal consequences. In: *Early Human Development* 1 (2): 159–169.
- KANDALL, S. R., S. ALBIN, J. LOWINSON, B. BERLE, A. I. EIDELMAN und L. M. GARTNER (1976): Differential effects of maternal heroin and methadone use on birthweight. In: *Pediatrics* 58 (5): 681–685.
- KÄSTNER, R., K. HÄRTL, A. KNOBBE, T. A. GRUBERT und M. STAUBER (2001): Spezifische Betreuungskonzepte für schwangere Frauen mit Sucht- bzw. HIV-Konflikten. In: *Zentralblatt für Gynäkologie* 123 (01): 48–50.
- KÄSTNER, R., K. HÄRTL, A. LIEBER, B. C. HAHLWEG, A. KNOBBE, T. GRUBERT und M. STAUBER (2002): Substitutionsbehandlung von opiatabhängigen Schwangeren - Analyse der Behandlungsverläufe an der 1. UFK München. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 62 (Sup. 1): 32–36.
- KAZEMI, M., E. TEKIEH, S. GOLABI und H. SAGRAEI (2016): Evaluation of Placental Epigenetic Changes due to Morphine Consumption. In: *Int. J. Morphol.* (34): 252–261.
- KEHL, S. (2017): Intrauterine Wachstumsrestriktion (AWMF S2k Leitlinie). Internet: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-080.html> (09.11.2018).
- KIRCHNER, L., K. GRAF-ROHRMEISTER, K. KLEBERMASS-SCHREHOF, M. WENINGER, R. JAGSCH, V. METZ, A. UNGER und G. FISCHER (2014): Neonatales Abstinenzsyndrom bei europäischen und nordamerikanischen Neugeborenen: Unterschiede im klinischen Verlauf an Hand von Daten einer prospektiven randomisierten Studie. In: *Klinische Pädiatrie* 226 (05): 274–280.
- KLEIN, M. C. (2006): Does epidural analgesia increase rate of cesarean section? In: *Canadian Family Physician* 52 (4): 419–421.
- KLUSCHKE, M., P. BRUGGMANN und L. FALCATO (2011): Methadon und Stereochemie. In: *Arud Forschungsreihe (Eval Info)* 2011.

- KOLIP, P., H.-D. NOLTING und K. ZICH (2012): Faktencheck Kaiserschnitt: Kaiserschnittgeburten - Entwicklung und regionale Verteilung. Internet: <https://www.bertelsmannstiftung.de/de/publikationen/publikation/did/faktencheck-gesundheit-kaiserschnitt/> (20.01.2019).
- KONIJNENBERG, C. und A. MELINDER (2015): Executive function in preschool children prenatally exposed to methadone or buprenorphine. In: *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence* 21 (5): 570–585.
- KORK, F., R. KLEINWÄCHTER, L. KAUFNER, E. WEIB-GERLACH, J.-P. SIEDENTOPF und C. SPIES (2011): [Anesthesiological management of the drug-abusing parturient: relevance of maternal substance abuse for obstetric anesthesia]. In: *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie: AINS* 46 (10): 640–646.
- KRAFT, W. K., S. C. ADENIYI-JONES, I. CHERVONEVA, J. S. GREENSPAN, D. ABATEMARCO, K. KALTENBACH und M. E. EHRLICH (2017): Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. In: *New England Journal of Medicine* 376 (24): 2341–2348.
- KRAMER, M. S., R. PLATT, H. YANG, H. MCNAMARA und R. H. USHER (1999): Are all growth-restricted newborns created equal(ly)? In: *Pediatrics* 103 (3): 599–602.
- KRAUS, L., N.-N. SEITZ, B. SCHULTE, P. CREMER-SCHAEFFER, BARBARA BRAUN, E. GOMES DE MATOS und T. PFEIFFER-GERSCHEL (2018): Schätzung Opioidabhängiger in Deutschland: 52.
- KREEK, M. J. (1979): Methadone disposition during the perinatal period in humans. In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 11 Suppl: 7–13.
- LACROIX, I., A. BERREBI, D. GARIPUY, L. SCHMITT, Y. HAMMOU, C. CHAUMERLIAC, M. LAPEYRE-MESTRE, J.-L. MONTASTRUC und C. DAMASE-MICHEL (2011): Buprenorphine versus methadone in pregnant opioid-dependent women: a prospective multicenter study. In: *European Journal of Clinical Pharmacology* 67 (10): 1053–1059.
- LAMPL, M., C. W. KUZAWA und P. JEANTY (2003): Prenatal smoke exposure alters growth in limb proportions and head shape in the midgestation human fetus. In: *American Journal of Human Biology: The Official Journal of the Human Biology Council* 15 (4): 533–546.
- LANDESAPOTHEKERKAMMER, BADEN-WÜRTTEMBERG, L. (2015): Morphinpräparat für die Substitutionstherapie zugelassen. Internet: <https://www.lak-bw.de/recht-und-pharmazie/infocenter/betaeubungsmittelsucht/morphinpraeparat-fuer-die-substitutionstherapie-zugelassen.html> (05.06.2018).
- LEJEUNE, C., L. SIMMAT-DURAND, L. GOURARIER, S. AUBISSON und GROUPE D'ETUDES GROSSESSE ET ADDICTIONS (GEGA) (2006): Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. In: *Drug and Alcohol Dependence* 82 (3): 250–257.
- LI, Y., J.-P. KANTELIP, P. GERRITSEN-VAN SCHIEVEEN und S. DAVANI (2008): Interindividual variability of methadone response: impact of genetic polymorphism. In: *Molecular Diagnosis & Therapy* 12 (2): 109–124.
- LINDEMALM, S., P. NYDERT, J.-O. SVENSSON, L. STAHLÉ und I. SARMAN (2009): Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose. In: *Journal of Human Lactation: Official Journal of International Lactation Consultant Association* 25 (2): 199–205.
- LINTZERIS, N., L. A. MONDS, C. RIVAS, S. LEUNG, A. DUNLOP, D. NEWCOMBE, C. WALTERS, S. GALEA, N. WHITE, M. MONTEBELLO, A. DEMIRKOL, N. SWANSON und R. ALI (2018): Transferring Patients From Methadone to Buprenorphine: The Feasibility and Evaluation of Practice Guidelines. In: *Journal of Addiction Medicine* 12 (3): 234–240.
- LIPARI, R. N. und S. L. VAN HORN (2017): Children Living with Parents Who Have a Substance Use Disorder. The CBHSQ Report: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD. Internet:

- https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/report_3223/ShortReport-3223.html
(08.10.2018).
- LOGAN, B. A., M. S. BROWN und M. J. HAYES (2013): Neonatal Abstinence Syndrome: Treatment and Pediatric Outcomes. In: *Clinical obstetrics and gynecology* 56 (1): 186–192.
- LÖSER, H. (2005): Alkohol und Schwangerschaft — Alkoholeffekte bei Embryonen, Kindern und Jugendlichen. In: SINGER, M. V. und S. TEYSSEN (Hrsg.) (2005): *Alkohol und Alkoholfolgekrankheiten: Grundlagen — Diagnostik — Therapie*. Berlin, Heidelberg: 442–456. Internet: https://doi.org/10.1007/3-540-26446-9_33 (19.04.2019).
- LUDLOW, J. P., S. F. EVANS und G. HULSE (2004): Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies associated with illicit substance abuse. In: *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology* 44 (4): 302–306.
- LÜLLMANN, H., K. MOHR, M. WEHLING und L. HEIN (2016): *Pharmakologie und Toxikologie*. 18. Auflage. Internet: https://eref.thieme.de/ebooks/1307610/#/ebook_1307610_SL55848687 (13.09.2018).
- MAAZ, A., M. H.-J. WINTER und A. KUHLMEY (2007): Der Wandel des Krankheitspanoramas und die Bedeutung chronischer Erkrankungen (Epidemiologie, Kosten). In: BADURA, B., H. SCHELLSCHMIDT und C. VETTER (Hrsg.) (2007): *Fehlzeiten-Report 2006: Chronische Krankheiten, Fehlzeiten-Report*. Berlin, Heidelberg: 5–23. Internet: https://doi.org/10.1007/978-3-540-34368-4_1 (19.03.2019).
- MAEDA, A., B. T. BATEMAN, C. R. CLANCY, A. A. CREANGA und L. R. LEFFERT (2014): Opioid abuse and dependence during pregnancy: temporal trends and obstetrical outcomes. In: *Anesthesiology* 121 (6): 1158–1165.
- MARQUET, P., J. CHEVREL, P. LAVIGNASSE, L. MERLE und G. LACHÂTRE (1997): Buprenorphine withdrawal syndrome in a newborn. In: *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 62 (5): 569–571.
- MATTICK, R., C. BREEN, J. KIMBER und M. DAVOLI (2014): Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence | Cochrane. The Cochrane Library. Internet: [/CD002207/ADDICTN_buprenorphine-maintenance-versus-placebo-or-methadone-maintenance-for-opioid-dependence](https://doi.org/10.1002/CD002207) (13.12.2017).
- MCCANCE-KATZ, E. F. (2005): Treatment of Opioid Dependence and Coinfection with HIV and Hepatitis C Virus in Opioid- Dependent Patients: The Importance of Drug Interactions between Opioids and Antiretroviral Agents. In: *Clinical Infectious Diseases* 41 (Supplement_1): S89–S95.
- MCCARTHY, J. J. (2012): Intrauterine abstinence syndrome (IAS) during buprenorphine inductions and methadone tapers: can we assure the safety of the fetus? In: *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 25 (2): 109–112.
- MCCARTHY, J. J., M. H. LEAMON, N. H. WILLITS und R. SALO (2015): The effect of methadone dose regimen on neonatal abstinence syndrome. In: *Journal of Addiction Medicine* 9 (2): 105–110.
- MCELHATTON, P. R. (1994): The effects of benzodiazepine use during pregnancy and lactation. In: *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 8 (6): 461–475.
- MCINTYRE, P. G., K. TOSH und W. MCGUIRE (2006): Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (4). Internet: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005546.pub2/abstract> (23.02.2019).
- MCQUEEN, K. A., J. MURPHY-OIKONEN und L. DESAULNIERS (2015): Maternal Substance Use and Neonatal Abstinence Syndrome: A Descriptive Study. In: *Maternal and Child Health Journal*

- 19 (8): 1756–1765.
- METZ, V., R. JAGSCH, N. EBNER, J. WÜRZL, A. PRIBASNIG, C. ASCHAUER und G. FISCHER (2011): Impact of treatment approach on maternal and neonatal outcome in pregnant opioid-maintained women. In: *Human psychopharmacology* 26 (6): 412–421.
- MICHELS, I. I., H. STÖVER und R. GERLACH (2007): Substitution treatment for opioid addicts in Germany. In: *Harm Reduction Journal* 4: 5.
- MINOZZI, S., L. AMATO, C. BELLISARIO, M. FERRI und M. DAVOLI (2013): Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. In: (2013): *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Internet: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006318.pub3/abstract> (16.01.2018).
- MUECKE, S., M. NAGEL, J. SIEDENTOPF, C. BUHRER und D. HUSEMAN (2017): Neonatal Abstinence Syndrome: Twelve Years of Experience at a Regional Referral Center. In: *Klinische Padiatrie* 229 (1): 32–39.
- NAGEL, M. und J.-P. SIEDENTOPF (2017): Schwangerschaft – Sucht – Hilfe: Ein Leitfaden. Internet: https://geburtsmedizin.charite.de/fileadmin/user_upload/microsites/m_cc17/Perinatalmedizin/geburtsmedizin/Sprechstunde/Suchterkrankungen/Schwangerschaft-Sucht-Hilfe_2017.pdf (01.02.2018).
- NANOVSKAYA, T., S. DESHMUKH, M. BROOKS und M. S. AHMED (2002): Transplacental Transfer and Metabolism of Buprenorphine. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 300 (1): 26–33.
- NECHANSKÁ, B., V. MRAVČÍK, S. SKURTVEIT, I. O. LUND, R. GABRHELÍK, A. ENGELAND und M. HANDAL (2018): Neonatal outcomes after fetal exposure to methadone and buprenorphine: national registry studies from the Czech Republic and Norway. In: *Addiction* (Abingdon, England) 113 (7): 1286–1294.
- NELSON, E. A. und B. J. TAYLOR (2001): International Child Care Practices Study: infant sleep position and parental smoking. In: *Early Human Development* 64 (1): 7–20.
- NORDENTOFT, M., H. C. LOU, D. HANSEN, J. NIM, O. PRYDS, P. RUBIN und R. HEMMINGSEN (1996): Intrauterine growth retardation and premature delivery: the influence of maternal smoking and psychosocial factors. In: *American Journal of Public Health* 86 (3): 347–354.
- NSDUH (2017): 2016 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. Internet: <http://www.samhsa.gov/data/major-data-collections/reports-detailed-tables-2016-NSDUH> (21.07.2018).
- NYGAARD, E., V. MOE, K. SLINNING und K. B. WALHOVD (2015): Longitudinal cognitive development of children born to mothers with opioid and polysubstance use. In: *Pediatric Research* 78 (3): 330–335.
- NYGAARD, E., K. SLINNING, V. MOE und K. B. WALHOVD (2017): Cognitive function of youths born to mothers with opioid and poly-substance abuse problems during pregnancy. In: *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence* 23 (2): 159–187.
- OEI, J. L. (2018): Adult consequences of prenatal drug exposure. In: *Internal Medicine Journal* 48 (1): 25–31.
- OEI, J. L., E. MELHUIH, H. UEBEL, N. AZZAM, C. BREEN, L. BURNS, L. HILDER, B. BAJUK, M. E. ABDEL-LATIF, M. WARD, J. M. FELLER, J. FALCONER, S. CLEWS, J. EASTWOOD, A. LI und I. M. WRIGHT (2017): Neonatal Abstinence Syndrome and High School Performance. In: *Pediatrics* 139 (2): e20162651.
- OSBORN, D., H. JEFFERY und M. COLE (2010): Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants | *Cochrane*. Internet: [/CD002059/NEONATAL_opiate-treatment-for-opiate-withdrawal-in-newborn-infants](http://www.cochrane.org/CD002059/NEONATAL_opiate-treatment-for-opiate-withdrawal-in-newborn-infants) (11.06.2018).
- PACCAGNINI, S., N. PRINCIPI, E. MASSIRONI, E. TANZI, L. ROMANÒ, M. L. MUGGIASCA, M. C.

- RAGNI und L. SALVAGGIO (1995): Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. In: *The Pediatric Infectious Disease Journal* 14 (3): 195–199.
- PARK, E. M., S. MELTZER-BRODY und J. SUZUKI (2012): Evaluation and Management of Opioid Dependence in Pregnancy. In: *Psychosomatics* 53 (5): 424–432.
- PETRAGLIA, F., C. PORRO, F. FACCHINETTI, C. CICOLI, E. BERTELLINI, A. VOLPE, G. C. BARBIERI und A. R. GENAZZANI (1986): Opioid control of LH secretion in humans: menstrual cycle, menopause and aging reduce effect of naloxone but not of morphine. In: *Life Sciences* 38 (23): 2103–2110.
- PIONTEK, D., ELENA GOMES DE MATOS, J. ATZENDORF und L. KRAUS (2016a): Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey. Tabellenband: Trends der Prävalenz des Konsums illegaler Drogen und des klinisch relevanten Cannabisgebrauchs nach Geschlecht und Alter 1990-2015. Internet: https://www.esa-survey.de/fileadmin/user_upload/Literatur/Berichte/ESA_2015_Illegale_Drogen-Trends.pdf (25.09.2018).
- PIONTEK, D., E. G. DE MATOS, J. ATZENDORF und L. KRAUS (2016b): Kurzbericht Epidemiologischer Suchtsurvey 2015, Tabellenband: Konsum illegaler Drogen, multiple Drogenerfahrungen und Hinweise auf klinische relevanten Drogenkonsum nach Geschlecht und Alter im Jahr 2015. S1-11. Internet: https://www.esa-survey.de/fileadmin/user_upload/Literatur/Berichte/ESA_2015_Illegale_Drogen-Kurzbericht.pdf (25.09.2018).
- POLYWKA, S., H. FEUCHT, B. ZÖLLNER und R. LAUFS (1997): Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission. In: *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 16 (2): 121–124.
- PRASAD, M., B. CALAWAY und M. ABDEL-RASOUL (2013): Obstetric and neonatal sequelae of buprenorphine/naloxone (B/N) exposure versus methadone maintenance (MM). In: *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 208 (1): S201.
- PRITHAM, U. A., J. A. PAUL und M. J. HAYES (2012): Opioid Dependency in Pregnancy and Length of Stay for Neonatal Abstinence Syndrome. In: *Journal of obstetric, gynecologic, and neonatal nursing : JOGNN / NAACOG* 41 (2): 180–190.
- RAPELI, P., C. FABRITIUS, H. ALHO, M. SALASPURO, K. WAHLBECK und H. KALSKA (2007): Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. In: *BMC Clinical Pharmacology* 7: 5.
- REEVES, S. und I. BERNSTEIN (2008): Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size. In: *Expert review of obstetrics & gynecology* 3 (6): 719–730.
- REMENTERIA, J. L. und N. N. NUNAG (1973): Narcotic withdrawal in pregnancy: stillbirth incidence with a case report. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 116 (8): 1152–1156.
- REYMANN, G. und M. GASTPAR (2006): Evidenzbasierte Suchtmedizin: Behandlungsleitlinie substanzbezogene Störungen ; mit 23 Tabellen. Köln.
- ROBER-KOCH-INSTITUT (RKI) (2016): Drogen und chronische Infektionskrankheiten in Deutschland - DRUCK-Studie. Internet: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Studien/DRUCK-Studie/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile (07.11.2018).
- ROHRMEISTER, K., G. BERNERT, M. LANGER, G. FISCHER, M. WENINGER und A. POLLAK (2001): [Opiate addiction in gravidity - consequences for the newborn. Results of an interdisciplinary treatment concept]. In: *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie* 205 (6): 224–230.
- RUCKHÄBERLE, K. E., K. BILEK, C. VOGTMANN, B. VIEHWEG und L. SCHLEGEL (1981): [Prematurity and placental insufficiency]. In: *Zentralblatt Fur Gynakologie* 103 (18): 1057–

- 1069.
- RUMPF, H.-J. und F. KIEFER (2011): DSM-5: Die Aufhebung der Unterscheidung von Abhängigkeit und Missbrauch und die Öffnung für Verhaltenssüchte. In: *SUCHT* (57): 45–48.
- SAIA, K., S. M. BAGLEY, E. M. WACHMAN, P. P. PATEL, M. D. NADAS und S. B. BROGLY (2017): Prenatal treatment for opioid dependency: observations from a large inner-city clinic. In: *Addiction Science & Clinical Practice* 12.
- SCHERBAUM, N. (2007): Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit. In: *PSYCH up2date* (06): 401–412.
- SCHULZE, A. und A. HILGENDORFF (2014): Frühgeborene und hypotrophe Neugeborene. In: (2014): *Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter*. 41–50. Internet: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-41814-3_6 (14.06.2018).
- SCOTT, K. und K. LUST (2010): Illicit substance use in pregnancy – a review. In: *Obstetric Medicine* 3 (3): 94–100.
- SELIGMAN, N. S., C. V. ALMARIO, E. J. HAYES, K. C. DYSART, V. BERGHELLA und J. K. BAXTER (2010): Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. In: *The Journal of Pediatrics* 157 (3): 428–433, 433.e1.
- SELIGMAN, N. S., N. SALVA, E. J. HAYES, K. C. DYSART, E. C. PEQUIGNOT und J. K. BAXTER (2008): Predicting length of treatment for neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed neonates. In: *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 199 (4): 396.e1–7.
- SHOMENTO, S. H. und R. E. KREIPE (1994): Menstruation and fertility following anorexia nervosa. In: *Adolescent and Pediatric Gynecology* 7 (3): 142–146.
- SIEDENTOPF, J.-P. (2008): [Pathophysiological aspects of smoking in pregnancy]. In: *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie* 212 (3): 77–79.
- SIEDENTOPF, J.-P. und M. NAGEL (2017): Versorgung von suchtmittelkonsumierender Schwangerer in Berlin: 563–566. Internet: http://www.aerzteblatt-thueringen.de/pdf/thu1710_563.pdf (08.07.2019).
- SIEDENTOPF, J.-P., M. NAGEL, M. EBER, S. CASTELEYN und J. W. DUDENHAUSEN (2004): Erfahrungen mit der Buprenorphineinstellung und anschließenden Dosisreduktion im Vergleich zu L-Methadon bei schwangeren Opiatabhängigen. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 64 (07): 711–718.
- SIMON, L. V. und B. N. BRAGG (2018): APGAR Score. In: (2018): *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- SIMPSON, W. J. (1957): A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. In: *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 73 (4): 808–815.
- SOYKA, M., G. FISCHER, D. LADEWIG, J. BLANKE, M. NOWAK, T. POEHLKE, R. PENNING, H. LIESS, C. SCHÜTZ und H. KÜFNER (1999): Empfehlungen zur Anwendung von Buprenorphin in der Substitutionsbehandlung opiatabhängiger Patienten in der Schweiz, Österreich und Deutschland. Internet: <https://exilope.files.wordpress.com/2010/06/636.pdf> (05.11.2018).
- SOYKA, M. und C. ZINGG (2009): Feasibility and safety of transfer from racemic methadone to (R)-methadone in primary care: clinical results from an open study. In: *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry* 10 (3): 217–224.
- STANCIU, C. N., O. M. GLASS und T. M. PENDERS (2017): Use of Buprenorphine in treatment of refractory depression-A review of current literature. In: *Asian Journal of Psychiatry* 26: 94–98.
- STAUBER, M. (1998): Psychosomatische Probleme in der Schwangerschaft und im Wochenbett. In: *Der Gynäkologe* 31 (1): 103–118.
- STAUBER, M., M. SCHWERDT und B. HOLLENBACH (1982): Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett bei heroinabhängigen Frauen - derzeitiger Wissensstand und eigene

- Erfahrungen. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 42 (05): 345–352.
- STEINHAUSEN, H.-C., B. BLATTMANN und F. PFUND (2007): Developmental outcome in children with intrauterine exposure to substances. In: *European Addiction Research* 13 (2): 94–100.
- STOFFER, S. S. (1968): A gynecologic study of drug addicts. In: *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 101 (6): 779–783.
- STRINGER, J., C. WELSH und A. TOMMASELLO (2009): Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. In: *American journal of health-system pharmacy: AJHP: official journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 66 (9): 825–833.
- SWENNE, I. (2004): Weight requirements for return of menstruations in teenage girls with eating disorders, weight loss and secondary amenorrhoea. In: *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 93 (11): 1449–1455.
- TOWERS, C. V., P. TERRY, B. RACKLEY, M. HENNESSY und K. VISCONTI (2019): Fetal Outcomes with Detoxification from Opioid Drugs during Pregnancy: A Systematic Review. In: *American Journal of Perinatology*.
- UNODC (2018): *World Drug Report 2018 (Set of 5 Booklets)*. S.l. Internet: <https://www.unodc.org/wdr2018/> (11.09.2019).
- VAVRINKOVÁ, B., T. BINDER, I. VÍTKOVÁ und J. ZIVNÝ (2001): [Placental and umbilical cord changes in drug-addicted women]. In: *Ceska Gynekologie* 66 (5): 345–349.
- VERTHEIN, U., R. ULLMANN, A. LACHMANN, A. DÜRING, B. KOCH, H.-G. MEYER-THOMPSON, R. SCHMIDT, J. REIMER und C. HAASEN (2005): The effects of racemic d,l-methadone and l-methadone in substituted patients—a randomized controlled study. In: *Drug and Alcohol Dependence* 80 (2): 267–271.
- VOIGT, M., C. FUSCH, D. OLBERTZ, K. HARTMANN, N. ROCHOW, C. RENKEN und K. T. M. SCHNEIDER (2006): Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. In: *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 66 (10): 956–970.
- WACHMAN, E. M., P. K. NEWBY, J. VREELAND, J. BYUN, A. BONZAGNI, H. BAUCHNER und B. L. PHILIPP (2011): The relationship between maternal opioid agonists and psychiatric medications on length of hospitalization for neonatal abstinence syndrome. In: *Journal of Addiction Medicine* 5 (4): 293–299.
- WACHMAN, E. M., A. H. WARDEN, Z. THOMAS, J. A. THOMAS-LEWIS, H. SHRESTHA, F. N. U. NIKITA, D. SHAW, K. SAIA und D. M. SCHIFF (2018): Impact of psychiatric medication co-exposure on Neonatal Abstinence Syndrome severity. In: *Drug and Alcohol Dependence* 192: 45–50.
- WALSH, S. L., K. L. PRESTON, G. E. BIGELOW und M. L. STITZER (1995): Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. In: *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 274 (1): 361–372.
- WANJHIA, V., E. MUNIU, M. MWANGI, C. MWANGI, R. MUTISYA, P. NDEMWA und F. KIPLAMAI (2018): Comparison of Nutritional Status and Food Insecurity among People Who Inject Illicit Drugs, Non Drug Users and Those on Methadone Treatment in Selected Areas of Nairobi, Kenya. In: *Journal of Alcoholism & Drug Deoendence*.
- WARD, D. S. L., D. BAUTISTA, L. CHAN, M. DERRY, A. LISBIN, M. J. DURFEE, K. S. C. MILLS und T. G. KEENS (1990): Sudden infant death syndrome in infants of substance-abusing mothers. In: *The Journal of Pediatrics* 117 (6): 876–881.
- WELLE-STRAND, G. K., S. SKURTVEIT, H. E. JONES, H. WAAL, B. BAKSTAD, L. BJARKØ und E. RAVNDAL (2013): Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: a National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009. In: *Drug and Alcohol Dependence* 127 (1–3): 200–206.
- WELLE-STRAND, G. K., S. SKURTVEIT, L. TANUM, H. WAAL, B. BAKSTAD, L. BJARKØ und E. RAVNDAL (2015): Tapering from Methadone or Buprenorphine during Pregnancy: Maternal

- and Neonatal Outcomes in Norway 1996-2009. In: *European Addiction Research* 21 (5): 253–261.
- WHELAN, P. J. und K. REMSKI (2012): Buprenorphine vs methadone treatment: A review of evidence in both developed and developing worlds. In: *Journal of Neurosciences in Rural Practice* 3 (1): 45–50.
- WHO (2009): Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. Internet: http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf (11.06.2018).
- WHO (2014): WHO | Guidelines for identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy. WHO. Internet: http://www.who.int/substance_abuse/publications/pregnancy_guidelines/en/ (15.08.2018).
- WICKSTRÖM, R. (2007): Effects of Nicotine During Pregnancy: Human and Experimental Evidence. In: *Current Neuropharmacology* 5 (3): 213–222.
- WITT, C. E., K. E. RUDD, P. BHATRAJU, F. P. RIVARA, S. E. HAWES und N. S. WEISS (2017): Neonatal abstinence syndrome and early childhood morbidity and mortality in Washington state: a retrospective cohort study. In: *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 37 (10): 1124–1129.
- WITTCHEN, H.-U., G. BÜHRINGER und J. REHM (2011): Predictors, Moderators and Outcome of Substitution Treatments (PREMOS) – Effekte der langfristigen Substitution Opioidabhängiger: Prädiktoren, Moderatoren und Outcome. Internet: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Drogen_und_Sucht/Berichte/Projektbericht_PREMOS_-_Langfristige_Substitution_Opiatabhaengiger.pdf (13.09.2018).
- ZEDLER, B. K., A. L. MANN, M. M. KIM, H. R. AMICK, A. R. JOYCE, E. L. MURRELLE und H. E. JONES (2016): Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. In: *Addiction (Abingdon, England)* 111 (12): 2115–2128.

7 Anhang

7.1 Anamnesebogen

ANAMNESEBOGEN FÜR SUCHTMITTEL KONSUMIERENDE SCHWANGERE UND WÖCHNERINNEN

Datum: _____ Voraussichtlicher Entbindungstermin: _____

Name, Vorname: _____, geb.: _____

Adresse: _____

 Telefon: _____

ledig
 verheiratet
 geschieden
 getrennt
 verwitwet

Patientin lebt: alleine, WG, mit Partner, bei Eltern, Verwandten, BEW, BGW, wohnungslos

Einkommensart: _____ Schulden: Ja / Nein

Droht Haft in den nächsten 6 Monaten? Ja / Nein

KONTAKTPERSONEN

	Patientin	SE	Partner	SE
Jugendamt				
KJGD				
PsB				
WIGWAM-Connect				
Hebamme				

SE = Schweigepflichtsentbindung

Kinderschutzhotline der Jugendämter Berlin: Tel.: 610061
Kindernotdienst Berlin: Tel.: 610066

KINDER DER PATIENTIN

Name	Geb.	Lebt wo?	Kontakt	Jugendamt

SUCHTANAMNESE DER PATIENTIN

Suchtmittelkonsum seit: _____

Suchtmittel bzw. Schwarzmarktkonsum	früher/seit	aktuell	Trimenon	Menge	Konsumform
Nikotin					
Alkohol (Berliner EvAS)					
Heroin					
Methadon/ Polamidon					
Buprenorphin					
Kokain					
Amphetamine (XTC/ Crystal)					
Cannabis					
Benzodiazepine					
Schmerzmittel (Tilidin, Tramal,...)					
Psychopharmaka (Valium, Lyrica,...)					

Substitution bzw. Medikation	seit	aktuell	Trimenon	Dosierung	Diagnose
Methadon/ Polamidon					Substitution
Buprenorphin					Substitution
Benzodiazepine					
Schmerzmittel (Tilidin, Tramal,...)					
Psychopharmaka (Valium, Lyrica,...)					

PARTNER

Name, Vorname: _____, geb.: _____

Adresse: _____

verheiratet ledig

geschieden

Telefon: _____ getrennt

verwitwet

Patientin lebt: alleine, WG, mit Partner, bei Eltern, Verwandten, BEW, BGW, wohnungslos

Einkommensart: _____ Schulden: Ja / Nein

Droht Haft in den nächsten 6 Monaten? Ja / Nein

KINDER DES PARTNERS

Name	Geb.	Lebt wo?	Kontakt	Jugendamt

Vaterschaftsanerkennung für das aktuelle Kind? Ja / Nein

SUCHTANAMNESE DES PARTNERS

Suchtmittel bzw. Schwarzmarktkonsum	früher/seit	aktuell	Menge	Konsumform	Ggf. medizinische Indikation
Nikotin					
Alkohol (Berliner EvAS)					
Heroin					
Methadon/ Polamidon					
Buprenorphin					
Kokain					
Amphetamine					
Cannabis					
Benzodiazepine					
Schmerzmittel					
Psychopharmaka					

© 2015 Ambulanz für Suchtmittelkonsum und Infektionen in der Schwangerschaft; Klinik für Geburtsmedizin
 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Infektionsambulanz@Charite.de

Anlage II

SUBSTITUTIONSBEHANDLUNG

	Patientin	Partner
Praxis		
Tel.:		
Substituiert seit:		
Substitut und Menge		
Beikonsum	Ja / Nein	Ja / Nein
Take Home	Ja / Nein	Ja / Nein
PSB		
Tel.:		

URINKONTROLLEN

Patientin		Partner	
Datum	Ergebnis	Datum	Ergebnis

Mekoniumuntersuchung: Ja / Nein

© 2015 Ambulanz für Suchtmittelkonsum und Infektionen in der Schwangerschaft; Klinik für Geburtsmedizin
Charité – Universitätsmedizin Berlin, Infektionsambulanz@Charite.de

CHECKLISTE

	Patientin	Partner
Schweigepflichtsentbindungen	Ja / Nein	Ja / Nein
Substitution	Ja / Nein	Ja / Nein
PSB	Ja / Nein	Ja / Nein
Beikonsum	Ja / Nein	Ja / Nein
Jugendamt		
KJGD		
WIGWAM Connect		
Hebamme		
Hausbesuch Von wem?	Ja / Nein	
Erstlingsausstattung	Ja / Nein	
Stiftungsantrag	Ja / Nein	
Kinderarzt		
Kinderpsychiatrische Nachsorge		

Kinderschutzhotline der Jugendämter Berlin: Tel.: 610061
Kindernotdienst Berlin: Tel.: 610066

7.2 EvAS



CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik

Fragen zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft

(Bitte unbedingt die Fragen so stellen wie sie hier formuliert sind)

1.) In welcher Schwangerschaftswoche sind Sie? _____
(Schwangerschaftswoche oder Entbindungstermin)

2.) Seit wann wissen Sie, dass Sie schwanger sind? _____
(Schwangerschaftswoche oder Datum)

3.) Haben sie im bisherigen Verlauf dieser Schwangerschaft Alkohol getrunken?

- nie
- einmalig
- seltener als 1 x monatlich
- 1 – 4 x monatlich
- 2 – 3 x in der Woche
- 4 x in der Woche oder häufiger

4.) Wenn Sie getrunken haben, wie viel haben Sie an einem Tag getrunken?

(Eine Einheit (10g) Alkohol entspricht etwa 0,33 l Bier, einem kleinen Glas Wein oder Sekt, einem Glas Likör oder einem kleinen Schnaps)

- 1 Einheit
- 2 Einheiten
- 3 - 4 Einheiten
- mehr als 4 Einheiten

5.) Haben Sie seit Bekanntwerden der Schwangerschaft ihren Alkoholkonsum geändert?

- Nein
- Ja, ich trinke gar nichts mehr.
- Ja, ich trinke weniger.
- Ja, ich trinke mehr.

Auswertung (Bitte zutreffendes Feld entsprechend Frage 3 und 4 ankreuzen)

nie 0	einmalig	weniger als 1x monatlich	1 – 4 x monatlich	2 – 3 x wöchentlich	4 x wöchentlich und mehr
1 Einheit (A)	1	1	2	3	4
2 Einheiten (B)	1	2	3	4	5
3 – 4 Einheiten (C)	2	3	4	5	6
mehr als 4 Einheiten (D)	3	4	5	6	6

Anlage I



CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin mit Perinatalzentrum und Humangenetik

Wie geht es weiter? - Beratungsempfehlungen

**Gruppe 0/ 1
(Ermutigung/ Beratung)**

Wenn das Ergebnis der Befragung ergibt, dass in der Schwangerschaft nie Alkohol getrunken wurde, sollte die Schwangere dahingehend beraten werden, auch **weiterhin auf jeden Alkoholkonsum zu verzichten**, um keine Risiken für die Schwangerschaft und das Kind einzugehen. Es gibt keine nachgewiesene Trinkmenge, bei der Schädigungen sicher auszuschließen sind oder Schädigungen bei den Kindern auftreten. Die langjährigen Erfahrungen zeigen jedoch, dass bei einem Alkoholkonsum von maximal einer Einheit, weniger als 1x monatlich nicht von nachweisbaren Schäden auszugehen ist. Um ein Risiko, ausgehend vom Alkoholkonsum jedoch sicher auszuschließen, sollte **ab sofort vollständig auf Alkohol in der Schwangerschaft verzichtet werden**.

**Gruppe 2
(gründliche Beratung)**

Trinkmengen und -häufigkeiten die eine Zuordnung in Gruppe 2 ergeben, weisen nicht auf ein hohes Risiko für alkoholbedingte Schädigungen beim Kind hin. Insbesondere, wenn nach Bekanntwerden der Schwangerschaft die Häufigkeit und/oder die Trinkmengen beibehalten werden, ist jedoch ein Risiko für Beeinträchtigungen für das sich entwickelnde Kind, besonders in sensiblen Phasen der Entwicklung, nicht auszuschließen.

Nur der vollständige Verzicht auf Alkohol im weiteren Verlauf der Schwangerschaft kann ein Risiko für das Kind ausschließen.

**Gruppe 3
(ausführliche Beratung/ Weiterleitung)**

Ohne eine bestehende Schwangerschaft bewegen sich Trinkmengen und -häufigkeiten der Gruppe 3 in einem gesellschaftlich häufig gelebten, und weitgehend akzeptiertem Rahmen. Der Konsum dieser Schwangeren liegt knapp unterhalb des Bereiches für den eine Gefährdung nachgewiesen wurde. Daher sollten Schwangere der Gruppe 3 in einer geburtshilflichen Praxis oder Ambulanz ausführlich zur Reduktion ihres Alkoholkonsums beraten werden. Um die Risiken für das Kind und für die Mutter individuell angepasst einschätzen zu können und ggf. eine angemessene Diagnostik und Therapie einleiten zu können, kann auch die Weiterleitung in eine spezialisierte Ambulanz notwendig sein. **Neben ausführlicher Risikoaufklärung zum Alkoholkonsum in der Schwangerschaft ist der sofortige Alkoholverzicht anzuraten.**

**Gruppe 4 - 6
(unbedingte Weiterleitung)**

Schwangere, die die Kriterien der Gruppen 4 - 6 erfüllen, sollten unbedingt in einer spezialisierten Schwangerenberatung oder Praxis, in einer Alkoholberatungsstelle oder erfahrenen Suchtberatung vorgestellt werden, da alkoholbedingte Schäden für das Kind nicht auszuschließen sind. Im Schwangerschaftsverlauf bedarf es weiterer Untersuchungen zur Entwicklung des Kindes und dringender Betreuung und Therapie für die Mutter. Nach der Geburt ist eine adäquate Diagnostik, Beratung, Behandlung und Therapie für Mutter und Kind dringend notwendig.

Ziel ist es, den weiteren Alkoholkonsum in der Schwangerschaft mit angemessener Unterstützung zu vermeiden oder weitestgehend einzuschränken.

Berliner EvAS Version 3.0; 23. September 2015 (Dr. Jan -Peter Siedentopf, Dipl. Soz. Päd. Manuela Nagel, Dr. Dieter Hüseman)

Anlage I

8 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Celine Paula Kaps, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Auswertung der Betreuung und der Behandlung von opioidabhängigen Schwangeren – eine retrospektive Datenanalyse aus 15 Jahren Patientinnenversorgung“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Frau Celine Kaps hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Kaps C., Nagel M., Metze B., Henrich W., Siedentopf J-P., „*Buprenorphin zur Substitutionstherapie in der Schwangerschaft*“, 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) in Berlin und 27. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. (DGS) in Berlin, 2018

Beitrag im Einzelnen: Posterpräsentation

Publikation 2: Kaps C., Nagel M., Metze B., Henrich W., Siedentopf J-P., „*Einstellung von opioidabhängigen Schwangeren auf Buprenorphin*“, 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) in Berlin und 27. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. (DGS) in Berlin, 2018

Beitrag im Einzelnen: Posterpräsentation

Publikation 3: Jan-Peter Siedentopf, Celine Kaps, Manuela Nagel, „*Erste Erfahrungen mit der Einstellung auf Depot-Buprenorphin (Buvidal®) in der Schwangerschaft*“, 29. Kongress der deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), 2019

Beitrag im Einzelnen: Posterpräsentation

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

9 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10 Komplette Publikationsliste

Publikation 1: Kaps C., Nagel M., Metze B., Henrich W., Siedentopf J-P., „*Buprenorphin zur Substitutionstherapie in der Schwangerschaft*“, 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) in Berlin und 27. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. (DGS) in Berlin, 2018

Beitrag im Einzelnen: Posterpräsentation

Publikation 2: Kaps C., Nagel M., Metze B., Henrich W., Siedentopf J-P., „*Einstellung von opioidabhängigen Schwangeren auf Buprenorphin*“, 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG) in Berlin und 27. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Suchtmedizin e.V. (DGS) in Berlin, 2018

Beitrag im Einzelnen: Posterpräsentation

Publikation 3: Jan-Peter Siedentopf, Celine Kaps, Manuela Nagel, „*Erste Erfahrungen mit der Einstellung auf Depot-Buprenorphin (Buvidal®) in der Schwangerschaft*“, 29. Kongress der deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), 2019

Beitrag im Einzelnen: Posterpräsentation

Publikation 4: C. Kaps, T. Braun, A. Schwickert, D. Dimitrova, A. Nonnenmacher, J.-P. Siedentopf, W. Henrich, „*Deutschlandweite Online-Umfrage zum Verschluss der Uterotomie bei Sectio caesarea*“, 29. Kongress der deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM), 2019

Beitrag im Einzelnen: Vortrag

11 Danksagung

Zuerst möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Henrich für die Überlassung dieses Themas und die Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und dem Leiter der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft Herrn Dr. med. Jan-Peter Siedentopf für die wertvolle Begleitung bei der Erstellung meiner Dissertation. Die vielen konstruktiven Diskussionen haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Mein besonderer Dank gilt Dipl. Soz. Päd. Manuela Nagel, die seit über 30 Jahren feste Ansprechpartnerin für Suchtmittel konsumierende Schwangere ist und eine wundervolle Arbeit für die Frauen und Kinder leistet.

Ich danke Boris Metze für die statistische Beratung.

Mein großer Dank gilt auch meinen Eltern, Verena Häusler-Kaps und Klaus Kaps, mit denen ich inspirierende Diskussionen führen konnte, die immer an mich glauben und mich unterstützen.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Freundinnen und Kolleginnen Dr. med. Lina Fryszer, Franziska Diehl und Anna Kunze, meiner Schwester Dr. med. Josefine Kaps und meinem Freund Felix Weigl für die positive Energie und die vielen motivierenden Worte.