



## **GRAPE-Report**

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

Wir freuen uns, Ihnen die Daten aus dem aktuellen „Interim Report Germany – November 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 29.900 Schwangerschaften im Zentralregister von EURAP erfasst (Stand: 25. November 2023).

In Deutschland wurden bisher insgesamt 4.601 Schwangerschaften gemeldet (Stand: 25. November 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 Anfallssuppressiva während der Schwangerschaft.

Nach Italien kommen die meisten Schwangerschaften aus Deutschland. Von Mai 2023 bis November 2023 konnte ein Zuwachs von 94 Schwangerschaften verzeichnet werden.

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

COUNTRY	INCLUDED CASES
Italy	2,592
Germany	2,133
Netherlands	1,470
Norway	1,465
Denmark	1,458
Sweden	1,418
Australia	812
India	808
Spain	727
Czech Republic	706
Japan	529
Finland	468
Austria	441
United Kingdom	366
Serbia & Montenegro	359
Switzerland	217
Taiwan	183
Slovakia	173
Chile	164
Turkey	118
Israel	104
Slovenia	99
Belgium	92
Lithuania	84
Georgia	78
Macedonia	78
Argentina	75
Portugal	63
Philippines	47
Iran	47
France	31
Croatia	27
Poland	26
China	18
El Salvador	18
Estonia	18
Hong-kong	12
Belarus	11
Hungary	6
Russia	1
Albania	1
Ukraine	1
<b>TOTAL</b>	<b>17,544</b>

Von den **4.601** erfassten Schwangerschaften wurden 2.468 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=1.413).
3. Ausstehende Schwangerschaften, bei denen auf Updates oder Korrekturen gewartet wird (n=243).
4. Laufende Schwangerschaften, aktualisiert und korrigiert (n=173).
5. Retrospektive Fälle, abgeschlossen und korrigiert (n = 295). Unter diesen waren retrospektive Schwangerschaften (n=266) 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=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= 20).
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 **2.133** abgeschlossene prospektive Fälle:

**Abbildung 2: Anzahl der Schwangerschaften**

<b>Gravida</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
1st pregnancy	1.119	52.46
2nd pregnancy	630	29.54
3rd pregnancy	246	11.53
4th pregnancy	90	4.22
5th pregnancy	32	1.5
> 5th pregnancy	15	0.7
Not ascertained	1	0.05
<b>Total</b>	<b>2.133</b>	<b>100</b>

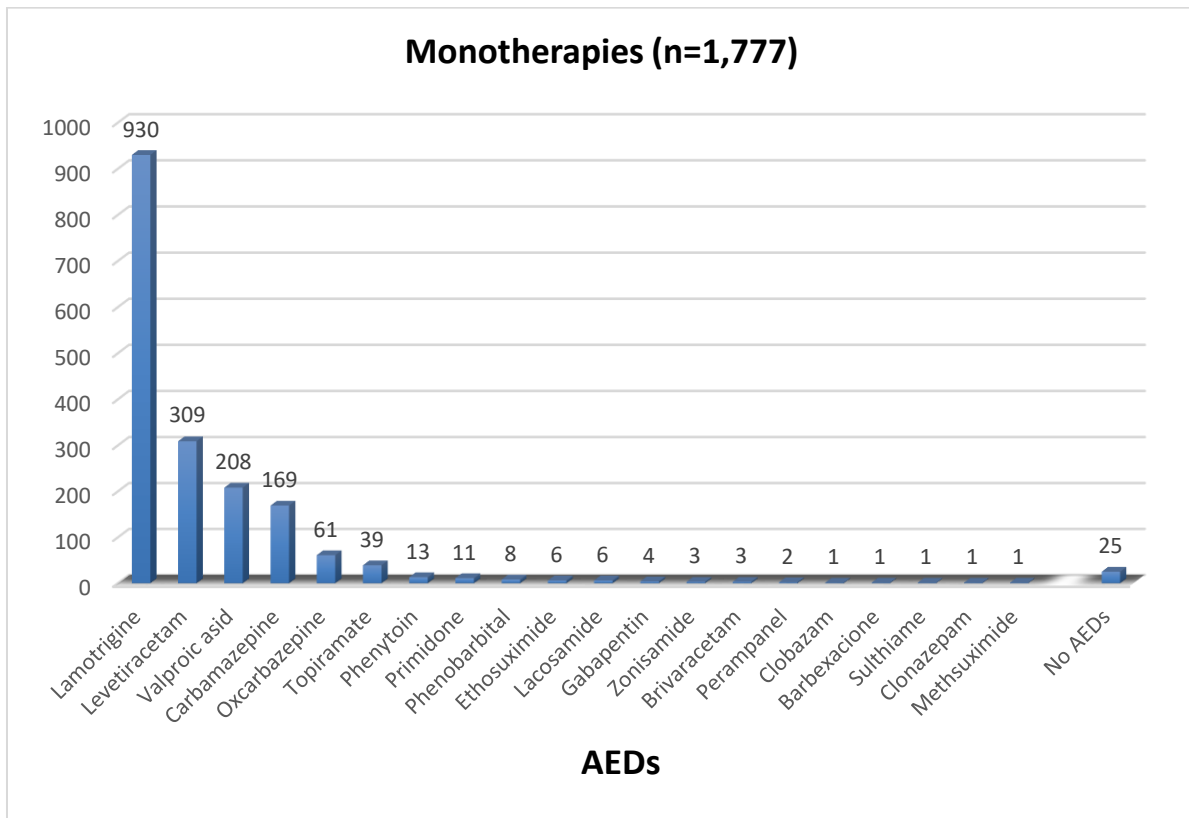
**Abbildung 3: Ethnische Herkunft**

<b>Maternal ethnicity</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Asiatic	31	1.45
Caucasian	1.992	93.39
Mixed	15	0.70
Negro	1	0.05
North African	11	0.52
Other	61	2.86
unknown	22	1.03
<b>Total</b>	<b>2.133</b>	<b>100</b>

**Abbildung 4: Klassifikation der Epilepsietypen**

<b>Epilepsy</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Localisation-related*	1.039	48.71
Generalized	942	44.16
Undetermined	76	3.56
Missing information	65	3.05
No epilepsy	11	0.52
<b>Total</b>	<b>2.133</b>	<b>100</b>

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

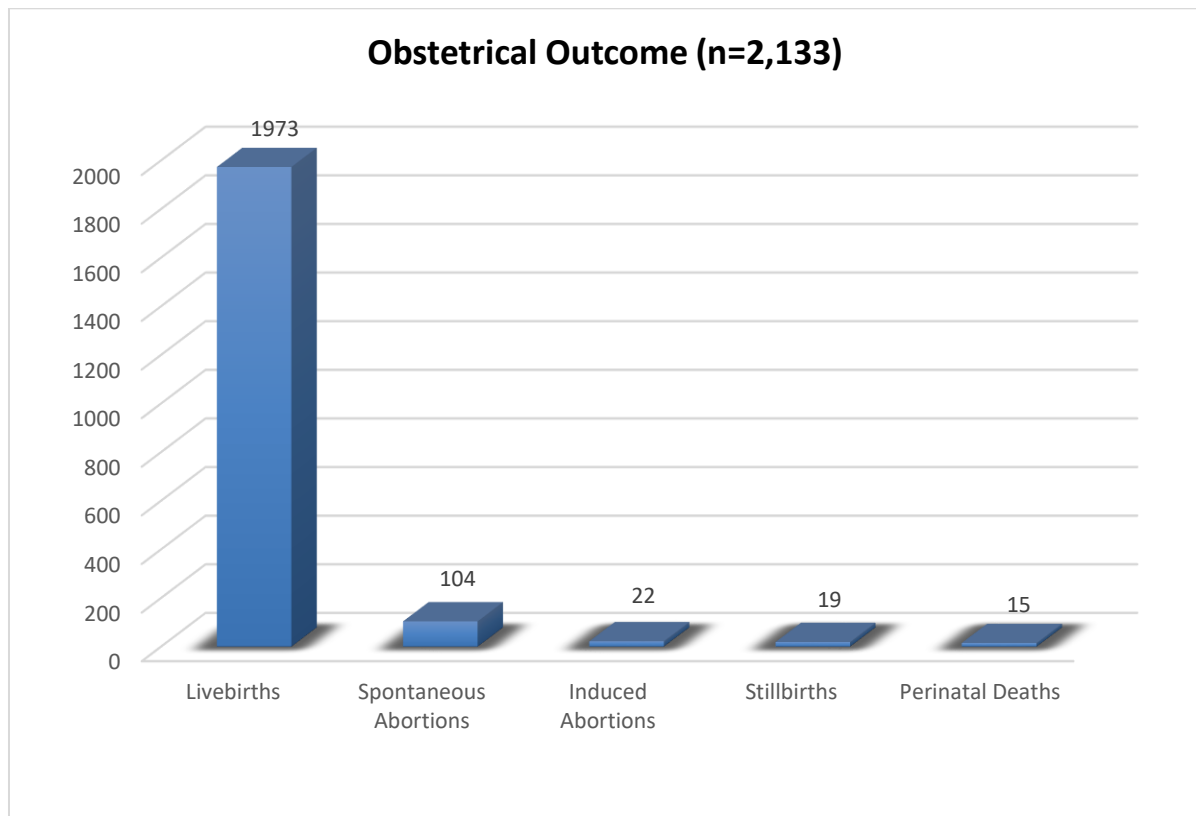


Bei 1.777 (83.31 %) der Schwangerschaften nahmen die Frauen nur ein ASM ein, bei 296 (13.9 %) waren es zwei ASM, während 35 (1.6 %) drei oder mehr ASM einnahmen. Fünfundzwanzig Frauen (1.2 %) erhielten während des ersten Trimenons keine ASM-Behandlung.

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

<b>Die häufigsten Kombinationstherapien während des 1. Trimenons der Schwangerschaft</b>	<b>N</b>
lamotrigine + levetiracetam	114
lamotrigine + valproic acid	24
levetiracetam + valproic acid	18
levetiracetam + oxcarbazepine	16
carbamazepine + levetiracetam	15
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 85 verschiedene ASM-Kombinationen. Die am häufigsten verwendeten Kombinationen waren Lamotrigin und Levetiracetam (n=114), Lamotrigin und Valproinsäure (n=24), Levetiracetam und Valproinsäure (n=18), Levetiracetam und Oxcarbazepin (n=16), Carbamazepin und Levetiracetam (n=15).

**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 2.029 Schwangerschaften gab es 93 schwere kongenitale Fehlbildungen (MCM), 9 Chromosomenanomalien (CHR) und 5 syndromale und/oder genetische Fälle, wie in Tabelle 8 dargestellt, (104 Spontanaborte sind ausgeschlossen).

**Abbildung 8: Pathologische Ergebnisse**

Outcome	Outcome Classification	N
MCM	Multiple major	7
	Isolated major	86
MCM		93
SYNDROMES or GENETIC conditions		5
CHR		9
<b>Total</b>		<b>107</b>

Bei den 5 syndromalen und/oder genetischen Fällen handelt es sich jeweils um einen Fall von vererbter tuberöser Sklerose, Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome), vererbtem kongenitalen Katarakt, Achondroplasie und Zellweger-Syndrom. In diesem Bericht beschränken wir unsere Analyse auf die 93 MCM, darunter 3 induzierte Aborte, 2 neonataler Todesfälle und 88 Lebendgeburten.

Von den 88 Lebendgeburten wurden 11 Fälle mit Fehlbildungen pränatal festgestellt, 55 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 93 Fällen mit MCM wurden 15 durch eine Ultraschalluntersuchung diagnostiziert. Bei diesen 15 Fällen gab es 3 induzierte Aborte, 1 neonataler Tod und 11 Lebendgeburten.

Die 93 Fälle entsprechen einer Fehlbildungsrate von 4.6 % aller prospektiven Schwangerschaften, für die die Nachbeobachtung abgeschlossen ist (93/2.029).



Abbildung 9: Art der Fehlbildung

PATHOLOGICAL OUTCOMES	DESCRIPTION	N
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	Ventricular septal defect	12
MCM	Congenital malformations of the heart, unspecified	1
MCM	Other congenital malformations of aorta; Atrial septal defect	1
	all	<b>22</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
	all	<b>12</b>
	<b>Nervous system</b>	
MCM	Spina Bifida	3
MCM	Single congenital cerebral cyst	1
MCM	Congenital cerebral cyst	4
	all	<b>8</b>
	<b>Musculoskeletal</b>	
MCM	Hip dislocation and/or dysplasia	15
	all	<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
	all	<b>10</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
	all	<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
	all	<b>2</b>
	<b>Oro facial clefts</b>	
MCM	Cleft palate	1
	all	<b>1</b>
	<b>Limbs</b>	
MCM	Polydactyly	3
	all	<b>3</b>
MCM	Other specified malformations ( <i>including sacral teratoma, aberrant subclavian artery, congenital malformations of spleen, congenital malformations of lung, congenital malformations of thyroid gland</i> )	5
<b>MCM</b>	<b>all MCMs</b>	<b>93</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>107</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:

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

Weitere Informationen finden Sie hier:

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

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

<https://eurapinternational.org/>