



## **GRAPE-Report**

German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy with Epilepsy  
**Interim-Report Mai 2024**

Wir freuen uns, Ihnen die Daten aus dem aktuellen „Interim Report Germany – Mai 2024“ 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 30.269 Schwangerschaften im Zentralregister von EURAP erfasst (Stand: 27. Mai 2024).

In Deutschland wurden bisher insgesamt 4.703 Schwangerschaften gemeldet (Stand: 27. Mai 2024). 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 Behandlung mit Anfallssuppressiva (ASM) während der Schwangerschaft.

Nach Italien kommen die meisten Schwangerschaften aus Deutschland. Von November 2023 bis Mai 2024 konnte ein Zuwachs von 102 Schwangerschaften verzeichnet werden.

**Abbildung 1: Länder mit Zahl der eingeschlossenen Schwangerschaften**

COUNTRY	INCLUDED CASES
Italy	2,616
Germany	2,193
Netherlands	1,465
Norway	1,485
Denmark	1,520
Sweden	1,434
Australia	808
India	812
Spain	741
Czech Republic	717
Japan	553
Finland	475
Austria	442
United Kingdom	366
Serbia & Montenegro	360
Switzerland	219
Taiwan	185
Slovakia	180
Chile	168
Turkey	119
Israel	108
Slovenia	99
Belgium	92
Lithuania	84
Georgia	78
Macedonia	79
Argentina	75
Portugal	64
Philippines	47
Iran	76
France	31
Croatia	27
Poland	26
China	19
El Salvador	18
Estonia	24
Hong-Kong	12
Belarus	12
Hungary	6
Russia	1
Algeria	1
Albania	1
Ukraine	1
<b>TOTAL</b>	<b>17,839</b>

Von den **4.703** erfassten Schwangerschaften wurden 2.510 Schwangerschaften ausgeschlossen aufgrund folgender Ausschlusskriterien:

1. Schwangerschaften, die die Einschlusskriterien nicht erfüllen (n=63).
2. Verloren für die Nachverfolgung, einschließlich solcher Fälle, bei denen die Folgebögen nicht innerhalb der vorgegebenen Deadline gesendet wurden (n=1.448).
3. Ausstehende Schwangerschaften, bei denen auf Updates oder Korrekturen gewartet wird (n=243).
4. Laufende Schwangerschaften, aktualisiert und korrigiert (n=160).
5. Retrospektive Fälle, abgeschlossen und korrigiert (n = 300). Unter diesen waren retrospektive Schwangerschaften (n=271) 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= 67).
8. Nicht klassifizierbar, d.h. Fälle, bei denen nicht geklärt werden konnte, ob eine Fehlbildung vorliegt oder nicht (n=15). 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= 23).
10. Behandlungswechsel zwischen verschiedenen ASM oder Mono- zu Polytherapie oder umgekehrt während des ersten Trimenons (n= 191).

Die folgenden Auswertungen der deutschen Daten beziehen sich auf **2.193** abgeschlossene prospektive Fälle:

**Abbildung 2: Anzahl der Schwangerschaften**

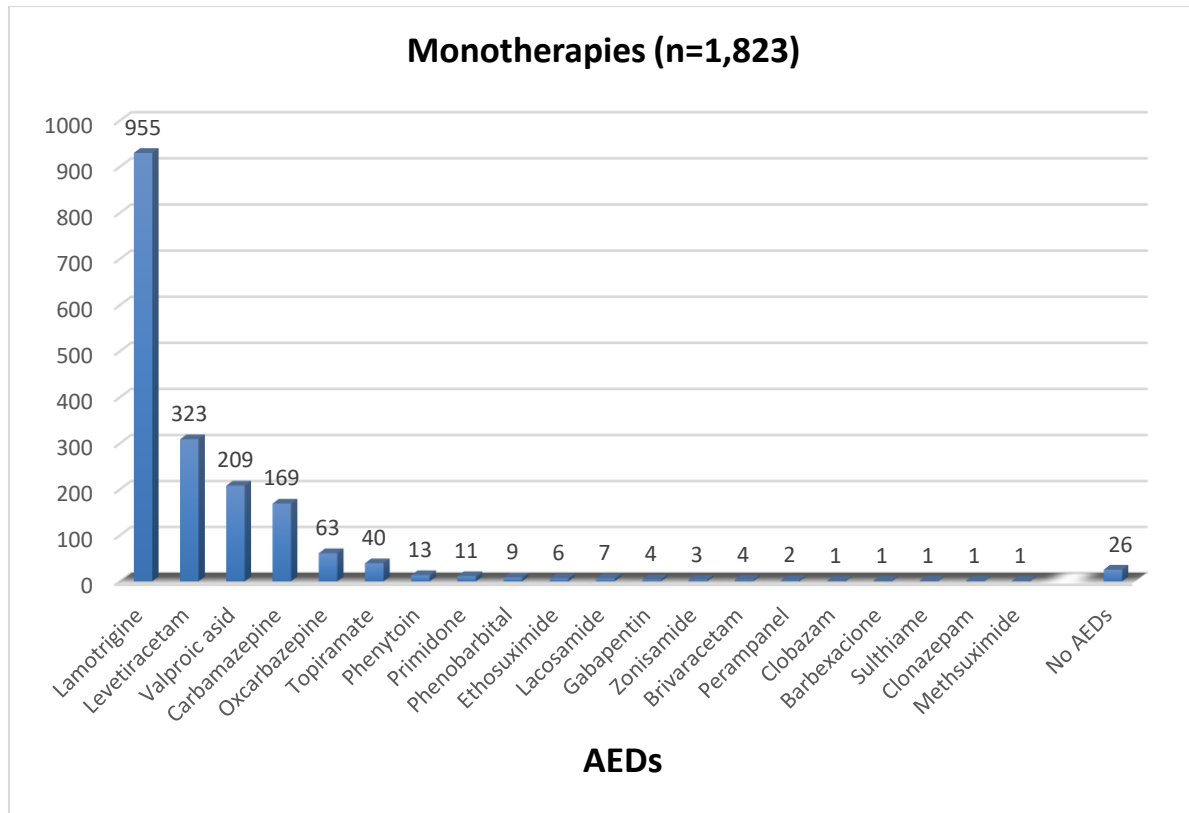
<b>Gravida</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
1st pregnancy	1.149	52.40
2nd pregnancy	654	29.80
3rd pregnancy	250	11.40
4th pregnancy	92	4.20
5th pregnancy	32	1.40
> 5th pregnancy	15	0.70
Not ascertained	1	0.05
<b>Total</b>	<b>2.193</b>	<b>100</b>

**Abbildung 3: Ethnische Herkunft**

<b>Maternal ethnicity</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Asiatic	32	1.46
Caucasian	2.049	93.43
Mixed	15	0.68
Negro	1	0.05
North African	12	0.55
Other	61	2.78
unknown	22	1.00
<b>Total</b>	<b>2.193</b>	<b>100</b>

**Abbildung 4: Klassifikation der Epilepsietypen**

<b>Epilepsy</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Localisation-related*	1.066	48.60
Generalized	970	44.20
Undetermined	79	3.60
Missing information	67	3.10
No epilepsy	11	0.50
<b>Total</b>	<b>2.193</b>	<b>100</b>

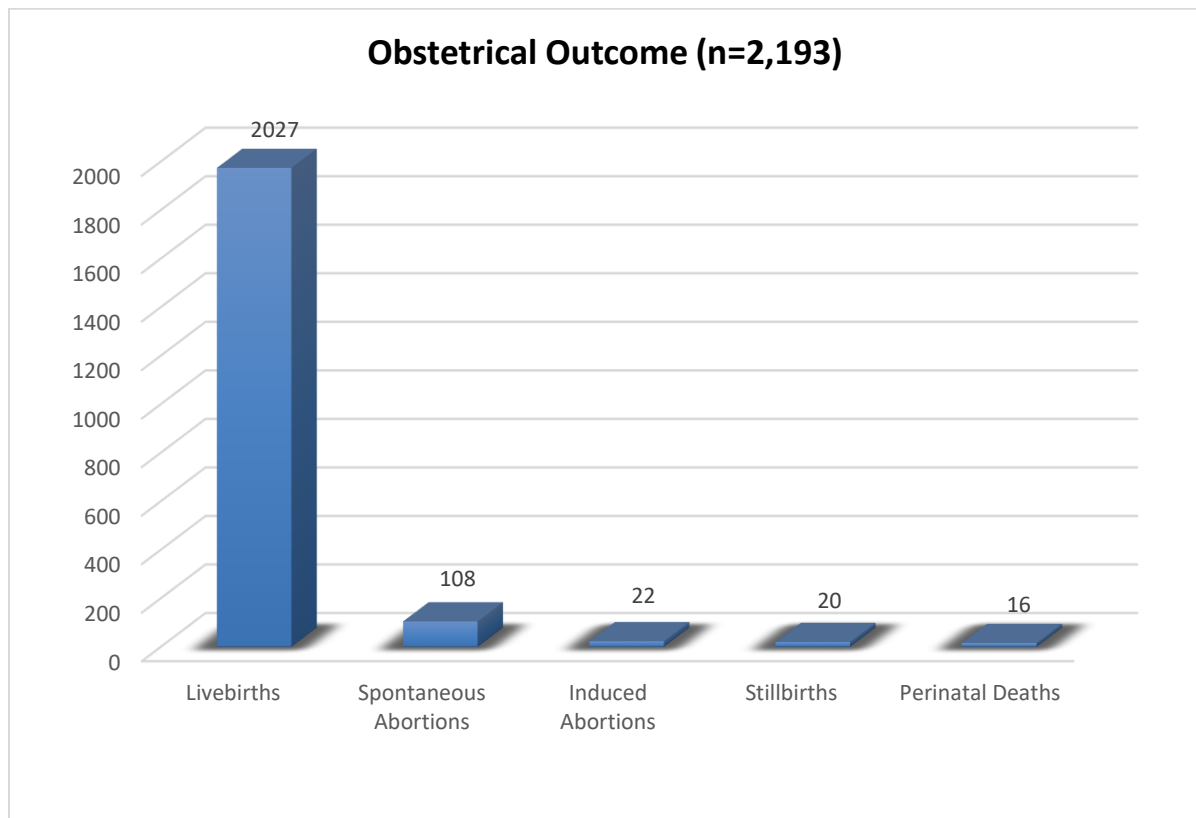
**Abbildung 5: Antiepileptika- Häufigkeit in der Monotherapie**

Bei 1.823 (83.1 %) der Schwangerschaften nahmen die Frauen nur ein ASM ein. Bei 308 Frauen (14.1 %) waren es zwei ASM, während 36 (1.6 %) drei oder mehr ASM einnahmen. Sechszwanzig Frauen (1.2 %) erhielten während des ersten Trimenons keine ASM-Behandlung.

**Abbildung 6: Kombinationstherapien mit zwei oder mehr Antiepileptika**

<b>Die häufigsten Kombinationstherapien während des 1. Trimenons der Schwangerschaft</b>	<b>N</b>
Lamotrigine + Levetiracetam	122
Lamotrigine + Valproic acid	25
Levetiracetam + Valproic acid	18
Levetiracetam + Oxcarbazepine	16
Carbamazepine + Levetiracetam	12
Lacosamide + Levetiracetam	16
Lamotrigine + Topiramate	8
Carbamazepine + Lamotrigine	5
Levetiracetam + Phenobarbital	4
Topiramate + Valproic acid	4
Carbamazepine + Valproic acid	4
Levetiracetam + Topiramate	4
Lamotrigine + Oxcarbazepine	5
Lamotrigine + Phenytoin	3
Lamotrigin + Zonisamid	4
Carbamazepine + Phenobarbital	3
Lamotrigine + Levetiracetam + Valproic acid	3
Lamotrigine + Levetiracetam + Oxcarbazepine	3

Es gab 86 verschiedene ASM-Kombinationen. Die am häufigsten verwendeten Kombinationen waren Lamotrigin und Levetiracetam (n=122), Lamotrigin und Valproinsäure (n=25), Levetiracetam und Valproinsäure (n=18), Levetiracetam und Oxcarbazepin (n=16), 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; 2 Fälle wurden als fetale Wachstumsretardierung eingestuft.

In der prospektiven Kohorte von 2.085 Schwangerschaften gab es 97 schwere kongenitale Fehlbildungen (MCM), 9 Chromosomenanomalien (CHR) und 5 syndromale und/oder genetische Fälle, wie in Tabelle 8 dargestellt, (108 Spontanaborte sind ausgeschlossen).

**Abbildung 8: Pathologische Ergebnisse**

<b>Outcome</b>	<b>Outcome Classification</b>	<b>N</b>
MCM	Multiple major	7
	Isolated major	90
MCM		97
SYNDROMES or GENETIC conditions		5
CHR		9
<b>Total</b>		<b>111</b>

Bei den 5 syndromalen und/oder genetischen Fällen handelt es sich jeweils um einen Fall von vererbter tuberöser Sklerose, Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrom), vererbtem kongenitalen Katarakt, Achondroplasie und Zellweger-Syndrom. In diesem Bericht beschränken wir unsere Analyse auf die 97 MCM, darunter 3 induzierte Aborte, 3 neonatale Todesfälle und 91 Lebendgeburten.

Von den 91 Lebendgeburten wurden 12 Fälle mit Fehlbildungen pränatal festgestellt; 57 wurden erstmals bei der Geburt gemeldet, und weitere 22 Fälle wurden nicht bei der Geburt, sondern innerhalb eines Jahres nach der Geburt diagnostiziert. Bei den 97 Fällen mit MCM wurden 17 durch eine Ultraschalluntersuchung diagnostiziert. Bei diesen 17 Fällen gab es 3 induzierte Aborte, 2 neonatale Todesfälle und 12 Lebendgeburten.

Die 97 Fälle entsprechen einer Fehlbildungsrate von 4.7 % aller prospektiven Schwangerschaften, für die die Nachbeobachtung abgeschlossen ist (97/2.085).



Abbildung 9: Art der Fehlbildung

<b>PATHOLOGICAL OUTCOMES</b>	<b>DESCRIPTION</b>	<b>N</b>
MCM	Multiple major	7
	<b>Cardiovaskular system</b>	
MCM	Atrial septal defect	2
MCM	Patent ductus arteriosus	3
MCM	Congenital pulmonary valve stenosis	2
MCM	Hypoplastic left heart syndrome	1
MCM	Pulmonary valve atresia	1
MCM	Ventricular septal defect	12
MCM	Congenital malformations of the heart, unspecified	1
MCM	Other congenital malformations of aorta; Atrial septal defect	1
	<b>all</b>	<b>23</b>
	<b>Genital system</b>	
MCM	Developmental ovarian cyst, single	1
MCM	Developmental ovarian cyst, multiple	1
MCM	Hypospadias	9
	Other specified congenital malformations of female genitalia	1
	<b>all</b>	<b>12</b>
	<b>Nervous system</b>	
MCM	Spina Bifida	3
MCM	Single congenital cerebral cyst	1
MCM	Congenital cerebral cyst	4
	<b>all</b>	<b>8</b>
	<b>Musculoskeletal</b>	
MCM	Hip dislocation and/or dysplasia	15
	<b>all</b>	<b>15</b>
	<b>Urinary system</b>	
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
MCM	Other cystic kidney disease	1
MCM	Potter's syndrome	1
	<b>all</b>	<b>12</b>
	<b>Digestive system</b>	
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
	<b>all</b>	<b>8</b>
	<b>Eye, Ear, Face and Neck</b>	
MCM	Congenital absence, atresia and stricture of auditory canal (external)	1
MCM	Congenital cataract	1
	<b>all</b>	<b>2</b>
	<b>Oro facial clefts</b>	
MCM	Cleft palate	2
	<b>all</b>	<b>2</b>
	<b>Limbs</b>	
MCM	Polydactyly	3
	<b>all</b>	<b>3</b>
MCM	Other specified malformations (including sacral teratoma, aberrant subclavian artery, congenital malformations of spleen, congenital malformations of lung, congenital malformations of thyroid gland)	5
<b>MCM</b>	<b>all MCMs</b>	<b>97</b>
	<b>Chromosomal</b>	
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
<b>CHR</b>	<b>all CHR</b>	<b>9</b>
	<b>Syndromes or genetic conditions</b>	
Syndrome	achondroplasia	1
Syndrome	congenital cataract, inherited	1
Syndrome	tuberous sclerosis, inherited	1
Syndrome	incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome)	1
Syndrome	Zellweger syndrome	1
<b>Syndromes</b>	<b>all syndromes or genetic conditions</b>	<b>5</b>
<b>Total</b>		<b>111</b>

## Kontaktdaten

EURAP-Deutschland  
Vivantes Humboldt-Klinikum  
Klinik für Neurologie mit Stroke Unit und Zentrum für Epilepsie  
Am Nordgraben 2  
13509 Berlin  
[eurap@vivantes.de](mailto:eurap@vivantes.de)

## Projektteam

Leitung:	Prof. Dr. Bettina Schmitz
Ärztliche Mitarbeit:	Dr. Verena Gaus (Charité), Dr. Hüsniye Cakiroglu
EURAP Assistenz:	Kirsten Krämer, Angela Neuenfeldt

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

Das EURAP-Projekt wird finanziell unterstützt durch:

Angelini-Pharma  
Deutsche Gesellschaft für Epileptologie e.V.  
Sanofi Aventis Deutschland GmbH  
UCB-Pharma

Weitere Informationen finden Sie hier:

[www.eurap.de](http://www.eurap.de)

<https://www.dgfe.org/service/eurap>

<https://eurapinternational.org/>