



GRAPE

German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy with Epilepsy Interim-Report Mai 2022

Wir freuen uns, Ihnen die Daten aus dem aktuellen „Interim Report Germany – Mai 2022“ 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 46 verschiedenen Ländern an der internationalen Studie. Insgesamt wurden 28.338 Schwangerschaften im Zentralregister von EURAP erfasst (Stand: März 2022).

In Deutschland wurden bisher insgesamt 4.278 Schwangerschaften gemeldet (Stand: 25.05.2022). Die Zahl der an der Studie teilnehmenden Kliniken, Ambulanzen und Praxen liegt in Deutschland bei 370.

Dieser Bericht bezieht sich auf Daten aus dem EURAP-Register vom 25.05.2022. Bis zu diesem Stichtag wurden 4.278 Schwangerschaften aus Deutschland erfasst.

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 2021 bis Mai 2022 konnte hier ein Zuwachs von 104 eingeschlossenen Schwangerschaften verzeichnet werden (nachgemeldete Schwangerschaften aus diesem Zeitraum werden im Grape-Report im November miterfasst).

Abbildung 1: Länder mit Zahl der eingeschlossenen Schwangerschaften

COUNTRY	INCLUDED CASES
Italy	2.483
Germany	1.905
Netherlands	1.446
Norway	1.381
Denmark	1.360
Sweden	1.358
Australia	808
India	779
Spain	690
Czech Rep.	657
Finland	456
Japan	438
Austria	417
United King.	366
Serbia&Mont.	350
Switzerland	198
Slovakia	168
Taiwan	168
Chile	147
Turkey	118
Israel	102
Slovenia	99
Belgium	87
Lithuania	84
Macedonia	75
Argentina	74
Georgia	73
Portugal	59
Philippines	47
Iran	36
France	31
Croatia	27
Poland	26
China	18
El Salvador	18
Hong-kong	12
Estonia	8
Hungary	6
Belarus	5
Russia	1
Albania	1
Ukraine	1
TOTAL	16.583

Von den **4.278** erfassten Schwangerschaften wurden **2.373** 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=1.302).
3. Ausstehende Schwangerschaften, bei denen auf Updates oder Korrekturen gewartet wird (n=292).
4. Laufende Schwangerschaften, aktualisiert und korrigiert (n=156).
5. Retrospektive Fälle, abgeschlossen und korrigiert (n = 270). Unter diesen waren retrospektive Schwangerschaften (n=244) mit Einschluss nach der 16. Schwangerschaftswoche.
6. Weitere 26 Schwangerschaften (n=26) 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 13 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 = 38).
10. Behandlungswechsel zwischen verschiedenen AEDs oder Mono- zu Polytherapie oder umgekehrt während des ersten Trimenons (n = 174).

Die folgenden Auswertungen der deutschen Daten beziehen sich auf **1.905** abgeschlossene prospektive Fälle:

Abbildung 2: Anzahl der Schwangerschaften

Gravida	N	%
1st pregnancy	998	52.4
2nd pregnancy	569	29.9
3rd pregnancy	214	11.2
4th pregnancy	78	4.1
5th pregnancy	32	1.7
> 5th pregnancy	13	0.7
Not ascertained	1	0.0
Total	1,905	100

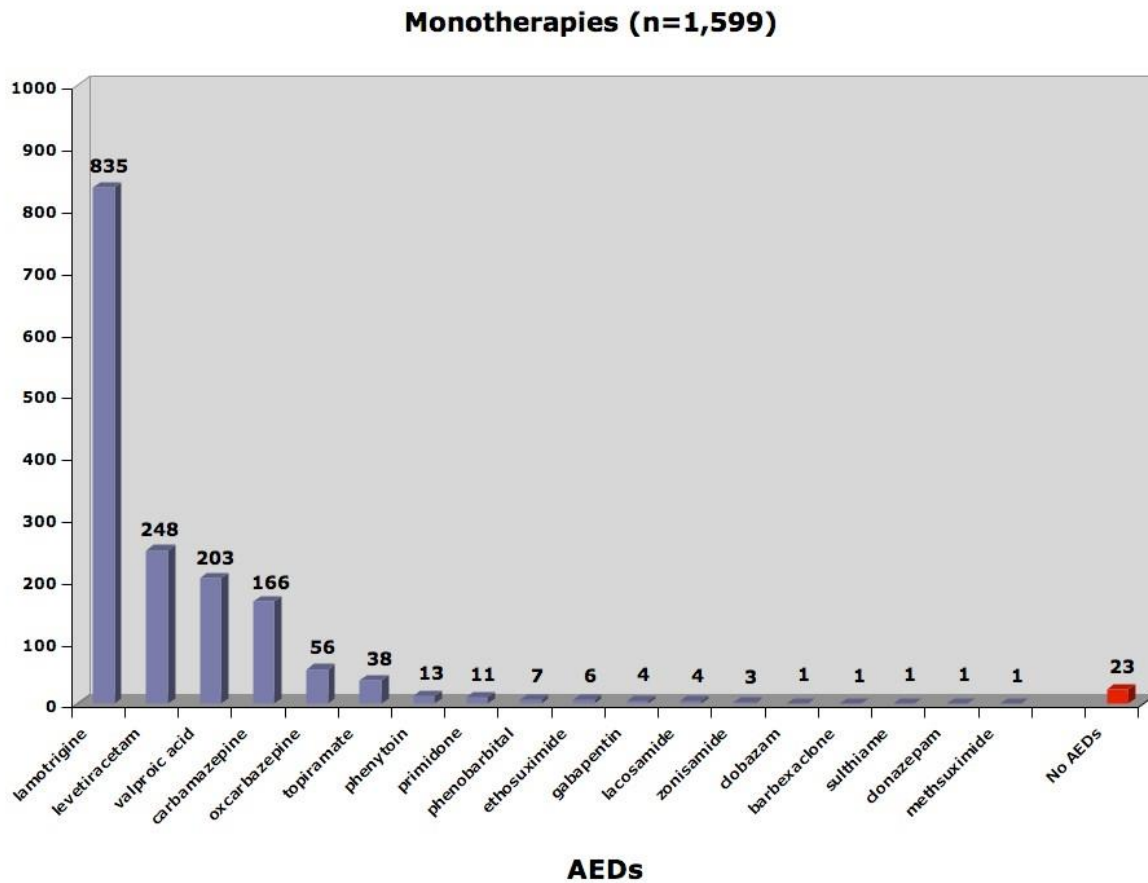
Abbildung 3: Ethnische Herkunft

Maternal ethnicity	N	%
Asiatic	26	1,36
Caucasian	1778	93,33
Mixed	12	0,63
Negro	1	0,05
North African	7	0,37
Other	61	3,20
unknown	20	1,05
Total	1905	100,00

Abbildung 4: Klassifikation der Epilepsietypen

Epilepsy	N	%
Localisation-related*	928	48.7
Generalized	844	44.3
Undetermined	68	3.6
Missing information	54	2.8
No epilepsy	11	0.6
Total	1,905	100

Abbildung 5: Antiepileptika- Häufigkeit in der Monotherapie



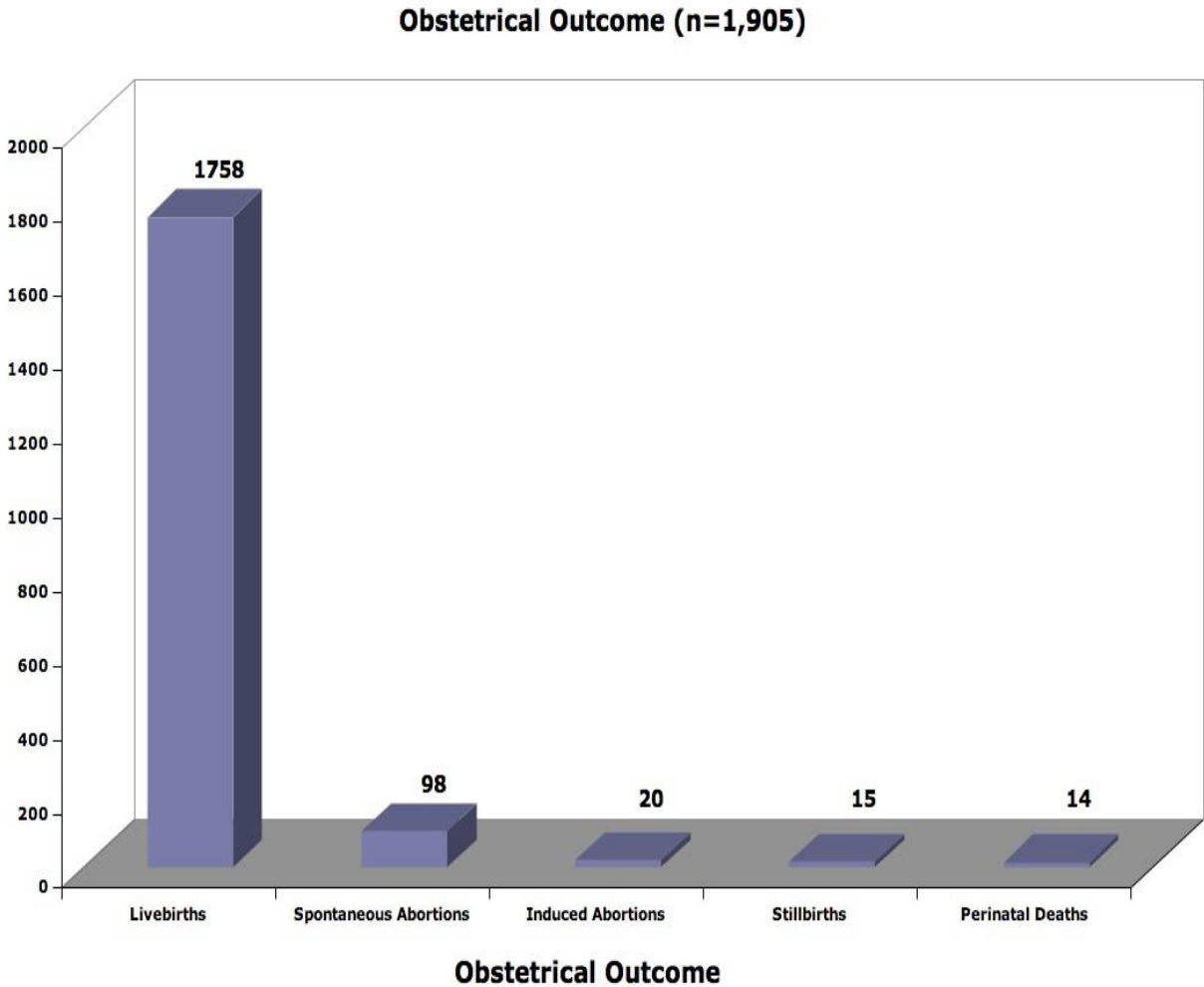
Bei 1 599 (83,9 %) der Schwangerschaften nahmen die Frauen nur ein AED ein, bei 254 (13,3 %) waren es zwei AED, während 28 (1,4%) drei oder mehr AEDs einnahmen. Dreißig Frauen (1,2 %) erhielten während des ersten Trimenons keine AED-Behandlung.

Abbildung 6: Kombinationstherapien mit zwei oder mehr Antiepileptika

Die häufigsten Kombitherapien während des 1. Trimenons der Schwangerschaft	N
lamotrigine + levetiracetam	94
lamotrigine + valproic acid	23
levetiracetam + valproic acid	16
levetiracetam + oxcarbazepine	13
carbamazepine + levetiracetam	12
lacosamide + levetiracetam	8
lamotrigine + topiramate	7
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 77 verschiedene AED-Kombinationen. Die am häufigsten verwendeten Kombinationen waren Lamotrigin und Levetiracetam (n=94), Lamotrigin und Valproinsäure (n=23), Levetiracetam und Valproinsäure (n=16), Levetiracetam und Oxcarbazepin (n=13), Carbamazepin und Levetiracetam (n=12).

Abbildung 7: Obstetrical Outcome



In der prospektiven Kohorte von 1, 807 Schwangerschaften gab es 84 schwere kongenitale Fehlbildungen (MCM), 5 syndromale und/oder genetische Fälle und 8 Chromosomenanomalien (CHR), wie in Tabelle 8 dargestellt (98 Spontanaborte sind ausgeschlossen).

Abbildung 8: Pathologische Ergebnisse

Outcome	Outcome Classification	N
MCM	Multiple major	7
	Isolated major	77
MCM		84
SYNDROMES or GENETIC conditions		5
CHR		8
Total		97

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 84 MCM, darunter 3 induzierte Aborte, 2 neonataler Tod und 79 Lebendgeburten. Von den 79 Lebendgeburten wurden 9 Fälle mit Fehlbildungen pränatal festgestellt, 51 wurden erstmals bei der Geburt gemeldet, und weitere 19 Fälle wurden nicht bei der Geburt, sondern innerhalb eines Jahres nach der Geburt festgestellt. Von den 84 Fällen mit MCM wurden 13 durch eine Ultraschalluntersuchung festgestellt. Von diesen 13 Fällen gab es 3 induzierte Aborte, 1 neonataler Tod und 9 Lebendgeburten.

Die 84 Fälle entsprechen einer Fehlbildungsrate von 4,7 % aller prospektiven Schwangerschaften, für die die Nachbeobachtung abgeschlossen ist (84/1.807).

Abbildung 9: Art der Fehlbildung

PATHOLOGICAL OUTCOMES	DESCRIPTION	N
MCM	Multiple major	7
	Heart	
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	9
MCM	Congenital malformations of the heart, unspecified	1
	all	16
	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	1
MCM	Congenital pelviureteric junction obstruction, unilateral	1
MCM	Patent urachus	1
MCM	Impervious urethra (Megacystis-megaureter syndrome)	1
MCM	Double or triple kidney	1
	all	8
	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	1
MCM	Hirschsprung's disease	1
	all	6
	Eye, Ear, Face and Neck	
MCM	Congenital absence, atresia and stricture of auditory canal (external)	1
	all	1
	Oro facial clefts	
MCM	Cleft palate	1
	all	1
	Limbs	
MCM	Polydactyly	2
	all	2
	<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		5
MCM	all MCMs	80
	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	1
CHR	all CHR	8
	Syndromes or monogenic conditions	
Syndrome	Congenital cataract, inherited	1
Syndrome	Tuberous sclerosis, inherited	1
Syndrome	Incontinentia pigmenti	1
Syndrome	Zellweger syndrome	1
Syndromes	all syndromes or monogenic conditions	4
Total		92

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.