



GRAPE

German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy with Epilepsy Interim-Report Mai 2023

Wir freuen uns, Ihnen die Daten aus dem aktuellen „Interim Report Germany – Mai 2023“ im Rahmen des Deutschen Registers für Schwangerschaften unter Antiepileptika („GRAPE“ – German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy with Epilepsy) vorstellen zu dürfen.

Aktuell beteiligen sich weltweit 1.500 Ärzte und Ärztinnen aus 47 verschiedenen Ländern an der internationalen Studie. Insgesamt wurden 29.064 Schwangerschaften im Zentralregister von EURAP erfasst (Stand: 25. Mai 2023).

In Deutschland wurden bisher insgesamt 4.507 Schwangerschaften gemeldet (Stand: 25. Mai 2023). Die Zahl der an der Studie teilnehmenden Kliniken, Ambulanzen und Praxen liegt in Deutschland bei 370.

Der Bericht gibt Ihnen einen Überblick über die Häufigkeit und Art der gemeldeten kindlichen Fehlbildungen sowie Risikofaktoren im Zusammenhang mit der mütterlichen Antiepileptikaeinnahme während der Schwangerschaft.

Nach Italien kommen die meisten Schwangerschaften aus Deutschland. Von November bis Mai 2023 konnte ein Zuwachs von 93 Schwangerschaften verzeichnet werden.

Abbildung 1: Länder mit Zahl der eingeschlossenen Schwangerschaften

COUNTRY	INCLUDED CASES
Italy	2,548
Germany	2,064
Netherlands	1,465
Norway	1,433
Denmark	1,430
Sweden	1,404
Australia	808
India	805
Spain	723
Czech Republic	696
Japan	504
Finland	464
Austria	439
United Kingdom	366
Serbia & Montenegro	356
Switzerland	209
Taiwan	182
Slovakia	171
Chile	160
Turkey	118
Israel	103
Slovenia	99
Belgium	90
Lithuania	84
Georgia	78
Macedonia	76
Argentina	75
Portugal	61
Philippines	47
Iran	47
France	31
Croatia	27
Poland	26
China	18
El Salvador	18
Estonia	16
Hong-kong	12
Belarus	11
Hungary	6
Russia	1
Albania	1
Ukraine	1
TOTAL	17,273

Von den **4.507** erfassten Schwangerschaften wurden **2.443** Schwangerschaften ausgeschlossen aufgrund folgender Ausschlusskriterien:

1. Schwangerschaften, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen (n=62).
2. Verloren für die Nachverfolgung, einschließlich solcher Fälle, bei denen die Folgebögen nicht innerhalb der vorgegebenen Deadline gesendet wurden (n=1.374).
3. Ausstehende Schwangerschaften, bei denen auf Updates oder Korrekturen gewartet wird (n=240).
4. Laufende Schwangerschaften, aktualisiert und korrigiert (n=190).
5. Retrospektive Fälle, abgeschlossen und korrigiert (n = 290). Unter diesen waren retrospektive Schwangerschaften (n=261) mit Einschluss nach der 16. Schwangerschaftswoche.
6. Weitere 29 Schwangerschaften (n=29) wurden vor der 16. Schwangerschaftswoche rekrutiert, aber ausgeschlossen, weil eine Ultraschallfeindiagnostik vor Studieneinschluss durchgeführt wurde.
7. Zunächst als prospektive Schwangerschaften klassifiziert, jedoch als retrospektiv neu klassifiziert. Fälle, bei denen ein oder mehrere CRF-Teilformulare nach den gesetzten Fristen eingereicht wurden (n= 65).
8. Nicht klassifizierbar, d.h. Fälle, bei denen nicht geklärt werden konnte, ob eine Fehlbildung vorliegt oder nicht (n=14). Dazu gehören Fehlgeburten mit unzureichenden Informationen über den Fötus und Anomalien bei 14 Lebendgeburten, bei denen die Informationen für eine Fehlbildungsdiagnose nicht ausreichten.
9. Noch nicht klassifiziert, d.h. Schwangerschaften, deren Klassifikation aussteht, sowie Schwangerschaften, die abgeschlossen wurden nachdem die Datenbank zum letzten Mal an das Outcome Assessment Committee gesendet wurde, unabhängig davon, ob sie Fehlbildungen enthielten oder nicht (n= 26).
10. Behandlungswechsel zwischen verschiedenen ASM oder Mono- zu Polytherapie oder umgekehrt während des ersten Trimenons (n= 182).

Die folgenden Auswertungen der deutschen Daten beziehen sich auf **2.064** abgeschlossene prospektive Fälle:

Abbildung 2: Anzahl der Schwangerschaften

Gravida	N	%
1st pregnancy	1,086	52.6
2nd pregnancy	612	29.7
3rd pregnancy	232	11.2
4th pregnancy	87	4.2
5th pregnancy	32	1.5
> 5th pregnancy	14	0.7
Not ascertained	1	0.1
Total	2,064	100

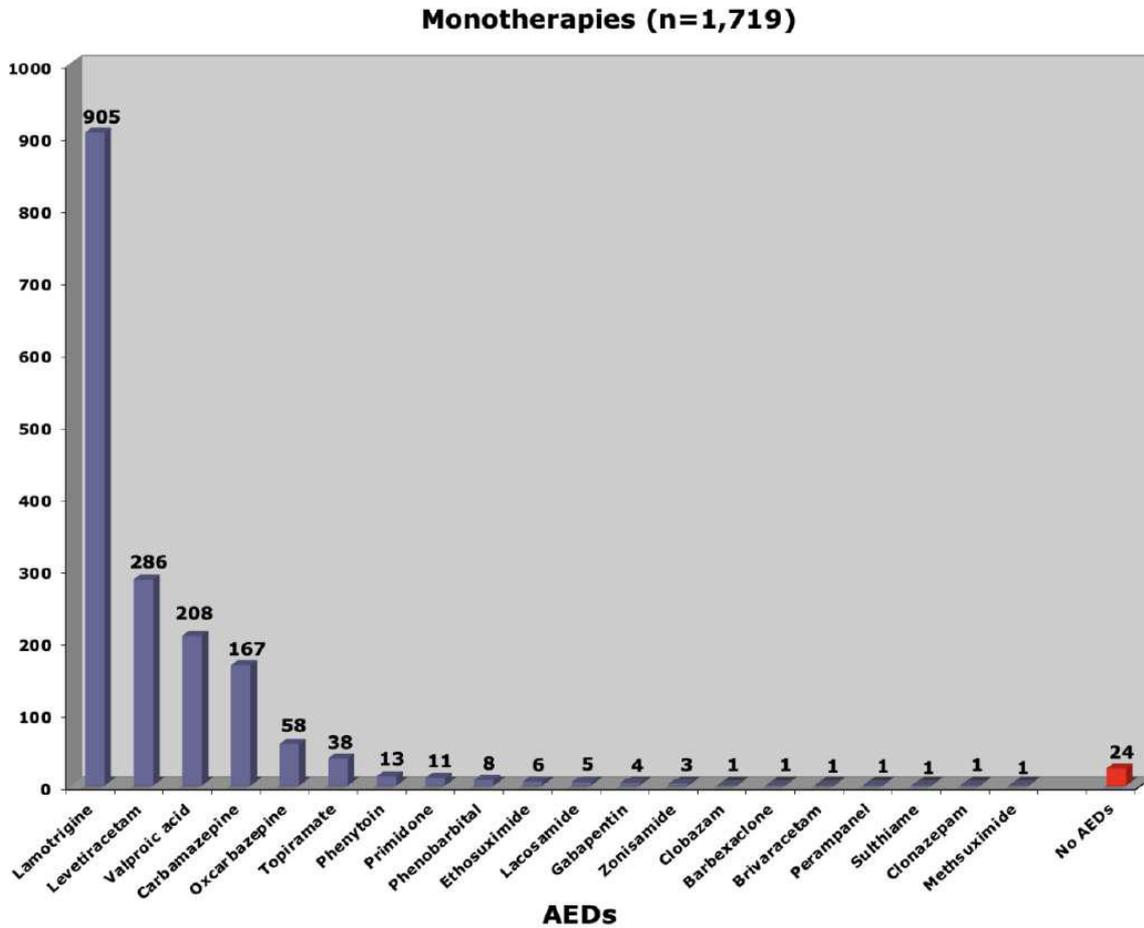
Abbildung 3: Ethnische Herkunft

Maternal ethnicity	N	%
Asiatic	31	1,50
Caucasian	1928	93,41
Mixed	12	0,58
Negro	1	0,05
North African	10	0,48
Other	61	2,96
unknown	21	1,02
Total	2,064	100,00

Abbildung 4: Klassifikation der Epilepsietypen

Epilepsy	N	%
Localisation-related*	1,006	48.7
Generalized	910	44.1
Undetermined	74	3.6
Missing information	63	3,1
No epilepsy	11	0.5
Total	2,064	100

Abbildung 5: Antiepileptika- Häufigkeit in der Monotherapie



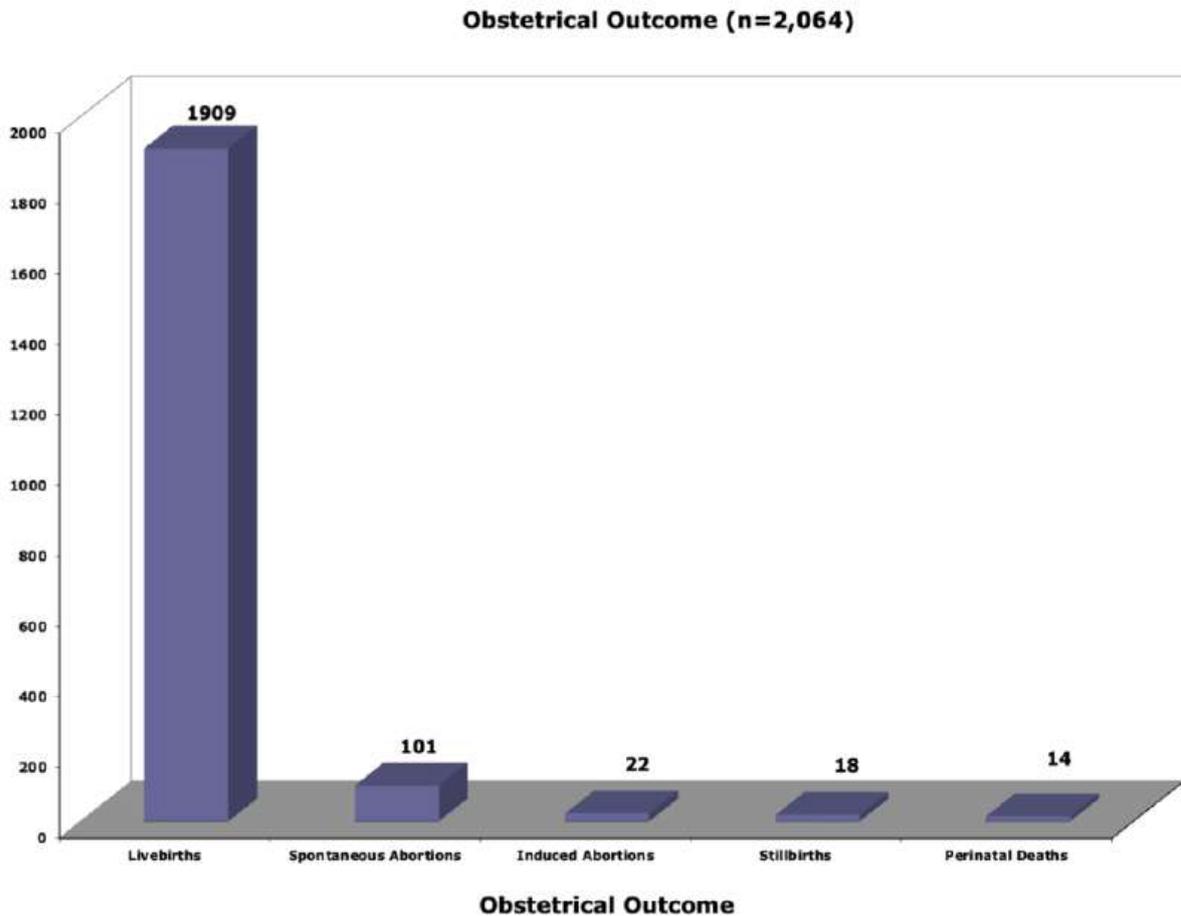
Bei 1.719 (83,3 %) der Schwangerschaften nahmen die Frauen nur ein ASM ein, bei 288 (13,9 %) waren es zwei ASM, während 33 (1,6 %) drei oder mehr ASM einnahmen. Vierundzwanzig Frauen (1,2 %) erhielten während des ersten Trimenons keine ASM-Behandlung.

Abbildung 6: Kombinationstherapien mit zwei oder mehr Antiepileptika

Die häufigsten Kombinationstherapien während des 1. Trimenons der Schwangerschaft	N
lamotrigine + levetiracetam	109
lamotrigine + valproic acid	24
levetiracetam + valproic acid	18
levetiracetam + oxcarbazepine	15
carbamazepine + levetiracetam	14
lacosamide + levetiracetam	12
lamotrigine + topiramate	8
carbamazepine + lamotrigine	5
levetiracetam + phenobarbital	4
topiramate + valproic acid	4
carbamazepine + valproic acid	4
levetiracetam + topiramate	4
lamotrigine + oxcarbazepine	4
lamotrigine + phenytoin	3
carbamazepine + phenobarbital	3
lamotrigine + levetiracetam + valproic acid	3
lamotrigine + levetiracetam + oxcarbazepine	3

Es gab 83 verschiedene ASM-Kombinationen. Die am häufigsten verwendeten Kombinationen waren Lamotrigin und Levetiracetam (n=109), Lamotrigin und Valproinsäure (n=24), Levetiracetam und Valproinsäure (n=18), Levetiracetam und Oxcarbazepin (n=15), Carbamazepin und Levetiracetam (n=12).

Abbildung 7: Obstetrical Outcome



Von den 22 eingeleiteten Schwangerschaftsabbrüchen waren 11 Fälle auf mütterliche Gründe (soziale oder medizinische) zurückzuführen, 6 Fälle auf Chromosomenanomalien und/oder Syndrome. 5 Fälle waren auf andere fetale Indikationen zurückzuführen, die durch pränatale Screenings festgestellt wurden. Darunter wurden 3 Fälle als schwere Fehlbildungen klassifiziert; 1 Fall wurde als fetale Wachstumsretardierung und 1 Fall als „nicht nachweisbarer Fötus“ eingestuft.

In der prospektiven Kohorte von 1.963 Schwangerschaften gab es 90 schwere kongenitale Fehlbildungen (MCM), 5 syndromale und/oder genetische Fälle und 9 Chromosomenanomalien (CHR), wie in Tabelle 8 dargestellt (101 Spontanaborte sind ausgeschlossen).

Abbildung 8: Pathologische Ergebnisse

Outcome	Outcome Classification	N
MCM	Multiple major	7
	Isolated major	83
MCM		90
SYNDROMES or GENETIC conditions		5
CHR		9
Total		104

Bei den 5 syndromalen und/oder genetischen Fällen handelt es sich um vererbte tuberöse Sklerose (1), Incontinentia pigmenti (1), vererbte kongenitale Katarakt (1), Achondroplasie (1) und Zellweger-Syndrom (1). In diesem Bericht beschränken wir unsere Analyse auf die 90 MCM, darunter 3 induzierte Aborte, 2 neonataler Tod und 85 Lebendgeburten.

Von den 85 Lebendgeburten wurden 11 Fälle mit Fehlbildungen pränatal festgestellt, 53 wurden erstmals bei der Geburt gemeldet, und weitere 21 Fälle wurden nicht bei der Geburt, sondern innerhalb eines Jahres nach der Geburt festgestellt. Von den 90 Fällen mit MCM wurden 15 durch eine Ultraschalluntersuchung festgestellt. Von diesen 15 Fällen gab es 3 induzierte Aborte, 1 neonataler Tod und 11 Lebendgeburten.

Die 86 Fälle entsprechen einer Fehlbildungsrate von 4,6 % aller prospektiven Schwangerschaften, für die die Nachbeobachtung abgeschlossen ist (90/1.963).

Abbildung 9: Art der Fehlbildung

PATHOLOGICAL OUTCOMES	DESCRIPTION	N
MCM	Multiple major	7
	Cardiovascular system	
MCM	Atrial septal defect	2
MCM	Patent ductus arteriosus	1
MCM	Congenital pulmonary valve stenosis	2
MCM	Hypoplastic left heart syndrome	1
MCM	Ventricular septal defect	12
MCM	Congenital malformations of the heart, unspecified	1
MCM	Other congenital malformations of aorta; Atrial septal defect	1
	all	20
	Genital system	
MCM	Developmental ovarian cyst, single	1
MCM	Developmental ovarian cyst, multiple	1
MCM	Hypospadias	9
MCM	Other specified congenital malformations of female genitalia	1
	all	12
	Nervous system	
MCM	Spina Bifida	3
MCM	Single congenital cerebral cyst	1
MCM	Congenital cerebral cysts	3
	all	7
	Musculoskeletal	
MCM	Hip dislocation and/or dysplasia	15
	all	15
	Urinary system	
MCM	Atresia and stenosis of ureter	1
MCM	Accessory kidney	1
MCM	Congenital deformity of urinary system, NOS	1
MCM	Congenital megaloureter	2
MCM	Congenital pelviureteric junction obstruction, unilateral	1
MCM	Patent urachus	1
MCM	Impervious urethra (Megacystis-megaureter syndrome)	1
MCM	Double or triple kidney	1
MCM	Congenital hydronephrosis; Congenital posterior urethral valves	1
	all	10
	Digestive system	
MCM	Imperforate anus	1
MCM	Congenital cardiospasm	1
MCM	Congenital absence, atresia and stenosis of duodenum	1
MCM	Duplication of anus, appendix, caecum and intestine	1
MCM	Atresia of oesophagus without fistula	2
MCM	Hirschsprung's disease	2
	all	8
	Eye, Ear, Face and Neck	
MCM	Congenital absence, atresia and stricture of auditory canal (external)	1
MCM	Congenital cataract	1
	all	2
	Oro facial clefts	
MCM	Cleft palate	1
	all	1
	Limbs	
MCM	Polydactyly	3
	all	3
	<i>Other specified malformations (including sacral teratoma, aberrant subclavian artery, congenital malformations of spleen, congenital malformations of lung, congenital malformations of thyroid gland)</i>	5
MCM	all MCMs	90
	Chromosomal	
CHR	Chromosomal abnormality (defective chromosomes 4 and 16)	1
CHR	Down's syndrome	2
CHR	Edward syndrome	1
CHR	Klinefelter's syndrome	1
CHR	Patau's syndrome	2
CHR	Turner's syndrome	2
CHR	all CHR	9
	Syndromes or monogenic conditions	
Syndrome	achondroplasia	1
Syndrome	congenital cataract, inherited	1
Syndrome	tuberous sclerosis, inherited	1
Syndrome	incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome)	1
Syndrome	Zellweger syndrome	1
Syndromes	all syndromes or monogenic conditions	5
Total		104

Kontakt Daten

EURAP-Deutschland

Vivantes Humboldt-Klinikum

Klinik für Neurologie mit Stroke Unit und Zentrum für Epilepsie

Am Nordgraben 2

13509 Berlin

eurap@vivantes.de

Projektteam

Leitung: Prof. Dr. Bettina Schmitz

Ärztliche Mitarbeit: Dr. Verena Gaus (Charité), Dr. Hüsniye Cakiroglu

EURAP Assistenz: Kirsten Krämer, Angela Neuenfeldt

Das EURAP-Projekt wird finanziell unterstützt durch:

Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.

UCB-Pharma

Sanofi Aventis Deutschland GmbH

EURAP ist ein Kooperationsprojekt der Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Neurologie, und der Klinik für Neurologie des Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin.