



## **GRAPE**

### **German Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy with Epilepsy Interim-Report November 2022**

Wir freuen uns, Ihnen die Daten aus dem aktuellen „Interim Report Germany – November 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 29.064 Schwangerschaften im Zentralregister von EURAP erfasst (Stand: 25.Oktober 2022).

In Deutschland wurden bisher insgesamt 4.344 Schwangerschaften gemeldet (Stand: 25.Oktober.2022). 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 Mai bis November 2022 konnte hier ein Zuwachs von 66 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	2,515
<b>Germany</b>	<b>1,971</b>
Netherlands	1,463
Norway	1,407
Denmark	1,383
Sweden	1,376
Australia	808
India	784
Spain	713
Czech Republic	663
Japan	470
Finland	461
Austria	429
United Kingdom	366
Serbia & Montenegro	354
Switzerland	202
Taiwan	175
Slovakia	171
Chile	152
Turkey	118
Israel	102
Slovenia	99
Belgium	89
Lithuania	84
Georgia	76
Macedonia	75
Argentina	75
Portugal	60
Philippines	47
Iran	46
France	31
Croatia	27
Poland	26
China	18
El Salvador	18
Estonia	13
Hong-kong	12
Belarus	10
Hungary	6
Russia	1
Albania	1
Ukraine	1
<b>TOTAL</b>	<b>16,898</b>

Von den **4.344** 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=1.327).
3. Ausstehende Schwangerschaften, bei denen auf Updates oder Korrekturen gewartet wird (n=265).
4. Laufende Schwangerschaften, aktualisiert und korrigiert (n=146).
5. Retrospektive Fälle, abgeschlossen und korrigiert (n = 280). Unter diesen waren retrospektive Schwangerschaften (n=252) mit Einschluss nach der 16. Schwangerschaftswoche.
6. Weitere 28 Schwangerschaften (n=28) 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= 36).
10. Behandlungswechsel zwischen verschiedenen AEDs oder Mono- zu Polytherapie oder umgekehrt während des ersten Trimenons (n= 178).

Die folgenden Auswertungen der deutschen Daten beziehen sich auf **1.971** abgeschlossene prospektive Fälle:

**Abbildung 2: Anzahl der Schwangerschaften**

<b>Gravida</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
1st pregnancy	1,035	52.5
2nd pregnancy	589	29.8
3rd pregnancy	220	11.2
4th pregnancy	81	4.1
5th pregnancy	32	1.6
> 5th pregnancy	13	0.7
Not ascertained	1	0.1
<b>Total</b>	<b>1,971</b>	<b>100</b>

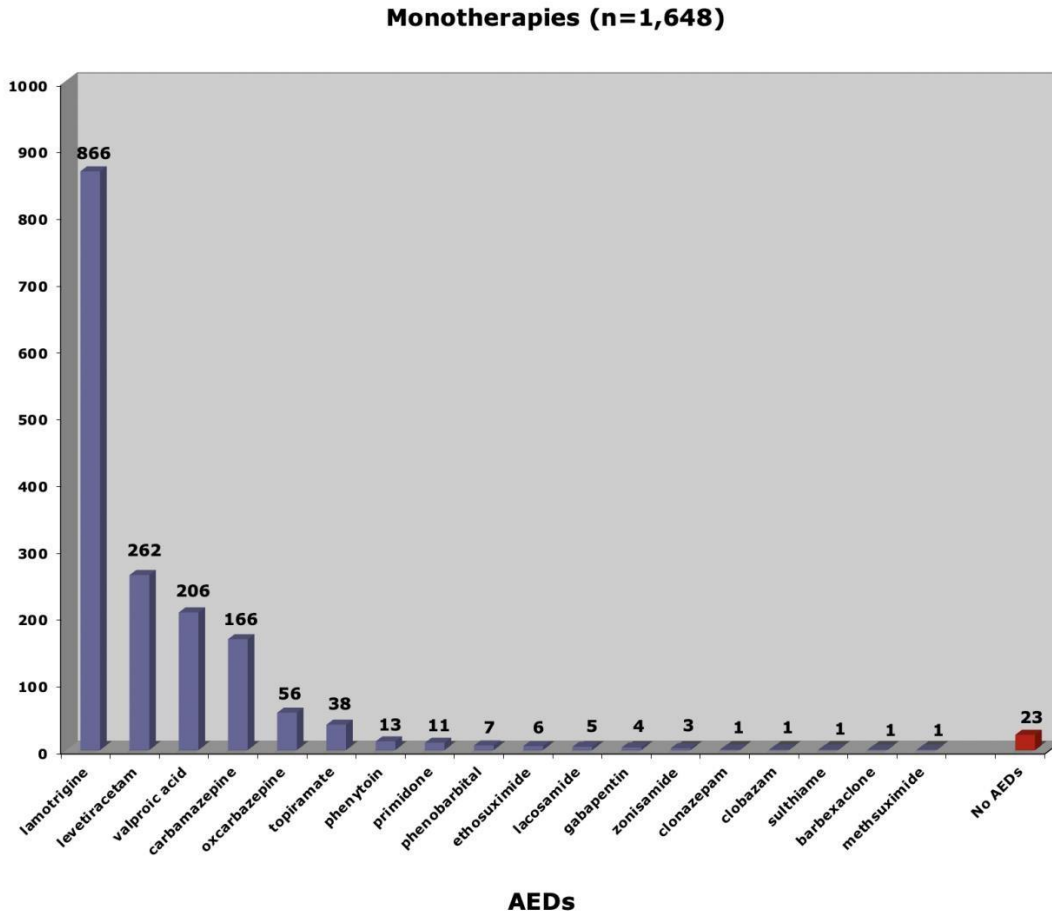
**Abbildung 3: Ethnische Herkunft**

<b>Maternal ethnicity</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Asiatic	29	1,47
Caucasian	1840	93,35
Mixed	12	0,61
Negro	1	0,05
North African	8	0,41
Other	61	3,09
unknown	20	1,01
<b>Total</b>	<b>1971</b>	<b>100,00</b>

**Abbildung 4: Klassifikation der Epilepsietypen**

<b>Epilepsy</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Localisation-related*	964	48.91
Generalized	870	44.14
Undetermined	68	3.45
Missing information	58	2.94
No epilepsy	11	0.56
<b>Total</b>	<b>1,971</b>	<b>100</b>

Abbildung 5: Antiepileptika- Häufigkeit in der Monotherapie



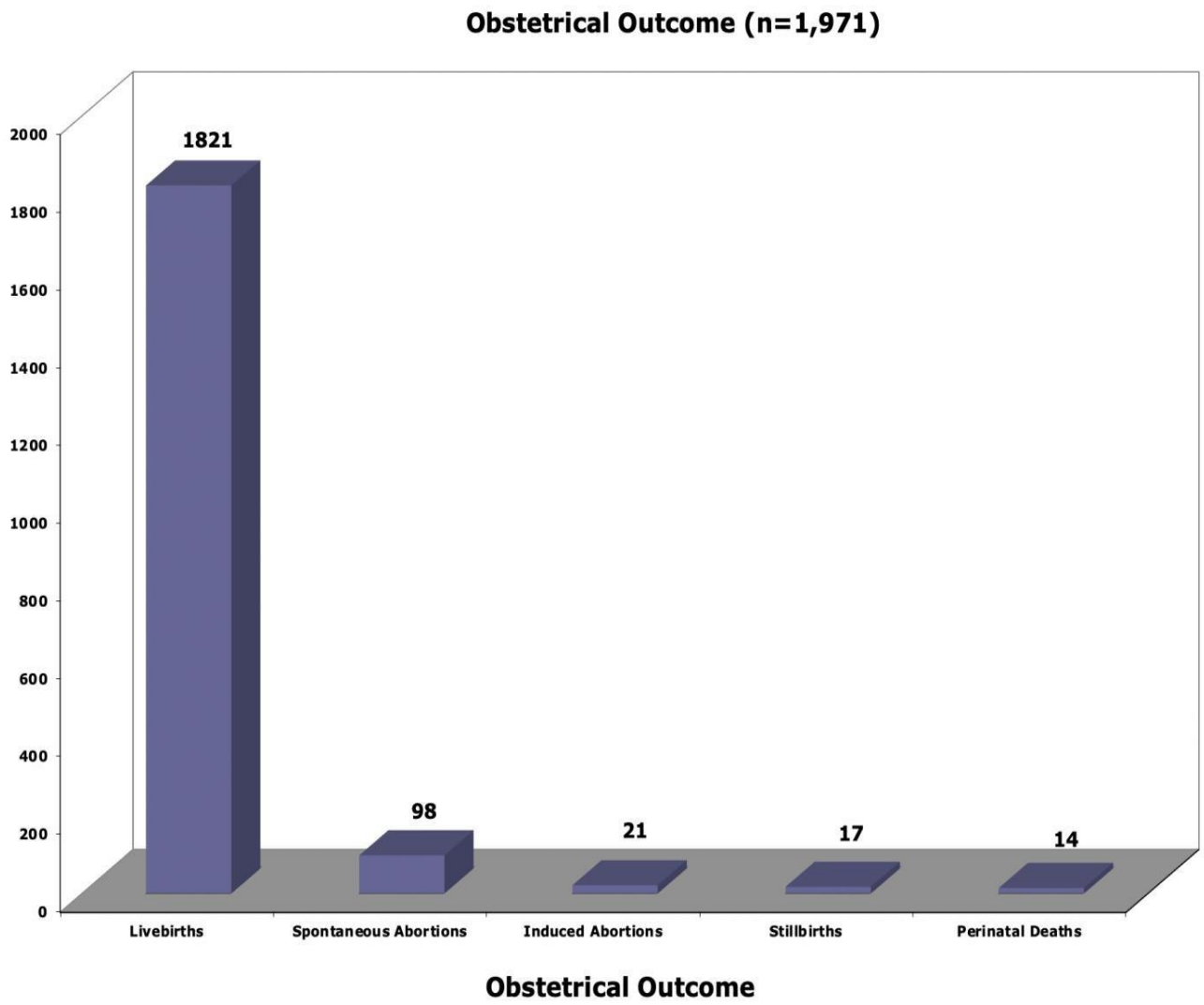
Bei 1648 (83,61 %) der Schwangerschaften nahmen die Frauen nur ein AED ein, bei 269 (13,6 %) waren es zwei AED, während 31 (1,6 %) drei oder mehr AEDs einnahmen. Dreiundzwanzig Frauen (1,17 %) erhielten während des ersten Trimenons keine AED-Behandlung.

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

<b>Die häufigsten Kombitherapien während des 1. Trimenons der Schwangerschaft</b>	<b>N</b>
lamotrigine + levetiracetam	100
lamotrigine + valproic acid	24
levetiracetam + valproic acid	17
levetiracetam + oxcarbazepine	13
carbamazepine + levetiracetam	12
lacosamide + levetiracetam	11
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 80 verschiedene AED-Kombinationen. Die am häufigsten verwendeten Kombinationen waren Lamotrigin und Levetiracetam (n=100), Lamotrigin und Valproinsäure (n=24), Levetiracetam und Valproinsäure (n=17), Levetiracetam und Oxcarbazepin (n=13), Carbamazepin und Levetiracetam (n=12).

Abbildung 7: Obstetrical Outcome



In der prospektiven Kohorte von 1, 873 Schwangerschaften gab es 86 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**

<b>Outcome</b>	<b>Outcome Classification</b>	<b>N</b>
<b>MCM</b>	Multiple major	7
	Isolated major	79
<b>MCM</b>		<b>86</b>
<b>SYNDROMES or GENETIC conditions</b>		<b>5</b>
<b>CHR</b>		<b>8</b>
<b>Total</b>		<b>99</b>

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 86 MCM, darunter 3 induzierte Aborte, 2 neonataler Tod und 81 Lebendgeburten.

Von den 81 Lebendgeburten wurden 10 Fälle mit Fehlbildungen pränatal festgestellt, 52 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 86 Fällen mit MCM wurden 14 durch eine Ultraschalluntersuchung festgestellt. Von diesen 14 Fällen gab es 3 induzierte Aborte, 1 neonataler Tod und 10 Lebendgeburten.

Die 86 Fälle entsprechen einer Fehlbildungsrate von 4,6 % aller prospektiven Schwangerschaften, für die die Nachbeobachtung abgeschlossen ist (86/1.837).



Abbildung 9: Art der Fehlbildung

<b>PATHOLOGICAL OUTCOMES</b>	<b>DESCRIPTION</b>	<b>N</b>
MCM	Multiple major	7
	<b>Cardiovascular system</b>	
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
MCM	Other congenital malformations of aorta; Atrial septal defect	1
	<b>all</b>	<b>17</b>
	<b>Genital system</b>	
MCM	Developmental ovarian cyst, single	1
MCM	Developmental ovarian cyst, multiple	1
MCM	Hypospadias	9
MCM	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 cysts	3
	<b>all</b>	<b>7</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	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
MCM	Congenital hydronephrosis; Congenital posterior urethral valves	1
	<b>all</b>	<b>9</b>
	<b>Digestive system</b>	
MCM	Imperforate anus	1
MCM	Congenital cardiopam	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	1
	<b>all</b>	<b>1</b>
	<b>Limbs</b>	
MCM	Polydactyly	3
	<b>all</b>	<b>3</b>
	<b>Other specified malformations (including sacral teratoma, aberrant subclavian artery, congenital malformations of spleen, congenital malformations of lung, congenital malformations of thyroid gland)</b>	
MCM		5
<b>MCM</b>	<b>all MCMs</b>	<b>86</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	1
<b>CHR</b>	<b>all CHR</b>	<b>8</b>
	<b>Syndromes or monogenic conditions</b>	
Syndrome	Achondroplasia	1
Syndrome	Congenital cataract, inherited	1
Syndrome	Tuberous sclerosis, inherited	1
Syndrome	Incontinentia pigmenti	1
Syndrome	Zellweger syndrome	1
<b>Syndromes</b>	<b>all syndromes or monogenic conditions</b>	<b>5</b>
<b>Total</b>		<b>99</b>

### **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](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

### 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.