

Aus dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für
Embryonaltoxikologie der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss einer antiepileptischen Levetiracetam-Therapie
im ersten Trimenon auf den Schwangerschaftsausgang

Pregnancy outcome after first-trimester
exposure to levetiracetam

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Insa Dirk
aus Goslar

Datum der Promotion: 26. Juni 2022

INHALTSVERZEICHNIS

Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
Zusammenfassung	VII
Abstract.....	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Epilepsie in der Schwangerschaft	1
1.2 Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft	2
1.3 Antiepileptika in der Schwangerschaft	4
1.4 Levetiracetam.....	6
1.5 Fragestellungen und Zielsetzung	9
2 Methodik	10
2.1 Studiendesign, Ethikvotum und Studienregistrierung	10
2.2 Fallrekrutierung und Datenerhebung	10
2.3 Prospektive Studienkohorten	11
2.3.1 Levetiracetam-Kohorte	12
2.3.2 Vergleichskohorte	12
2.3.3 Sensitivitätsanalyse I: Levetiracetam-Monotherapie	12
2.3.4 Sensitivitätsanalyse II: Zweifachtherapie Levetiracetam und Lamotrigin	13
2.4 Retrospektiv erhobene Fallberichte	14
2.5 Klassifikation der Fehlbildungen	14
2.6 Definitionen	15
2.7 Statistische Auswertung.....	16
2.7.1 Deskriptive Statistik.....	16
2.7.2 Statistische Analysen	17
2.8 Hilfsmittel	19
3 Ergebnisse	20
3.1 Auswahl der Studien- und Vergleichskohorten	20
3.2 Maternale Charakteristika.....	21
3.2.1 Levetiracetam-Exposition	23
3.2.2 Folsäure-Exposition	28
3.2.3 Antiepileptische Komedikation in der Levetiracetam-Kohorte	28
3.3 Schwangerschaftsausgänge.....	30
3.3.1 Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche	31
3.3.2 Totgeburten	34
3.3.3 Schwangerschaftskomplikationen.....	34
3.4 Fehlbildungen	35
3.5 Weitere Charakteristika der Neugeborenen	40

3.6	Sensitivitätsanalyse I: Levetiracetam-Monotherapie	43
3.6.1	Maternale Charakteristika	43
3.6.2	Schwangerschaftsausgänge	44
3.6.3	Fehlbildungen.....	45
3.6.4	Weitere Charakteristika der Neugeborenen	47
3.7	Sensitivitätsanalyse II: Kombinationstherapie mit Levetiracetam und Lamotrigin.....	49
3.7.1	Maternale Charakteristika	49
3.7.2	Schwangerschaftsausgänge	51
3.7.3	Fehlbildungen.....	53
3.7.4	Neonatale Charakteristika	53
3.7.5	Schwangerschaftsausgänge anderer antiepileptischer Zweifachtherapien	54
3.8	Retrospektive Fälle in der Levetiracetam-Kohorte	54
4	Diskussion	57
4.1	Das Fehlbildungsrisiko	57
4.2	Schwangerschaftsverluste	65
4.2.1	Spontanaborte.....	65
4.2.2	Schwangerschaftsabbrüche	68
4.2.3	Totgeburten	68
4.3	Schwangerschaftskomplikationen.....	68
4.4	Weitere Charakteristika der Neugeborenen	69
4.5	Levetiracetam-Exposition	70
4.6	Folsäure-Einnahme	71
4.7	Kritische Betrachtung der Methodik.....	72
4.7.1	Studiendesign und –zeitraum	72
4.7.2	Confounder.....	72
4.7.3	Vollständigkeit der Daten	73
4.7.4	Qualität der Daten	73
4.8	Schlussfolgerung und Ausblick	75
5	Literaturverzeichnis.....	77
6	Anhang	84
7	Eidesstattliche Versicherung	88
8	Lebenslauf.....	89
9	Publikationsliste	90
10	Danksagung	91
11	Bescheinigung Statistik.....	92

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1-1: Sensible Phasen der Embryonal- und Fetalperiode	2
Abbildung 1-2: Struktur- und Summenformel von Levetiracetam und Lamotrigin	5
Abbildung 1-3: Verordnungsvolumen von neueren Antiepileptika von 2009 bis 2019	7
Abbildung 2-1: Bildung der Kohorten – Haupt- und Sensitivitätsanalyse I	13
Abbildung 2-2: Bildung der Kohorten – Kombinationstherapie Levetiracetam und Lamotrigin	14
Abbildung 3-1: Bildung der Levetiracetam-Kohorte	21
Abbildung 3-2: Expositionszeiträume der Levetiracetam-Kohorte	24
Abbildung 3-3: Levetiracetam-Dosis zu verschiedenen Zeitpunkten in der Schwangerschaft.....	25
Abbildung 3-4: Dosisanpassungen bei Levetiracetam-Monotherapie	26
Abbildung 3-5: Änderungen der Levetiracetam-Tagesdosis während der Schwangerschaft.....	27
Abbildung 3-6: Folsäure-Dosierung bei Konzeption	28
Abbildung 3-7: Tagesdosis von Levetiracetam und Lamotrigin bei Konzeption	30
Abbildung 3-8: Kumulierte Inzidenzen der Levetiracetam- und Vergleichskohorte.....	33
Abbildung 3-9: Geburtsgewichte in Perzentilkurven – Levetiracetam- und Vergleichskohorte	42
Abbildung 3-10: Prozentuale Verteilung der Geburtsgewichte der Monotherapie-Kohorten	48
Abbildung 3-11: Kumulierte Inzidenzen der Sensitivitätsanalyse II	52
Abbildung 6-1: Anamnesebogen Schwangerschaft (Vorderseite)	84
Abbildung 6-2: Anamnesebogen Schwangerschaft (Rückseite)	85
Abbildung 6-3: <i>Follow-Up</i> -Fragebogen (Vorderseite)	86
Abbildung 6-4: <i>Follow-Up</i> -Fragebogen (Rückseite)	87

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 2-1: Ausschlusskriterien aller prospektiven Studienkohorten.....	12
Tabelle 3-1: Ursachen für fehlenden <i>Follow-Up</i>	20
Tabelle 3-2: Maternale Charakteristika der Levetiracetam- und Vergleichskohorte	22
Tabelle 3-3: Zeitpunkt der ersten Dosissteigerung bei Levetiracetam-Monotherapie	26
Tabelle 3-4: Antiepileptische Zweifachkombinationen der Levetiracetam-Kohorte im 1. Trimenon	29
Tabelle 3-5: Schwangerschaftsausgänge der Levetiracetam- und Vergleichskohorte	30
Tabelle 3-6: Spontanaborte der Levetiracetam- und Vergleichskohorte.....	31
Tabelle 3-7: Gründe für den Schwangerschaftsabbruch	32
Tabelle 3-8: Kumulierte Inzidenzen und <i>Hazard Ratios</i> der Schwangerschaftsausgänge	34
Tabelle 3-9: Fehlbildungen der Levetiracetam- und Vergleichskohorte.....	35
Tabelle 3-10: Organsysteme großer Fehlbildungen der Levetiracetam- und Vergleichskohorte	36
Tabelle 3-11: Große Fehlbildungen der Levetiracetam-Kohorte	37
Tabelle 3-12: Genetisch bedingte Erkrankungen, Spätaborte und Totgeburten der Levetiracetam-Kohorte	39
Tabelle 3-13: Neonatale Charakteristika der Levetiracetam- und Vergleichskohorte	40
Tabelle 3-14: SDS-Differenzen der Geburtsgewichte – Levetiracetam- und Vergleichskohorte	41
Tabelle 3-15: SDS-Differenzen der Kopfumfänge – Levetiracetam- und Vergleichskohorte	41
Tabelle 3-16: Maternale Charakteristika der Monotherapie-Kohorten	43
Tabelle 3-17: Schwangerschaftsausgänge der Monotherapie-Kohorten.....	44
Tabelle 3-18: Kumulierte Inzidenzen und <i>Hazard Ratios</i> der Monotherapie-Kohorten.....	45
Tabelle 3-19: Große Fehlbildungen der Monotherapie-Kohorten	45
Tabelle 3-20: Große Fehlbildungen der Lamotrigin-Monotherapie-Kohorte	46
Tabelle 3-21: Neonatale Charakteristika der Monotherapie-Kohorten	47
Tabelle 3-22: SDS-Differenzen der Geburtsgewichte der Monotherapie-Kohorten.....	48
Tabelle 3-23: Maternale Charakteristika der Sensitivitätsanalyse II.....	49
Tabelle 3-24: Schwangerschaftsausgänge der Sensitivitätsanalyse II	51
Tabelle 3-25: Kumulierte Inzidenzen und <i>Hazard Ratios</i> der Sensitivitätsanalyse II	52
Tabelle 3-26: Große Fehlbildungen der Sensitivitätsanalyse II	53
Tabelle 3-27: Neonatale Charakteristika der Sensitivitätsanalyse II.....	54
Tabelle 3-28: Retrospektiv gemeldete große Fehlbildungen nach Levetiracetam-Einnahme.....	55
Tabelle 4-1: Literaturübersicht über große Fehlbildungen bei Einnahme von Levetiracetam.....	61
Tabelle 4-2: Literaturübersicht über große Fehlbildungen unter Zweifachtherapie mit Levetiracetam und Lamotrigin	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACE	<i>Angiotensin-Converting Enzyme</i>
adj.	adjustiert
AED	<i>Antiepileptic drug</i>
APR	<i>Australian Pregnancy Register</i>
ASD	Atriumseptumdefekt
AT ₁	Angiotensin-1
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer-Code
BALU	Beobachtung von intrauterin Arzneimittel-exponierten Kindern – Langzeit-Untersuchung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BlnDSG	Berliner Datenschutzgesetz
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
d	Tag
d. h.	das heißt
DDD	<i>Defined Daily Dose</i>
DRKS	Deutsches Register für klinische Studien
DS-GVO	Datenschutz-Grundverordnung
ETOP	<i>Elective Termination of Pregnancy</i>
EU	Europäische Union
EURAP	<i>International (vorher European) Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy</i>
EUROCAT	<i>European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins</i>
ggf.	gegebenenfalls
HR	<i>Hazard Ratio</i>
inkl.	inklusive
IQR	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LEV	Levetiracetam
LGA	<i>Large for Gestational Age</i>
LTG	Lamotrigin
MACDP	<i>Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Min-Max	Minimum-Maximum
Mio.	Millionen
NAAPR	<i>North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
p. m.	<i>post menstruationem</i>
PDA	persistierender <i>Ductus arteriosus</i>
PFO	persistierendes <i>Foramen ovale</i>
PS	<i>Propensity Score</i>
PVZ	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
SDS-Diff.	<i>Standard Deviation Score-Differenz</i>
SGA	<i>Small for Gestational Age</i>
SSW	Schwangerschaftswoche

STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUDEP	<i>sudden unexpected death in epilepsy</i>
u. a.	unter anderem
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UDP	Uridindiphosphat
USA	<i>United States of America</i>
V. a.	Verdacht auf
vs.	versus
VSD	Ventrikelseptumdefekt
z. B.	zum Beispiel

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung:

Einige Antiepileptika sind aufgrund ihres teratogenen Potentials nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft geeignet. Lange Zeit galt Lamotrigin (LTG) als Antiepileptikum der Wahl für Schwangere. Zunehmend wird auch Levetiracetam (LEV) eingesetzt, welches im Vergleich zu LTG zwar einen deutlich geringeren Erfahrungsumfang aufweist, jedoch einige therapeutische Vorteile bietet, wie z. B. das geringere Interaktionspotential und die Möglichkeit des schnellen Aufdosierens. Bisher gibt es keine Hinweise auf teratogene Effekte, doch für eine Präzisierung des Spontanabort- und Fehlbildungsrisikos ist die Datenlage noch unzureichend, insbesondere zur häufig verwendeten Kombinationstherapie aus LEV und LTG.

Methodik:

Für diese Kohortenstudie wurden Schwangerschaften mit einer LEV-Exposition im 1. Trimenon (LEV-Kohorte) einer nicht-exponierten Vergleichskohorte gegenübergestellt. Schwangere mit einer LEV-Monotherapie wurde zudem mit einer Kohorte verglichen, die aufgrund einer Epilepsie eine LTG-Monotherapie erhielten (Sensitivitätsanalyse I). In einer Sensitivitätsanalyse II wurden Schwangerschaftsverläufe unter antiepileptischer Zweifachtherapie mit LEV plus LTG der Vergleichskohorte sowie der LTG-Monotherapie-Kohorte gegenübergestellt. Untersucht wurden dabei Fehlbildungs- und Spontanabortraten sowie Auswirkungen auf Frühgeburtlichkeit und neonatale Charakteristika. Die prospektive Erfassung der Schwangerschaftsverläufe erfolgte durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité im Zeitraum von 2000-2017.

Ergebnisse:

Beim Vergleich von 364 Schwangerschaften mit einer LEV-Therapie im 1. Trimenon und 729 Schwangeren der Kontrollgruppe zeigte sich weder ein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen noch für Spontanaborte. In der Sensitivitätsanalyse I ergab sich ebenfalls kein erhöhtes Fehlbildungs- und Spontanabortrisiko unter LEV-Monotherapie (n=221) im Vergleich zu einer LTG-Monotherapie (n=469). Die Jungen der LEV-Monotherapie-Kohorte waren jedoch signifikant leichter als die Jungen der LTG-Monotherapie-Kohorte [SDS-Differenz adj. -0,26 (95% KI -0,49 bis -0,04)]. Hinweise auf eine erhöhte Frühgeburtlichkeit nach LEV-Einnahme in der Schwangerschaft bestanden nicht. Die Fehlbildungsrate bei den intrauterin mit der Zweifachtherapie LEV plus LTG exponierten Kindern war unerwartet hoch (7,7%). Gegenüber der Vergleichs- und der LTG-Monotherapie-Kohorte zeigte sich ein signifikant erhöhtes Spontanabortrisiko [HR adj. 3,01 (95% KI 1,43-6,33) bzw. HR adj. 2,75 (95% KI 1,07-7,05)].

Schlussfolgerung:

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen vorangegangene Studien, dass es sich bei LEV um ein für die Schwangerschaft geeignetes Antiepileptikum handelt. Das geringere Geburtsgewicht bei intrauterin mit LEV-exponierten Jungen sowie die erhöhten Raten an Fehlbildungen und Spontanaborten unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG bedarf weiterer Untersuchungen.

ABSTRACT

Objectives:

Several antiepileptic drugs are not suitable for use in pregnancy due to their known teratogenic potential. For many years lamotrigine (LTG) was considered the antiepileptic drug of choice in pregnancy. Increasingly, levetiracetam (LEV) is also being used, due to therapeutic advantages such as less drug interaction potential and the possibility of rapid up-dosing. There is no evidence of teratogenic effects after LEV use so far, but data on the risks of spontaneous abortion and major birth defects are still limited, especially for the frequently used dual therapy of LEV and LTG.

Methods:

For this cohort study pregnancies with first trimester exposure to LEV (LEV cohort) were compared with a non-exposed comparison cohort. A subgroup of pregnant women receiving LEV monotherapy was compared with pregnant women taking LTG monotherapy for epilepsy (sensitivity analysis I). For sensitivity analysis II pregnant women receiving dual antiepileptic therapy with LEV and LTG were compared with both, the comparison and the LTG monotherapy cohort. Objectives of this study were rates of major birth defects and spontaneous abortions as well as effects on preterm birth and neonatal characteristics. Pregnancies were prospectively ascertained by the Embryotox Center of Clinical Teratology and Drug Safety in Pregnancy during the study period 2000-2017.

Results:

When comparing 364 pregnancies with LEV therapy at least in the first trimester and 729 pregnant women in the control group, neither the risk for major birth defects nor for spontaneous abortions was increased. Sensitivity analysis I also showed no increased risk of major birth defects or spontaneous abortions after LEV monotherapy (n=221) compared with LTG monotherapy (n=469). However, birth weight of male neonates was significantly lower in the LEV monotherapy cohort than in the LTG monotherapy cohort [SDS difference adj. -0.26 (95% CI -0.49 to -0.04)]. There was no evidence of an increased risk for preterm birth with LEV use in pregnancy. The rate of major birth defects in infants exposed to both, LEV and LTG was unexpectedly high (7.7%). Moreover, compared with the comparison and the LTG monotherapy cohort, there was a significantly increased risk of spontaneous abortions [HR adj. 3.01 (95% KI 1.43-6.33) and HR adj. 2.75 (95% KI 1.07-7.05)].

Conclusion:

The present results confirm previous studies that the antiepileptic LEV is suitable for use in pregnancy. The lower birth weight of male LEV-exposed neonates and the increased rates of major birth defects and spontaneous abortions associated with the dual therapy of LEV and LTG require further investigation.

1 EINLEITUNG

1.1 Epilepsie in der Schwangerschaft

Die Epilepsie gehört zu den häufigsten neurologischen Erkrankungen, die alle Altersklassen und somit auch Frauen im gebärfähigen Alter betrifft. In Industrieländern liegt die Prävalenz dieser Erkrankung bei etwa 0,5-0,9% [29, 65]. Eine langfristige medikamentöse Therapie ist häufig notwendig. Bei der Auswahl eines geeigneten Antiepileptikums spielen neben der Art der Epilepsie unter anderem das Geschlecht, das Alter, Komorbiditäten und Komedikationen der Patient*innen eine entscheidende Rolle. Auch wenn die Epilepsie nach bisherigen Erkenntnissen selbst kein nennenswertes teratogenes Risiko darstellt [13, 22, 27, 63], ist eine effektive antiepileptische Therapie in der Schwangerschaft von großer Bedeutung. Verletzungen durch anfallsbedingte Stürze sowie eine Sauerstoff-Unterversorgung im Rahmen von epileptischen Anfällen sollen vermieden werden [69, 90]. Zudem soll das Risiko für den plötzlich auftretenden, unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP = *sudden unexpected death in epilepsy*), der im Rahmen von epileptischen Anfällen auftreten kann, durch eine geeignete antiepileptische Therapie verringert werden. Da sich in den vergangenen Jahrzehnten sowohl die therapeutischen als auch die diagnostischen Möglichkeiten im Rahmen einer Schwangerschaft deutlich verbessert haben, stellt die Epilepsie per se kein Ausschlusskriterium für eine Schwangerschaft dar. Die Geburtenrate bei Frauen mit Epilepsie scheint jedoch geringer zu sein als in der Normalbevölkerung [4, 57]. So kann sowohl die Erkrankung selbst als auch die Einnahme von Antiepileptika wie z. B. Valproat einen Einfluss auf die endokrine reproduktive Funktion haben. Auch eine soziale Stigmatisierung ist als Ursache für die geringere Geburtenrate unter Patientinnen mit Epilepsie denkbar. Zudem wird in einigen Studien diskutiert, ob das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie beispielsweise ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie oder verringerte Geburtsgewichte der Neugeborenen bei Frauen mit einer Epilepsie erhöht ist [4, 107, 115]. Diese Diskussion kann dazu beitragen, dass sich Patientinnen mit einer Epilepsie gegen eine Schwangerschaft entscheiden. Das Risiko für epileptische Anfälle kann ebenfalls im Rahmen einer Schwangerschaft erhöht sein [19, 22]. Auftretende Clearance-Steigerungen und daraus resultierende subtherapeutische Plasmaspiegel können das Auftreten von epileptischen Anfällen innerhalb der Schwangerschaft begünstigen [26, 51]. Die Angst vor unerwünschten Auswirkungen der Antiepileptika auf das ungeborene Kind kann darüber hinaus bei einigen Patientinnen zu einer eigenständigen Reduktion bzw. zum Absetzen der Antiepileptika führen [57]. Mit einem Anteil von etwa 0,3-0,4% aller Schwangeren ist eine schwangere Epilepsie-Patientin dennoch keine Seltenheit [92].

1.2 Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft

Bei einer Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft liegt die Besonderheit vor, dass nicht nur ein Lebewesen mit dem jeweiligen Arzneistoff exponiert ist, sondern auch ein in der Regel gesunder „Zweitpatient“ berücksichtigt werden muss. Eine Schädigung des Embryos bzw. Feten in der Schwangerschaft kann durch verschiedene Noxen wie Umwelteinflüsse, Infektionen oder Chemikalien bedingt sein, aber auch durch Medikamente [80]. Die Empfindlichkeit gegenüber solchen Einflüssen variiert im Verlauf der Schwangerschaft. Die sensiblen Phasen der pränatalen Entwicklung sind in Abbildung 1-1 dargestellt. Während der Organogenese im 1. Trimenon liegt dabei die höchste Empfindlichkeit vor [80].

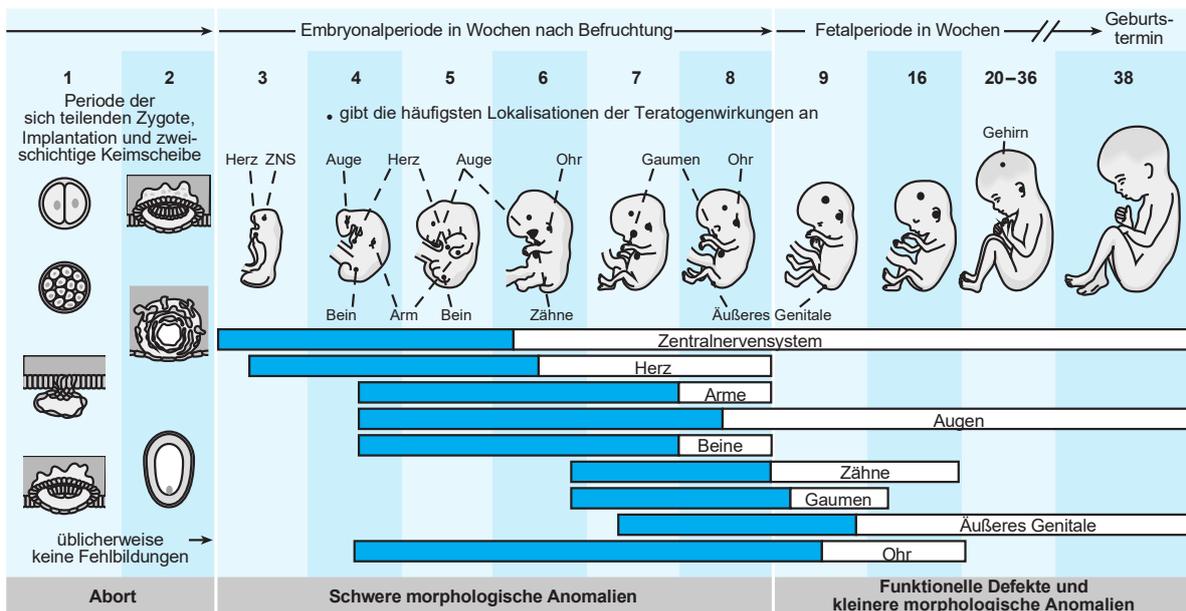


Abbildung 1-1: Sensible Phasen der Embryonal- und Fetalperiode

Embryonale Entwicklung der wichtigsten Organsysteme im zeitlichen Verlauf der Schwangerschaft nach der Konzeption und Änderung der Empfindlichkeit gegenüber entwicklungstoxischen Noxen (aus [80]). Die blauen Abschnitte der Balken stellen den Zeitraum mit der höchsten Empfindlichkeit des jeweiligen Organsystems dar.

In der klinischen Forschung sind randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) der Goldstandard für den Beleg der Wirksamkeit und Sicherheit einer Arzneimitteltherapie. Aus ethischen Gründen sind Schwangere in der Regel jedoch von diesen Studien ausgeschlossen, sodass die Datenlage zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Zulassung häufig unzureichend ist. Die Schwangerschaft wird daher häufig als Kontraindikation in der Fachinformation aufgeführt. Haftungsrechtliche Gründe des Zulassungsinhabers sind dabei zumeist ursächlich für die Empfehlung, das entsprechende Medikament nicht in der Schwangerschaft anzuwenden. Die im Rahmen der Zulassung erhobenen tierexperimentellen Daten können nur ein erster Anhaltspunkt für die Verträglichkeit von Arzneimitteln in der Schwangerschaft sein. Eine Übertragung der Ergebnisse auf den Menschen ist nur bedingt möglich. Da in der Regel keine explizite Zulassung für die Schwangerschaft vorliegt, bleibt vielfach

nur die Möglichkeit der Arzneimittelanwendung im „*off label use*“. Der Einsatz außerhalb der zugelassenen Indikation führt dabei sowohl bei dem behandelnden medizinischen Personal als auch bei den Patientinnen häufig zu Unsicherheiten. In vielen Fällen würde jedoch das Vorenthalten einer eigentlich notwendigen Arzneimitteltherapie die Gesundheit von Mutter und ungeborenem Kind gefährden.

Die Erkenntnisse über die Sicherheit bzw. das Risiko von Arzneimitteltherapien in der Schwangerschaft stammen aus unterschiedlichen Quellen. So bieten die insbesondere in Skandinavien durchgeführten Registerstudien die Möglichkeit, ein vergleichsweise großes Kollektiv an Schwangeren im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Fehlbildungen und eingenommenen Arzneimitteln auszuwerten. Manche dieser Studien beruhen auf Versorgungsdaten, zu denen auch Rezepteinlösungen gehören. Ein Nachteil dieser Studien ist, dass die tatsächliche Einnahme des jeweiligen Medikamentes nicht belegt ist. Neben Auswertungen von Pharmakovigilanz-Daten tragen auch retrospektive Fall-Kontroll-Studien zu einem Erkenntnisgewinn über die Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft bei. Im Rahmen einer Datenauswertung von Fehlbildungs- und Geburtenregistern kann darüber hinaus der Fragenstellung nachgegangen werden, ob Mütter, die ein bestimmtes Medikament in der Schwangerschaft eingenommen haben, häufiger Kinder mit einer speziellen Fehlbildung geboren haben [80]. Insbesondere bei der Indikation Epilepsie spielen zudem Schwangerschaftsregister eine wichtige Rolle. So sammeln Register wie das *International (vorher European) Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (EURAP), das *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* (NAAPR) oder auch das *Australian Pregnancy Register* (APR) Daten zu Schwangerschaftsverläufen unter der Einnahme von Antiepileptika. Darüber hinaus gibt es auch medikamentenspezifische Register wie das Levetiracetam-Register [81]. Eine Auswertung der Registerdaten erfolgt dabei im Rahmen von prospektiven Kohortenstudien. Diese Art von Beobachtungsstudien, wie sie auch im Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum (PVZ) für Embryonaltoxikologie durchgeführt werden, liefert eine hohe Zuverlässigkeit in Bezug auf die Angaben zur Medikamenteneinnahme in der Schwangerschaft. Sie sind somit ein etablierter Weg zu mehr Sicherheit bei der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft [80].

Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Das PVZ Embryonaltoxikologie als Teil des Instituts für Klinische Pharmakologie und Toxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin beschäftigt sich mit Fragen rund um die Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit. Das 1988 gegründete Institut wird industrieunabhängig durch das Land Berlin und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) finanziert. Mit über 15.300 Beratungen pro Jahr (Stand: 12/2019) ist es europaweit eine der größten Einrichtungen seiner Art [78].

Patientinnen, deren Angehörige, Ärzt*innen, Apotheker*innen und Hebammen können sich werktags zu spezifischen Fragen der Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft und Stillzeit beraten lassen. Die Beratung erfolgt dabei durch ein interdisziplinäres Team aus Ärzt*innen unterschiedlicher Fachrichtungen (Gynäkologie, Pädiatrie, Psychiatrie, Innere Medizin, Humangenetik, Anästhesie und Klinische

Pharmakologie), Apotheker*innen und Krankenschwestern. Eine Kontaktaufnahme ist über Telefon, Fax, E-Mail und seit 2008 auch per Onlinefragebogen über das Internetportal (www.embryotox.de) möglich. Durch die kontinuierliche Dokumentation von Schwangerschaftsverläufen wächst der institutsinterne Datenbestand und kann im Hinblick auf spezifische Fragestellung ausgewertet werden. Neben der Beratungstätigkeit ist das PVZ für Embryonaltoxikologie auch in der Pharmakovigilanz tätig. So werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs), die im Rahmen der Schwangerschaft aufgetreten sind, an das BfArM gemeldet.

1.3 Antiepileptika in der Schwangerschaft

Die Einteilung der Antiepileptika erfolgt häufig in die Kategorien klassische und neuere Antiepileptika. Zu den klassischen, bereits länger zugelassenen Antiepileptika zählen Wirkstoffe wie Phenytoin, Valproat, Carbamazepin oder Ethosuximid. Vertreter der neueren Antiepileptika sind unter anderem Lamotrigin (LTG), Levetiracetam (LEV), Topiramate, Pregabalin oder Lacosamid. Durch die Interaktionen u. a. mit Ionenkanälen und Neurotransmittern vermindern Antiepileptika die Erregbarkeit von Neuronen und führen zu einer Erhöhung der Krampfschwelle. Da Antiepileptika nicht zu einer Heilung der Grunderkrankung führen, wäre die Bezeichnung Antikonvulsiva somit im wörtlichen Sinn zutreffender – auch wenn epileptische Anfälle nicht zwangsläufig „Konvulsionen“ beinhalten müssen. Aufgrund der jedoch häufigen Verwendung des Terms „*antiepileptic drug*“ (AED) in der überwiegend englischsprachigen Fachliteratur wird in der vorliegenden Arbeit durchgängig der Begriff „Antiepileptika“ verwendet [21].

Einige Antiepileptika sind aufgrund ihrer bekannten Teratogenität nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft geeignet. So führt insbesondere die Einnahme von Valproat zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko. Diese umfassen neben dem fetalen Valproat-Syndrom unter anderem Fehlbildungen wie eine Spina bifida und andere Neuralrohrdefekte [43]. Zudem kann die Einnahme von Valproat während der Schwangerschaft zu neurokognitiven Entwicklungsstörungen bei den intrauterin exponierten Kindern führen [58]. Diese Erkenntnisse führten zu Anwendungseinschränkungen von Valproat, sodass deutschlandweit zwischen 2009-2017 ein Rückgang an Verordnungen von diesem Arzneistoff zu verzeichnen war [41]. Auch die Einnahme von Carbamazepin kann mit einem erhöhten Risiko für Fehlbildungen assoziiert sein [113]. So wurde unter Carbamazepin in einigen Studien über das vermehrte Auftreten von Neuralrohrdefekten und Lippen-Kiefer-Gaumenspalten berichtet [42]. Andere Studien fanden diesen Effekt nicht [63]. Das Fehlbildungsrisiko unter Carbamazepin scheint zudem von der eingenommenen Dosis abhängig zu sein [12]. Unter der Therapie mit Topiramate wurde ebenfalls ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko beschrieben, insbesondere für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten [2, 31, 55]. Mehrere Studien deuten zudem darauf hin, dass es unter einer Therapie mit Topiramate vermehrt zu intrauterinen Wachstumsrestriktionen kommt [30, 105]. Lange Zeit galt ausschließlich LTG als Antiepileptikum der

Wahl in der Schwangerschaft, da es bei ausreichender Wirksamkeit die beste Verträglichkeit in Bezug auf die Schwangerschaft aufwies. Zunehmend wird jedoch auch LEV in der Schwangerschaft eingesetzt, welches nach derzeitigem Kenntnisstand zwar schlechter für die Schwangerschaft untersucht ist, aber im Vergleich zu LTG einige therapeutische Vorteile bietet.

Lamotrigin

LTG ist ein chloriertes Phenyltriazin-Derivat (siehe Abbildung 1-2), das aktuell als Mono- und Zusatztherapeutikum bei fokalen und generalisierten Anfällen sowie bei Absencen und im Rahmen eines Lennox-Gastaut-Syndroms eingesetzt wird. Zur Therapie einer fokalen Epilepsie gilt LTG neben LEV dabei gegenwärtig als Mittel der Wahl. Neben den antikonvulsiven Effekten umfasst das Wirkspektrum von LTG die Rezidivprophylaxe depressiver Episoden bei Patienten, die im Rahmen einer Bipolar-I-Störung vorwiegend an Depressionen leiden [24]. Die Erstzulassung erfolgte in Deutschland im Jahr 1993. Je nach Behandlungsschema und Komedikation liegt die empfohlene Tagesdosis in der Erhaltungstherapie einer Epilepsie zwischen 100 mg und 700 mg, die auf ein oder zwei Einzelgaben aufgeteilt wird. Als sehr häufige UAW wird in der Fachinformation das Auftreten von Haut- und Schleimhautreaktionen beschrieben. Die Mehrzahl dieser Exantheme sind leicht und selbstlimitierend, jedoch gibt es auch Berichte über schwere Hautreaktionen, wie das Stevens-Johnson-Syndrom oder die toxisch epidermale Nekrolyse, die potentiell lebensbedrohlich sein können [24]. Da diese unerwünschten Wirkungen zumeist bei zu schnellen Dosissteigerungen auftreten, wird das langsame Eindosieren bei Therapiestart empfohlen. LTG hat eine Plasmahalbwertszeit von ca. 33 Stunden. Der Metabolismus erfolgt hepatisch durch Uridindiphosphat (UDP)-Glucuronosyltransferasen, der durch Begleitmedikationen erheblich beeinflusst werden kann. So können Arzneistoffe, die die Glucuronidierung induzieren (z. B. Carbamazepin), die mittlere Halbwertszeit von LTG auf 14 Stunden senken, bzw. Inhibitoren der Glucuronidierung (z. B. Valproat) diese im Mittel auf bis zu 70 Stunden verlängern [9, 24]. Substrate des Cytochrom P₄₅₀-Systems können ebenfalls eine Hemmung oder Induktion der Glucuronidierung bewirken, sodass dies bei der Wahl eines Arzneistoffes entsprechenden berücksichtigt werden sollte [24]. Auch hormonelle Kontrazeptiva können zu einer Verminderung der Plasmakonzentration an LTG führen [16, 74].

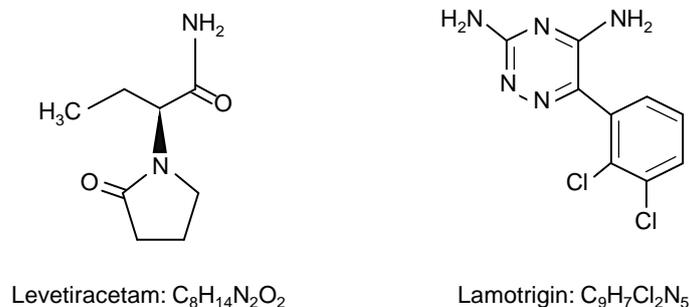


Abbildung 1-2: Struktur- und Summenformel von Levetiracetam und Lamotrigin

LTG ist derzeit das Antiepileptikum mit dem größten Erfahrungsumfang zur Anwendung in der Schwangerschaft, für das entsprechende Studien auf der Basis von über 14.500 Schwangerschaftsverläufen existieren [10, 12, 18, 20, 31, 44, 59, 62, 93, 102, 105]. Unter einer LTG-Monotherapie im 1. Trimenon gab es bisher keine eindeutigen Hinweise auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko [31, 44, 106]. Zwar berichtete eine Studie aus dem Jahr 2008 zunächst über ein erhöhtes Risiko von isolierten Lippen-Kiefer-Gaumenspalten [35], dies bestätigte sich in nachfolgenden Studien jedoch nicht [20, 93, 101]. Ein möglicher Einfluss der LTG-Dosis auf die Rate an Fehlbildungen ist derzeit noch Gegenstand der Diskussion. Tomson *et al.* postulierte anhand der EURAP-Daten einen erhöhten Anteil an großen Fehlbildungen bei LTG-Dosen oberhalb von 325 mg zur Konzeption (4,3%). Bei Dosierungen ≤ 325 mg lag die Prävalenz von großen Fehlbildungen hingegen bei 2,5% [93]. Auch Morrow *et al.* berichtete über eine erhöhte Rate an Fehlbildungen bei LTG-Dosen > 200 mg/d [63]. Dies konnte in einem Update der Studiendaten acht Jahre später jedoch nicht bestätigt werden [12]. Der Stellenwert von LTG innerhalb einer antiepileptischen Polytherapie in Bezug auf teratogene Aspekte ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht vollständig geklärt. Eine erhöhte Fehlbildungsrate bei einer Kombinationstherapie mit einem bekannten Teratogen wie z. B. Valproat ist jedoch vermutlich auf den Einsatz des nachweislich teratogenen Arzneistoffes zurückzuführen [94]. LTG gilt daher als Mittel der Wahl zur Therapie einer Epilepsie in der Schwangerschaft. Pharmakokinetische Veränderungen wie eine Clearance-Steigerung um bis zu 330% können jedoch innerhalb der Schwangerschaft zu einem erheblichen Abfall der LTG-Plasmaspiegel führen [26, 70]. Die Ursache für diesen Plasmaspiegel-Abfall ist derzeit noch nicht abschließend geklärt. Nach bisherigen Erkenntnissen scheint eine Induktion der UDP-Glucuronyltransferasen für diesen Effekt verantwortlich zu sein [26]. Es ist daher empfohlen in der Schwangerschaft regelmäßig Plasmaspiegelkontrollen durchzuführen und ggf. die LTG-Dosis zu erhöhen. Da sich die Clearance postpartal schnell wieder normalisiert, sollte die LTG-Dosis zeitnah nach der Geburt unter Plasmaspiegelkontrolle wieder auf das Ausgangsniveau gesenkt werden [73].

1.4 Levetiracetam

LEV ist ein Pyrrolidon-Derivat, das abgesehen von dem 2016 in der Europäischen Union (EU) zugelassenen Brivaracetam chemisch nicht mit anderen Antiepileptika verwandt ist (siehe Abbildung 1-2). Die antikonvulsiven Effekte von LEV werden einer Hemmung der neuronalen Calciumfreisetzung und der Interaktion mit dem synaptischen Vesikelprotein 2A zugeschrieben [52]. Der vollständige Wirkmechanismus ist bisher jedoch nicht geklärt. Die Erstzulassung in der EU erfolgte im Jahr 2000 zunächst als Zusatztherapeutikum bei fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung. Seit 2006 ist LEV auch zur Monotherapie fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung ab einem Alter von 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie zugelassen. Darüber hinaus ist LEV zur Zusatzbehandlung von myoklonischen Anfällen bei juveniler myoklonischer Epilepsie indiziert. Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren kommt LEV zudem bei primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen zur

Anwendung [25]. Die maximale Tagesdosis liegt bei 3000 mg, die in der Regel auf zwei Einzelgaben aufgeteilt wird. Derzeit steht LEV in Deutschland als orale und intravenöse Darreichungsform zur Verfügung. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei 100%, wobei die maximale Plasmakonzentration laut Fachinformation 1,3 Stunden nach der Einnahme erreicht wird. Mit 6-8 Stunden ist die Plasmahalbwertszeit bei Erwachsenen vergleichsweise kurz. Diese wird weder durch die Dosis noch durch die Darreichungsform beeinflusst. LEV wird ohne Beteiligung des Cytochrom P₄₅₀-Systems nach hepatischer Hydrolyse mit seinen primären Metaboliten überwiegend renal eliminiert, sodass das Interaktionspotential im Vergleich zu anderen Antiepileptika gering ist [68]. Dies stellt insbesondere bei einer langfristigen antiepileptischen Therapie einen deutlichen Vorteil dar. Als häufige unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen sind unter LEV in der Fachinformation Schläfrigkeit, Schwindel und Reizbarkeit beschrieben. Zwar weisen Patient*innen mit Epilepsie häufiger eine Depression als Komorbidität auf als Patient*innen ohne epileptische Anfälle [64], jedoch kann auch die Einnahme von LEV die Häufigkeit an psychiatrischen Nebenwirkungen erhöhen [15]. Dies betrifft insbesondere jüngere Patient*innen im Kindes- und Jugendalter sowie ältere Menschen [17, 45].

Das Verordnungsvolumen von LEV hat sich in den vergangenen Jahren deutlich gesteigert (siehe Abbildung 1-3). So gehörte LEV nach Pregabalin im Jahr 2019 zu den häufigsten in Deutschland verordneten Antiepileptika mit 100 Mio. DDD (*Defined Daily Dose*). Der hohe Anteil an Pregabalin-Verordnungen lässt sich dabei vorwiegend auf die zunehmende Anwendung im Rahmen von neuropathischen Schmerzen zurückführen [82].

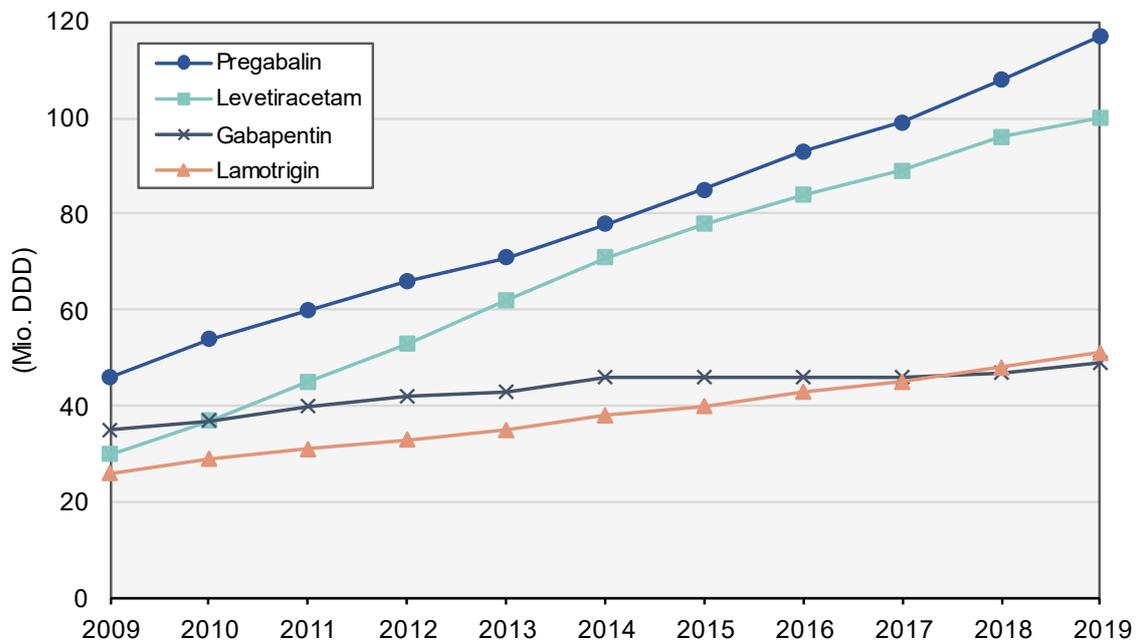


Abbildung 1-3: Verordnungsvolumen von neueren Antiepileptika von 2009 bis 2019

Gesamtverordnungen nach definierten Tagesdosen (*Defined Daily Dose, DDD*) von Pregabalin, Levetiracetam, Gabapentin und Lamotrigin (nach [82, 83]).

Levetiracetam-Einnahme in der Schwangerschaft

LEV wird neben LTG zunehmend zur antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft eingesetzt. Der Erfahrungsumfang für die Anwendung von LEV in der Schwangerschaft ist jedoch deutlich geringer als der für LTG. Bisher gibt es zu LEV Studien auf der Basis von über 3400 Schwangerschaftsverläufen, die nach derzeitigem Kenntnisstand überwiegend keinen Hinweis auf ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko fanden [6, 10, 31, 44, 46, 56, 59, 62, 81, 89, 93, 102, 105]. Tierexperimentelle Studien zeigten zunächst das vermehrte Auftreten von Skelettanomalien und Wachstumsretardierungen nach intrauteriner LEV-Exposition [40]. Nachfolgende humane Studien bestätigten das Risiko für angeborene Fehlbildungen nach Anwendung von LEV im 1. Trimenon jedoch nicht [14, 106, 113]. Hinweise auf neurokognitive Entwicklungsstörungen bei den intrauterin mit LEV-exponierten Kindern liegen derzeit nicht vor [37, 84, 85]. Im Vergleich zu LTG weist LEV zudem deutliche therapeutische Vorteile auf wie z. B. weniger Arzneimittelinteraktionen, einen geringeren Übergang in die Muttermilch, keine signifikante Proteinbindung (<10%) und eine nahezu hundertprozentige orale Bioverfügbarkeit verbunden mit einer linearen Resorption [68, 73]. Die Möglichkeit des schnellen Aufdosierens erlaubt zudem einen Therapiestart auch innerhalb einer Schwangerschaft, da zeitnah nach Beginn der LEV-Einnahme wirksame Plasmaspiegel aufgebaut werden können. Zwar kann auch der LEV-Plasmaspiegel aufgrund einer gesteigerten Clearance in der Schwangerschaft absinken, der Abfall der LEV-Plasmaspiegel ist jedoch in der Regel wesentlich geringer ausgeprägt als bei LTG [51, 70]. Regelmäßige Plasmaspiegelkontrollen und ggf. Dosissteigerungen sind dennoch bei einer LEV-Therapie in der Schwangerschaft empfohlen [8].

Der Erfahrungsumfang bezüglich des Spontanabtrisikos unter LEV ist derzeit noch gering. Bisher gibt es jedoch keine Hinweise auf ein erhöhtes Spontanabtrisiko unter einer Monotherapie mit LEV [56, 95]. Da viele Epilepsie-Patient*innen unter einer antiepileptischen Monotherapie nicht vollständig anfallsfrei sind, wird häufig eine antiepileptische Kombinationstherapie in Erwägung gezogen. Unter einer antiepileptischen Polytherapie scheint dabei das Fehlbildungsrisiko insgesamt höher zu sein als unter einer antiepileptischen Monotherapie [56]. Bezüglich der Fehlbildungs- und Spontanabtrate unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG gibt es aktuell jedoch wenig Publikationen. Die bisherigen Erkenntnisse deuten dabei nicht auf ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen oder Spontanaborte unter dieser antiepileptischen Kombinationstherapie hin [46, 59, 103].

1.5 Fragestellungen und Zielsetzung

Zusammenfassend sind einige Antiepileptika wie Valproat insbesondere aufgrund ihres bekannten teratogenen Potentials nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft geeignet. Durch die Einführung der neueren Antiepileptika haben sich auch für Frauen im gebärfähigen Alter neue therapeutische Möglichkeiten ergeben, die neben einem günstigeren maternalen Nebenwirkungsprofil teilweise auch ein besseres Sicherheitsprofil während der Schwangerschaft ausweisen. Nach derzeitigem Kenntnisstand gilt bei ausreichender Wirksamkeit LTG als Mittel der Wahl zur antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft. Trotz der weiter ansteigenden Verordnungszahlen von LEV [82] ist der Erfahrungsumfang zum Einsatz in der Schwangerschaft im Vergleich zu LTG deutlich geringer. Deshalb sind weitere Studien notwendig, die die Datenbasis erweitern und damit eine differenzierte Nutzen-Risiko-Abwägung bei einer geplanten oder bestehenden Schwangerschaft ermöglichen. Unsicherheiten und Ängste bezüglich einer potentiellen Schädigung des Ungeborenen durch Arzneimittel können zu einer verminderten Adhärenz bei den Patientinnen führen, im Extremfall auch zum Abbruch einer eigentlich erwünschten Schwangerschaft. Der kumulativ gewachsene Datenbestand des PVZ Embryonaltoxikologie wurde deshalb im Hinblick auf die folgenden Fragestellungen ausgewertet:

Hauptfragestellungen

- Ist der Anteil an grobstrukturellen Fehlbildungen unter einer LEV-Einnahme im 1. Trimenon höher als in einer nicht-exponierten Vergleichskohorte?
- Treten Spontanaborte nach Anwendung von LEV im 1. Trimenon häufiger auf als in einer nicht-exponierten Vergleichskohorte?

Nebenfragestellungen

- Ist das Risiko für Frühgeburtlichkeit oder intrauterine Wachstumsretardierung nach einer Therapie mit LEV erhöht?
- Ist eine Monotherapie mit LEV mit einem höheren Risiko für angeborene Fehlbildungen assoziiert als eine Monotherapie mit LTG?
- Gibt es Hinweise auf eine erhöhte Fehlbildungs- oder Spontanabortrate nach einer antiepileptischen Kombinationstherapie mit LEV und LTG?
- Wie häufig und zu welchem Zeitpunkt wurde die Dosis von LEV im Verlauf der Schwangerschaft erhöht?

2 METHODIK

2.1 Studiendesign, Ethikvotum und Studienregistrierung

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Kohortenstudie mit retrospektiver Auswertung von prospektiv im PVZ Embryonaltoxikologie erhobenen Daten zu Schwangerschaftsverläufen. Als Grundlage dienten dabei die Empfehlungen des STROBE-Statements (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) [111]. Der Einschluss der Frauen in die Studie erfolgte bei der ersten Kontaktaufnahme mit dem Institut während der Schwangerschaft. Schwangere, die im 1. Trimenon LEV eingenommen haben, wurden einer Vergleichsgruppe gegenübergestellt, die zu keinem Zeitpunkt in der Schwangerschaft mit LEV exponiert war. Um einen möglichen Einfluss der zugrunde liegenden Grunderkrankung Epilepsie zu berücksichtigen, wurde in der anschließenden Sensitivitätsanalyse I Schwangerschaften mit einer LEV-Monotherapie mit einer Kohorte verglichen, die LTG als einziges Antiepileptikum in der Schwangerschaft erhalten haben. Darüber hinaus erfolgte eine separate Beurteilung der Fälle mit einer antiepileptischen Kombinationstherapie aus LEV und LTG (Sensitivitätsanalyse II). Retrospektiv erfasste Fälle wurden gesondert ausgewertet.

Das Studienkonzept erhielt am 07.03.2019 ein positives Votum der Ethikkommission der Charité (Antragsnummer: EA4/023/19). Die Studienregistrierung im Deutschen Register für klinische Studien (DRKS) erfolgte am 02.05.2019 (Studien ID: DRKS00017140). Die Erhebung, Archivierung sowie Auswertung der personen- und gesundheitsbezogenen Daten erfolgte nach den geltenden Vorschriften des Datenschutzes gemäß des Berliner Datenschutzgesetzes (BlnDSG) und der Datenschutz-Grundverordnung (DS-GVO).

2.2 Fallrekrutierung und Datenerhebung

Im Rahmen einer Beratung zur Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft wurden mithilfe eines Anamnesefragebogens strukturiert die wichtigsten Daten zur Patientin und ihrer Schwangerschaft erfasst. Dazu gehörten die aktuelle Schwangerschaftswoche (SSW) nach der letzten Regel (*post menstruationem*, p. m.), der errechnete Entbindungstermin, genaue Angaben zur bisherigen Medikamenteneinnahme (Expositionszeitraum, Tagesdosis, Therapieindikation), maternale Charakteristika und geburtshilfliche Anamnese sowie Fehlbildungen in der Familienanamnese (siehe Anhang, Abbildung 6-1 und Abbildung 6-2). Bei vorliegendem Einverständnis der Patientin wurde der Ausgang der Schwangerschaft erfragt. Zwei Monate nach dem errechneten Entbindungstermin erhielt die anfragende Person den *Follow-Up* Fragebogen per Post oder per E-Mail. In diesem wurden Daten zum Verlauf von Schwangerschaft und Geburt erfragt sowie zur postnatalen Entwicklung einschließlich der pädiatrischen Vorsorgeuntersuchung U3, die in der vierten bis fünften Lebenswoche stattfindet (siehe Anhang, Abbildung

6-3 und Abbildung 6-4). Zentraler Aspekt der *Follow-Up* Aufnahme ist die möglichst genaue Dokumentation der im Verlauf der Schwangerschaft eingenommenen Medikamente. Wenn nach dreimaliger Kontaktaufnahme mit dem Anfragenden keine Rückmeldung zur Schwangerschaft vorlag, gilt der Fall als „verloren“ (*Lost to Follow-Up*). Enthielt die Antwort unvollständige oder widersprüchliche Angaben, erfolgte eine erneute Kontaktaufnahme mit der anfragenden Person bzw. bei vorliegender Schweigepflichtsentbindung die Rücksprache mit den behandelnden Ärzt*innen. Eine Beratung durch das PVZ Embryonaltoxikologie erfolgte dabei unabhängig von einer Bereitschaft zur Teilnahme an einem späteren *Follow-Up*.

Die Falldokumentation im Rahmen der Beratung und die *Follow-Up* Aufnahme erfolgte zunächst in Papierform. Für die Eingabe der erhobenen Daten durch medizinische Dokumentar*innen und Dokumentationsassistenten wurde die Pharmakovigilanz-Software *VigilanceONE™* (*PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland*) genutzt. Diese eigens für das PVZ Embryonaltoxikologie angepasste Software ermöglicht neben der Erfassung und Verwaltung der erhobenen Daten auch die Meldung von UAWs an das BfArM. Ein hausinterner Standard gewährleistet dabei eine einheitliche Datendokumentation. Der angegebene Schwangerschaftsverlauf und -ausgang sowie ggf. vorliegende postnatale Auffälligkeiten wurden von geschulten ärztlichen Mitarbeiter*innen auf Plausibilität geprüft. Die Codierung von Fehlbildungen und Auffälligkeiten erfolgte dabei gemäß „*Medical Dictionary for Regulatory Activities*“ (MedDRA).

Entsprechend der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurde aus allen Anfragen, die beim PVZ Embryonaltoxikologie zum Arzneistoff LEV eingegangen sind, die Studienkohorte identifiziert. Die Durchsicht der Fälle erfolgte mit Hilfe von *Microsoft Excel*. Bei Eingabefehlern, fehlenden Daten oder Diskrepanzen in den Angaben wurde auf die Papierakte zurückgegriffen und die Daten entsprechend ergänzt bzw. korrigiert. Anschließend erfolgte der Datenexport der finalen, anonymisierten Kohorte, die der Datenauswertung zu Grunde lag. Dieses Vorgehen wurde sowohl für die Haupt- als auch für die Sensitivitätsanalysen verwendet.

2.3 Prospektive Studienkohorten

Der Studienzeitraum erstreckt sich vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2017. In diesem Zeitintervall musste die Schwangerschaft prospektiv erfasst worden sein, um in die Studie eingeschlossen zu werden. So durften zum Zeitpunkt der ersten Kontaktaufnahme in der Schwangerschaft weder embryonale bzw. fetale Anomalien bekannt, noch das Kind bereits geboren sein. Die Ausschlusskriterien aller prospektiven Studienkohorten sind in Tabelle 2-1 dargestellt.

Tabelle 2-1: Ausschlusskriterien aller prospektiven Studienkohorten

-
- Anwendung von teratogenen Arzneistoffen in der Schwangerschaft:
Valproat, Carbamazepin, Topiramat, Phenobarbital, Phenytoin, Lenalidomid, Methotrexat, Mycophenolat, Phenprocoumon, Retinoide (Acitretin, Adapalen, Isotretinoin, Tazaroten, Tretinoin), Thalidomid und Warfarin
 - Anwendung von fetotoxischen Arzneistoffen im 2./3. Trimenon:
ACE-Hemmer und Angiotensin-I-Rezeptor-Antagonisten
 - Chemotherapie in der Schwangerschaft:
Malignancies (MedDRA code: Malignant or unspecified tumors (SMQ 20000091), ICD-10: C00-D09);
Malignancy related conditions ((MedDRA: SMQ 20000092), ICD-10: C00-D09)
-

ACE = Angiotensin-Converting Enzyme, ICD = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SMQ = Standardised MedDRA Queries.

2.3.1 Levetiracetam-Kohorte

Die LEV-Kohorte umfasst alle Schwangerschaftsverläufe, die im 1. Trimenon (zwischen SSW 2+0 und 12+6 nach letzter Regelblutung) an mindestens einem Tag mit LEV exponiert waren. Die Therapieindikation spielte bei der Hauptanalyse keine Rolle. Als Minimalkriterium für den Einschluss in die Kohorte musste zusätzlich bekannt sein, wann LEV in der Schwangerschaft eingenommen wurde. Abgesehen von den teratogenen Antiepileptika (Valproat, Carbamazepin, Topiramat, Phenobarbital und Phenytoin) war die Einnahme von anderen Antiepileptika ebenso zulässig wie weitere Komedikationen.

2.3.2 Vergleichskohorte

Die Vergleichskohorte beinhaltet prospektiv erfasste Schwangerschaften ohne LEV-Einnahme während der Schwangerschaft. Mit Hilfe des Zufallsprinzips wurden aus diesen Fällen die Kontrollen im Verhältnis 2:1 (Kontrollen:Levetiracetam) gezogen und nach dem Jahr der Anfrage „gematcht“.

2.3.3 Sensitivitätsanalyse I: Levetiracetam-Monotherapie

Im Rahmen der ersten Sensitivitätsanalyse wurde aus der LEV-Kohorte eine Subgruppe gebildet, die in der Schwangerschaft mit einer LEV-Monotherapie bei Epilepsie behandelt wurde. Diese Monotherapie-Kohorte wurde mit einer zusätzlichen Kohorte verglichen, die während der Schwangerschaft eine LTG-Monotherapie in der Indikation Epilepsie eingenommen haben (siehe Abbildung 2-1). Benzodiazepin-exponierte Schwangere wurden – mit Ausnahme einer einmaligen Gabe unter der Geburt – ebenfalls ausgeschlossen.

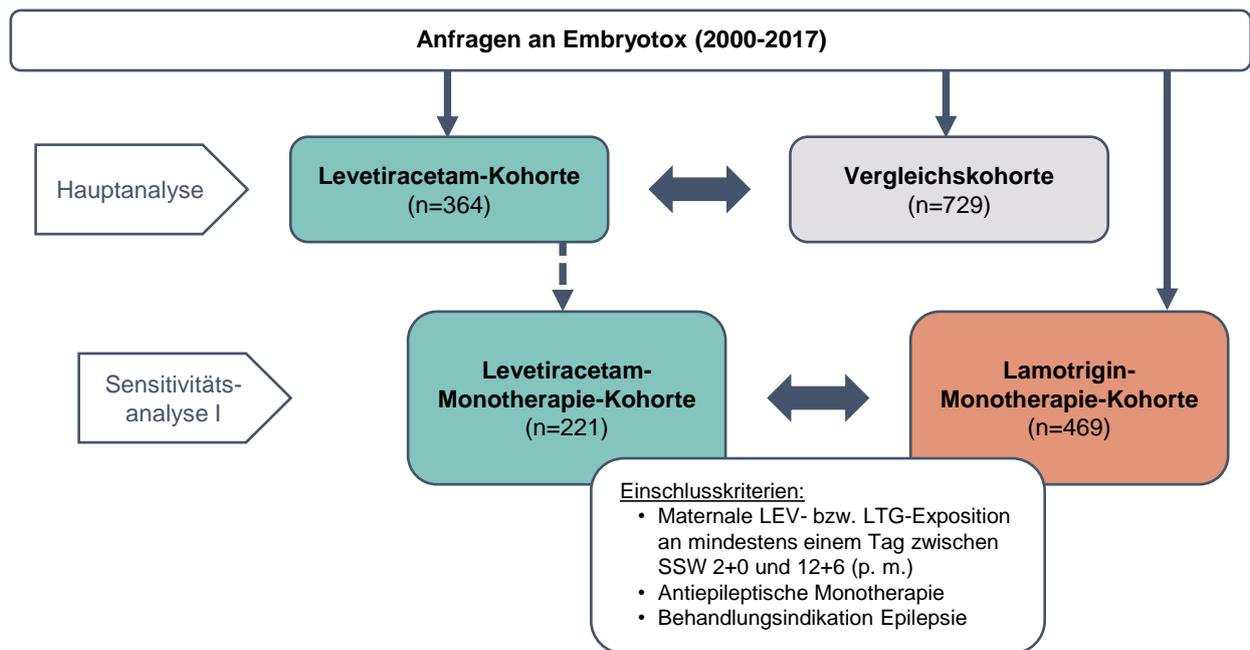


Abbildung 2-1: Bildung der Kohorten – Haupt- und Sensitivitätsanalyse I

Aus den zwischen 2000-2017 im PVZ Embryonaltoxikologie eingegangenen Anfragen wurden die Studienkohorten nach vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien gebildet. In der Hauptanalyse erfolgte der Vergleich zwischen der Levetiracetam-Kohorte (n=364) und der nicht-exponierten Vergleichskohorte (n=729). Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse I wurden 221 Schwangere der Levetiracetam-Kohorte unter einer Monotherapie mit Levetiracetam mit 469 Frauen verglichen, die Lamotrigin als einziges Antiepileptikum in der Schwangerschaft eingenommen haben. LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, p. m. = *post menstruationem*, SSW = Schwangerschaftswoche.

2.3.4 Sensitivitätsanalyse II: Zweifachtherapie Levetiracetam und Lamotrigin

Aus der gesamten LEV-Kohorte wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse II eine zweite Subgruppe gebildet, die eine antiepileptische Zweifachtherapie bestehend aus LEV und LTG in der Schwangerschaft eingenommen haben. Die Auswertung erfolgte im Hinblick auf Schwangerschaftsausgänge und große Fehlbildungen. Eine Benzodiazepin-Exposition im 1. Trimenon führte dabei zum Ausschluss aus der Subgruppe. Die Fälle mit einer antiepileptischen Kombinationstherapie wurden mit der Vergleichskohorte der Hauptanalyse sowie mit der LTG-Monotherapie-Kohorte verglichen (siehe Abbildung 2-2).

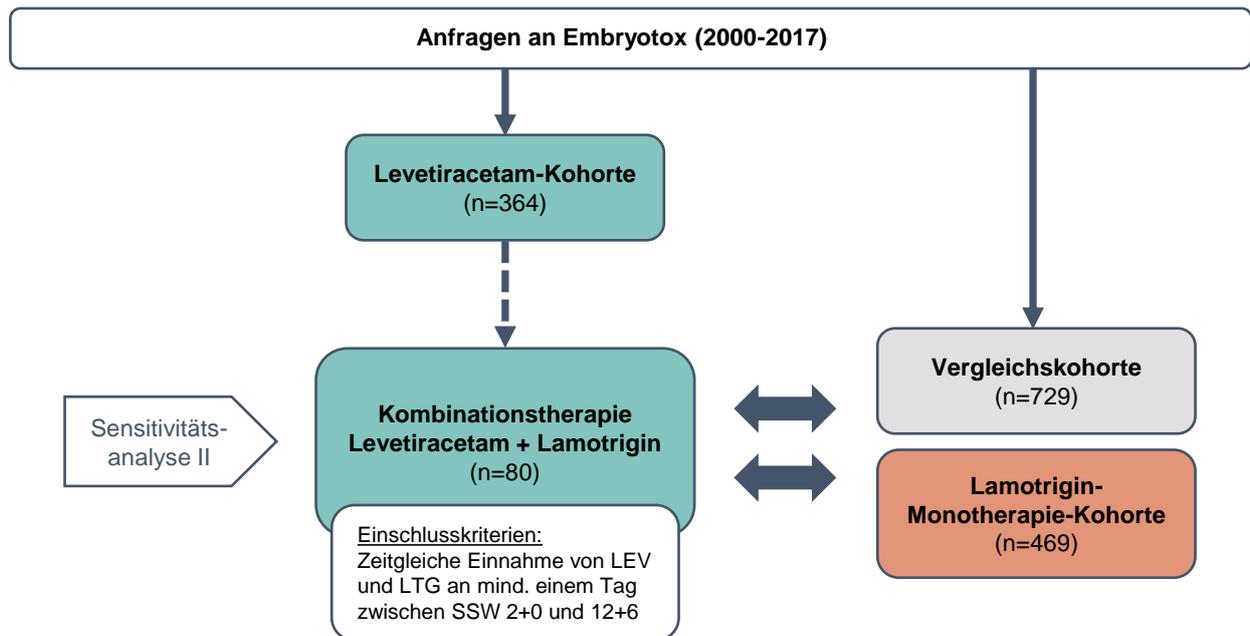


Abbildung 2-2: Bildung der Kohorten – Kombinationstherapie Levetiracetam und Lamotrigin

Für die Sensitivitätsanalyse II wurde aus der Levetiracetam-Kohorte eine Subgruppe gebildet, die eine antiepileptische Zweifachtherapie bestehend aus Levetiracetam und Lamotrigin im 1. Trimenon eingenommen hat. Diese 80 Schwangeren wurden mit der nicht-exponierten Vergleichskohorte der Hauptanalyse (n=729) und der Lamotrigin-Monotherapie-Kohorte (n=469) im Hinblick auf Fehlbildungs- und Spontanabortraten verglichen. LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, mind. = mindestens, p. m. = *post menstruationem*, SSW = Schwangerschaftswoche.

2.4 Retrospektiv erhobene Fallberichte

Neben den prospektiven Schwangerschaftsverläufen wurden im festgelegten Studienzeitraum auch die retrospektiv erfassten Fälle betrachtet, die im 1. Trimenon mit LEV exponiert waren. Retrospektiv bedeutet hier, dass bereits zum Zeitpunkt der ersten Kontaktaufnahme in der Schwangerschaft kindliche Auffälligkeiten oder der Ausgang der Schwangerschaft bekannt waren. Da retrospektive Fälle häufig aufgrund einer vorliegenden Anomalie berichtet werden, können hier auch seltenere Fehlbildungen oder Fehlbildungsmuster beobachtet werden. Die Auswertung der retrospektiven Fälle erfolgte daher separat von der Auswertung der prospektiven Kohorte.

2.5 Klassifikation der Fehlbildungen

Als große Fehlbildungen gelten allgemein strukturelle, behandlungsbedürftige Anomalien des Körpers, welche die Lebensfähigkeit beeinträchtigen [71]. Die Klassifikation der Fehlbildungen kann dabei auf Grundlage unterschiedlicher Klassifikationssysteme erfolgen [23, 61, 72]. In der vorliegenden Studie wurde gemäß EUROCAT (*European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*) in große und kleine Fehlbildungen sowie genetisch bedingte Erkrankungen unterschieden [23]. Auch die Gliederung in die jeweiligen Organsysteme folgte dieser Richtlinie. Der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt dabei auf den großen Fehlbildungen, da kleine Fehlbildungen nicht immer berichtet werden und sich eine ungenaue

Erfassung nicht für die statistische Auswertung eignet. Alle Fälle mit kindlichen Fehlbildungen oder anderen Auffälligkeiten der LEV- und der Vergleichskohorte wurden geblendet klassifiziert, d. h. ohne Kenntnis der Medikamentenexposition bzw. Kohortenzugehörigkeit. Die Einteilung wurde von zwei unabhängig voneinander klassifizierenden ärztlichen Mitarbeiterinnen des PVZ Embryonaltoxikologie vorgenommen. Zur Klassifikation der Fehlbildungen lagen den beiden Expertinnen neben den MedDRA-Codierungen der Anomalien und weiteren Details zu den codierten Auffälligkeiten auch wichtige Parameter zur Schwangerschaft, zur Geburt und zum Kind vor. Im Rahmen einer Klassifikationsbesprechung wurden Diskrepanzen der erfolgten Klassifikation diskutiert und in Abstimmung mit einer erfahrenen dritten Kollegin ein gemeinsamer Konsens zur Klassifikation der jeweiligen Anomalie gefunden. Die Klassifikation der LTG-Monotherapie-Kohorte erfolgte durch dieselben Expertinnen des PVZ Embryonaltoxikologie. Da zu diesem Zeitpunkt bereits die Fehlbildungsklassifikation der LEV-Kohorte und somit auch der LEV-Monotherapie-Kohorte abgeschlossen war, konnte die Klassifikation der LTG-Monotherapie-Kohorte nicht geblendet erfolgen.

2.6 Definitionen

Schwangerschaftsausgänge

In der vorliegenden Arbeit gelten alle Kinder als lebendgeboren, die mit erkennbaren Lebenszeichen wie Atmung und Herzschlag auf die Welt gekommen sind – unabhängig von der SSW bei der Entbindung. Als reif geborene Kinder werden Neugeborene bezeichnet, die nach der vollendeten 37. SSW geboren wurden (die 37. SSW beinhaltet den Zeitraum von SSW 36+0 bis SSW 36+6). Bei einer Entbindung vor der vollendeten 37. SSW gilt das Kind als frühgeboren. Die Einordnung als extreme Frühgeburt erfolgt bei einer Entbindung vor der vollendeten 28. SSW [114]. In der vorliegenden Studie wurde die Frühgeburtlichkeit bezogen auf Einlingsschwangerschaften ausgewertet. Neben einer Lebendgeburt kann eine Schwangerschaft mit einem Spontanabort, einem Schwangerschaftsabbruch oder einer Totgeburt enden. Ein Spontanabort, auch Fehlgeburt genannt, wird definiert als ein spontaner Verlust des Embryos bzw. Feten bis zur 24. SSW. Eine Ausstoßung der Frucht ist dabei nicht obligat. Extrauterin graviditäten wurden dabei ebenfalls zu den Spontanaborten gezählt. Als Schwangerschaftsabbruch wird ein elektiver Abbruch der Schwangerschaft bezeichnet. Eine Totgeburt wird in der vorliegenden Arbeit definiert, als ein Kind, das ohne sichtbare Lebenszeichen mit einem Gewicht von über 500 g zur Welt kommt. Bei unbekanntem Geburtsgewicht wird ab der 25. SSW (24+0) von einer Totgeburt gesprochen. Da eine Schwangerschaft in einer Ein- oder Mehrlingsschwangerschaft münden kann, ist die Anzahl an Schwangerschaftsausgängen höher als die Anzahl an Schwangerschaften. Zu den gewünschten Schwangerschaften zählen in der vorliegenden Studie sowohl geplante als auch sekundär gewünschte Schwangerschaften.

Neonatale Charakteristika

Unter Berücksichtigung von Geschlecht und Gestationsalter wurden jedem Neugeborenen die Perzentilangaben nach Voigt 2014 entsprechend der jeweiligen Geburtsmaße zugeordnet [108]. Die aktuelle Version berücksichtigt dabei bereits, ob es sich um Einlings- oder Mehrlingsschwangerschaften handelt [108, 109]. In der vorliegenden Studie wird ein Neugeborenes als *Small for Gestational Age* (SGA) bezeichnet, das ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile aufweist [39]. Bei einem Geburtsgewicht oberhalb der 90. Perzentile ist es üblich, das Neugeborene als *Large for Gestational Age* (LGA) zu bezeichnen [88]. Gemäß EUROCAT wird ein Mikrozephalus als große Fehlbildung klassifiziert, wenn der Kopfumfang in Abhängigkeit vom Geschlecht und vom Gestationsalter bei Geburt mehr als drei Standardabweichungen unterhalb der 3. Perzentile nach Voigt liegt.

Epilepsie und antiepileptische Therapie

Unter dem Begriff „Epilepsie“ wird in der vorliegenden Arbeit jegliche Form eines sich wiederholenden, epileptischen Anfalls zusammengefasst. Als Antiepileptika werden darüber hinaus alle Arzneistoffe bezeichnet, die mit dem Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC)-Code „N03A“ beginnen sowie Clobazam (ATC-Code: N05BA09). Alle anderen Benzodiazepin-Derivate wurden gesondert betrachtet.

Eine antiepileptische Monotherapie wird in dieser Arbeit definiert als die Einnahme von nur einem Antiepileptikum (z. B. LEV oder LTG) in der gesamten Schwangerschaft. Benzodiazepine waren dabei nur zulässig, wenn es sich um eine Einmalgabe unter der Geburt handelte. Bei der zeitgleichen Einnahme von mehr als einem Antiepileptikum an mindestens einem Tag im Rahmen der Schwangerschaft wird im Folgenden von einer antiepileptischen Polytherapie gesprochen. Die konkrete Therapiedauer spielte dabei keine Rolle.

Die angegebenen Tagesdosen beziehen sich jeweils auf die Dosis bei Konzeption (SSW 2+0) und werden in mg/d angegeben. Erfolgte der Therapiestart erst im Verlauf des 1. Trimenons, wird die maximale Dosis im 1. Trimenon als Referenzwert angegeben, da eine Dosissteigerung von LEV in den meisten Fällen erst nach Beendigung des 1. Trimenons stattgefunden hat.

2.7 Statistische Auswertung

2.7.1 Deskriptive Statistik

Zunächst erfolgte die deskriptive, statistische Auswertung der maternalen und neonatalen Charakteristika. Als Bezugsgröße diente jeweils die Anzahl an Schwangerschaften bzw. Lebendgeburten, bei denen für die entsprechende Merkmalskategorie Angaben vorhanden waren.

Für kategoriale maternale und neonatale Variablen, wie z. B. vorangegangene Schwangerschaften oder das Geschlecht des Neugeborenen, wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Bei numerischen Variablen wie z. B. dem mütterlichen Alter, dem *Body-Mass-Index* (BMI) oder den kindlichen Körpermaßen bei Geburt wurde der Median, der Interquartilsabstand (IQR) und das jeweilige Minimum und Maximum (Min-Max) aufgeführt. Fehlende Daten wurden nicht berücksichtigt. Alle Zahlenwerte wurden in dieser Arbeit gerundet auf eine bzw. zwei Nachkommastellen angegeben.

2.7.2 Statistische Analysen

Neben der deskriptiven Statistik wurden in Zusammenarbeit mit der seit 2007 im PVZ Embryonaltoxikologie etablierten biometrischen Arbeitsgruppe statistische Analysen durchgeführt. Bei nichtrandomisierten Studien besteht dabei grundsätzlich die Gefahr, dass sich die Studien- und die Vergleichskohorte hinsichtlich ihrer bekannten und unbekanntem Patientenmerkmale unterscheiden [48]. Da Schwangere in der Regel jedoch von randomisierten, kontrollierten Studien ausgeschlossen sind, stellen Beobachtungsstudien in dieser Patientengruppe nach wie vor die Hauptquelle des Wissen dar [79]. Vor Beginn der Studie wurden daher mögliche *Confounder* (Störgrößen) identifiziert, die einen Einfluss auf die Zielgrößen haben können. Folgende Parameter wurden dabei als mögliche *Confounder* identifiziert:

- mütterliches Alter
- BMI
- Alkohol- und Nikotinkonsum
- vorangegangene Geburten (inkl. Totgeburten)
- vorangegangene Spontanaborte
- vorangegangene Kinder bzw. Feten mit großen Fehlbildungen oder genetisch bedingten Erkrankungen
- Folsäure-Einnahme bei Konzeption
- präexistenter *Diabetes mellitus*

Fehlende Werte unter den *Confoundern* wurden dabei auf Basis der vorhandenen Werte mittels multipler Imputation geschätzt. Um die ungleichmäßige Verteilung der bekannten Charakteristika zu berücksichtigen, wurden in der vorliegenden Studie Regressionsmodelle mit Adjustierung für die oben genannten *Confounder* angewendet. Je nach Endpunkt wurden die *Confounder* entweder direkt oder mithilfe der *Propensity Score* (PS)-Methode durch Stratifizierung in Quintile in den Regressionsmodellen berücksichtigt. Der PS stellt dabei die bedingte Wahrscheinlichkeit dar, mit der ein Patient basierend auf den Ausprägungen in den *Confoundern* zur behandelten Gruppe gehört. Anhand etablierter Berechnungen [38] wurde für jede Schwangerschaft ein PS auf Basis der oben genannten *Confounder*

ermittelt. Die Ergebnisse der Regressionsmodelle und die kumulierten Inzidenzen sind jeweils mit dem 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben.

Für binäre Endpunkte wie Fehlbildungen und Frühgeburtslichkeit wurde eine logistische Regression zur Berechnung des *Odds Ratios* (OR) verwendet. Bei der Berechnung der Fehlbildungsrate beispielsweise für große Fehlbildungen wurden sowohl die Lebendgeburten als auch Spontanaborte, Schwangerschaftsabbrüche und Totgeburten mit angeborenen großen Fehlbildungen berücksichtigt. Die Auswertung der Zwillingschwangerschaften erfolgte auf Basis der Kinder bzw. Feten. Folgende Formel wurde zur Berechnung der Fehlbildungsrate verwendet:

$$FBR [\%] = \frac{\# \text{ großer FB}}{\# \text{ Lebendgeburten} + \# \text{ Schwangerschaftsverluste mit großer FB}} \cdot 100$$

= Anzahl, FB = Fehlbildung, FBR = Fehlbildungsrate

Die Cox Regression fand hingegen Anwendung bei der Analyse von Ereigniszeiten für die Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Spontanabort und Schwangerschaftsabbruch. Um die Wahrscheinlichkeit dieser Endpunkte in der LEV- und der Vergleichskohorte zu ermitteln, wurden kumulierte Inzidenzen berechnet. Schwangere, die erst nach Studieneintritt mit der Einnahme von LEV begonnen haben, wurden dabei von der Berechnung der kumulierten Inzidenzen ausgeschlossen. Für einen Vergleich zwischen den beiden Kohorten erfolgte mithilfe der Cox Regression die Berechnung des *Hazard Ratios* (HR). Wurde die Einnahme von LEV dabei erst im Verlauf des 1. Trimenons begonnen, so gehörte dieser Fall bei der Cox Regression bis zum Therapiestart von LEV formal der Kontrollgruppe an. Zwillingschwangerschaften wurden nur dann als zwei Schwangerschaftsausgänge in die Berechnung mit aufgenommen, wenn zwei unterschiedliche Schwangerschaftsausgänge bei einer Schwangerschaft vorlagen, wie zum Beispiel ein Spontanabort und eine Lebendgeburt. Bei identischem Ausgang der Schwangerschaft, wie beispielsweise zwei Lebendgeburten, wurde nur ein Schwangerschaftsausgang in der Berechnung berücksichtigt. Um die stetigen Variablen Geburtsgewicht und Kopfumfang der Neugeborenen beider Kohorten vergleichen zu können, wurden mittels linearer Regression die *Standard Deviation Score-Differenz* (SDS-Diff.) berechnet. Die Adjustierung erfolgte hier direkt mit den genannten *Confoundern*, da bei diesen beiden Endpunkten pro *Confounder* mehr als zehn Ereignisse vorlagen.

Die statistischen Berechnungen der Sensitivitätsanalysen entsprechen den Analysen der Hauptanalyse. Abweichend wurde bei der Berechnung der kumulierten Inzidenzen der Monotherapie-Kohorten (Sensitivitätsanalyse I) jedoch kein Ausschluss des Falls vorgenommen, wenn die LEV- bzw. LTG-Exposition erst nach dem Studieneintritt erfolgt ist. Bei einer aus der Gesamtkohorte gebildeten Subgruppe mit einer Kombinationstherapie aus LEV und LTG (Sensitivitätsanalyse II) wurden ebenfalls nach oben beschriebenen Schema die kumulierten Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge sowie das *Hazard Ratio*

berechnet. Für den Vergleich der Fehlbildungsraten wurde analog zur Hauptanalyse das *Odds Ratio* ermittelt.

2.8 Hilfsmittel

Literaturrecherchen im Rahmen dieser Arbeit wurden mithilfe von *PubMed*¹ und *Embase*² (*Excerpta Medica Database*) über *Ovid*[®] durchgeführt. Als kommerzielle Datenbank mit Literaturangaben und Risikobewertungen zu Medikamenten in der Schwangerschaft stand darüber hinaus *Reprotox*[®] [75] zur Verfügung. Die Dokumentation, der Export und die Datenkorrektur erfolgte mithilfe von *VigilanceONE*[™] (siehe Kapitel 2.2). *Microsoft Excel* wurde zur Durchsicht der Daten, Klassifikation der Fehlbildungen sowie unter anderem zur deskriptiven Statistik verwendet. Bei der Erstellung von Abbildungen kamen *Microsoft Power Point* und die Bildbearbeitungssoftware *Inkscape* zum Einsatz. Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Statistik-Software „R“ Version 4.0.3 [91]. Als Hilfsmittel für das Schreiben dieser Monographie wurde *Microsoft Word* sowie *EndNote* von Thomson Reuters (Version X9.3.3.; New York, USA) zur Literaturverwaltung verwendet.

¹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

² <https://ovidsp.dc2.ovid.com/ovid-a/ovidweb.cgi>

3 ERGEBNISSE

3.1 Auswahl der Studien- und Vergleichskohorten

Im PVZ Embryonaltoxikologie sind im Studienzeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2017 insgesamt 200.550 Anfragen eingegangen. 1.524 Anfragen betrafen dabei die Einnahme von LEV (siehe Abbildung 3-1). Von den 664 prospektiven Fällen mit einer LEV-Exposition im 1. Trimenon wurden Schwangere ausgeschlossen, die fetotoxische Arzneimittel wie *Angiotensin-Converting Enzyme* (ACE)-Hemmer oder Angiotensin-1 (AT₁)-Rezeptorantagonisten (Sartane) nach dem 1. Trimenon eingenommen haben (n=1). Auch die Einnahme von nachgewiesenen teratogenen Arzneistoffen führte zum Ausschluss, unabhängig vom Einnahmezeitpunkt in der Schwangerschaft (n=114). Den Großteil der Teratogene machten dabei die Antiepileptika Valproat, Topiramate und Carbamazepin aus (92,1%). Die unter dem Begriff „andere Teratogene“ zusammengefassten Arzneistoffe setzen sich aus den Antiepileptika Phenytoin (n=3), Phenobarbital (n=2) und einer kombinierten Einnahme dieser beiden Arzneistoffe (n=1), sowie Methotrexat (n=2) und Phenprocoumon (n=1) zusammen. 97,4% der Fälle mit Einnahme eines teratogenen Arzneistoffes in der Schwangerschaft wurden somit aufgrund einer antiepileptischen Medikation ausgeschlossen. Von den 493 prospektiv erfassten Schwangerschaftsverläufen mit LEV Einnahme im 1. Trimenon war es bei 91 Fällen nicht möglich das *Follow-Up* abzuschließen. Dies entspricht einer „Lost“-Rate von 20%. Eine fehlende Nachverfolgbarkeit lag zumeist vor, wenn das PVZ Embryonaltoxikologie keine Antwort von der Patientin erhalten hat (68,1%). Weitere Ursachen für den Verlust des *Follow-Ups* sind in Tabelle 3-1 dargestellt. Der finalen LEV-Studienkohorte von 364 Fällen wurden 729 Fälle der Vergleichskohorte ohne LEV-Therapie gegenübergestellt.

Tabelle 3-1: Ursachen für fehlenden *Follow-Up*

	Geplante <i>Follow-Ups</i> bei Levetiracetam-Einnahme im 1. Trimenon
Geplante <i>Follow-Ups</i> , n	455
<i>Follow-Up</i> = "Lost", n	91 (20,0%)
Gründe für <i>Follow-Up</i> = "Lost"	
• Keine Antwort	62 (68,1%)
• Arzt hat Kontakt zur Patientin verloren	17 (18,7%)
• Patientin verweigert Auskunft	3 (3,3%)
• Patientin unbekannt verzogen	9 (9,9%)

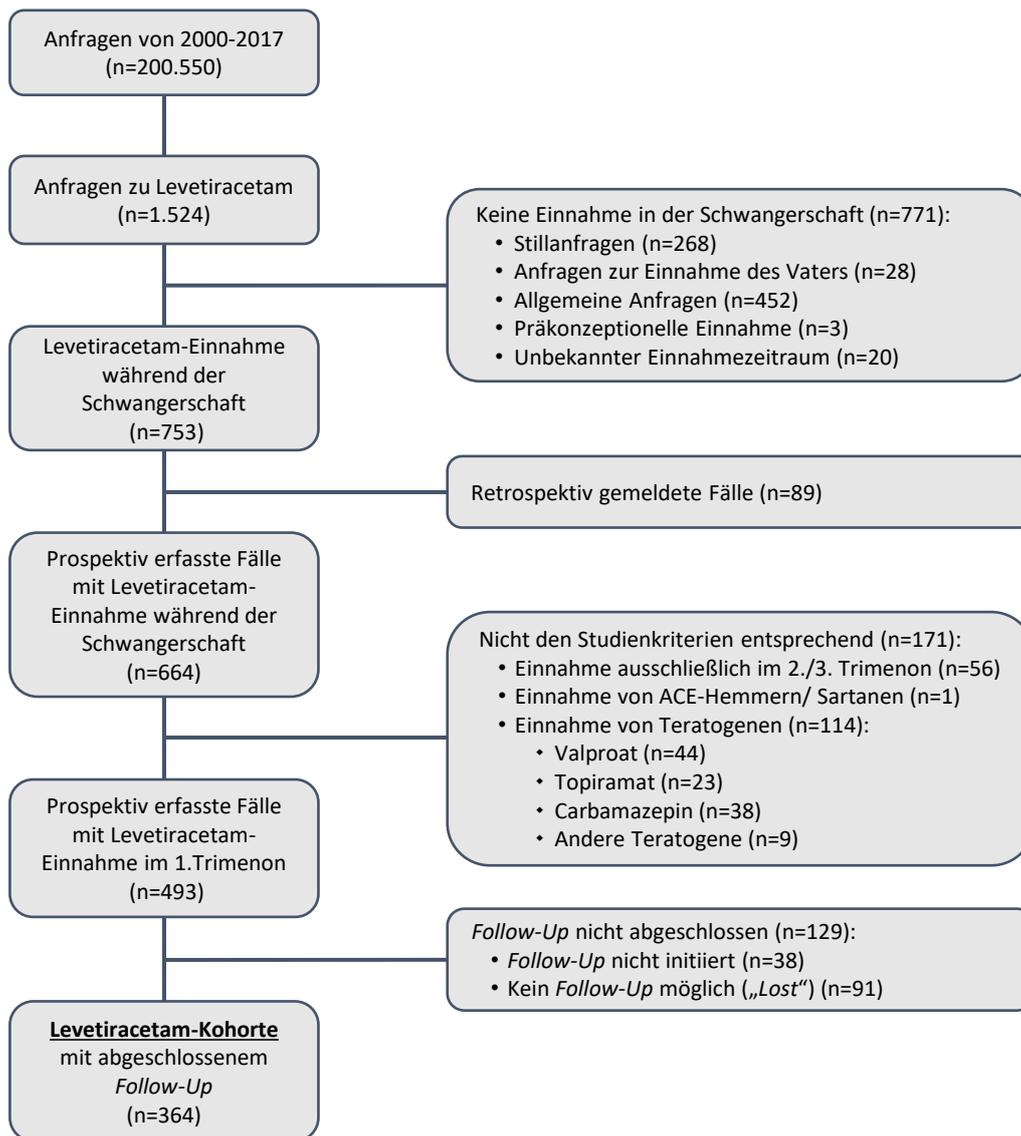


Abbildung 3-1: Bildung der Levetiracetam-Kohorte

Übersicht über die Beratungsanfragen des PVZ Embryonaltoxikologie im Studienzeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2017 und Auswahl der Levetiracetam-Kohorte.

3.2 Maternale Charakteristika

In Tabelle 3-2 sind die maternalen Charakteristika der LEV- und der Vergleichskohorte tabellarisch dargestellt. Insgesamt ergibt sich eine vergleichbare Verteilung der maternalen Parameter, wobei die Schwangeren der Vergleichskohorte geringfügig älter sind. Auffällig ist zudem, dass der Anteil an Schwangeren mit einem akademischen Abschluss in der LEV-Kohorte mit 27,8% geringer ist im Vergleich zur Vergleichskohorte, in der 47,0% ein Studium beendet haben. Mit 57,5% bzw. 69,3% sind in der LEV-Kohorte mehr Erstgravida und Nullipara vertreten im Gegensatz zu 42,9% bzw. 53,9% in der Vergleichskohorte. Ein geringer Unterschied lässt sich zudem im Alkoholkonsum erkennen. 96,4% der Patientinnen der LEV Kohorte haben keinen Alkohol in der Schwangerschaft getrunken, wohingegen der Anteil in der Vergleichskohorte bei 91,8% liegt.

Tabelle 3-2: Maternale Charakteristika der Levetiracetam- und Vergleichskohorte

	Levetiracetam-Kohorte	Vergleichskohorte
Fallzahl, n	364	729
Alter, n	361	728
Alter	30 (26-33) (14-47)	32 (29-35) (17-47)
BMI, n	328	670
BMI	23,1 (20,9-26,7) (16,0-51,9)	22,9 (20,7-25,9) (15,8-57,9)
Bildungsstand, n	180	466
Kein Abschluss	8 (4,4%)	5 (1,1%)
Hauptschulabschluss	16 (8,9%)	16 (3,4%)
Mittlere Reife	68 (37,8%)	120 (25,8%)
Abitur	38 (21,1%)	106 (22,7%)
Studium	50 (27,8%)	219 (47%)
Rauchen, n	358	722
Nein	304 (84,9%)	625 (86,6%)
≤ 5 Zigaretten/d	15 (4,2%)	24 (3,3%)
> 5 Zigaretten/d	39 (10,9%)	73 (10,1%)
Alkohol, n	357	722
Nein	344 (96,4%)	663 (91,8%)
≤ 1 Getränk/d	8 (2,2%)	25 (3,5%)
> 1 Getränk/d	5 (1,4%)	34 (4,7%)
Drogen, n	346	707
Nein	345 (99,7%)	699 (98,9%)
Ja	1 (0,3%)	8 (1,1%)
Schwangerschaftswunsch, n	292	571
Ja	269 (92,1%)	546 (95,6%)
Indifferent	15 (5,1%)	21 (3,7%)
Nein	8 (2,7%)	4 (0,7%)
Vorherige Schwangerschaften, n	362	727
0	208 (57,5%)	312 (42,9%)
1	99 (27,3%)	219 (30,1%)
2	34 (9,4%)	122 (16,8%)
≥ 3	21 (5,8%)	74 (10,2%)
Vorherige Geburten, n	362	727
0	251 (69,3%)	392 (53,9%)
1	82 (22,7%)	227 (31,2%)
2	21 (5,8%)	82 (11,3%)
≥ 3	8 (2,2%)	26 (3,6%)
Vorherige Fehlgeburten, n	361	726
0	314 (87%)	589 (81,1%)
1	34 (9,4%)	89 (12,3%)
≥ 2	13 (3,6%)	48 (6,6%)
Vorherige Schwangerschaftsabbrüche, n	361	725
0	336 (93,1%)	682 (94,1%)
1	25 (6,9%)	37 (5,1%)

	Levetiracetam-Kohorte	Vergleichskohorte
≥ 2	0 (0%)	6 (0,8%)
Vorherige Kinder mit Fehlbildungen, n	359	726
0	357 (99,4%)	711 (97,9%)
1	2 (0,6%)	14 (1,9%)
≥ 2	0 (0%)	1 (0,1%)
Präexistenter Diabetes, n	364	729
Ja	4 (1,1%)	12 (1,6%)
Nein	360 (98,9%)	717 (98,4%)
Präkonzeptionelle Folsäureeinnahme, n	330	678
Ja	159 (48,2%)	329 (48,5%)
Nein	171 (51,8%)	349 (51,5%)
SSW bei Erstkontakt, n	364	729
SSW bei Erstkontakt	9,6 (7,0-22,9) (0,9-41,4)	9,1 (6,3-16,0) (0,7-40)

Numerische Variablen: Median (Interquartilsabstand) (Minimum-Maximum). BMI = *Body-Mass-Index*, SSW = Schwangerschaftswoche.

3.2.1 Levetiracetam-Exposition

95,1% der Schwangeren wurden bereits vor der Schwangerschaft mit LEV behandelt. In einem Fall wurde die Einnahme zwischen SSW 0+0 und 2+0 nach letzter Regel begonnen. Der überwiegende Teil der Schwangeren (81,6%) nahm LEV im Rahmen einer Dauertherapie in der gesamten Schwangerschaft ein (siehe Abbildung 3-2). 6,6% der Schwangeren haben LEV hingegen vor Ende der Schwangerschaft abgesetzt. Bei drei Frauen erfolgte dabei eine Umstellung auf LTG. Keine genauen Angaben zum Therapieende enthielten 9,6% der Schwangerschaftsverläufe. Etwa die Hälfte dieser Fälle entfiel dabei jedoch auf Schwangerschaften, die in einem Spontanabort bzw. in einem elektiven Schwangerschaftsabbruch endeten. Die mediane Einnahmedauer belief sich auf 270 Tage (IQR: 227,5-279; Min-Max: 3-294). In der überwiegenden Anzahl der Schwangerschaften wurde LEV zur Behandlung einer Epilepsie eingesetzt. Bei zwei Schwangerschaften wurde als Behandlungsgrund eine Migräne bzw. eine Multiple Sklerose angegeben. Abgesehen von zwei Fällen erfolgte die LEV-Einnahme in oraler Form. Die zwei kurzfristigen intravenösen Gaben kamen zusätzlich zu der oralen Gabe im Rahmen eines epileptischen Anfalls bzw. zu Beginn der LEV-Therapie in der 4. SSW bei einer Hirnblutung durch ein Kavernom zum Einsatz.

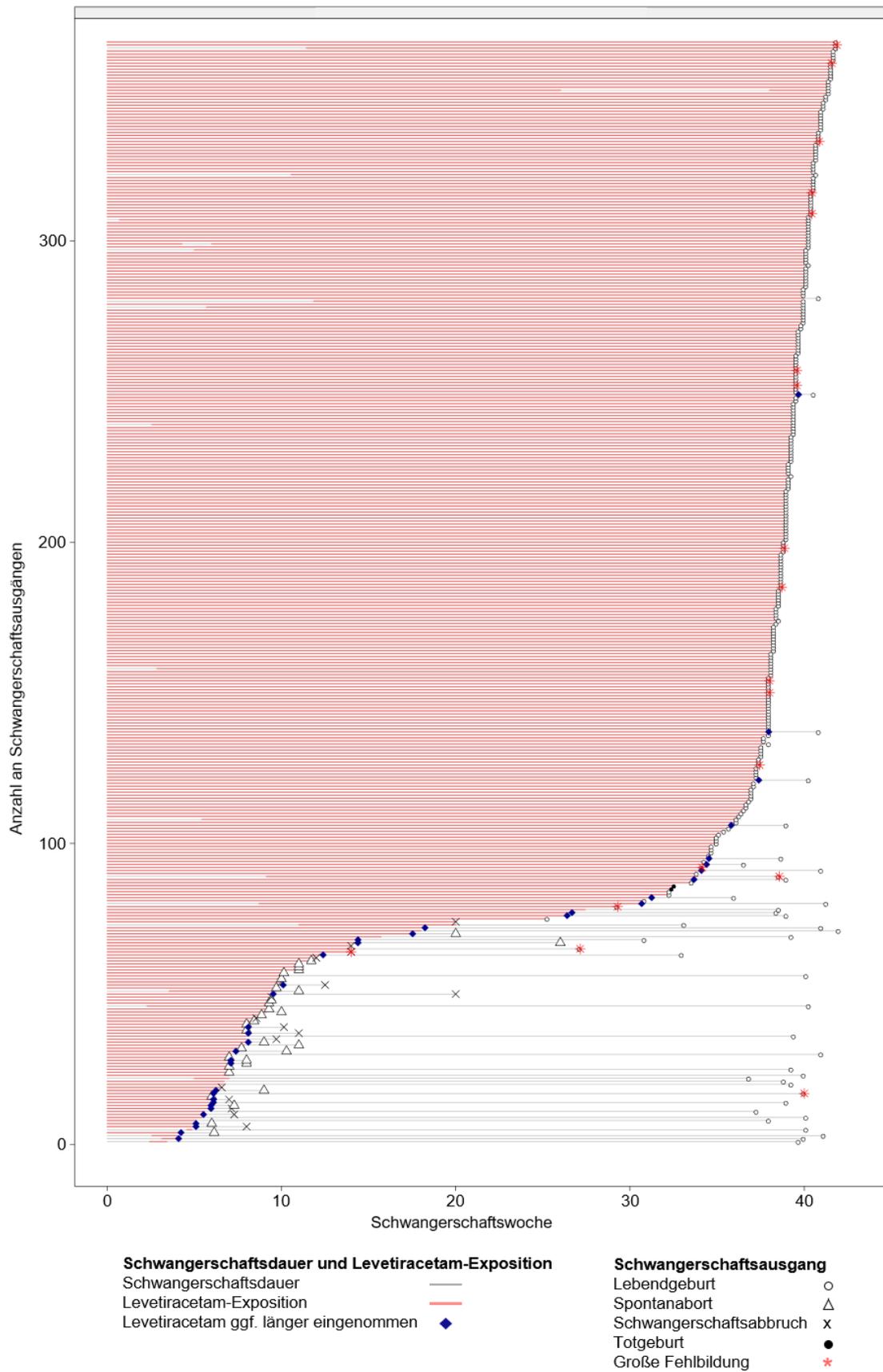


Abbildung 3-2: Expositionszeiträume der Levetiracetam-Kohorte

Jeder horizontale Strich stellt dabei eine Schwangerschaft dar (n=364). Die Sortierung erfolgte absteigend nach der Expositionsdauer mit Levetiracetam. Die zwei Zwillingsschwangerschaften mit unterschiedlichen Schwangerschaftsausgängen wurden einzeln dargestellt.

Levetiracetam-Dosierung

Bei 339 von 364 Fällen der LEV-Kohorte konnten die Angaben zur LEV-Dosis bei Konzeption ausgewertet werden. Der Median lag dabei bei einer Tagesdosis von 1500 mg (IQR: 1000-2000; Min-Max: 125-6000). 94,7% der Schwangeren nahmen somit eine LEV-Dosis zur Konzeption innerhalb der zugelassenen Tagesdosis bis 3000 mg ein. In SSW 15+0 waren die LEV-Tagesdosen im Durchschnitt noch identisch (siehe Abbildung 3-3). Bis zur 36. SSW erfolgte hingegen eine Dosissteigerung. Die mediane Tagesdosis lag dort bei 2000 mg (IQR: 1000-2500; Min-Max: 125-6000).

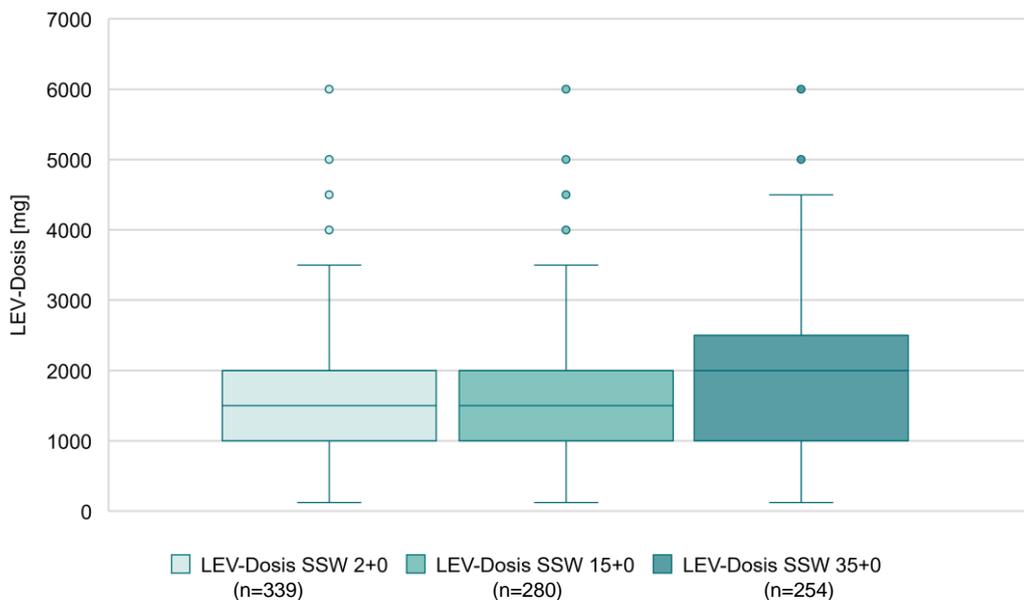


Abbildung 3-3: Levetiracetam-Dosis zu verschiedenen Zeitpunkten in der Schwangerschaft

Darstellung der Levetiracetam-Dosen zu den Zeitpunkten SSW 2+0, 15+0 und 35+0. Nicht berücksichtigt wurden jeweils die Fälle ohne konkrete Angabe der Dosis zu dem entsprechenden Zeitpunkt sowie die Schwangerschaften, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt nicht mehr bestanden. Zur Konzeption (SSW 2+0) lagen bei 339 Schwangerschaften Angaben zur Dosis vor. Zum Zeitpunkt 15+0 bestanden noch 320 Schwangerschaft (280 Fälle mit Angaben zur Dosis). In SSW 35+0 belief sich dieser Anteil auf 295 Schwangerschaften, wobei 254 Fällen eine konkrete Dosisangabe enthielten. LEV = Levetiracetam, SSW = Schwangerschaftswoche.

Dosisveränderung von Levetiracetam in der Schwangerschaft

In Abbildung 3-4 ist dargestellt, bei welchem Prozentsatz der Frauen der LEV-Kohorte eine Anpassung der LEV-Dosis im Rahmen der Schwangerschaft vorgenommen wurde. Als Bezugsgröße dienten dabei die Schwangeren, die eine LEV-Monotherapie erhalten haben, um eine Verzerrung durch die antiepileptische Komedikation zu vermeiden. In ca. zwei Drittel der Fälle blieb die LEV-Dosis in der Schwangerschaft unverändert. Eine Dosisanpassung wurde in 28,5% der Fälle vorgenommen. Dabei kann eine Anpassung sowohl eine Steigerung als auch eine Reduktion der Tagesdosis beinhalten, wobei es sich zumeist um eine Dosiserhöhung handelte (n=58). Von den fünf Frauen mit erfolgter Dosisreduktion wurde die Dosis in drei Fällen innerhalb der ersten acht Schwangerschaftswochen verringert. In den beiden übrigen Schwangerschaften erfolgte die Reduktion im 2. bzw. 3. Trimenon. Die Kategorie „unbekannt“ beinhaltet



Abbildung 3-4: Dosisanpassungen bei Levetiracetam-Monotherapie

Anteil der Schwangerschaften mit Dosisanpassung, die eine Monotherapie mit Levetiracetam erhalten haben (n=221). 43 von 63 Fälle mit einer Dosisanpassung in der Schwangerschaft sind in Abbildung 3-5 dargestellt. In die Kategorie „unbekannt“ fielen Schwangerschaften ohne genaue oder mit diskrepanten Angaben zum Dosisverlauf.

Fälle ohne genaue oder mit diskrepanten Angaben, sodass keine eindeutige Zuordnung möglich war. Der Zeitpunkt der ersten Dosissteigerung im Rahmen einer antiepileptischen Monotherapie mit LEV war bei 44 von 58 Fällen angegeben. Der Großteil der ersten Dosiserhöhung in der Schwangerschaft fand dabei im 2. Trimenon statt (siehe Tabelle 3-3).

Bei den 143 Frauen mit einer LEV-Monotherapie ohne Dosisanpassung in der Schwangerschaft lag die Tagesdosis in 95,8% der Fälle (n=137) zwischen 125 mg und 3000 mg (Min-Max). Lediglich fünf Schwangere nahmen eine Dosis oberhalb der zugelassenen Tagesdosis ein (Min-Max: 3500-5000 mg). In einem Fall gab es keine konkreten Angaben zur Dosis. Von den 63 Fällen mit einer LEV-Monotherapie, bei denen im Verlauf der Schwangerschaft eine Dosisanpassung vorgenommen wurde, lagen bei 43 Fällen detaillierte Angaben zum Dosisverlauf vor (siehe Abbildung 3-5). Die LEV-Dosis bei Konzeption lag bei den dargestellten Fällen zwischen 500 mg und 3000 mg täglich. Die in der Schwangerschaft maximal eingenommene Tagesdosis belief sich auf 7000 mg (P1083). Die Patientin nahm diese Dosis in der 35. SSW über wenige Tage ein, bevor eine Reduktion auf 4500 mg bis zur Geburt erfolgte. In Abbildung 3-5 sind zudem vier Patientinnen enthalten, welche die Dosis von LEV innerhalb der Schwangerschaft reduziert haben (P0823, P1015, P0251, P0986).

Tabelle 3-3: Zeitpunkt der ersten Dosissteigerung bei Levetiracetam-Monotherapie

	Levetiracetam-Kohorte n=364
Schwangerschaften mit einer Levetiracetam-Monotherapie, n	221
Levetiracetam-Dosissteigerung in der Schwangerschaft, n	58
Zeitpunkt ersten Dosissteigerung bekannt, n	44
Zeitpunkt der ersten Levetiracetam-Dosissteigerung	
1. Trimenon	8
2. Trimenon	29
3. Trimenon	7

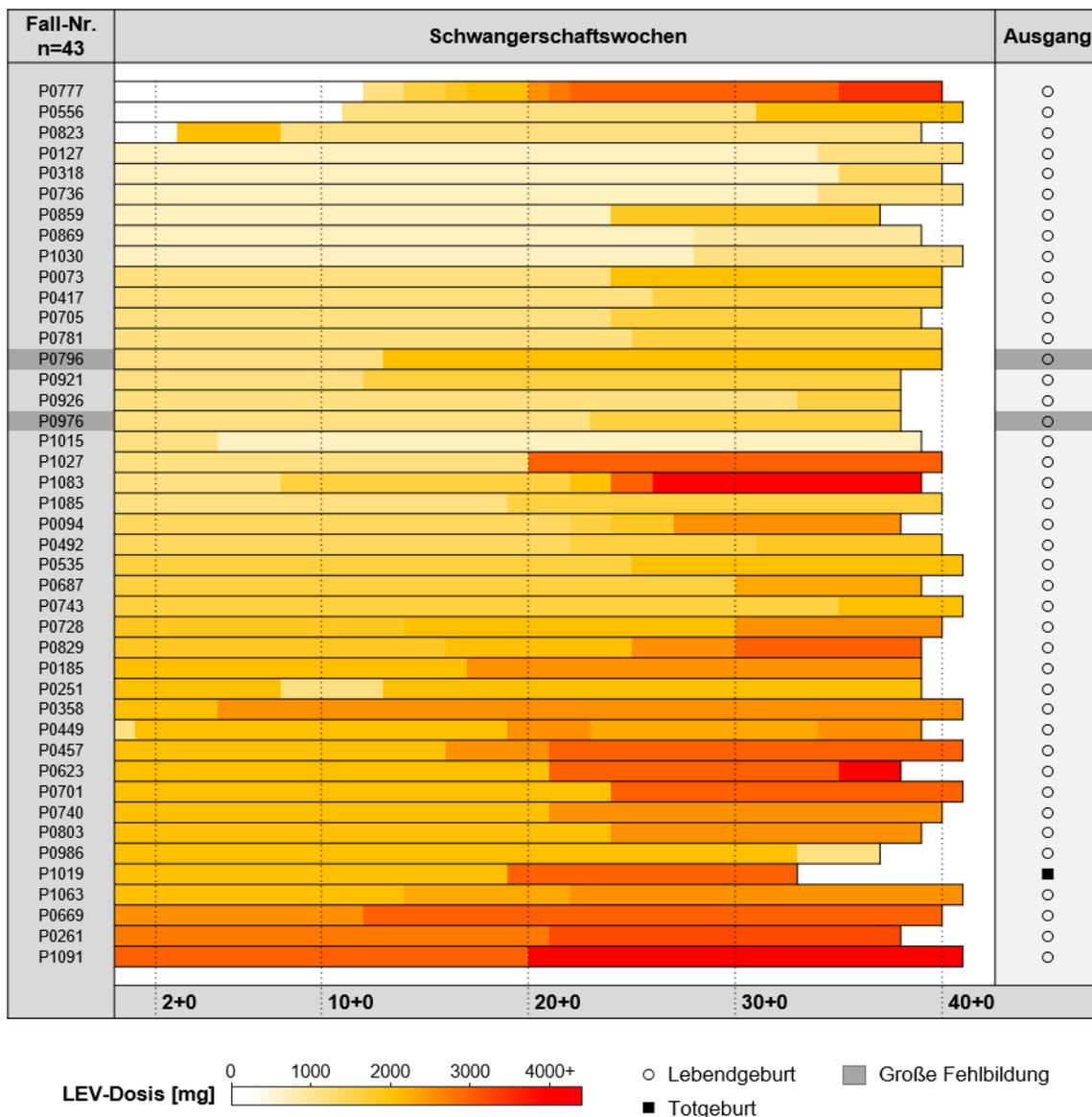


Abbildung 3-5: Änderungen der Levetiracetam-Tagesdosis während der Schwangerschaft

Darstellung der Dosisanpassung bei n=43 (von 63) Schwangerschaften mit einer LEV-Monotherapie mit detaillierten Angaben zur SSW bei Dosisänderung. Jeder Balken stellt dabei eine Schwangerschaft dar. Die Sortierung ist aufsteigend nach der LEV-Dosis bei Konzeption erfolgt. Bei den verbleibenden 20 Fällen reichten die Angaben nicht zu einer genauen Verlaufsdarstellung aus. Es wurde jeweils die Tagesdosis zu Beginn einer Schwangerschaftswoche erfasst (x+0 Tage). Nach der 41. SSW wurden keine Dosisveränderungen mehr berichtet. LEV = Levetiracetam, SSW = Schwangerschaftswoche.

Bei 37 der 43 Schwangeren, die LEV bereits zur Konzeption eingenommen hatten, wurde die Dosis im Rahmen der Schwangerschaft gesteigert. Die mediane Dosissteigerung betrug 50% (IQR: 33,3-100; Min-Max: 18,2-600). Frauen, die mit der Einnahme von LEV erst im Rahmen der Schwangerschaft begannen, wurden bei diesem Wert nicht berücksichtigt, da die Dosiserhöhung vermutlich auf die übliche Aufdosierung zu Beginn einer antiepileptischen Therapie zurückzuführen ist. Auch Fälle mit einer Dosisreduktion wurden von der Berechnung der medianen Dosissteigerung ausgeschlossen.

3.2.2 Folsäure-Exposition

Der Anteil der Schwangeren, die bereits vor der Konzeption täglich Folsäure einnahmen, ist in beiden Kohorten mit ca. 48% vergleichbar (159 von 330 bzw. 329 von 678 Fällen; siehe Tabelle 3-2). Bei 34 von 364 Fällen der LEV-Kohorte (9,3%) lagen keine Angaben zur Folsäure-Exposition zu Beginn der Schwangerschaft vor. In der Vergleichskohorte lag dieser Anteil bei 7,0% (51 von 729 Fällen). Die konkrete Folsäure-Dosierung bei Konzeption war bei 146 bzw. 258 Fällen angegeben. Abbildung 3-6 zeigt die Verteilung der Folsäure-Dosierung innerhalb der beiden Kohorten. Es wird deutlich, dass die Frauen der Vergleichskohorte im Durchschnitt eine geringere Folsäure-Dosis zur Konzeption eingenommen haben als die Frauen mit der antiepileptischen Medikation LEV. So nahmen 94% der Frauen der Vergleichskohorte zur Konzeption $\leq 0,8$ mg Folsäure täglich ein. Innerhalb der LEV-Kohorte wurde hingegen in 53% der Fälle eine Folsäure-Dosierung von ≥ 5 mg verwendet.

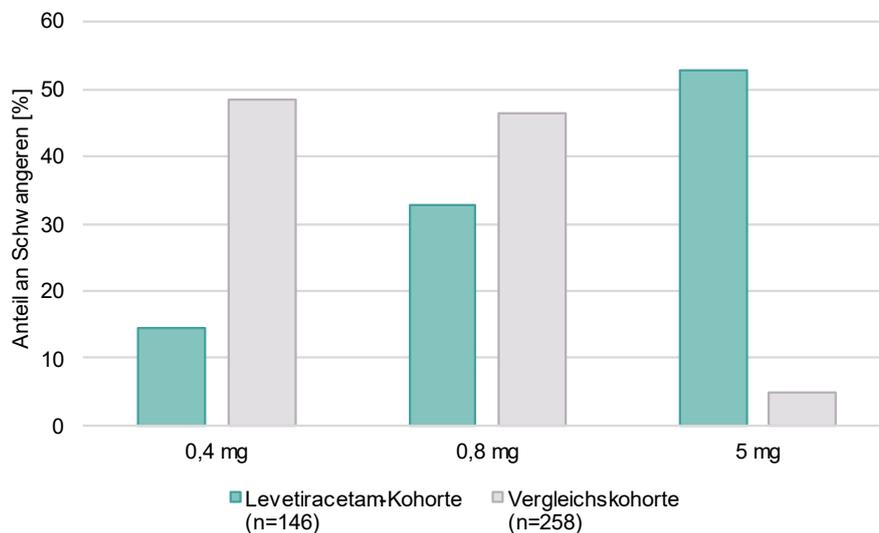


Abbildung 3-6: Folsäure-Dosierung bei Konzeption

In der Levetiracetam-Kohorte lagen bei 146 von 159 Fällen (91,8%) Daten zur Folsäure-Dosis bei Konzeption vor. In der Vergleichskohorte belief sich dieser Anteil auf 258 von 329 Schwangerschaften (78,4%). Zur besseren Übersicht erfolgte die Darstellung der Folsäure-Dosierungen zusammengefasst auf die üblichen Tagesdosen (0,4 mg, 0,8 mg und 5 mg). Die wenigen Schwangeren, die Zwischendosierungen eingenommen haben, wurden jeweils zu der unteren Kategorie gezählt, z. B. 0,5 mg zu der Kategorie 0,4 mg.

3.2.3 Antiepileptische Komedikation in der Levetiracetam-Kohorte

Unter den 364 Frauen der LEV-Kohorte befinden sich 125 Schwangere, die zusätzlich zu LEV mindestens ein weiteres Antiepileptikum im 1. Trimenon eingenommen haben (34,3%). Schwangere, die Valproat, Carbamazepin, Topiramate, Phenytoin oder Phenobarbital eingenommen haben, wurden bereits im Vorfeld aus der Studie ausgeschlossen. Eine antiepileptische Zweifachtherapie wurde von 106 der 364 Schwangeren im Rahmen der Schwangerschaft eingenommen (29,1%). Die Verteilung auf die jeweiligen Antiepileptika ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Eine antiepileptische Dreifachtherapie wurde hingegen bei 19

von 364 Schwangerschaften eingesetzt (5,2%). Auf eine detaillierte Aufschlüsselung dieser Dreifachkombinationen wurde aufgrund der geringen Fallzahlen verzichtet.

Tabelle 3-4: Antiepileptische Zweifachkombinationen der Levetiracetam-Kohorte im 1. Trimenon

1. Antiepileptikum		2. Antiepileptikum	Fallzahl (n=106)
Levetiracetam	+	Lamotrigin	80
Levetiracetam	+	Oxcarbazepin	9
Levetiracetam	+	Lacosamid	9
Levetiracetam	+	Zonisamid	3
Levetiracetam	+	andere Antiepileptika*	5

*Pregabalin, Primidon, Sultiam (alle n=1), Eslicarbazepin (n=2).

Antiepileptische Kombinationstherapie mit Levetiracetam- und Lamotrigin

Von den 80 Schwangeren der LEV-Kohorte, die eine antiepileptische Kombinationstherapie bestehend aus LEV und LTG einnahmen, haben 67 Frauen beide Antiepileptika durchgängig parallel im 1. Trimenon verwendet. Bei sechs Schwangerschaften wurde ein Antiepileptikum erst im Verlauf des 1. Trimenons begonnen bzw. vor Abschluss des 1. Trimenons wieder abgesetzt. Keine konkreten Angaben zum Therapieende enthielten die übrigen sieben Schwangerschaften. Die Dosis der beiden Antiepileptika zum Zeitpunkt der Konzeption ist in Abbildung 3-7 aufgeführt. In ca. 9% bzw. 10% der Fälle war die Dosis des Antiepileptikums nicht angegeben (7 bzw. 8 von 80 Fällen). Bei den Kindern mit einer großen Fehlbildung lag die von den Müttern eingenommene Dosis des jeweiligen Antiepileptikums in einem höheren Dosisbereich zur Konzeption im Vergleich zu den Kindern ohne große Fehlbildung. Dennoch gab es unter den Frauen, die ein gesundes Kind zur Welt gebracht haben, auch Schwangere, die eine erhöhte LEV- bzw. LTG-Dosis zur Konzeption eingenommen haben [LEV ohne große Fehlbildung: Median = 1500 mg, IQR = 1000-2062,5 mg, Min-Max = 125-6000 mg; LTG ohne große Fehlbildung: Median = 300 mg, IQR = 200-400 mg, Min-Max = 25-1100 mg]. Die LEV-Tagesdosis lag bei den fünf Frauen, deren Kinder eine große Fehlbildung aufwiesen, bei 500 mg, 1500 mg bzw. 3000 mg. Bei LTG beliefen sich die in der Schwangerschaft eingenommenen Tagesdosen bei einer kindlichen großen Fehlbildung auf 300 mg, 500 mg bzw. 800 mg.

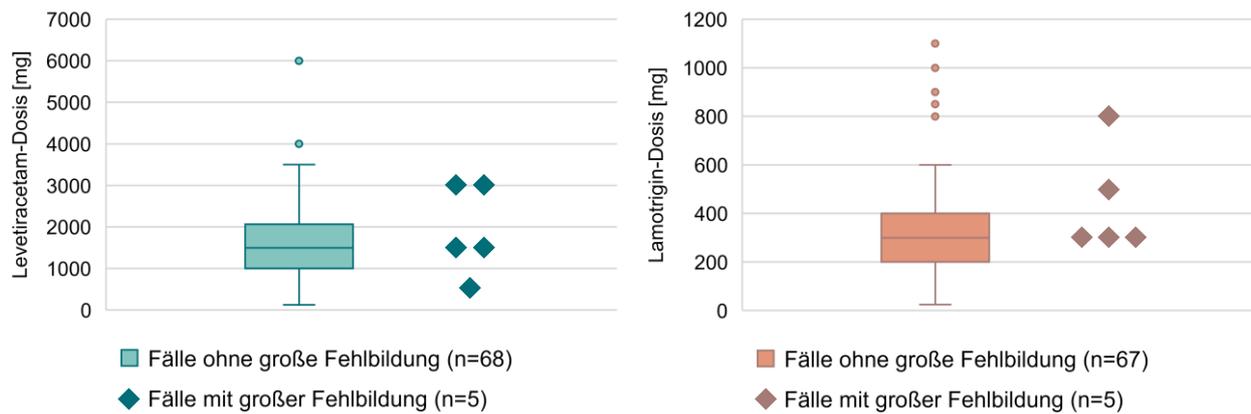


Abbildung 3-7: Tagesdosis von Levetiracetam und Lamotrigin bei Konzeption

Dargestellt sind die Tagesdosen von Levetiracetam und Lamotrigin bei Konzeption (SSW 2+0) im Rahmen einer antiepileptischen Kombinationstherapie mit Levetiracetam und Lamotrigin. Die Abbildung zeigt jeweils im *Boxplot* die Tagesdosen bei allen Fällen ohne große Fehlbildung (68 bzw. 67 Fälle). Die Rauten auf der rechten Seite stellen jeweils die Dosen des Antiepileptikums der fünf Schwangeren dar, deren Kinder eine große Fehlbildung auswiesen. Bei 7 Fällen lagen keine Angabe zur Levetiracetam-Dosis bei Konzeption vor. Bei Lamotrigin betraf dies 8 Fälle.

3.3 Schwangerschaftsausgänge

In Tabelle 3-5 sind die Schwangerschaftsausgänge der LEV- und der Vergleichskohorte zusammengefasst. Die LEV-Kohorte enthält dabei insgesamt neun Zwillingschwangerschaften. Bei sieben dieser Geminigraviditäten wurden jeweils beide Kinder lebend geboren. Eine Zwillingschwangerschaft endete mit einem intrauterinen Fruchttod in der 26. SSW (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-12; P0439a) und einem gesunden Lebendgeborenen (31. SSW). Eine weitere mündete in einem Schwangerschaftsabbruch in der 14. SSW aufgrund einer schweren, komplexen Fehlbildung (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-11; P0165a) und einem Lebendgeborenen mit großer Fehlbildung der Nieren (P0165b).

Tabelle 3-5: Schwangerschaftsausgänge der Levetiracetam- und Vergleichskohorte

	Levetiracetam-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl an Schwangerschaften, n	364 ^a	729 ^b
Schwangerschaftsausgänge, n	373	737
Spontanaborte, n	32	70
Schwangerschaftsabbrüche, n	17	26
Totgeburten, n	2	0
Lebendgeburten, n	315	634
Lebendgeborene, n	322	641

^a inklusive zwei Zwillingschwangerschaften mit jeweils einer Lebendgeburt und einem Abbruch bzw. einem Spätabort.

^b inklusive einer Zwillingschwangerschaft mit einer Lebendgeburt und einem Frühabort.

Unter den 729 Schwangerschaften in der Vergleichskohorte befanden sich ebenfalls neun Zwillingschwangerschaften. Sieben davon endeten mit jeweils zwei lebend geborenen Kindern. Eine Zwillingschwangerschaft mündete in einem Spontanabort in der Frühschwangerschaft, vermutlich im

Rahmen eines *Vanishing-Twin-Syndroms*, und einem Lebendgeborenen. In einem Fall kam es zu einem Spontanabort beider Feten in der 6. SSW. Diese Schwangerschaft wurde nur als ein Schwangerschaftsausgang gewertet.

3.3.1 Spontanaborte und Schwangerschaftsabbrüche

Spontanaborte

Die Anzahl der Spontanaborte der LEV- und der Vergleichskohorte sind in Tabelle 3-6 gegenübergestellt. Beide Kohorten beinhalteten jeweils eine Extrauterin gravidität. Der Großteil der Spontanaborte in der Studienkohorte erfolgte bis zur 12. SSW. Lediglich zwei Schwangerschaften endeten mit einem Spätabort nach der 20. SSW (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-12). In einem Fall (P0024) kam es zu einem Spätabort in der 21. SSW bei vorzeitigem Blasensprung und spontaner Wehentätigkeit. Eine pathologische Untersuchung des Feten wurde nicht durchgeführt. Beim zweiten Spätabort (P0439a) wurde in der 26. SSW der intrauterine Fruchttod eines Feten (Geburtsgewicht 270 g, Länge 27 cm) im Rahmen einer Geminigravidität mit feto-fetalem Transfusionsyndrom festgestellt. Dieser wurde aufgrund des geringen Geburtsgewichtes (< 500 g) als Spätabort gewertet. Das zweite Kind wurde nach vorzeitigem Blasensprung in SSW 30+6 lebend und ohne Auffälligkeiten geboren.

Tabelle 3-6: Spontanaborte der Levetiracetam- und Vergleichskohorte

	Levetiracetam-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl der Aborte, n	32	70
SSW bei Abort, n	32	68
· Frühabort (\leq 12. SSW)	30 (94%)	57 (84%)
· Spätabort ($>$ 12. SSW)	2 (6%)	11 (16%)

SSW = Schwangerschaftswoche

Die Vergleichskohorte enthielt mit elf Spontanaborten nach der 12. SSW einen deutlich größeren Anteil an Spätaborten im Vergleich zu der LEV-Kohorte. Drei der elf Spätaborte ereigneten sich nach der 20. SSW, darunter eine Trisomie 18 mit multiplen Fehlbildungen (Abort in der 21. SSW) und ein vorzeitiger Blasensprung bei mütterlicher Sepsis in der 22. SSW. Bei dem verbleibenden Spätabort in der 21. SSW waren keine Angaben zu möglichen Ursachen vorhanden.

Schwangerschaftsabbrüche

Die Gründe für einen Schwangerschaftsabbruch in beiden Kohorten sind in Tabelle 3-7 aufgeführt. Am häufigsten erfolgte ein Schwangerschaftsabbruch aus persönlichen Gründen (11 von 17 Schwangerschaften in der LEV-Kohorte). Die Schwangerschaftsabbrüche aufgrund einer fetalen Auffälligkeit erfolgten in der LEV-Kohorte aufgrund einer Trisomie 21 in der 20. SSW (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-12; P0411) sowie

bei einem Fetus einer Geminigravidität, der eine schwere, komplexe Fehlbildung mit einer Spina bifida, einer doppelseitigen Lippen-Kiefer-Gaumenspalte sowie Wirbelkörperfehlbildungen aufwies (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-11; P0165a). In der 14. SSW wurde eine selektiver Fetozyd durchgeführt. Der zweite Fetus dieser Zwillingschwangerschaft wurde in der 28. SSW lebend geboren (P0165b).

Tabelle 3-7: Gründe für den Schwangerschaftsabbruch

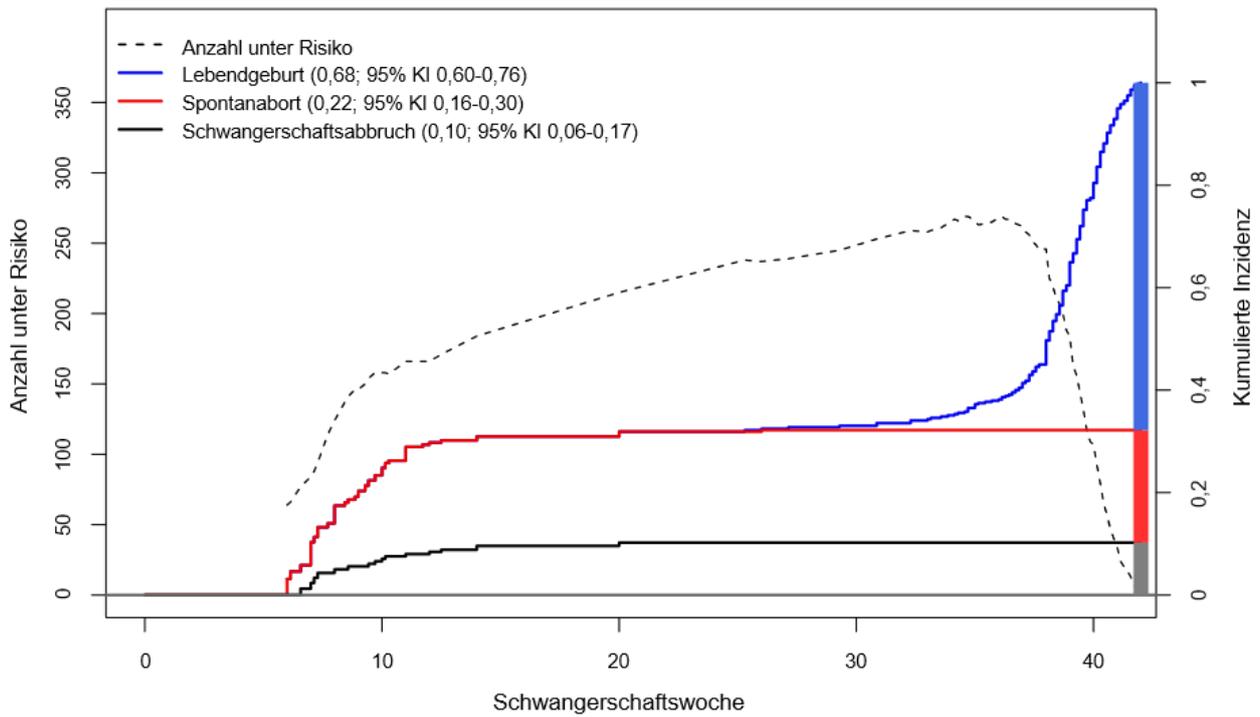
	Levetiracetam-Kohorte	Vergleichskohorte
Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche, n	17	26
Grund für den Schwangerschaftsabbruch		
Soziale Indikation	11	17
Fetale Auffälligkeiten	2	6
Mütterliche Indikation	3	1
Keine Angabe	1	2

Die Schwangerschaftsabbrüche aufgrund von kindlichen Anomalien in der Vergleichskohorte fanden in vier von sechs Fällen aufgrund von genetisch bedingten Erkrankungen statt. Hierbei waren zwei fetale, nicht näher spezifizierte unbalancierte Chromosomenaberrationen (Abbruch in der 16. und 19. SSW), eine Trisomie 21 sowie eine genetisch bedingte Skelettdysplasie (beide in der 20. SSW abgebrochen) als Ursache für die vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft angegeben. Neben diesen genetischen Anomalien war das Vorliegen eines Body-Stalk-Syndrom sowie ein Hypo-Akinesie-Syndrom in zwei Fällen ursächlich für den durchgeführten Schwangerschaftsabbruch. Die beide zuletzt genannten Abbrüche erfolgten jeweils in der 23. SSW. Die Gründe für die drei Schwangerschaftsabbrüche aufgrund der mütterlichen Indikation in der LEV-Kohorte waren eine ungünstige Tumorprognose eines Astrozytoms sowie eine schwere, mütterliche Infektion bei Zervix-Insuffizienz und eine psychiatrische Grunderkrankung zusätzlich zur Epilepsie.

Kumulierte Inzidenzen und Hazard Ratios

In Tabelle 3-8 sind die kumulierten Inzidenzen der Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Spontanabort und Schwangerschaftsabbruch für die LEV- und die Vergleichskohorte mit den entsprechenden *Hazard Ratio* und dem 95% Konfidenzintervall angegeben. Die Wahrscheinlichkeit für Spontanaborte liegt mit jeweils ca. 22% im oberen Normbereich. Der Vergleich der beiden Kohorten zeigt kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für einen Spontanabort in der LEV-Kohorte [HR adjustiert 1,29 (95% KI 0,81-2,07)]. Die Wahrscheinlichkeit für Schwangerschaftsabbrüche ist in der LEV-Kohorte mit 10,2% etwas höher als in der Vergleichskohorte (6,3%). Eine graphische Darstellung der kumulierten Inzidenzen beider Kohorten zeigt Abbildung 3-8.

Levetiracetam-Kohorte (n = 364)



Vergleichskohorte (n = 730)

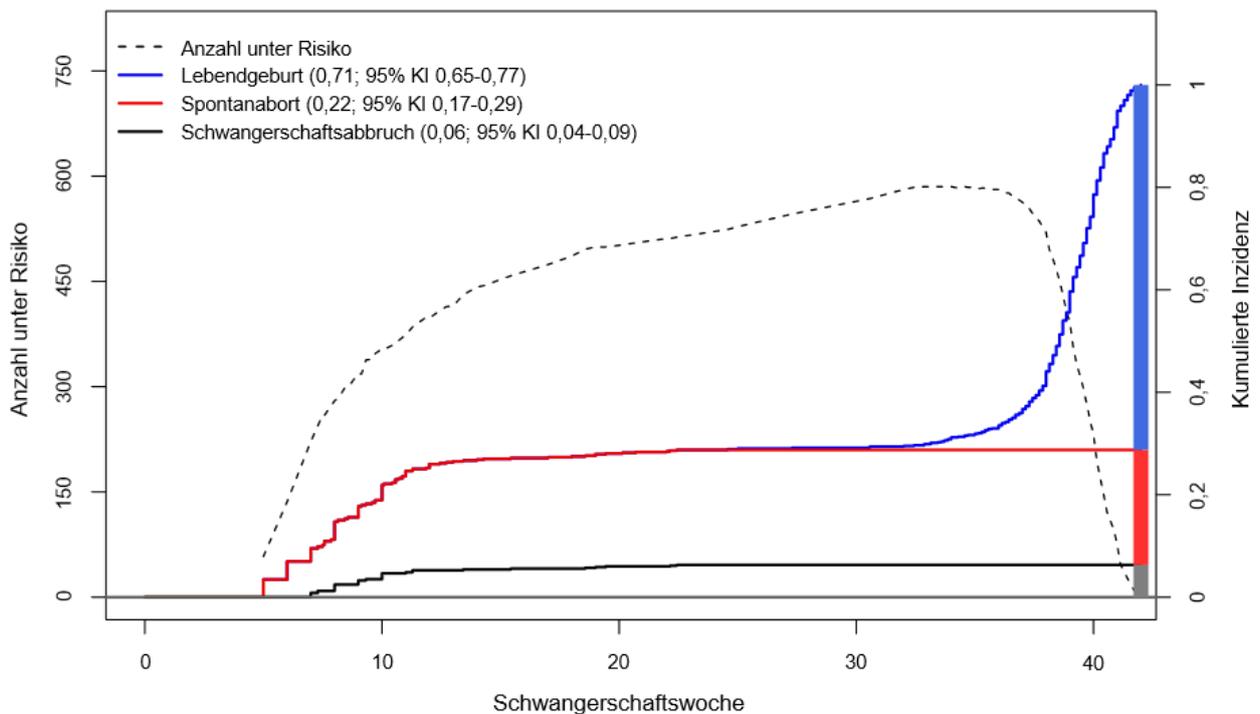


Abbildung 3-8: Kumulierte Inzidenzen der Levetiracetam- und Vergleichskohorte

Dargestellt sind jeweils die kumulierten Inzidenzen der unterschiedlichen Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Spontanabort und Schwangerschaftsabbruch der Levetiracetam- und der Vergleichskohorte (y-Achse rechts). Für die Levetiracetam-Kohorte wurden nur Schwangerschaften berücksichtigt, die bereits vor Studieneintritt mit der Einnahme von Levetiracetam begonnen haben. Die grau gestrichelte Linie zeigt die Anzahl an Schwangerschaften unter Risiko im Verlauf der 40 Schwangerschaftswochen (y-Achse links).

Tabelle 3-8: Kumulierte Inzidenzen und Hazard Ratios der Schwangerschaftsausgänge
 Angabe der Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall vor und nach der Adjustierung.

	Levetiracetam-Kohorte % (95% KI) n=364*	Vergleichskohorte % (95% KI) n=730*	HR (95% KI)	HR adjustiert (95% KI)
Lebendgeburten	67,82 (59,90-75,50)	71,24 (65,34-76,91)	1,05 (0,91-1,2)	1,05 (0,91-1,23)
Spontanaborte	21,94 (15,63-30,30)	22,46 (17,28-28,91)	1,04 (0,69-1,58)	1,29 (0,81-2,07)
Abbrüche	10,24 (6,22-16,63)	6,30 (4,24-9,31)	1,52 (0,82-2,8)	2 (0,98-4,09)

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall. *Von den 373 bzw. 737 Schwangerschaftsausgängen wurden jeweils sieben Zwillingschwangerschaften mit identischen Schwangerschaftsausgängen nur einmal bei der Berechnung berücksichtigt. Zwei Fälle der Levetiracetam-Kohorte wurden ausgeschlossen, da die Levetiracetam-Einnahme erst nach Eintritt in die Studie erfolgt ist. Die beiden Totgeburten sind in den 364 Fällen noch enthalten, aber zensiert.

3.3.2 Totgeburten

In der LEV-Kohorte kam es zu zwei Totgeburten (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-12). Bei einer dieser beiden Schwangerschaften wurde das Kind bei einer vorliegenden Trisomie 18 in der 33. SSW tot geboren (P0467). Bei dem zweiten Fall wurden in der 33. SSW fehlende Kindsbewegungen und eine nicht mehr vorhandene Herzaktion im Ultraschall festgestellt, sodass es zu einer Totgeburt kam (P1019). Außer einer Influenza-Infektion in der 21. SSW mit einem drei Tage andauernden Fieber bis zu 40°C war die Schwangerschaft bis dato unauffällig.

3.3.3 Schwangerschaftskomplikationen

In der LEV-Kohorte kamen unter den Einlingen 27 von 306 Kindern (8,8%) vor der vollendeten 37. SSW zur Welt. In der Vergleichskohorte belief sich dieser Anteil auf 9,1% (57 von 627 Einlingen). Nach statistischer Analyse ergibt sich jedoch keine signifikante Erhöhung der Frühgeburtlichkeit in der LEV-Kohorte [OR adjustiert ohne Zwillinge 0,91 (95% KI 0,53-1,54)]. In zwei Fällen der LEV-Kohorte kam es zu einer extremen Frühgeburt vor der vollendeten 28. SSW, wobei ein Kind aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz einen Tag nach der Geburt in der 26. SSW verstarb. In der Vergleichskohorte wurden drei Kinder vor der vollendeten 28. SSW geboren.

Als Komplikation innerhalb einer Schwangerschaft wurde zudem die Prävalenz einer Präeklampsie bzw. eines Gestationsdiabetes der LEV- und der Kontrollen verglichen. Dazu wurden jeweils die Schwangerschaftsausgänge ausgewertet, die mindestens bis zur 20. SSW angedauert haben. In der LEV-Kohorte liegt die Präeklampsie-Rate bei 2,5% (8 von 317 Schwangerschaften), während in der Vergleichskohorte 33 von 639 Frauen (5,2%) von einer Präeklampsie betroffen waren. Eine Eklampsie oder ein mütterlicher Todesfall wurde in keinem der vorliegenden Fälle beschrieben. Innerhalb der LEV-Kohorte entwickelten 5,1% (16 von 317) einen Gestationsdiabetes. Dieser Anteil ist somit mit der Vergleichskohorte vergleichbar, in der bei 7,5% der Schwangeren (48 von 639) ein Gestationsdiabetes festgestellt wurde. Aufgrund der fehlenden systematischen Erfassung der Frequenz an epileptischen

Anfällen vor und während der Schwangerschaft konnte in der vorliegenden Arbeit keine Aussage zur Veränderung der Anfallsfrequenz während der Schwangerschaft getroffen werden.

3.4 Fehlbildungen

Die Rate an Fehlbildungen in der LEV- und in der Vergleichskohorte sind in Tabelle 3-9 unter Angabe des *Odds Ratios* mit 95% Konfidenzintervall vor und nach der Adjustierung dargestellt. Demnach ergibt sich für beide Kohorten eine Gesamtfehlbildungsrate von 19,7%. Der Anteil an großen Fehlbildungen ist mit 5,6% in der LEV-Kohorte höher als mit 4,5% in der Vergleichskohorte. Das adjustierte *Odds Ratio* für große Fehlbildungen ist jedoch nicht statistisch signifikant erhöht [OR adjustiert 1,21 (95% KI 0,61-2,38)]. Das Auftreten von genetisch bedingten Erkrankungen und kleinen Fehlbildungen ist in beiden Kohorten vergleichbar (0,9% vs. 1,4% bzw. 13,4% vs. 14,0%).

Tabelle 3-9: Fehlbildungen der Levetiracetam- und Vergleichskohorte
Angabe der *Odds Ratios* mit 95% Konfidenzintervalls vor und nach der Adjustierung.

	LEV-Kohorte n=364	Vergleichskohorte n=729	OR (95% KI)	OR adjustiert (95% KI)
Lebendgeborene, n	322	641		
Fehlbildungen gesamt	64/325 ^a (19,7%)	128/650 ^c (19,7%)	1,00 (0,72-1,40)	1,12 (0,77-1,63)
Große Fehlbildungen	18/323^b (5,6%)	29/643^f (4,5%)	1,25 (0,68-2,29)	1,21 (0,61-2,38)
Kleine Fehlbildungen	43/322 ^c (13,4%)	90/641 ^g (14,0%)	0,94 (0,64-1,39)	1,11 (0,72-1,71)
Gen. bed. Erkrankungen	3/324 ^d (0,9%)	9/648 ^h (1,4%)	0,66 (0,18-2,47)	0,82 (0,20-3,48)
Bezugsgröße war jeweils die Summe aus Lebendgeborenen und Schwangerschaftsverlusten mit entsprechender Fehlbildung:				
^a 322 Lebendgeborene + 2 Abbrüche + 1 Totgeburt		^e 641 Lebendgeborene + 3 Aborte + 7 Abbrüche		
^b 322 Lebendgeborene + 1 Abbruch mit großer FB		^f 641 Lebendgeborene + 2 Abbrüche mit großer FB		
^c 322 Lebendgeborene		^g 641 Lebendgeborene		
^d 322 Lebendgeborene + 1 Abbruch + 1 Totgeburt mit GBE		^h 641 Lebendgeborene + 3 Aborte + 4 Abbrüche mit GBE		
FB = Fehlbildung, Gen. bed. Erkrankungen (GBE) = genetisch bedingte Erkrankungen, LEV = Levetiracetam, OR = <i>Odds Ratio</i> .				

Eine Zusammenfassung der Fälle der LEV-Kohorte mit großen Fehlbildungen befindet sich in Tabelle 3-11. In der sich anschließenden Tabelle 3-12 sind darüber hinaus die prospektiven Fälle mit genetisch bedingten Erkrankungen aufgelistet. Kleine Fehlbildungen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht ausgewertet, da sie nicht immer berichtet werden und somit für eine statistische Auswertung nicht geeignet sind. Die Gruppe der 18 Kinder bzw. Feten mit großen Fehlbildungen der LEV-Kohorte setzt sich wie folgt zusammen: Zwei Kinder wurden mit einem Atriumseptumdefekt (ASD) geboren (P0095, P0874), ein Kind mit einer Pulmonalarterien- (P0496) und zwei Kinder mit einer Pulmonalklappenstenose (P0872, P1056). Eines dieser Kinder (P0872) kam nach einer maternalen Präeklampsie in der 30. SSW zur Welt. Bei vier Kindern lag ein Ventrikelseptumdefekt (VSD) vor (P0264, P0950, P0976), der in einem Fall (P0036) in Verbindung mit einem persistierenden *Ductus arteriosus* (PDA) sowie einer Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienz auftrat. Ein weiteres Kind kam in der 40. SSW mit einem PDA (P1041) zur Welt. Im Rahmen einer Geminigravidität wurde die Schwangerschaft eines Zwillings in der 14. SSW bei vorliegenden multiplen

Fehlbildungen vorzeitig beendet (P0165a). Der zweite Zwilling wurde in der 28. SSW mit einer Nierenagenesie rechts und Verdacht auf polyzystische Nierendegeneration links geboren (P0165b). Ein weiteres Neugeborenes fiel durch eine beidseitige Hydronephrose und eine 5x5 cm große Pankreaszyste auf (P0683). Isolierte Fehlbildungen der Extremitäten traten in zwei Fällen auf. So kam ein Kind mit einer Hexa- und Syndaktylie der Zehen zur Welt (P0796). Das andere Kind zeigte einen longitudinalen Reduktionsdefekt links mit Aplasie der Fibula und des III. bis V. Strahls (P0055). Bei zwei Kindern wurden isolierte Fehlbildungen des Nervensystems diagnostiziert. Dabei handelt es sich um ein Mikrozephalus (P0378) bzw. eine Corpus-callosum-Agenesie (P0461). Darüber hinaus wurde ein Kind mit einer Skoliose mit Fehlbildung der Wirbelkörper, einer Dymorphie, Plagiozephalie und Kopfasymmetrie geboren (P0310).

In Tabelle 3-10 sind die großen Fehlbildungen beider Kohorten eingeteilt nach Organsystemen im Vergleich zu den EUROCAT-Daten im Zeitraum von 2000-2017 dargestellt. Bei 16 von 18 Kindern der LEV-Kohorte lag eine große Fehlbildung in nur einem Organsystem vor. Ein Kind hatte hingegen eine große Fehlbildung in zwei Organsystemen (Nieren und Gastrointestinaltrakt). Ein weiterer Fetus wies eine komplexe Fehlbildung mit kardialen und orofazialen Auffälligkeiten sowie einer großen Fehlbildung des Nervensystems auf (drei betroffene Organsysteme).

Tabelle 3-10: Organsysteme großer Fehlbildungen der Levetiracetam- und Vergleichskohorte

Traten mehrere Fehlbildungen in einem Organsystem auf, wurden diese nur einmal aufgeführt. Die Anzahl großer Fehlbildungen beinhaltet die Angabe, wie viele Kinder bzw. Feten eine große Fehlbildung haben. Für die prozentuale Verteilung der entsprechend betroffenen Organsysteme wird hingegen jedes betroffene Organsystem einzeln gewertet.

	LEV-Kohorte 2000-2017	Vergleichskohorte 2000-2017	EUROCAT 2000-2017
Anzahl Lebendgeborene, n	322	641	362.144
Große Fehlbildungen, Anzahl n (%)	18/323 (5,6%)*	29/643 (4,5%)	10.910 (3,0%)
Angeborene Herzfehler	11/323 (3,4%)	11/641 (1,7%)	4.116 (1,1%)
Fehlbildungen der Augen	-	-	135 (0,04%)
Fehlbildungen der Ohren, des Gesichtes und des Halses	-	-	189 (0,05%)
Fehlbildungen der Nieren und der Harnwege	2/322 (0,6%)	8/641 (1,2%)	2.216 (0,6%)
Fehlbildungen des Nervensystems	3/323 (0,9%)	1/641 (0,2%)	1.160 (0,3%)
Orofaziale Spalten	1/323 (0,3%)	-	680 (0,2%)
Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts	1/322 (0,3%)	1/641 (0,2%)	691 (0,2%)
Fehlbildungen der Extremitäten	2/322 (0,6%)	1/641 (0,2%)	2.013 (0,6%)
Fehlbildungen der Genitalien	-	3/641 (0,5%)	859 (0,2%)
Fehlbildungen des Respirationstraktes	-	-	159 (0,04%)
Bauchwanddefekte	-	-	243 (0,07%)
Andere Anomalien und Syndrome	1/322 (0,3%)	4/643 (0,6%)	n. a.

*Beinhaltet ein Kind mit großen Fehlbildungen in zwei Organsystemen (Nieren und Gastrointestinaltrakt) und einen Fetus mit großen Fehlbildungen in drei Organsystemen (Herz, Nervensystem und Orofaziale Spalten). EUROCAT = *European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*, LEV = Levetiracetam. n. a. = nicht angegeben.

Tabelle 3-11: Große Fehlbildungen der Levetiracetam-Kohorte

Das Gestationsalter bei Geburt bzw. Schwangerschaftsabbruch sowie der Einnahmezeitraum von Levetiracetam wurden in vollendeten Wochen plus Tagen angegeben. Die Tagesdosen von Levetiracetam und den weiteren Antiepileptika bilden die Dosis bei Konzeption ab. Ist der Therapiestart erst nach der Konzeption erfolgt, wurde die maximale Dosis im 1. Trimenon angegeben. Der Einnahmezeitraum der Co-Exposition wurde aufgeführt, sofern vorhanden. Die Fälle der Levetiracetam-Monotherapie-Kohorte sind hellgrau hinterlegt (siehe Kapitel 3.6). Kombinationstherapien aus Levetiracetam und Lamotrigin, gemäß der in Kapitel 2.3.4 beschriebenen Kriterien, sind „fettgedruckt“. Eine Benzodiazepin-Exposition im 1. Trimenon war dabei nicht zulässig.

Fall-Nr.	Levetiracetam			Co-Exposition SSW bei Exposition (Dosis)	Geschlecht/ Gewicht [g]	SSW bei Ausgang	Große Fehlbildung (und weitere Auffälligkeiten)	Besonderheiten	Maternales Alter [Jahre] / BMI
	Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Dosis [mg/d]						
P0036	0	38+5	4000	Lamotrigin 0-39 (700 mg) Bromazepam 0-38	W / 3210	38+5	VSD (PDA, Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienz, PFO)	-	n. a. / n. a.
P0055	0	40+6	1500	Lamotrigin 0-20 (500 mg) Lorazepam 37+6	M / 3270	40+6	Longitudinaler Reduktionsdefekt links mit Aplasie der Fibula und des III. bis V. Strahls (PFO)	-	31 / 27
P0095	0	40+3	1000	Folsäure 6-12*	W / 2912	40+3	ASD	-	39 / 20
P0165a	0	13+5	3000	Folsäure 0-14	W / -	14 (ETOP)	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Spina bifida Wirbelkörperfehlbildung, Verdacht auf Herzfehler	Geminigravidität, 1.Zwilling (2.Zwilling siehe Fall-Nr. P165b)	40 / 18
P0165b	0	27+1	3000	Folsäure 0-28 Ampicillin/Sulbactam 22-23 Clotrimazol 22-23 Narkose 22	M / 990	27+1	Nierenagenesie rechts V. a. polyzystische Nierendegeneration links (PDA)	Geminigravidität, 2.Zwilling (1.Zwilling siehe Fall-Nr. P0165a)	40 / 18
P0264	0	38+6	1500	Lamotrigin 0-39 (300 mg) Folsäure n. a.	M / 3020	38+6	VSD	-	29 / 24
P0310	0	37+3	2000	Folsäure 0-38 Erythromycin 12-18	M / 2890	37+3	Skoliose mit Fehlbildung der Wirbelkörper, (Dysmorphie, Plagiozephalie, Kopfasymmetrie)	-	27 / 17
P0378	0	39+4	2000	Folsäure 19-40	W / 2370	39+4	Mikrozephalus (KU=30cm)	SGA	24 / 16
P0461	9+1	33+6	750	Folsäure 0-39 MRT Abdomen 25	W / 2475	38+4	Corpus-callosum-Agenesie	SGA	32 / 27

Fall-Nr.	Levetiracetam			Co-Exposition SSW bei Exposition (Dosis)	Geschlecht/ Gewicht [g]	SSW bei Ausgang	Große Fehlbildung (und weitere Auffälligkeiten)	Besonderheiten	Maternales Alter [Jahre] / BMI
	Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Dosis [mg/d]						
P0496	0	38	3000	Lamotrigin 0-38 (800 mg) Folsäure 0-38 Dalteparin 5-38 Dimenhydrinat 7-12 Nikotin 0-8	W / 2615	38	Pulmonalarterienstenose	SGA	33 / 20
P0683	0	41+6	1000	Folsäure 0-42 Ipratropiumbromid 0-42 Fenoterol 0-42 Budesonid 0-42	M / 3980	41+6	Hydronephrose beidseits Pankreaszyste (5x5cm)	-	29 / 23
P0796	0	39+4	1000	Folsäure 0-40	M / 3520	39+4	Hexadaktylie der Zehen, Syndaktylie	-	22 / 20
P0872	0	29+2	2500	Folsäure 6-30 Betamethason 30	W / 1165	29+2	Pulmonalklappenstenose (PDA, PFO)	Präeklampsie ab SSW 28+5	33 / 26
P0874	0	34+1	1000	Folsäure 0-32 Tokolytikum 26-33 Progesteron 26-35	W / 1490	34+1	ASD (Hämangiom am Oberarm)	SGA	31 / 18
P0950	0	40+3	2500	Folsäure n. a. Enoxaparin 0-41	M / 4050	40+3	VSD	LGA	19 / 36
P0976	0	38	1000	Folsäure 0-38 Levothyroxin 0-38 Progesteron 6-24 Grippeimpfung 6 Dimenhydrinat 9 Tdap-IPV n. a.	M / 3630	38	VSD		39 / 20
P1041	0	6*	3000	Lamotrigin 0-6* (300 mg) Folsäure 9-10 Nikotin 0-40	W / 2750	40	PDA	SGA	25 / 23
P1056	0	41+4	500	Lamotrigin 0-42 (300 mg) Folsäure 0-42	M / 3200	41+4	Pulmonalklappenstenose	-	31 / 19

* ggf. länger eingenommen, ASD = Atriumseptumdefekt, BMI = *Body-Mass-Index*, d = Tag, ETOP (*Elective Termination of Pregnancy*) = Schwangerschaftsabbruch, KU = Kopfumfang, LGA = *Large for Gestational Age* (> 90.Perzentile), M = männlich, MRT = Magnetresonanztomographie, n. a. = nicht angegeben, PDA = persistierender *Ductus arteriosus*, PFO = persistierendes *Foramen ovale*, SGA = *Small for Gestational Age* (<10.Perzentile), SSW = Schwangerschaftswoche, Tdap-IPV = Tetanus/Diphtherie/Pertussis/Polio-Impfung, V. a. = Verdacht auf, VSD = Ventrikelseptumdefekt, W = weiblich.

Tabelle 3-12: Genetisch bedingte Erkrankungen, Spätaborte und Totgeburten der Levetiracetam-Kohorte

Das Gestationsalter bei Geburt, Schwangerschaftsabbruch oder Spontanabort sowie der Einnahmezeitraum von Levetiracetam wurden in vollendeten Wochen plus Tagen angegeben. Die Tagesdosen von Levetiracetam und den weiteren Antiepileptika bilden die Dosis bei Konzeption ab. Der Einnahmezeitraum der Co-Exposition wurde aufgeführt, sofern vorhanden.

Fall-Nr.	Levetiracetam			Co-Exposition SSW bei Exposition (Dosis)	Geschlecht/ Gewicht [g]	SSW bei Ausgang	Fehlbildung und Details	Besonderheiten	Maternales Alter [Jahre] / BMI
	Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Dosis [mg/d]						
Prospektive Fälle mit genetisch bedingten Erkrankungen									
P0411	0	9+3*	1500	-	-	20 (ETOP)	Trisomie 21	-	32 / 27
P0745	0	39+1	3000	Lamotrigin 0-40 (350 mg) Folsäure 0-40 Levothyroxin 6-40	M / 3230	39+1	Klinefelter Syndrom	-	35 / 31
Prospektive Fälle mit Spätaborten ≥ 20.SSW									
P0024	0	17+3*	500	Folsäure 13-16 Nikotin 0-18 Cannabis n. a.	-	20+0	-	ausgeprägte Chorioamnionitis; ausgedehnte, unterschiedlich alte Infarkte der Plazenta (20 Volumen %)	16 / n. a.
P0439a	0	14+2*	2000	Zonisamid 0-15 (400 mg) Folsäure 7-15 Glucocorticoid 31	M / 270	26	-	Geminigravidität, FFTS; IUFT eines Feten in der 26. SSW, anderes Kind gesund in SSW 30+6 geboren	29 / 20
Prospektive Fälle mit Totgeburt									
P1019	0	32+3	2000	Folsäure n. a. Paracetamol 20-24	M / -	32+3	-	Influenza in 21. SSW, 40°C Fieber über 3 Tage	31 / 22
P0467	0	32+4	2500	Lacosamid 0-33 (400 mg) Folsäure 9-12	-	32+4	Trisomie 18	-	19 / 23

* ggf. länger eingenommen, BMI = *Body-Mass-Index*, d = Tag, ETOP (*Elective Termination of Pregnancy*) = Schwangerschaftsabbruch, FFTS = Fetofetales Transfusionssyndrom, IUFT = intrauteriner Fruchttod, M = männlich, n. a. = nicht angegeben, SSW = Schwangerschaftswoche.

Der Anteil an großen Fehlbildungen sowohl der LEV-Kohorte (5,6%) als auch der Vergleichskohorte (4,5%) ist im Vergleich zu den 3,0% der EUROCAT Daten erhöht. In beiden Kohorten stellen angeborene Herzfehler die häufigste große Fehlbildung dar (3,4% und 1,7%). Herzfehlbildungen traten somit in beiden Kohorten häufiger auf als in den europäischen Referenzdaten (1,1%). Das berechnete *Odds Ratio* zwischen der LEV- und der Vergleichskohorte zeigt jedoch keine statistisch signifikante Risikoerhöhung für Herzfehlbildungen [OR adjustiert 2,55 (95% KI 0,98-6,66)]. Bei der prozentualen Verteilung der großen Fehlbildungen auf die anderen Organsysteme ergeben sich keine nennenswerten Unterschiede.

3.5 Weitere Charakteristika der Neugeborenen

In Tabelle 3-13 sind die neonatalen Charakteristika der LEV- und der Vergleichskohorte gegenübergestellt. Insgesamt ergibt sich eine vergleichbare Verteilung. Auffällig ist jedoch ein höherer Anteil an weiblichen Neugeborenen in beiden Kohorten (jeweils 54%), während in der deutschen Allgemeinbevölkerung der Anteil an männlichen Nachkommen leicht überwiegt [108].

Tabelle 3-13: Neonatale Charakteristika der Levetiracetam- und Vergleichskohorte

	Levetiracetam-Kohorte	Vergleichskohorte
Lebendgeborene, n	322	641
Geschlecht, n	322	641
weiblich	174 (54,0%)	349 (54,4%)
männlich	148 (46,0%)	292 (45,6%)
SSW bei Geburt, n	322	641
SSW bei Geburt	39,3 (38,0-40,3) (25,3-42,0)	39,4 (38,3-40,3) (24,6-42,0)
Frühgeburtslichkeit, n	322	641
Frühgeborene (< 37+0)	39 (12,1%)	65 (10,1%)
Reifgeborene (≥ 37+0)	283 (87,9%)	576 (89,9%)
Gewicht, n	322	641
Gewicht [g]	3212,5 (2880-3550) (820-4690)	3340 (3015-3640) (640-5140)
Länge, n	317	633
Länge [cm]	51 (49-52) (31-58)	51 (49-53) (28-59)
Kopfumfang, n	297	598
Kopfumfang [cm]	34,5 (33,5-35,5) (23,0-38,5)	35,0 (34,0-36,0) (20,8-39,5)

Numerische Variablen: Median (Interquartilsabstand) (Minimum-Maximum). SSW = Schwangerschaftswoche.

Geburtsgewichte

In Abbildung 3-9 sind die Geburtsgewichte in Perzentilkurven der LEV- und Vergleichskohorte für beide Geschlechter getrennt dargestellt. Die Jungen der LEV-Kohorte waren dabei geringfügig leichter als die männlichen Neugeborenen der Vergleichskohorte. Wie sich in Tabelle 3-14 zeigt, ist dieser Unterschied nach der Adjustierung jedoch nicht statistisch signifikant [SDS-Differenz adjustiert -0,17 (95% KI -0,37 bis 0,03)].

Tabelle 3-14: SDS-Differenzen der Geburtsgewichte – Levetiracetam- und Vergleichskohorte

Geburtsgewichte beider Geschlechter	
SDS-Differenz (95% KI)	-0,19 (-0,32 bis -0,06)
SDS-Differenz adjustiert (95% KI)	-0,11 (-0,25 bis 0,02)
Geburtsgewichte der Jungen	
SDS-Differenz (95% KI)	-0,23 (-0,43 bis -0,03)
SDS-Differenz adjustiert (95% KI)	-0,17 (-0,37 bis 0,03)
Geburtsgewichte der Mädchen	
SDS-Differenz (95% KI)	-0,16 (-0,34 bis 0,02)
SDS-Differenz adjustiert (95% KI)	-0,09 (-0,28 bis 0,09)

KI = Konfidenzintervall, SDS = *Standard Deviation Score*.

Kopfumfänge

Bei den Kopfumfängen der Neugeborenen zeigt sich insgesamt eine vergleichbare Verteilung und kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der LEV- und der Vergleichskohorte [SDS-Differenz adjustiert 0,04 (95% KI -0,10 bis 0,19)] (siehe Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: SDS-Differenzen der Kopfumfänge – Levetiracetam- und Vergleichskohorte

Kopfumfänge beider Geschlechter	
SDS-Differenz (95% KI)	-0,02 (-0,17 bis 0,12)
SDS-Differenz adjustiert (95% KI)	0,04 (-0,10 bis 0,19)

KI = Konfidenzintervall, SDS = *Standard Deviation Score*.

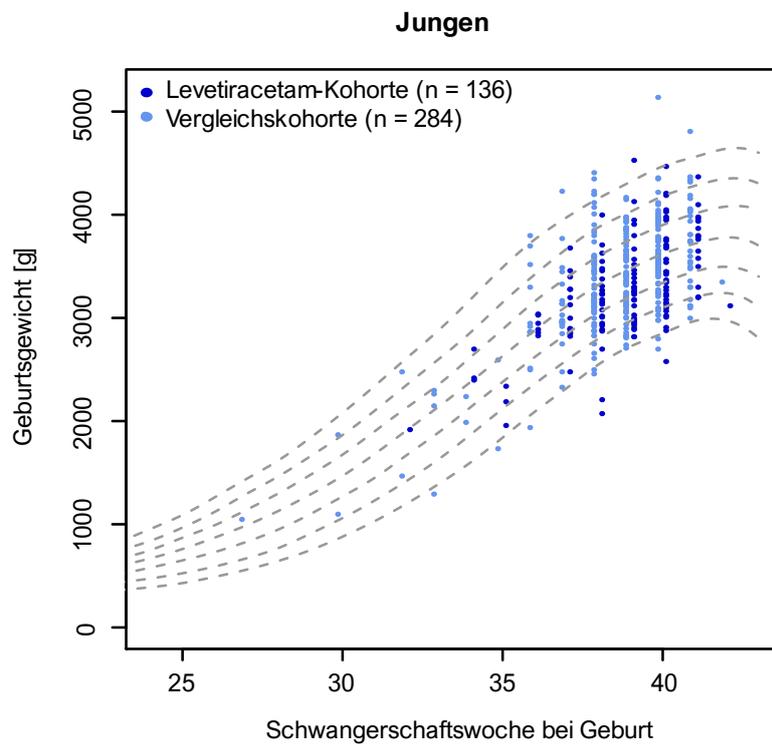
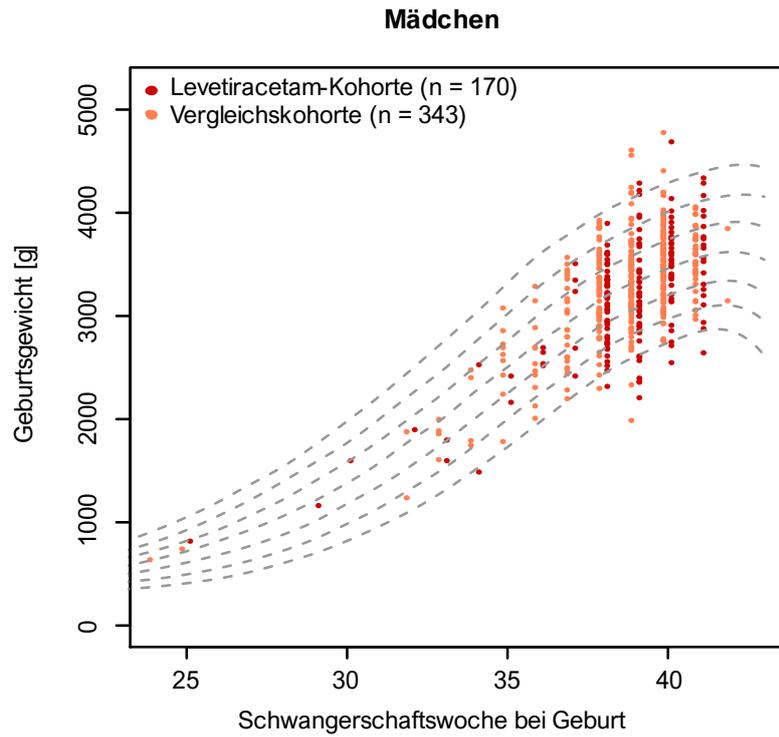


Abbildung 3-9: Geburtsgewichte in Perzentilkurven – Levetiracetam- und Vergleichskohorte

Abgebildet sind Einlingsschwangerschaften beider Kohorten aufgeteilt nach Geschlechtern. Das Geburtsgewicht ist gegen das Gestationsalter innerhalb der Perzentilkurven aufgetragen. Zur besseren Übersicht sind beide Kohorten nebeneinander dargestellt.

3.6 Sensitivitätsanalyse I: Levetiracetam-Monotherapie

Um einen möglichen Einfluss der zugrunde liegenden Grunderkrankung Epilepsie zu berücksichtigen, wurden aus der LEV-Kohorte nach definierten Auswahlkriterien (siehe Kapitel 2.3.3) 221 Fälle mit einer LEV-Monotherapie bei Epilepsie extrahiert. Diese wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse I mit 469 Schwangeren verglichen, die LTG im Rahmen einer antiepileptischen Monotherapie bei Epilepsie in der Schwangerschaft erhalten haben.

3.6.1 Maternale Charakteristika

Die maternalen Charakteristika der beiden Monotherapie-Kohorten sind in Tabelle 3-16 dargestellt. Insgesamt sind die mütterlichen Merkmale vergleichbar. Jedoch fand der Erstkontakt in der Schwangerschaft bei den Frauen mit einer LTG-Monotherapie im Vergleich zu der LEV-Monotherapie-Kohorte deutlich später statt (18. SSW vs. 11. SSW). Zudem war der Anteil an Frauen, die bereits präkonzeptionell mit der Einnahme von Folsäure begonnen haben mit 56,5% in der LTG-Kohorte etwas höher als mit 51,2% in der LEV-Monotherapie-Kohorte.

Tabelle 3-16: Maternale Charakteristika der Monotherapie-Kohorten

	LEV-Monotherapie	LTG-Monotherapie
Fallzahl, n	221	469
Alter, n	220	463
Alter	30 (26-33) (16-42)	30 (27-34) (17-46)
BMI, n	202	402
BMI	23 (20,9-26,8) (16-51,9)	22,7 (20,4-25,3) (14,9-43,9)
Rauchen, n	218	461
Nein	191 (87,6%)	404 (87,6%)
≤ 5 Zigaretten/d	9 (4,1%)	15 (3,3%)
> 5 Zigaretten/d	18 (8,3%)	42 (9,1%)
Alkohol, n	216	460
Nein	212 (98,1%)	449 (97,6%)
≤ 1 Getränk/d	3 (1,4%)	7 (1,5%)
> 1 Getränk/d	1 (0,5%)	4 (0,9%)
Vorherige Geburten, n	220	459
0	149 (67,7%)	338 (73,6%)
1	54 (24,5%)	99 (21,6%)
2	14 (6,4%)	18 (3,9%)
≥ 3	3 (1,4%)	4 (0,9%)
Vorherige Fehlgeburten, n	219	458
0	190 (86,8%)	390 (85,2%)
1	21 (9,6%)	49 (10,7%)
≥ 2	8 (3,7%)	19 (4,1%)
Vorherige Kinder mit Fehlbildungen, n	217	457

	LEV-Monotherapie	LTG-Monotherapie
0	217 (100%)	448 (98%)
1	0 (0%)	9 (2%)
≥ 2	0 (0%)	0 (0%)
Präexistenter Diabetes, n	221	469
Ja	2 (0,9%)	7 (1,5%)
Nein	219 (99,1%)	462 (98,5%)
Präkonzeptionelle Folsäureeinnahme, n	203	441
Ja	104 (51,2%)	249 (56,5%)
Nein	99 (48,8%)	192 (43,5%)
SSW bei Erstkontakt, n	221	469
SSW bei Erstkontakt	10 (7,1-21,7) (4-41,4)	17,4 (8-32,4) (3,9-41,4)

Numerische Variablen: Median (Interquartilsabstand) (Minimum-Maximum). BMI = *Body-Mass-Index*, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, SSW = Schwangerschaftswoche.

3.6.2 Schwangerschaftsausgänge

Die Häufigkeitsverteilung der Schwangerschaftsausgänge in der Sensitivitätsanalyse I ist in Tabelle 3-17 dargestellt. Beide Kohorten beinhalteten dabei fünf Zwillingschwangerschaften. In der LEV-Monotherapie-Kohorte kam es bei einer Zwillingschwangerschaft zu zwei unterschiedlichen Schwangerschaftsausgängen mit einem Schwangerschaftsabbruch in der 14. SSW und einer Lebendgeburt (P0165). Dieser Schwangerschaftsverlauf wurde bereits im Rahmen der Hauptanalyse beschrieben. Alle anderen Zwillingschwangerschaften sowohl der LEV- als auch der LTG-Monotherapie-Kohorte endeten jeweils mit zwei lebend geborenen Kindern.

Tabelle 3-17: Schwangerschaftsausgänge der Monotherapie-Kohorten

	LEV-Monotherapie	LTG-Monotherapie
Anzahl an Schwangerschaften, n	221 ^a	469
Schwangerschaftsausgänge, n	226	474
Spontanaborte, n	12	25
Schwangerschaftsabbrüche, n	7	6
Totgeburten, n	1	1
Lebendgeburten, n	202	437
Lebendgeborene, n	206	442

^a inklusive einer Zwillingschwangerschaft mit einem Abbruch und einer Lebendgeburt. LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin.

Tabelle 3-18 zeigt die kumulierten Inzidenzen und das entsprechende *Hazard Ratio* mit 95% Konfidenzintervall für die verschiedenen Schwangerschaftsausgänge der Monotherapie-Kohorten. Die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanabort liegt in der LEV-Monotherapie-Kohorte bei 13,6%. Sie ist damit deutlich unter dem Prozentsatz der gesamten LEV-Kohorte der Hauptanalyse, in der die Wahrscheinlichkeit für einen Spontanabort bei 21,9% lag. Der Vergleich der Spontanabortrate der

Monotherapie-Kohorten ergibt kein statistisch signifikantes Spontanabortrisiko [HR adjustiert 0,8 (95% KI 0,34-1,86)].

Tabelle 3-18: Kumulierte Inzidenzen und Hazard Ratios der Monotherapie-Kohorten

Angegeben sind ebenfalls die adjustierten Hazard Ratios und das 95% Konfidenzintervall.

	LEV-Monotherapie % (95% KI) n=222*	LTG-Monotherapie % (95% KI) n=469*	HR (95% KI)	HR adjustiert (95% KI)
Lebendgeburten	79,88 (70,27-87,99)	79,68 (72,84-85,75)	1,18 (1 - 1,4)	1,18 (0,97 - 1,44)
Spontanaborte	13,60 (7,41-24,25)	16,83 (11,59-24,10)	0,71 (0,35 - 1,41)	0,8 (0,34 - 1,86)
Abbrüche	6,52 (2,91-14,26)	3,49 (1,58-7,61)	1,71 (0,57 - 5,09)	1,05 (0,26 - 4,23)

*Von den 226 bzw. 474 Schwangerschaftsausgängen wurden jeweils 4 bzw. 5 Zwillingschwangerschaften mit identischen Schwangerschaftsausgängen nur einmal bei der Berechnung berücksichtigt. Fälle, die erst nach Eintritt in die Studie mit der Einnahme von LEV bzw. LTG begonnen haben, wurde nicht von der Berechnung ausgeschlossen. Die Totgeburten sind in den Fallzahlen noch enthalten, aber zensiert. HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin.

Neben der bereits in Kapitel 3.3.2 erwähnten Totgeburt in der LEV-Kohorte kam es auch in der LTG-Monotherapie-Kohorte zu einer Totgeburt. Nach einer mäßigen Präeklampsie im 3. Trimenon wurde vor Wehenbeginn eine intrauterine Hypoxie festgestellt, sodass es in der 38. SSW zu einer Totgeburt kam.

3.6.3 Fehlbildungen

Der Anteil an großen Fehlbildungen liegt in der LEV-Monotherapie-Kohorte mit 5,8% deutlich über der Fehlbildungsrate der LTG-Monotherapie-Kohorte, in der 3,8% der Kinder eine große Fehlbildung aufwiesen (siehe Tabelle 3-19). Die großen Fehlbildungen der LEV-Monotherapie-Kohorte wurden bereits

Tabelle 3-19: Große Fehlbildungen der Monotherapie-Kohorten

Angabe des Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervalls vor und nach der Adjustierung.

	LEV-Monotherapie n=221	LTG-Monotherapie n=469	OR (95% KI)	OR adjustiert (95% KI)
Lebendgeborene, n	206	442		
Große Fehlbildungen	12/207 ^a (5,8%)	17/442 ^b (3,8%)	1,54 (0,7-3,28)	1,41 (0,58-3,44)

Als Bezugsgröße diente jeweils die Summe aus Lebendgeborenen und Schwangerschaftsverlusten mit großer Fehlbildung:

^a 206 Lebendgeborene + 1 Abbruch mit großer Fehlbildung ^b 442 Lebendgeborene

KI = Konfidenzintervall, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, OR = Odds Ratio.

in Kapitel 3.4 beschrieben. Eine Übersicht über die großen Fehlbildungen innerhalb der LTG-Monotherapie-Kohorte ist in Tabelle 3-20 aufgeführt. Es sind dabei ausschließlich Lebendgeburten von einer großen Fehlbildung betroffen. Von den 17 Kindern mit großen Fehlbildungen waren angeborene Herzfehler am häufigsten vertreten (n=8). Darüber hinaus gab es drei Kinder mit Anomalien des Nervensystems und zwei mit Fehlbildungen der Extremitäten. Jeweils ein Kind kam mit einer genitalen, orofazialen oder gastrointestinalen Anomalie bzw. mit einer Fehlbildung der Augen zur Welt. Insgesamt

ergibt sich in Bezug auf große Fehlbildungen jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Monotherapie-Kohorten [OR adjustiert 1,41 (95% KI 0,58-3,44)].

Tabelle 3-20: Große Fehlbildungen der Lamotrigin-Monotherapie-Kohorte

Das Gestationsalter bei Geburt sowie der Einnahmezeitraum der Substanzen wurden in vollendeten Wochen angegeben.

Fallnr.	SSW bei Ausgang	Fehlbildung (weitere Auffälligkeiten)	Substanz (Dosis bei KT)	SSW bei Exposition
P1104	38	Kongenitale Anomalie der Aorta, (PFO)	Lamotrigin (575 mg)	0-38
P1143	40	Hypospadie	Lamotrigin (100 mg)	0-40
P1170	40	VSD	Lamotrigin (550 mg) Folsäure	0-40 0-34*
P1262	41	Tethered-Cord-Syndrom Sinus dermalis congenitalis (Hämangiom)	Lamotrigin (350 mg) Folsäure Dimenhydrinat Ondansetron	0-41 0-41 7-11 n. a.
P1263	39	Duodenalstenose (Ankyloglosson, PFO)	Lamotrigin (75 mg) Folsäure	0-39 0-16
P1277	39	VSD (PFO)	Lamotrigin (100 mg) Folsäure	0-39 0-39
P1225	36	Polydaktylie der Finger, postaxial (Makrozephalie)	Lamotrigin (100 mg) Folsäure Erythromycin Tokolytikum	0-36 0-36 15-17 29-31
P1328	39	ASD	Lamotrigin (150 mg) Folsäure	0-39 0-36
P1381	37	VSD	Lamotrigin (175 mg) Folsäure	0-37 0-37
P1393	39	Myelomeningozele Tethered-Cord-Syndrom Syringomyelie, Stenose des Foramen magnum, (Mikrozephalus)	Lamotrigin (400 mg) Folsäure	0-39 0-32*
P1401	40	Katarakt kongenital	Lamotrigin (150 mg) Folsäure Cefuroxim	0-40 5-40 21-23
P1408	39	Ventrikelseptumdefekt, PDA (Kongenitale Zyste des Plexus choroideus, PFO)	Lamotrigin (600 mg) Folsäure Ramipril Metoprolol Methyldopa Impfung Hep. A + B	0-39 6-39 0-5 5-17 17-39 1
P1427	38	ASD	Lamotrigin (300 mg) Folsäure L-Thyroxin	0-38 5-38 0-38
P1463	38	Stenose der Pulmonalarterie (PFO)	Lamotrigin (400 mg) Fluoxetin Quetiapin Zopiclon	0-38 0-6 24-25 22-38
P1464	40	Atresie des äußeren Gehörganges, Mikrotie	Lamotrigin (200 mg) Citalopram Codein/Paracetamol Butylscopolamin Nikotin	0-40 0-40 40 40 0-40

Fallnr.	SSW bei Ausgang	Fehlbildung (weitere Auffälligkeiten)	Substanz (Dosis bei KT)	SSW bei Exposition
P1522	41	Meningozele	Lamotrigin (300 mg) Progesteron	0-41 20-21
P1559	40	Syndaktylie am IV. und V. Zehs (Hämangiom)	Lamotrigin (150 mg) Meclozin Diazepam	0-40 11-21 40

*ggf. länger eingenommen, ASD = Atriumseptumdefekt, Hep. = Hepatitis, n. a. = nicht angegeben, PDA = persistierender *Ductus arteriosus*, PFO = persistierendes *Foramen ovale*, SSW = Schwangerschaftswoche, VSD = Ventrikelseptumdefekt.

3.6.4 Weitere Charakteristika der Neugeborenen

Tabelle 3-21 fasst die neonatalen Charakteristika der Monotherapie-Kohorten zusammen. In der LEV-Monotherapie-Kohorte kamen mit 54,9% mehr Mädchen zur Welt als in der LTG-Monotherapie-Kohorte (49,1%). Der Anteil an frühgeborenen Einlingen und Zwillingen der LEV-Monotherapie-Kohorte liegt mit 12,6% etwas über dem Wert der LTG-Monotherapie-Kohorte, in der lediglich 8,6% vor der vollendeten 37. SSW zur Welt gekommen sind. Dieser Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant [OR adjustiert ohne Zwillinge 1,47 (95% KI 0,74-2,93)].

Tabelle 3-21: Neonatale Charakteristika der Monotherapie-Kohorten

	LEV-Monotherapie	LTG-Monotherapie
Lebendgeborene, n	206	442
Geschlecht, n	206	442
weiblich	113 (54,9%)	217 (49,1%)
männlich	93 (45,1%)	225 (50,9%)
SSW bei Geburt, n	206	442
SSW bei Geburt	39,2 (38,0-40,1) (25,3-41,9)	39,1 (38,1-40,4) (25,6-43,0)
Frühgeburtlichkeit, n	206	442
Frühgeborene (< 37+0)	26 (12,6%)	38 (8,6%)
Reifgeborene (≥ 37+0)	180 (87,4%)	404 (91,4%)
Gewicht, n	206	442
Gewicht [g]	3202,5 (2863,8-3548,5) (820-4690)	3312,5 (3005,3-3617,5) (590-4710)
Länge, n	202	435
Länge [cm]	51 (49-53) (31-58)	51 (49-53) (31-59)
Kopfumfang, n	192	411
Kopfumfang [cm]	34,5 (33,5-35,5) (23,0-38,5)	35,0 (34,0-36,0) (22,0-38,5)

Numerische Variablen: Median (Interquartilsabstand) (Minimum-Maximum). LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, SSW = Schwangerschaftswoche.

Geburtsgewichte

Die geschlechtsspezifische Darstellung der Geburtsgewichte der Monotherapie-Kohorten ist in Abbildung 3-10 angegeben. Vergleicht man die Geburtsgewichte der beiden Kohorten, ergibt sich bei der Auswertung aller Kinder zunächst kein signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 3-22). Erfolgt die Analyse jedoch für

jedes Geschlecht getrennt, zeigt sich, dass die männlichen Neugeborenen der LEV-Monotherapie-Kohorte im Vergleich zu den Jungen in der LTG-Monotherapie-Kohorte signifikant leichter waren [SDS-Differenz adjustiert -0,26 (95% KI -0,49 bis -0,04)]. Das Geburtsgewicht der weiblichen Neugeborenen ist hingegen vergleichbar.

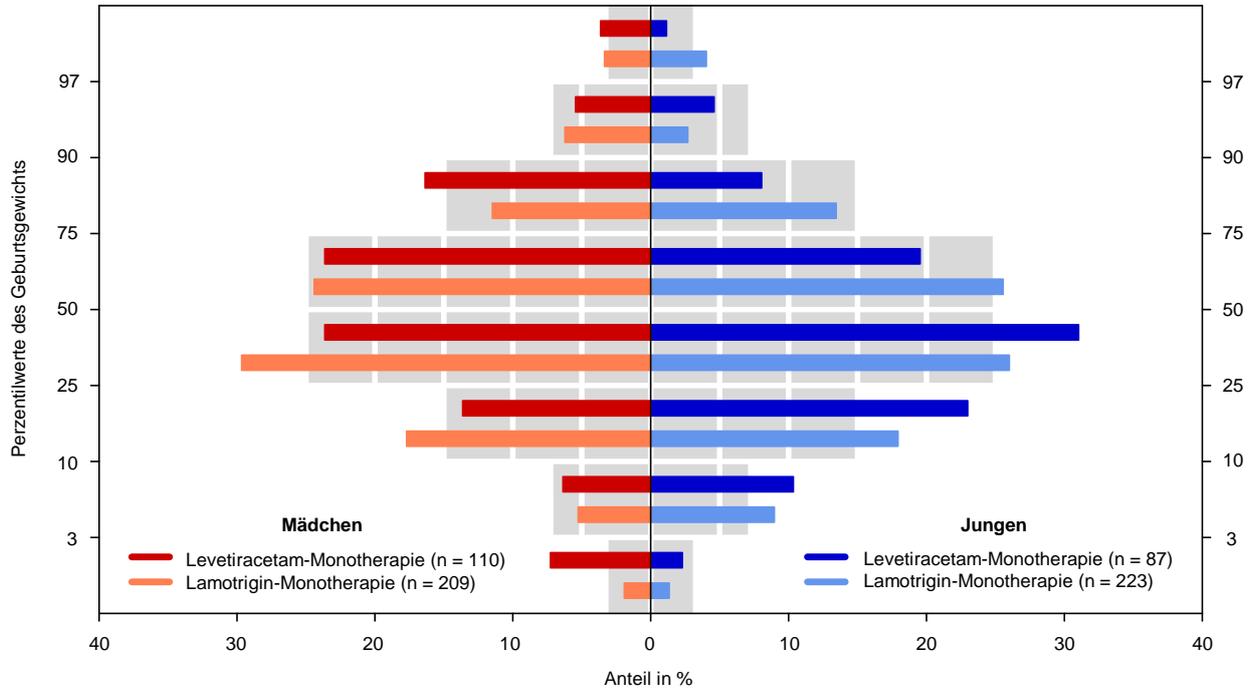


Abbildung 3-10: Prozentuale Verteilung der Geburtsgewichte der Monotherapie-Kohorten

Es werden nur Einlinge der Levetiracetam- und der Lamotrigin-Monotherapie-Kohorten betrachtet. Die grauen Balken im Hintergrund zeigen die prozentuale Verteilung der Geburtsgewichtspersentilen von Einlingen in der Normalbevölkerung im Vergleich zu den beiden Kohorten. Die Unterteilung erfolgte nach dem Geschlecht.

Tabelle 3-22: SDS-Differenzen der Geburtsgewichte der Monotherapie-Kohorten

Geburtsgewichte beider Geschlechter	
SDS-Differenz (95% KI)	-0,13 (-0,29 bis 0,04)
SDS-Differenz adjustiert (95% KI)	-0,12 (-0,29 bis 0,04)
Geburtsgewichte der Jungen	
SDS-Differenz (95% KI)	-0,25 (-0,49 bis -0,02)
SDS-Differenz adjustiert (95% KI)	-0,26 (-0,49 bis -0,04)
Geburtsgewichte der Mädchen	
SDS-Differenz (95% KI)	-0,03 (-0,26 bis 0,20)
SDS-Differenz adjustiert (95% KI)	-0,03 (-0,26 bis 0,20)

KI = Konfidenzintervall, SDS = *Standard Deviation Score*.

Kopfumfänge

Die Kopfumfänge der Neugeborenen sind in beiden Monotherapie-Kohorten vergleichbar. Nach der Berechnung der SDS-Differenzen ergibt sich auch nach der Adjustierung kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kohorten [SDS-Differenz adjustiert -0,07 (95% KI -0,24 bis 0,11)]. Auch eine geschlechtsspezifische Auswertung zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Kohorten bei den Mädchen [SDS-Differenz adjustiert -0,06 (95% KI -0,31 bis 0,18)] und bei den Jungen [SDS-Differenz adjustiert -0,08 (95% KI -0,33 bis 0,18)].

3.7 Sensitivitätsanalyse II: Kombinationstherapie mit Levetiracetam und Lamotrigin

Die 80 Frauen der LEV-Kohorte, die eine Zweifachkombination mit LEV und LTG in der Schwangerschaft eingenommen haben, wurden im Hinblick auf die Schwangerschaftsausgänge und Fehlbildungen ausgewertet. Ein Vergleich erfolgte mit der nicht-exponierten Vergleichskohorte der Hauptanalyse und der LTG-Monotherapie-Kohorte der Sensitivitätsanalyse I.

3.7.1 Maternale Charakteristika

In Tabelle 3-23 sind die mütterlichen Charakteristika der Schwangeren mit einer Kombinationstherapie bestehend aus LEV und LTG im Vergleich zu der Vergleichskohorte und der LTG-Monotherapie-Kohorte dargestellt. Insgesamt ergeben sich – insbesondere zwischen der Kombinationstherapie und der Vergleichskohorte – deutliche Unterschiede in den maternalen Charakteristika. Die Frauen mit der antiepileptischen Zweifachkombination waren etwas jünger als die Schwangeren in der Vergleichskohorte, zeigten jedoch einen höheren BMI und rauchten mit 22,8% deutlich häufiger bei Erstkontakt als die Frauen in der Vergleichskohorte (13,4%) bzw. der LTG-Monotherapie-Kohorte (12,4%). Der Anteil an Hochschulabsolventinnen ist mit 18,2% ebenfalls geringer als 47% der Vergleichskohorte und 32,8% der LTG-Monotherapie-Kohorte. Für 12,3% der mit LEV und LTG behandelten Frauen war die Schwangerschaft nicht gewollt. In den anderen beiden Kohorten lag dieser Anteil jeweils bei ca. 4%.

Tabelle 3-23: Maternale Charakteristika der Sensitivitätsanalyse II

	Kombination LEV+LTG	Vergleichskohorte	LTG-Monotherapie- Kohorte
Fallzahl, n	80	729	469
Alter, n	79	728	463
Alter	30 (25,5-34) (20-47)	32 (29-35) (17-47)	30 (27-34) (17-46)
BMI, n	74	670	402
BMI	23,6 (21-26,6) (17,8-40,8)	22,9 (20,7-25,9) (15,8-57,9)	22,7 (20,4-25,3) (14,9-43,9)

	Kombination LEV+LTG	Vergleichskohorte	LTG-Monotherapie- Kohorte
Bildungsstand, n	33	466	262
Kein Abschluss	1 (3,0%)	5 (1,1%)	1 (0,4%)
Hauptschulabschluss	3 (9,1%)	16 (3,4%)	17 (6,5%)
Mittlere Reife	17 (51,5%)	120 (25,8%)	99 (37,8%)
Abitur	6 (18,2%)	106 (22,7%)	59 (22,5%)
Studium	6 (18,2%)	219 (47%)	86 (32,8%)
Rauchen, n	79	722	461
Nein	61 (77,2%)	625 (86,6%)	404 (87,6%)
≤ 5 Zigaretten/d	5 (6,3%)	24 (3,3%)	15 (3,3%)
> 5 Zigaretten/d	13 (16,5%)	73 (10,1%)	42 (9,1%)
Alkohol, n	79	722	460
Nein	75 (94,9%)	663 (91,8%)	449 (97,6%)
≤ 1 Getränk/d	2 (2,5%)	25 (3,5%)	7 (1,5%)
> 1 Getränk/d	2 (2,5%)	34 (4,7%)	4 (0,9%)
Schwangerschaftswunsch, n	65	571	364
Ja	57 (87,7%)	546 (95,6%)	349 (95,9%)
Indifferent	7 (10,8%)	21 (3,7%)	13 (3,6%)
Nein	1 (1,5%)	4 (0,7%)	2 (0,5%)
Vorherige Schwangerschaften, n	80	727	458
0	49 (61,3%)	312 (42,9%)	286 (62,4%)
1	19 (23,8%)	219 (30,1%)	112 (24,5%)
2	7 (8,8%)	122 (16,8%)	38 (8,3%)
≥ 3	5 (6,2%)	74 (10,2%)	22 (4,8%)
Vorherige Geburten, n	80	727	459
0	61 (76,2%)	392 (53,9%)	338 (73,6%)
1	11 (13,8%)	227 (31,2%)	99 (21,6%)
2	4 (5,0%)	82 (11,3%)	18 (3,9%)
≥ 3	4 (5,0%)	26 (3,6%)	4 (0,9%)
Vorherige Fehlgeburten, n	80	726	458
0	69 (86,2%)	589 (81,1%)	390 (85,2%)
1	8 (10,0%)	89 (12,3%)	49 (10,7%)
≥ 2	3 (3,8%)	48 (6,6%)	19 (4,1%)
Vorherige Schwangerschaftsabbrüche, n	80	725	457
0	75 (93,8%)	682 (94,1%)	435 (95,2%)
1	5 (6,2%)	37 (5,1%)	18 (3,9%)
≥ 2	0 (0%)	6 (0,8%)	4 (0,9%)
Vorherige Kinder mit Fehlbildungen, n	80	726	457
0	79 (98,8%)	711 (97,9%)	448 (98%)
1	1 (1,2%)	14 (1,9%)	9 (2%)
≥ 2	0 (0%)	1 (0,1%)	0 (0%)
Präexistenter Diabetes, n	80	729	469
Ja	0 (0%)	12 (1,6%)	7 (1,5%)

	Kombination LEV+LTG	Vergleichskohorte	LTG-Monotherapie- Kohorte
Nein	80 (100%)	717 (98,4%)	462 (98,5%)
Präkonzeptionelle Folsäureeinnahme, n	70	678	441
Ja	33 (47,1%)	329 (48,5%)	249 (56,5%)
Nein	37 (52,9%)	349 (51,5%)	192 (43,5%)
SSW bei Erstkontakt, n	80	729	469
SSW bei Erstkontakt	9,4 (5,9-28) (4-39,3)	9,1 (6,3-16,0) (0,7-40)	17,4 (8,0-32,4) (3,9-41,4)

Numerische Variablen: Median (Interquartilsabstand) (Minimum-Maximum). BMI = *Body-Mass-Index*, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, SSW = Schwangerschaftswoche.

3.7.2 Schwangerschaftsausgänge

Die Schwangerschaftsausgänge der Frauen der LEV-Kohorte, die im Rahmen der Schwangerschaft eine antiepileptische Kombinationstherapie aus LEV und LTG eingenommen haben, sind in Tabelle 3-24 zusammengefasst. Die Schwangerschaftsausgänge der Vergleichskohorte und der LTG-Monotherapie-Kohorte wurden bereits im Kapitel 3.3 bzw. Kapitel 3.6.2 beschrieben.

Tabelle 3-24: Schwangerschaftsausgänge der Sensitivitätsanalyse II

	Kombinationstherapie LEV+LTG
Anzahl an Schwangerschaften, n	80*
Spontanaborte, n	14
Schwangerschaftsabbrüche, n	2
Lebendgeburten, n	64
Lebendgeborene, n	65

*enthält eine Zwillingsschwangerschaft mit zwei Lebendgeburten. LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin.

Spontanaborte

Die berechneten kumulierten Inzidenzen der unterschiedlichen Schwangerschaftsausgänge der Kombinationstherapie aus LEV und LTG sind in tabellarischer (Tabelle 3-25) bzw. graphischer Form (Abbildung 3-11) angegeben. Mit 42,6% ist das Spontanabortrisiko unter der antiepileptischen Zweifachtherapie deutlich erhöht. Der Vergleich der Spontanabortrate mit der Vergleichs- und der LTG-Monotherapie-Kohorte ergibt ein statistisch signifikantes Spontanabortrisiko mit einem *Hazard Ratio* von 3,01 (95% KI: 1,43-6,33) bzw. von 2,75 (KI 95%: 1,07-7,05). Die Adjustierung auf die LTG-Dosis zur Konzeption bei dem Vergleich der Kombinationstherapie aus LEV und LTG mit der LTG-Monotherapie-Kohorte führte dabei zu keiner Veränderung des Spontanabortrisikos.

Tabelle 3-25: Kumulierte Inzidenzen und Hazard Ratios der Sensitivitätsanalyse II

	Kombination LEV+LTG % (95% KI) n=80*	Vergleichskohorte % (95% KI) n=730*	HR (95% KI)	HR adjustiert (95% KI)
Lebendgeburten	51,13 (35,54-68,89)	71,24 (65,34-76,91)	0,93 (0,72-1,2)	0,94 (0,7-1,26)
Spontanaborte	42,58 (27,68-61,32)	22,46 (17,28-28,91)	2,29 (1,29-4,08)	3,01 (1,43-6,33)
Abbrüche	6,29 (1,43-25,42)	6,30 (4,24-9,31)	0,95 (0,23-4,01)	1,2 (0,22-6,54)

	Kombination LEV+LTG % (95% KI) n=80*	LTG-Monotherapie- Kohorte % (95% KI) n=469*	HR (95% KI)	HR adjustiert (95% KI)
Lebendgeburten	51,13 (35,54-68,89)	79,68 (72,84-85,75)	0,96 (0,74-1,25)	0,97 (0,71-1,33)
Spontanaborte	42,58 (27,68-61,32)	16,83 (11,59-24,10)	2,7 (1,4-5,21)	2,75 (1,07-7,05)
Abbrüche	6,29 (1,43-25,42)	3,49 (1,58-7,61)	1,63 (0,33-8,09)	0,88 (0,11-6,69)

*Von allen Schwangerschaftsausgängen wurden Zwillingsschwangerschaften mit identischen Schwangerschaftsausgängen jeweils nur einmal bei der Berechnung berücksichtigt. HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin.

Kombinationstherapie Levetiracetam und Lamotrigin (n = 80)

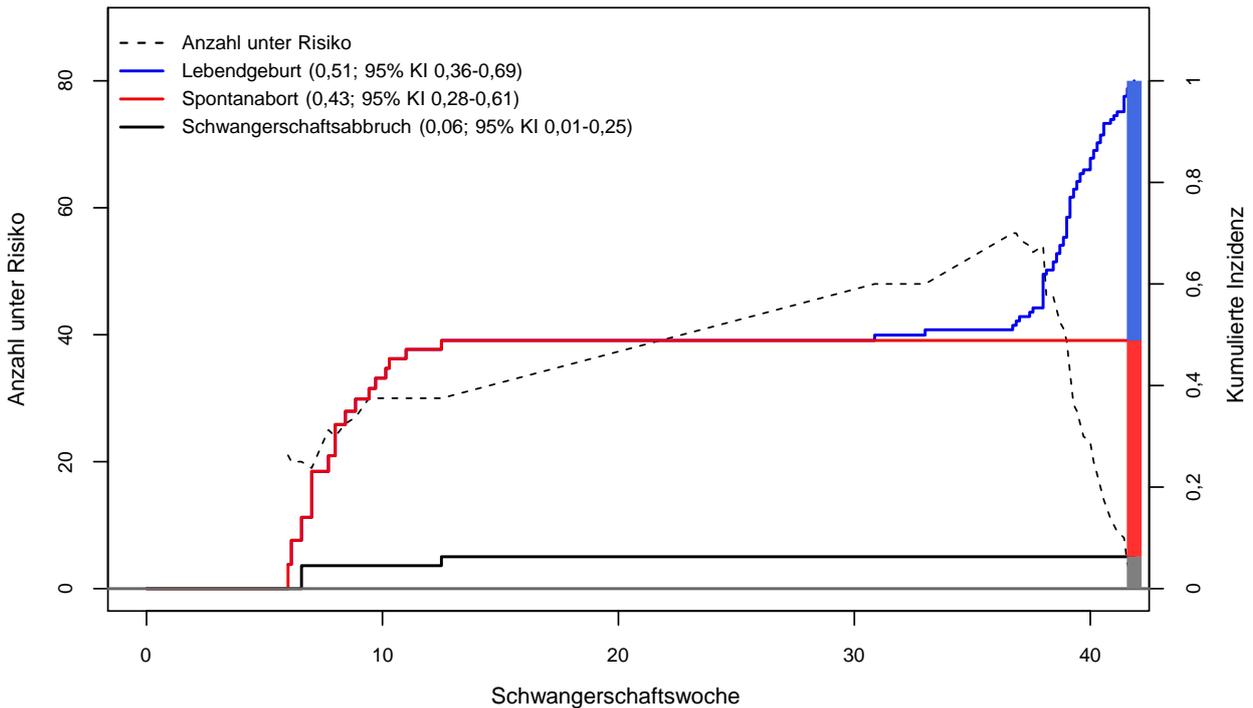


Abbildung 3-11: Kumulierte Inzidenzen der Sensitivitätsanalyse II

Dargestellt sind die kumulierten Inzidenzen der unterschiedlichen Schwangerschaftsausgänge Lebendgeburt, Spontanabort und Schwangerschaftsabbruch bei einer Kombinationstherapie mit Levetiracetam und Lamotrigin (y-Achse rechts). Die grau gestrichelte Linie zeigt die Anzahl an Schwangerschaften unter Risiko im Verlauf der 40 Schwangerschaftswochen (y-Achse links).

3.7.3 Fehlbildungen

Von den 80 Schwangeren, die eine Kombinationstherapie aus LEV und LTG eingenommen haben, wiesen fünf Kinder eine große Fehlbildung auf, die bereits in Kapitel 3.4 beschrieben wurden (siehe fett gedruckte Fälle Tabelle 3-11; P0055, P0264, P0496, P1041, P1056). Dies entspricht einer Fehlbildungsrate von 7,7%. Am häufigsten war das Organsystem Herz betroffen. Jeweils ein Kind wies dabei eine Pulmonalklappen- bzw. Pulmonalarterienstenose auf. Von einem VSD bzw. einem PDA war ebenfalls jeweils ein Kind betroffen. Bei der Anomalie der Extremitäten handelte es sich um einen longitudinalen Reduktionsdefekt links mit Aplasie der Fibula und des III. und V. Strahls (siehe Tabelle 3-11, P0055). Der Vergleich mit den Fehlbildungsraten der Vergleichs- und der LTG-Monotherapie-Kohorte in Tabelle 3-26 zeigt ein erhöhtes Risiko für große Fehlbildungen unter der antiepileptischen Zweifachkombination. Dieser Unterschied ist jedoch weder im Gegensatz zur Vergleichskohorte [OR adjustiert 1,47 (95% KI 0,48-4,47)] noch im Vergleich zu der LTG-Monotherapie-Kohorte statistisch signifikant erhöht [OR adjustiert 2,09 (95% KI 0,73-5,99)]. Die Adjustierung auf die LTG-Dosis zur Konzeption bei dem Vergleich der antiepileptischen Kombinationstherapie mit der LTG-Monotherapie-Kohorte führte dabei zu keiner Veränderung des Fehlbildungsrisikos.

Tabelle 3-26: Große Fehlbildungen der Sensitivitätsanalyse II

Angabe der *Odds Ratios* mit 95% Konfidenzintervalls vor und nach der Adjustierung.

	Kombination LEV+LTG n=80	Vergleichskohorte n=729	OR (95% KI)	OR adjustiert (95% KI)
Lebendgeborene, n	65	641		
Große Fehlbildungen	5/65 ^a (7,7%)	29/643 ^b (4,5%)	1,76 (0,66-4,73)	1,47 (0,48-4,47)
	Kombination LEV+LTG n=80	LTG-Monotherapie- Kohorte n=469	OR (95% KI)	OR adjustiert (95% KI)
Lebendgeborene, n	65	442		
Große Fehlbildungen	5/65 ^a (7,7%)	17/442 ^c (3,8%)	2,08 (0,74-5,85)	2,09 (0,73-5,99)

Als Bezugsgröße diente jeweils die Summe aus Lebendgeborenen und Schwangerschaftsverlusten mit großer Fehlbildung:

^a 65 Lebendgeborene ^b 641 Lebendgeborene + 2 Abbrüche mit großer Fehlbildung ^c 442 Lebendgeburten

KI = Konfidenzintervall, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, OR = *Odds Ratio*.

3.7.4 Neonatale Charakteristika

Die neonatalen Charakteristika der Kinder, deren Mütter in der Schwangerschaft eine Kombination aus LEV und LTG eingenommen haben, sind im Wesentlichen sowohl mit der Vergleichskohorte als auch mit der LTG-Monotherapie-Kohorte vergleichbar (siehe Tabelle 3-27). Die Rate an Frühgeburten ist unter den 65 Lebendgeburten ebenfalls nicht erhöht (Median: 39,1 SSW; IQR 38,1-40,3; Min-Max: 30,9-41,9).

Tabelle 3-27: Neonatale Charakteristika der Sensitivitätsanalyse II

	Kombination LEV+LTG	Vergleichskohorte	LTG-Monotherapie-Kohorte
Lebendgeborene, n	65	641	442
Geschlecht, n	65	641	442
weiblich	34 (52,3%)	349 (54,4%)	217 (49,1%)
männlich	31 (47,7%)	292 (45,6%)	225 (50,9%)
SSW bei Geburt, n	65	641	442
SSW bei Geburt	39,1 (38,1-40,3) (30,9-41,9)	39,4 (38,3-40,3) (24,6-42,0)	39,1 (38,1-40,4) (25,6-43,0)
Frühgeburtlichkeit, n	65	641	442
Frühgeborene (< 37+0)	5 (7,7%)	65 (10,1%)	38 (8,6%)
Reifgeborene (≥ 37+0)	60 (92,3%)	576 (89,9%)	404 (91,4%)
Gewicht, n	65	641	442
Gewicht [g]	3280 (2950-3580) (1540-4530)	3340 (3015-3640) (640-5140)	3312,5 (3005,3-3617,5) (590-4710)
Länge, n	64	633	435
Länge [cm]	50 (49-52,3) (42-56)	51 (49-53) (28-59)	51 (49-53) (31-59)
Kopfumfang, n	56	598	411
Kopfumfang [cm]	35 (34-36) (29,5-38)	35 (34-36) (20,8-39,5)	35 (34-36) (22-38,5)

Numerische Variablen: Median (Interquartilsabstand) (Minimum-Maximum). LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, SSW = Schwangerschaftswoche.

3.7.5 Schwangerschaftsausgänge anderer antiepileptischer Zweifachtherapien

Bei den 26 Schwangeren der LEV-Kohorte, die eine antiepileptische Zweifachkombination ohne LTG eingenommen haben (siehe Kapitel 3.2.3, Tabelle 3-4), ist bei keinem der Kinder eine große Fehlbildung aufgetreten. Unter der Kombinationstherapie mit LEV und Lacosamid kam es in einem Fall bei einer vorliegenden Trisomie 18 in der 33. SSW zu einer Totgeburt (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-12; P0467). Vier der 26 Fälle endeten in einem Spontanabort. Bei drei Schwangerschaften erfolgte der Spontanabort im 1. Trimenon. Lediglich bei einer Schwangeren mit einer Kombinationstherapie aus LEV und Zonisamid kam es nach einem fetofetalem Transfusionssyndrom zum Spätabort eines Feten in der 26. SSW (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-12; P0439a).

3.8 Retrospektive Fälle in der Levetiracetam-Kohorte

Im festgelegten Studienzeitraum wurden 89 Fälle mit einer LEV-Exposition in der Schwangerschaft retrospektiv gemeldet. 80 Schwangere haben LEV dabei im 1. Trimenon eingenommen. Unter diesen Fällen befanden sich 17 Kinder bzw. Feten mit einer großen Fehlbildung. Acht dieser 17 Schwangeren nahmen zusätzlich zu LEV noch Teratogene wie Valproat (n=6), Valproat und Carbamazepin (n=1) bzw. Phenprocoumon (n=1) im 1. Trimenon ein. In einem weiteren Fall kam es unter einer antiepileptischen Tripeltherapie mit LEV, Topiramat und Oxcarbazepin in der 30. SSW zu einer Totgeburt. Postpartal zeigte

Tabelle 3-28: Retrospektiv gemeldete große Fehlbildungen nach Levetiracetam-Einnahme

Das Gestationsalter bei Geburt bzw. Schwangerschaftsabbruch sowie der Einnahmezeitraum von Levetiracetam wurden in vollendeten Wochen plus Tagen angegeben. Die Tagesdosen von Levetiracetam bilden die Dosis bei Konzeption ab. Der Einnahmezeitraum der Co-Exposition wurde aufgeführt, sofern vorhanden. Die Darstellung beschränkt sich auf Fälle ohne teratogene Komedikation im 1. Trimenon.

Fall-Nr.	Levetiracetam			Co-Exposition SSW bei Exposition	Geschlecht / Gewicht [g]	SSW bei Ausgang	Fehlbildung und Details	Besonderheiten	Maternales Alter [Jahre] / BMI
	Beginn der Einnahme [SSW]	Ende der Einnahme [SSW]	Dosis [mg/d]						
R1	0	37+3	2250	Lamotrigin 0-38 Sufentanil 38 Ropivacain 38	M / 2860	37+3	PDA	Hemiplegie der Mutter	24 / 17
R2	0	39+3	1000	Citalopram 0-40 L-Thyroxin 0-40	M / 3105	39+3	Pulmonalarterienstenose, PDA, PFO Hydrozele, Mitralklappeninsuffizienz		22 / n. a.
R3	0	34+5	2000	Oxcarbazepin 0-35 Lacosamid 0-35 Clobazam 0-35 Phenytoin 35 Cortison n. a.	M / 2880	34+5	Hydronephrose Maldescensus testis		24 / n. a.
R4	0	19+5	250	Folsäure 0-20	M / 218	19+5 (ETOP)	Dandy-Walker Syndrom		31 / 20
R5	0	41+3	1000	Folsäure 6-33	W / 2625	41+3	Gaumenspalte mit Lippenspalte (unilateral, komplett)	SGA	25 / 26
R6	0	27+1	1000	Folsäure 0-26 Mineralsalze 0-4	M / 690	27+1 (ETOP)	Spina bifida		32 / 31
R7	0	38+1	n. a.	-	M / 3410	38+1	Kolpozephalie, PFO, zerebrale Zyste		24 / n. a.
R8	0	36	1000	Lamotrigin 0-36 Quetiapin n. a.-36 Paroxetin n. a.-36 Trazodon 0-4, 24-36 Lorazepam n. a. Glucocorticoid 32 Macrogol n. a.	W / 2805	36	Klumpfuß beidseits		33 / n. a.
R9	0	38+3	2000	Oxcarbazepin 0-39 Cefuroxim n. a.	M / 3310	38+3	Klumpfuß beidseits, PFO		26 / n. a.

BMI = *Body-Mass-Index*, d = Tag, ETOP (*Elective Termination of Pregnancy*) = Schwangerschaftsabbruch, M = männlich, n. a. = nicht angegeben, PDA = persistierender *Ductus arteriosus*, PFO = persistierendes *Foramen ovale*, SGA = *Small for Gestational Age* (<10.Perzentile), SSW = Schwangerschaftswoche, W = weiblich.

sich eine stark hypotrophe, unreife Plazenta mit Infarkten und Hämatomen. Es blieben somit neun retrospektive Fälle mit großer Fehlbildung ohne teratogene Komedikation im 1. Trimenon, die in Tabelle 3-28 dargestellt sind. In drei Fällen war das Nervensystem betroffen, bei zwei Kindern zeigten sich kardiale Fehlbildungen. Jeweils ein Kind wies eine Fehlbildung der Niere bzw. eine orofaziale Anomalie auf. Mit dem Auftreten von jeweils beidseitigen Klumpfüßen lag zudem bei zwei Kindern eine große Fehlbildung der Extremitäten vor.

4 DISKUSSION

Einige Antiepileptika sind insbesondere aufgrund ihres teratogenen Potenzials nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft geeignet. Eine antiepileptische Therapie ist jedoch in der Regel auch in der Schwangerschaft notwendig und erfordert eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung, die im Idealfall bereits vor Eintritt der Schwangerschaft erfolgt. Neben dem aktuell als Mittel der Wahl geltenden LTG wird zunehmend auch LEV zur Behandlung einer Epilepsie in der Schwangerschaft eingesetzt. Der Erfahrungsumfang für LEV ist zwar deutlich geringer, jedoch bietet LEV im Vergleich zu LTG einige therapeutische Vorteile, wie beispielsweise das geringere Interaktionspotential und die Möglichkeit des schnellen Aufdosierens. Aus diesem Grund wurde der kumulativ gewachsene Datenbestand des PVZ Embryonaltoxikologie zu LEV im Rahmen einer antiepileptischen Monotherapie sowie in der Kombinationstherapie mit LTG mit Fokus auf das Fehlbildungs- und Spontanabortrisiko ausgewertet. Die vorliegende Studie soll somit einen Beitrag zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit für Schwangere mit Epilepsie leisten.

4.1 Das Fehlbildungsrisiko

Für viele Frauen mit Epilepsie und deren behandelnde Ärzt*innen stellt die Sorge um teratogene Effekte der Antiepileptika einen zentralen Aspekt dar. Die Rate an großen Fehlbildungen dient – wie auch in dieser Studie – als Anhaltspunkt für die embryonale Verträglichkeit des jeweiligen Antiepileptikums in der Schwangerschaft. In der vorliegenden Arbeit ist die Fehlbildungsrate bei den Kindern bzw. Feten der 364 mit LEV-exponierten Schwangeren höher als in der Vergleichskohorte (5,6% vs. 4,5%), jedoch nicht statistisch signifikant erhöht (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-9). Viele Studien mit vergleichbarer Fragestellung zur LEV-Einnahme im 1. Trimenon werten die von einer Fehlbildung betroffenen Organsysteme nicht separat aus bzw. verzichten auf eine detaillierte Beschreibung der aufgetretenen Fehlbildungen [56, 81]. Für das Aufdecken teratogener Effekte ist jedoch auch das von einer Fehlbildung betroffene Organsystem wichtig. Bisher identifizierte Antiepileptika mit teratogenem Potenzial verursachen spezifische Fehlbildungen (z. B. Spina bifida unter Valproat). Die Daten des PVZ Embryonaltoxikologie ermöglichen eine solche detaillierte, organsystem-spezifische Analyse der aufgetretenen großen Fehlbildungen. So ist die hohe Fehlbildungsrate in der LEV-Kohorte der vorliegenden Studie insbesondere auf den relativ hohen Anteil an Herzfehlern zurückzuführen (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-10). Im Vergleich zu den Kontrollen ist das Risiko für angeborene Herzfehler in der LEV-Kohorte jedoch statistisch nicht signifikant erhöht [OR adjustiert 2,55 (95% KI 0,98-6,66)]. Generell gehören kardiale Fehlbildungen zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen [50]. Bei zehn der elf Herzfehler innerhalb der vorliegenden LEV-Kohorte handelt es sich um isolierte Herzfehler. Lediglich bei einem Feten lag der Verdacht auf einen Herzfehler im Rahmen einer komplexen Fehlbildung mit Lippen-Kiefer-Gaumen-

Spalte, Spina bifida und Wirbelkörperfehlbildungen vor (siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-11; P0165a). Die vorliegenden Fehlbildungen könnten bei diesem Feten jedoch auch auf eine genetische Ursache zurückzuführen sein. Eine Chromosomenanalyse wurde nicht durchgeführt. Unter den zehn Kindern mit isolierten Herzfehlern befanden sich zwei Neugeborene mit einer Pulmonalklappenstenose (P0872, P1056). Bei einem dieser Neugeborenen (P1056) wies auch der Kindsvater diesen Herzfehler auf, sodass eine genetische Prädisposition vorliegen könnte. Darüber hinaus kamen vier Kinder der LEV-Kohorte mit einem VSD (P0036, P0264, P0950, P0976) und zwei Kinder mit einem ASD zur Welt (P0095, P0874). Ein erhöhtes maternales Alter von 39 Jahren bei zwei dieser Schwangeren (P0095, P0976) könnte dabei genau wie das Rauchen in der Schwangerschaft in zwei weiteren Fällen einen milden Risikofaktor für einen Herzfehler darstellen [1, 49]. So rauchte eine Patientin in der Schwangerschaft durchgängig 3-5 Zigaretten pro Tag (P1041). Die andere Schwangere rauchte zu Beginn 15 Zigaretten täglich und stellte den Konsum bis zur 8. SSW vollständig ein (P0496). Die beiden Neugeborenen zeigten bei der Geburt einen PDA (P1041) bzw. eine Pulmonalarterienstenose (P0496). Eine Frau wies zu Beginn der Schwangerschaft zudem einen deutlich erhöhten BMI von 36 kg/m² auf (P0950). Auch wenn es im vorliegenden Fall keinen Hinweis auf einen *Diabetes mellitus* Typ II gab, könnte eine unerkannte Glukosestoffwechselstörung ebenfalls das Fehlbildungsrisiko erhöht haben [50]. Bei der Berechnung der Rate grobstruktureller Fehlbildungen wurden Risikofaktoren wie das maternale Alter, Rauchen und einen präexistenten *Diabetes mellitus* im Rahmen der Adjustierung berücksichtigt.

Auffällig ist zudem, dass unter den elf Kindern mit Herzfehlern fünf Schwangere eine antiepileptische Kombinationstherapie bestehend aus LEV und LTG eingenommen haben. Die zur Konzeption eingenommene LTG-Tagesdosis war dabei vergleichsweise hoch (300-800 mg). Aus diesem Grund wurden die Schwangerschaftsverläufe der LEV-Kohorte, bei denen eine Kombination aus LEV und LTG eingenommen wurde, separat im Rahmen der Sensitivitätsanalyse II mit Fokus auf der Fehlbildungs- und Spontanabortrate ausgewertet.

Abgesehen von dem Neugeborenen mit einer Pulmonalklappenstenose, bei dem eine genetische Komponente diskutiert werden kann (P1056), lagen bei den anderen Kindern mit angeborenen Herzfehlern keine Hinweise auf schwere Grunderkrankungen der Eltern vor, die das Auftreten einer kardialen Fehlbildung begünstigt haben könnten. Insgesamt könnte jedoch eine vermehrte prä- und postnatale Diagnostik bei intrauterin mit einem Antiepileptikum exponierten Kindern zu einer höheren Rate an Herzfehlern in der LEV-Kohorte beigetragen haben (*Detektionsbias*).

Zusätzlich zu den elf Kindern mit Herzfehlern wurden bei zwei weiteren Neugeborenen Fehlbildungen des Nervensystems diagnostiziert. Dabei handelte es sich gemäß der EUROCAT-Kriterien um einen Mikrozephalus (P0378) bzw. eine pränatal diagnostizierte Corpus-callosum-Agenesie (P0461). Ein Neugeborenes fiel darüber hinaus durch eine beidseitige Hydronephrose und eine 5x5 cm große Pankreaszyste auf (P0683). Mit einer Nierenagenesie rechts und Verdacht auf polyzystische Nierendegeneration links wurde in der 28. SSW ein weiteres Kind einer Geminigravidität geboren

(P0165b). Das maternale Alter von 40 Jahren könnte dabei das Auftreten der Fehlbildung begünstigt haben. Generell können Geschwisterkinder mit Fehlbildungen Hinweise auf familiäre Faktoren geben und genau wie ein Alkoholkonsum im 1. Trimenon sowie mütterliche Komorbiditäten zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko führen. Entsprechende Hinweise auf diese Faktoren fanden sich in der LEV-Kohorte nicht. Die tierexperimentell beobachtete erhöhte Rate an Skelettanomalien nach intrauteriner LEV-Exposition [40] wurde in der vorliegenden Studie nicht bestätigt. In der untersuchten LEV-Kohorte lag in vier Fällen eine Fehlbildung des Skeletts vor. Es handelte sich dabei um eine Hexa- und Syndaktylie (P0796) sowie einen longitudinalen Reduktionsdefekt (P0055). Bei zwei weiteren Fällen lagen zusätzlich zu Fehlbildungen anderer Organsysteme Wirbelkörperfehlbildungen vor (P0165a und P0310). Diese Ergebnisse decken sich mit denen der bisher publizierten Studien zu LEV-exponierten Schwangerschaftsverläufen beim Menschen, in denen ebenfalls kein erhöhtes Risiko für Skelettfehlbildungen beobachtet wurde [14, 106].

Um einen möglichen Einfluss der zugrunde liegenden Behandlungsindikation „Epilepsie“ zu berücksichtigen, wurde im Rahmen der Sensitivitätsanalyse I eine Krankheitskontrollgruppe eingeführt: Schwangere unter LEV-Monotherapie wurden mit Schwangerschaftsverläufen unter LTG-Monotherapie, als Antiepileptikum der Wahl für die Schwangerschaft, verglichen. Mit einer Fehlbildungsrate von 5,8% unterscheidet sich das Fehlbildungsrisiko der LEV-Monotherapie-Kohorte nicht wesentlich von dem Anteil an großen Fehlbildungen in der gesamten LEV-Kohorte (5,6%). In der LTG-Monotherapie-Kohorte sind hingegen lediglich 3,8% der Kinder bzw. Feten von einer großen Fehlbildung betroffen.

Unter den zwölf großen Fehlbildungen innerhalb der LEV-Monotherapie-Kohorte stellen die fünf Herzfehler analog zur Hauptanalyse das am häufigsten von einer Fehlbildung betroffene Organsystem dar. Trotz des deutlichen Unterschiedes in den Fehlbildungsraten der beiden Monotherapie-Kohorten wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht [OR adjustiert 1,41 (95% KI 0,58-3,44)]. Die im Rahmen der Sensitivitätsanalyse I berechnete Fehlbildungsrate unter einer LTG-Monotherapie von 3,8% deckt sich mit den Erkenntnissen bisher publizierter Arbeiten, die ein Fehlbildungsrisiko zwischen 2,0% [31] und 4,6% [101] beschrieben.

Die Differenz zwischen den Fehlbildungsraten der beiden Monotherapie-Kohorten könnte durch das unterschiedliche Gestationsalter bei der Ersterfassung bedingt sein. Frauen der LTG-Monotherapie-Kohorte wurden dem PVZ Embryonaltoxikologie im Median ca. sieben Wochen später gemeldet als die Frauen der LEV-Monotherapie-Kohorte (siehe Kapitel 3.6.1, Tabelle 3-16). Da LTG zwar in der Schwangerschaft als sicherstes Antiepileptikum gilt, jedoch in erheblichem Ausmaß in die Muttermilch übergeht [67], ist zu diesem Arzneistoff ein erhöhter Beratungsbedarf in Bezug auf die Stillzeit und ein geringerer zur (Früh)Schwangerschaft anzunehmen. Dies könnte das höhere Gestationsalter bei Erstkontakt in der Schwangerschaft bei LTG erklären. Schwangere, bei denen bei Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie bereits eine embryonale bzw. fetale Auffälligkeit bekannt ist, werden als retrospektive Fälle gewertet. Da mit zunehmender Schwangerschaftsdauer das Risiko steigt, dass im

Rahmen der Pränataldiagnostik eine embryonale bzw. fetale Anomalie festgestellt wird, kann es durch den späten Erstkontakt in der LTG-Monotherapie-Kohorte ggf. zu einer Untererfassung an Fehlbildungen im Rahmen der prospektiven Dokumentation kommen. Ein weiterer Grund für die geringere Fehlbildungsrate in der LTG-Monotherapie-Kohorte könnte darin liegen, dass die Erstzulassung von LTG in Deutschland sieben Jahre früher als bei LEV erfolgte. Da im Rahmen der Sensitivitätsanalysen auf ein „*Matching*“ nach Jahren verzichtet wurde, gingen im Zeitintervall zwischen 2000-2009 deutlich mehr Anfragen zu LTG ein (183 LTG-Fälle vs. 24 LEV-Fälle). Es wäre somit denkbar, dass aufgrund unterschiedlichen diagnostischen Vorgehens im Verlauf des Studienzeitraumes Verzerrungen verursacht wurden. Schließlich können die unterschiedlichen Fehlbildungsraten der Monotherapie-Kohorten auch auf nicht berücksichtigte *Confounder* zurückzuführen sein.

Eine Übersicht der größeren Studien zum Fehlbildungsrisiko bei Einnahme von LEV im 1. Trimenon ist in Tabelle 4-1 dargestellt. Sie zeigen überwiegend keine erhöhte Rate an großen Fehlbildung unter der Einnahme von LEV in der Schwangerschaft [31, 56, 59, 81, 93, 102]. Das Fehlbildungsrisiko unter einer Monotherapie mit LEV liegt in den bisher publizierten Studien zwischen 0,7% und 9,4%. So trat in der Studie von Tomson *et al.* unter 599 Schwangeren in 2,8% der Fälle eine große Fehlbildung auf (17 von 599 Kindern) [93]. Herzfehler stellten dabei ebenfalls das am häufigsten betroffene Organsystem dar (5 von 17 Fehlbildungen). Bei LEV-Tagesdosen zwischen 250-4000 mg zur Konzeption gab es dabei keinen Hinweis auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung im Hinblick auf das Fehlbildungsrisiko. Unter 450 Schwangeren des Nordamerikanischen Antiepileptika Schwangerschaftsregisters fanden sich ebenfalls lediglich 11 Kinder mit einer großen Fehlbildung (2,4%) [31]. Die Auswertung des australischen Schwangerschaftsregisters im Jahr 2018 zeigte eine Fehlbildungsrate unter einer LEV-Monotherapie von 3,6% [102]. Mit 0,7% (2 von 286 Kindern) lag das Fehlbildungsrisiko unter einer LEV-Monotherapie bei Mawhinney *et al.* [56] deutlich unter dem Basisrisiko für Fehlbildungen, das in Abhängigkeit von dem zugrunde gelegten Erfassungssystem mit bis zu 8% (bei aktiver Erfassung) angegeben wird [71]. Eine Kontrollgruppe war in dieser Studie nicht vorhanden. Die Auswertung von Scheuerle *et al.* berichtete hingegen über eine deutlich höhere Fehlbildungsrate von 9,4% unter einer LEV-Monotherapie bei Anwendung der Kriterien des *Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program* (MACDP; 29 von 309 Kindern) [81], die auch deutlich über der vom *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) angegebenen Fehlbildungsrate in den USA von etwa 3% liegt [77]. Es muss jedoch beachtet werden, dass diese Studie keine Kontrollgruppe enthält und Schwangerschaftsverluste mit großen Fehlbildungen in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden. Auch wenn im LEV-Register nicht explizit eine LEV-Exposition im 1. Trimenon definiert war, erfolgte die LEV-Einnahme vermutlich überwiegend im Rahmen einer antiepileptischen Dauertherapie in der gesamten Schwangerschaft. Meador *et al.* zeigte unter 97 Schwangeren mit einer Monotherapie LEV ebenfalls eine vergleichsweise hohe Fehlbildungsrate von 5,2% [59].

Tabelle 4-1: Literaturübersicht über große Fehlbildungen bei Einnahme von Levetiracetam

Aufgeführt sind die größten Studien zum Fehlbildungsrisiko bei Einnahme von Levetiracetam im 1. Trimenon.

	MCM gesamt n (%)	MCM Monotherapie n (%)	MCM Polytherapie n (%)	Klassifikationskriterien	Weitere Details der Studie
NAAPR (Hernández-Díaz <i>et al.</i> 2012)	-	11/450 (2,4)	-	Holmes <i>et al.</i> 1999 [34]	Fehlbildungen der Niere wurden nicht als große Fehlbildung eingestuft; FUP nach 3 Monaten; MCM Kontrollgruppe: 5/442 (1,1%).
UK-Register (Mawhinney <i>et al.</i> 2013)	21/653 (3,3)	2/286 (0,7)	(6,47)	EUROCAT	Polytherapie enthält teratogene AED; FUP nach 3 Monaten; keine Kontrollgruppe.
APR (Vajda <i>et al.</i> 2018)	-	5/139 (3,6)	-	<i>Victorian Birth Defect classification</i>	FUP nach 12 Monaten; MCM Kontrollgruppe: 5/176 (2,8%).
EURAP (Tomson <i>et al.</i> 2018)	-	17/599 (2,8)	-	EUROCAT	FUP nach 12 Monaten; keine Kontrollgruppe.
LEV-Register (Scheuerle <i>et al.</i> 2019)	46/444 (10,4)	29/309 (9,4)	17/135 (12,6)	MACDP	Wertung als große Fehlbildung auch bei genetisch bedingten Erkrankungen sowie Kindern mit ≥ 2 kleinen Fehlbildungen, wenn kein Schwangerschaftsverlust vor der 20. SSW; Polytherapie enthält teratogene AED; FUP nach 36 Monaten; keine Kontrollgruppe.
MONEAD-Studie (Meador <i>et al.</i> 2020)	-	5/97 (5,2)	-	-	FUP nach 12 Monaten; MCM Kontrollgruppe: 2/106 (1,9%).

AED = Antiepileptic Drug, APR = Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy, EURAP = International (vorher European) Registry of Anti-epileptic Drugs and Pregnancy, EUROCAT = European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins, FUP = Follow-Up, LEV = Levetiracetam, MACDP = Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program, MCM = major congenital malformation (große Fehlbildung), MONEAD = Maternal outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs, NAAPR = North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry, SSW = Schwangerschaftswoche, UK-Register = UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register.

Bei der zusammenfassenden Betrachtung von LEV-Mono- und Polytherapien ergibt sich anhand der aufgeführten Literatur eine Fehlbildungsrate von 3,3% bzw. 10,4% (siehe Tabelle 4-1). In der Arbeit von Mawhinney *et al.* belief sich der Anteil an großen Fehlbildungen auf 3,3%. Im Unterschied zu der hier vorliegenden Arbeit war in der Studie von Mawhinney *et al.* jedoch die Anwendung einer teratogenen antiepileptischen Komedikation wie z. B. Valproat zulässig [56]. In der Publikation von Scheuerle *et al.* wurde dieselbe LEV-Kohorte anhand von drei unterschiedlichen Bewertungsgrundlagen klassifiziert [81]. Je nach zugrunde gelegten methodischen Ansätzen und Klassifikationskriterien ergab sich eine deutliche Variabilität in den Fehlbildungsraten. Das LEV-Register, das nach den MACDP-Kriterien des CDC klassifiziert, beschrieb die höchste Rate an großen Fehlbildungen mit 10,4%. 46 der 444 Lebendgeburten wurden dabei als Kinder mit einer großen Fehlbildung eingestuft. Auf Grundlage der Kriterien von MACDP wurden auch Kinder mit zwei kleinen Fehlbildungen (z. B. Hämangiom und angeborener Nystagmus) wie eine große Fehlbildung gewertet, wenn kein Schwangerschaftsverlust vor der 20. SSW erfolgt ist. Genetisch bedingte Erkrankungen wurden dabei ebenfalls in die Rate der großen Fehlbildungen mit eingeschlossen. Eine teratogene antiepileptische Komedikation war zulässig. Gemäß der EUROCAT-Kriterien wurden innerhalb der gleichen Kohorte unter den 444 Lebendgeburten 22 Auffälligkeiten als große Fehlbildung klassifiziert. Dies entspricht einer Fehlbildungsrate von 4,95%. Die geringste Fehlbildungsrate ergab die Klassifikation durch Vertreter des NAAPR. Dabei waren lediglich sieben von 444 Lebendgeburten (1,58%) von einer großen Fehlbildung betroffen. Der Nachbeobachtungszeitraum variierte dabei zwischen drei Monaten und drei Jahren. Da viele Fehlbildungen erst im Verlauf des ersten Lebensjahres oder sogar noch später diagnostiziert werden, könnte ein langer Nachbeobachtungszeitraum dabei zu einer höheren Fehlbildungsrate führen [11]. Die erheblichen Unterschiede in den Fehlbildungsraten in Abhängigkeit der zugrunde gelegten methodischen Ansätze heben die Bedeutung einer internen Kontrollgruppe hervor, die auf gleiche Weise erhoben und klassifiziert wurden wie die Studienkohorte.

Im Vergleich zu der bisher publizierten Literatur ist in der vorliegenden Studie das Fehlbildungsrisiko sowohl der LEV-Gesamtkohorte als auch der LEV-Monotherapie-Kohorte mit 5,6% bzw. 5,8% etwas höher. Eine mögliche Ursache könnte die genauere Erfassung von kindlichen Auffälligkeiten seitens des PVZ Embryonaltoxikologie bei direkterem Kontakt zu den Patientinnen bzw. dem betreuenden medizinischen Personal im Vergleich zu den Registerstudien sein. Auch im Vergleich zu den EUROCAT-Daten im Studienzeitraum von 2000-2017 weist die vorliegende LEV-Kohorte eine höhere Rate an großen Fehlbildungen auf (5,6% vs. 3,0%). Dies ist insbesondere auf den höheren Anteil an Herzfehlern innerhalb der LEV-Kohorte zurückzuführen (3,4% vs. 1,1%; siehe Kapitel 3.4, Tabelle 3-10). Die Differenz in den Fehlbildungsraten könnte darauf beruhen, dass den EUROCAT-Fehlbildungsregistern bevorzugt eindeutig klinisch relevante Fehlbildungen von den Kinderärzten gemeldet werden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch das PVZ Embryonaltoxikologie vermehrt auch vergleichsweise milde, aber laut

EUROCAT-Klassifikation dennoch als grobstrukturell definierte Fehlbildungen, wie z. B. Pulmonalarterienstenosen, erfasst werden.

Die Altersstrukturen in den hier vorliegenden Studienkohorten sind in etwa mit den bisher publizierten Arbeiten vergleichbar (z. B. [31, 93]). Auch der BMI als ein weiterer Risikofaktor für eine erhöhte Fehlbildungsrate weist mit ca. 23 kg/m² in der LEV- und der Vergleichskohorte einen ähnlichen medianen Wert auf. Da die Schwangerschaftsverläufe der Kontrollgruppe nach den gleichen Kriterien erhoben, dokumentiert und klassifiziert wurden wie die der LEV-Kohorte, sind die Kohorten gut miteinander vergleichbar. Zusammenfassend scheint in der hier vorliegenden Studie sowohl im Vergleich zur Kontrollkohorte als auch bei Gegenüberstellung mit einer Krankheitskontrollgruppe ein teratogenes Risiko von LEV unwahrscheinlich.

Antiepileptische Kombinationstherapie mit Levetiracetam und Lamotrigin

Da viele Epilepsie-Patient*innen unter einer antiepileptischen Monotherapie trotz hoher Dosierung nicht anfallsfrei sind, wird häufig eine antiepileptische Kombinationstherapie in Erwägung gezogen. Die Frage nach einer geeigneten Kombinationstherapie ist insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter relevant, da die Kombinationsbehandlung mit bestimmten Antiepileptika zu einem erhöhten Fehlbildungsrisiko führen kann [36, 103]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird eine Kombinationstherapie aus LEV und LTG in der Regel als verträglichste therapeutische Option in der Schwangerschaft eingeschätzt [103]. Dementsprechend wird sie in der Praxis häufig angewendet, obwohl die Behandlungssicherheit formal noch unzureichend untersucht ist [103]. Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse II wurden daher Schwangerschaftsverläufe unter dieser antiepileptischen Kombination ausgewertet. In unserer LEV-Kohorte befanden sich 80 Frauen, die im 1. Trimenon mit einer Kombinationstherapie aus LEV und LTG exponiert waren. Mit 7,7% ist der Anteil an Kindern mit einer großen Fehlbildung in dieser Subgruppe deutlich erhöht. Sowohl im Vergleich zu der Vergleichskohorte [OR adjustiert 1,47 (95% KI 0,48-4,47)] als auch bei Gegenüberstellung mit der LTG-Monotherapie-Kohorte [OR adjustiert 2,09 (95% KI 0,73-5,99)] ist das Fehlbildungsrisiko jedoch nicht signifikant erhöht. Die wenigen bisher zu dieser Fragestellung publizierten Daten zeigen nach derzeitigem Kenntnisstand keinen Anhaltspunkt für eine erhöhte Fehlbildungsrate unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG (siehe Tabelle 4-2).

So beschrieb eine Untersuchung des australischen Schwangerschaftsregisters 36 Schwangerschaftsverläufe mit dieser Kombinationstherapie; keines der exponierten Kinder wies eine große Fehlbildung auf [103]. Im Rahmen einer indischen Studie zur Teratogenität einer antiepileptischen Zweifachtherapie wurde über drei Fälle unter der Einnahme dieser antiepileptischen Kombinationstherapie berichtet, die ebenfalls keine Fehlbildung aufwiesen [46]. Mawhinney *et al.* beschrieben bei der Auswertung des britisch-irischen Schwangerschaftsregisters eine Fehlbildungsrate von 1,77% unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG [56]. Auch eine 2020 veröffentlichte Studie von Meador *et al.* zeigte unter 31 Fällen mit dieser antiepileptischen Kombinationsmedikation lediglich ein Kind mit einer großen Fehlbildung (3,2%) [59].

Tabelle 4-2: Literaturübersicht über große Fehlbildungen unter Zweifachtherapie mit Levetiracetam und Lamotrigin

	MCM Zweifachtherapie LEV+LTG	Klassifikationskriterien	Nachverfolgung (Monate)
UK-Register (Mawhinney <i>et al.</i> 2013)	1,77%*	EUROCAT	3
Kerala-Register (Keni <i>et al.</i> 2018)	0/3	KREP-Kriterien	12
APR (Vajda <i>et al.</i> 2018)	0/36	<i>Victorian Birth Defect classification</i>	12
MONED (Meador <i>et al.</i> 2020)	1/31 (3,2%)	-	12

*Konkrete Anzahl an Schwangerschaften nicht angegeben; APR = *Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy*, EUROCAT = *European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins*, KREP = *Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy*, LEV = Levetiracetam, LTG = Lamotrigin, MCM = *Major congenital malformation*, MONED = *Maternal outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*, UK-Register = *UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register*.

Zusätzlich zu diesen wenigen konkret beschriebenen Schwangerschaftsverläufen unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG gaben einige Autoren das Risiko für große Fehlbildungen unter antiepileptischen Kombinationstherapie mit LEV mit verschiedenen Antiepileptika zusammengefasst an. So ist laut Mawhinney *et al.* das Risiko für große Fehlbildungen unter einer antiepileptischen Kombinationstherapie mit LEV höher als unter einer LEV-Monotherapie [56]. Das Fehlbildungsrisiko bei einer Polytherapie belief sich dabei auf 6,47%, wobei Polytherapien auch teratogene Komedikationen wie Valproat, Carbamazepin, Topiramaten und Phenytoin enthalten konnten. 2016 beschrieb Vajda *et al.*, dass die Fehlbildungsrate unter 358 antiepileptischen Polytherapien ohne LEV bei 8,38% und bei einer Kombination mit LEV unter 126 Schwangerschaften bei 7,14% lag. Aus diesen Ergebnissen schlussfolgerten die Autoren, dass ein teratogenes Risiko durch LEV im Rahmen einer antiepileptischen Polytherapie unwahrscheinlich sei [100]. Eine antiepileptische Zweifachtherapie mit LEV und LTG wurde nicht separat ausgewertet.

Die im Rahmen der vorliegenden Studie berechnete Fehlbildungsrate unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG von 7,7% ist somit höher als das bisher in der Literatur beschriebene Fehlbildungsrisiko. Mit einem VSD, einem PDA sowie einer Pulmonalarterien- und einer Pulmonalklappenstenose stellten Herzfehler auch hier die häufigste große Fehlbildung dar (4 von 5 Fehlbildungen). Während es bei einer LEV-Therapie in der Schwangerschaft sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der Literatur bisher keine Hinweise auf ein dosisabhängiges Fehlbildungsrisiko gab [31, 56, 93], ist der mögliche Einfluss der LTG-Dosis auf die Rate an Fehlbildungen derzeit noch Gegenstand der Diskussion (siehe Kapitel 1.3). In der vorliegenden Studie kam es dabei weder bei der LTG-Monotherapie noch bei der Kombinationstherapie mit LEV und LTG zu einer deutlichen Häufung an großen Fehlbildungen bei hohen LTG-Dosierungen. Die geringe Fallzahl bei der Auswertung der antiepileptischen Kombinationstherapie erlaubt allerdings keine Aussage bezüglich eines dosisabhängigen Fehlbildungsrisikos unter LTG.

Die Unterschiede in den maternalen Charakteristika der Kombinationstherapie insbesondere im Vergleich zu der Vergleichskohorte wie das geringere Alter, der höhere BMI und der höhere Anteil an Raucherinnen

sowie der geringere Anteil an Hochschulabsolventinnen wurden im Rahmen der Adjustierung berücksichtigt. Die Adjustierung auf die *Confounder* führte dabei zu einer deutlichen Verringerung des *Odds Ratios* (siehe Kapitel 3.7.3, Tabelle 3-26). Das hohe, jedoch nicht signifikant erhöhte Risiko für große Fehlbildungen unter einer Kombinationstherapie mit LEV und LTG im Vergleich zur LTG-Monotherapie-Kohorte ist auch auf die auffallend geringe Fehlbildungsrate innerhalb der LTG-Monotherapie-Kohorte zurückzuführen.

Die vorliegende Kohorte mit 80 Frauen unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG stellt die bisher umfangreichste separate Auswertung zu dieser antiepileptischen Kombinationstherapie dar. Ob das Risiko für große Fehlbildungen tatsächlich erhöht ist, sollte angesichts der geringen Fallzahl in weiteren Studien untersucht werden.

Retrospektiv erfasste Fälle mit Levetiracetam-Exposition

Im Studienzeitraum von 2000-2017 wurden neun Fälle mit einer LEV-Exposition im 1. Trimenon retrospektiv gemeldet, die keine teratogene Komedikation enthielten. Retrospektive Meldungen an das PVZ Embryonaltoxikologie erfolgen meist bei einem Verdacht auf eine UAW wie z. B. einer embryonalen bzw. fetalen Anomalie. Unter diesen neun Schwangerschaften wiesen zwei Kinder eine Fehlbildung der Extremitäten auf. Es handelt sich jeweils um beidseitige Klumpfüße. In einem dieser Fälle (siehe Kapitel 3.8, Tabelle 3-28, R8) war eine familiäre Häufung an Fußdeformitäten bekannt. Insgesamt ist unter den wenigen retrospektiven Fällen mit Fehlbildungen kein spezifisches Fehlbildungsmuster zu erkennen.

4.2 Schwangerschaftsverluste

4.2.1 Spontanaborte

Zum Spontanabortrisiko bei Frauen mit Epilepsie gibt es bisher wenig publizierte Daten. Vermehrte Spontanaborte können jedoch ein Hinweis auf teratogene bzw. embryotoxische Wirkungen sein und sind daher ein wichtiger Aspekt bei der Auswertung von Schwangerschaftsverläufen. Das Basisrisiko für einen Spontanabort nach Feststellung der Schwangerschaft wird in der Normalbevölkerung mit ca. 15% angegeben.

In der vorliegenden Studie ist das Spontanabortrisiko sowohl in der LEV-Kohorte mit einer kumulierten Inzidenz von 21,94% als auch in der Vergleichskohorte mit 22,46% relativ hoch. Der Unterschied zwischen den beiden Kohorten ist aber statistisch nicht signifikant [HR adjustiert 1,29 (95% KI 0,81-2,07)].

Die kumulierte Inzidenz für einen Spontanabort liegt in der LEV-Monotherapie-Kohorte mit 13,6% ca. 8% unter dem Wert der gesamten LEV-Kohorte. Im Vergleich zu der LTG-Monotherapie-Kohorte ergibt sich ein vergleichbares Spontanabortrisiko [HR adjustiert 0,8 (95% KI 0,34-1,86)]. Schwangere, die eine

Kombinationstherapie aus LEV und LTG eingenommen haben, weisen jedoch ein unerwartet hohes Spontanabortrisiko auf. Die kumulierte Inzidenz für Spontanaborte unter der Kombinationstherapie beträgt dabei 42,6%. Sowohl gegenüber der Vergleichskohorte [HR adjustiert 3,01 (95% KI 1,43-6,33)] als auch der LTG-Monotherapie-Kohorte [HR adjustiert 2,75 (95% KI 1,07-7,05)] ergibt sich eine statistisch signifikante Risikoerhöhung.

Die Rate an Spontanaborten der LTG-Monotherapie-Kohorte liegt mit 16,83% über den Spontanabortraten der MONEAD-Studie (2,7%) [59] bzw. der EURAP-Daten (7,5%) [95], sie fällt im Vergleich zum Spontanabortrisiko der LEV- und der Vergleichskohorte jedoch eher gering aus (21,94% bzw. 22,46%). So könnte auch der vergleichsweise hohe Anteil an gewünschten Schwangerschaften in beiden Monotherapie-Kohorten zu einem geringeren Anteil an Spontanaborten geführt haben [87], da viele Frauen mit einem bestehenden Kinderwunsch ggf. ihre Lebensführung auf die Schwangerschaft eingestellt haben (Verzicht auf Alkohol, Nikotin und illegale Drogen, gesunde Ernährung usw.). Es wäre zudem denkbar, dass es durch den späten Erstkontakt in der Schwangerschaft innerhalb der LTG-Monotherapie-Kohorte zu einer Untererfassung an Spontanaborten kommt, da mit zunehmenden Gestationsalter das Risiko für einen vorzeitigen Verlust der Schwangerschaft sinkt.

Auffällig ist zudem die niedrigere Abortrate in der LEV-Monotherapie-Kohorte im Vergleich zur Vergleichskohorte der Hauptanalyse (ca. 13,6% vs. 22,5%). Da die maternalen Charakteristika zwischen der gesamten LEV- und der Monotherapie-Kohorte vergleichbar sind und ein protektiver Effekt durch LEV unwahrscheinlich ist, könnten die Unterschiede auch zufallsbedingt aufgrund der geringen Fallzahlen sein.

In der Literatur finden sich insgesamt wenig Daten zum Spontanabortrisiko bei Frauen, die mit LEV therapiert wurden. Tomson *et al.* berichtet über eine Spontanabortrate von 8,3% unter 324 Schwangerschaften mit einer LEV-Monotherapie [95]. Auch Mawhinney *et al.* zeigte kein erhöhtes Risiko für einen Spontanabort unter LEV [56]. Es wurde dabei keine signifikante Korrelation zwischen der LEV-Dosis im Rahmen einer Monotherapie und dem Auftreten eines Spontanabortes gefunden. Auch die Studien von Trivedi *et al.* und Meador *et al.* konnten kein erhöhtes Spontanabortrisiko unter einer LEV-Monotherapie feststellen [59, 99]. Im Rahmen einer antiepileptischen Polytherapie scheint laut der EURAP-Daten die Spontanabortrate höher im Vergleich zu einer Monotherapie zu sein [95]. Die Rate an Spontanaborten wird in der genannten Studie für alle Polytherapien zusammen mit 11,4% beziffert, wobei die Polytherapien auch teratogene Antiepileptika wie Valproat oder Carbamazepin enthalten konnten. Eine kürzlich veröffentlichte Studie beschrieb zudem zwei Spontanaborte unter 31 Fällen der Kombinationstherapie aus LEV und LTG. Das Spontanabortrisiko wurde mit 6,1% angegeben [59].

Die Spontanabortraten in der vorliegenden Studie sind höher als in der bisher veröffentlichten Literatur. Es muss jedoch beachtet werden, dass das Spontanabortrisiko je nach Erfassung bzw. angewandeter Methodik deutlich variieren kann und eine direkte Vergleichbarkeit damit nur bedingt möglich ist. So wird in vielen Studien lediglich die relative Häufigkeit von Spontanaborten (teilweise zusammen mit Totgeburten) in

Bezug auf die Gesamtanzahl an Schwangerschaften berechnet, die zumeist jedoch nicht die wahre Spontanabortrate widerspiegelt. Da es sich bei den verschiedenen Schwangerschaftsausgängen um konkurrierende Ereignisse handelt und der Studieneintritt zu unterschiedlichen Zeitpunkten in der Schwangerschaft erfolgt, sollte eine Berechnung mithilfe von kumulierten Inzidenzen erfolgen [60].

Eine neue Erkenntnis stellt das in der vorliegenden Studie deutlich erhöhte Spontanabortrisiko unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG dar. Da die Kohorte mit 80 Schwangeren unter der Kombinationstherapie jedoch vergleichsweise klein ist, können die Ergebnisse nur ein erster Hinweis für eine mögliche Erhöhung des Spontanabortrisikos sein. Größere Studien sind notwendig, um das hier beschriebene Signal zu überprüfen.

Neben einem erhöhten BMI, Uterusanomalien und Infektionen in der Frühschwangerschaft stellen insbesondere ein hohes mütterliches Alter und vorangegangene Spontanaborte die größten Risikofaktoren für einen Spontanabort dar [28, 66]. Ein mütterliches Alter von über 42 Jahren kann das Spontanabortrisiko auf über 50% erhöhen [66]. Die LEV-Kohorte weist jedoch mit einem medianen Alter von 30 Jahren ein etwas geringeres mütterliches Alter im Vergleich zu den Frauen der Vergleichskohorte auf (medianes Alter: 32 Jahre). In der Vergleichskohorte gab es darüber hinaus mehr vorangegangene Spontanaborte (18,9%) als in der LEV-Kohorte (13,0%), jedoch liegt der Anteil an Erstgravida in der LEV-Kohorte mit 57,5% über dem der Kontrollen (42,9%). Eine Berücksichtigung dieser Unterschiede ist im Rahmen der Adjustierung erfolgt.

Da die maternalen Charakteristika wie Alter, BMI und vorangegangene Spontanaborte in den verschiedenen Kohorten vergleichbar sind, scheinen diese Faktoren nicht zu einer nennenswerten Erhöhung der Spontanabortrate unter der Kombinationstherapie beizutragen. Wenn, wie von einzelnen Autoren unterstellt, die Epilepsie selbst zu einem erhöhten Spontanabortrisiko führt [86], könnte eine Kombinationstherapie auf eine schwerere Erkrankung hindeuten mit einem höheren Abortrisiko.

Herzog *et al.* postulierte in einer Studie aus 2019, dass eine ungeplante Schwangerschaft bei Frauen mit einer Epilepsie mit einem erhöhten Spontanabortrisiko einhergehen könnte [33]. In der vorliegenden Studie beläuft sich der Anteil an nicht gewollten Schwangerschaften unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG auf 12,3% (siehe Kapitel 3.7.1, Tabelle 3-23). Da sich unter den Frauen mit gewollten Schwangerschaften jedoch auch Patientinnen befinden, die eine Schwangerschaft zwar nicht geplant, aber sie dann doch begrüßt oder akzeptiert haben, liegt der wahre Anteil an ungeplanten Schwangerschaften oberhalb von 12,3%. In der Kontroll- bzw. Vergleichskohorte liegt dieser Anteil mit mindestens 4,4% bzw. 4,1% darunter. Ob der explizite Schwangerschaftswunsch tatsächlich einen Einfluss auf das Spontanabortrisiko hat, kann aufgrund der geringen Fallzahlen im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht fundiert bewertet werden. Aufgrund des ggf. risikoreicheren Lebensstils bei ungeplanter Schwangerschaft wie eines vermehrten Alkohol- und Nikotinkonsums, wäre ein erhöhtes Spontanabortrisiko bei einer ungeplanten Schwangerschaft durchaus denkbar.

4.2.2 Schwangerschaftsabbrüche

Schwangerschaftsabbrüche traten in der LEV-Kohorte mit einem Anteil von 10,2% häufiger auf als in der Vergleichskohorte (6,3%). Das Signifikanzniveau wurde jedoch nicht erreicht [HR adjustiert 2,0 (95% KI 0,98-4,09)]. Innerhalb der LEV-Monotherapie-Kohorte und der Kombinationstherapie mit LEV und LTG ist die Rate an Schwangerschaftsabbrüchen mit 6,5% bzw. 6,3% mit den jeweiligen Kontrollgruppen vergleichbar. Da in der LEV-Kohorte der Anteil an gewollten Schwangerschaften etwas geringer als in der Vergleichskohorte ist (92,1% vs. 95,6%), könnte dies eine mögliche Erklärung für den etwas höheren Anteil an Schwangerschaftsabbrüchen in der Studienkohorte sein. Ein Schwangerschaftsabbruch wurde in der LEV-Kohorte zudem häufiger aufgrund einer schweren mütterlichen Erkrankung vorgenommen. Es handelte sich jedoch in keinem der Fälle um einen Abbruch aufgrund der mütterlichen Epilepsie. Mit jeweils ca. 65% war der Anteil an Schwangerschaftsabbrüchen aufgrund einer sozialen Indikation in beiden Kohorten vergleichbar.

4.2.3 Totgeburten

In der LEV-Kohorte kam es zu zwei Totgeburten. Eine Totgeburt erfolgte in der 33. SSW bei einer Monotherapie mit LEV. Hinweise auf eine mögliche Ursache lagen nicht vor (P1019). Als Ursache für die zweite Totgeburt in der 33. SSW (P0467) konnte eine vorliegende Trisomie 18 nachgewiesen werden.

4.3 Schwangerschaftskomplikationen

Wie eingangs beschrieben, kann das Risiko für Schwangerschaftskomplikationen bei Patientinnen mit Epilepsie erhöht sein [53]. Ein erhöhtes Frühgeburtsrisiko unter Epilepsie-Patientinnen konnte anhand der vorliegenden Studie sowohl in der LEV-Kohorte als auch in der LEV-Monotherapie-Kohorte nicht bestätigt werden [OR adjustiert ohne Zwillinge 0,91 (95% KI 0,53-1,54) bzw. OR adjustiert ohne Zwillinge 1,47 (95% KI 0,74-2,93)]. Der Anteil an Frühgeburten entspricht mit 8,8% in der LEV-Kohorte und 9,1% der Kontrollen in etwa der durchschnittlichen Rate an Frühgeburten bei gesunden Frauen, die mit ca. 11% angegeben wird [98]. Die bisher veröffentlichten Studien zur Frühgeburtslichkeit unter LEV zeigt ebenfalls keine nennenswerten Hinweise auf erhöhte Raten [47, 54]. Lediglich eine Auswertung des finnischen Geburtenregisters beschrieb beim Vergleich zwischen Frauen mit einer LEV-Therapie und Schwangeren, die weder eine Epilepsie hatten noch ein Antiepileptikum eingenommen haben, ein signifikant erhöhtes Risiko für Frühgeburten unter Einnahme von LEV [OR (95% KI) = 2,54 (1,08-5,97)] [3]. Da diese Berechnung jedoch auf Grundlage von lediglich 56 LEV-Fällen (13 LEV-Monotherapien und 43 LEV-Polytherapien) erfolgte, ist die vorliegende Signifikanz mit Vorsicht zu interpretieren. In der Arbeit von Margulis *et al.* wurde ein Zusammenhang zwischen einer hohen Dosis LTG und einem erhöhten Risiko für Frühgeburtslichkeit beschrieben [54]. Bei einer vergleichsweise geringen Frühgeburtslichkeit – auch unter

hohen LTG-Dosen – innerhalb der LTG-Monotherapie-Kohorte (6,9%) scheint sich ein solcher Verdacht in der vorliegenden Studie nicht zu bestätigen. Unter der Kombinationstherapie mit LEV und LTG zeigte sich ebenfalls keine erhöhte Rate an Frühgeburten. Insgesamt legen die vorliegenden Daten nahe, dass das Risiko für eine Frühgeburt sowohl unter einer LEV-Monotherapie als auch bei Kombination mit LTG nicht nennenswert erhöht ist.

Zusätzlich wurde im Rahmen dieser Studie ausgewertet, ob bei Frauen der LEV-Kohorte vermehrt Schwangerschaftskomplikationen wie eine Präeklampsie oder ein Gestationsdiabetes aufgetreten sind. Die Präeklampsie-Rate liegt in der LEV-Kohorte mit 2,5% jedoch deutlich unter dem Wert der Vergleichskohorte, in der 5,2% der Schwangeren von einer Präeklampsie betroffen waren. Bei keiner Frau der LEV-Kohorte wurde eine Eklampsie oder ein Todesfall im Rahmen der Schwangerschaft beobachtet. Auch der Anteil an Schwangeren mit einem Gestationsdiabetes ist in der LEV-Kohorte im Vergleich zu den Kontrollen nicht erhöht (5,1% vs. 7,5%).

4.4 Weitere Charakteristika der Neugeborenen

Betrachtet man zunächst die prozentuale Verteilung der Geschlechter der Neugeborenen, fällt auf, dass in fast allen Kohorten der Anteil an weiblichen Nachkommen über 52% liegt. Dies steht im Gegensatz zu der sonst eher gegensätzlichen Verteilung, in der tendenziell etwas mehr Jungen geboren werden [108]. Lediglich in der LTG-Monotherapie-Kohorte liegt der Anteil an weiblichen Neugeborenen mit 49,1% unter dem der männlichen. Hinsichtlich grundsätzlich bei zentral wirksamen Medikamenten denkbaren Anpassungsstörungen beim Neugeborenen wurde in dieser Studie keine Häufung nach intrauteriner Exposition mit einer LEV-Monotherapie beobachtet. Da postpartale Symptome bei den Neugeborenen jedoch nicht im Fokus dieser Arbeit standen, wurden diese nicht separat ausgewertet.

Geburtsgewichte

Hinsichtlich der Geburtsgewichte zeigte sich in der Hauptanalyse, dass die Kinder der LEV-Kohorte leichter waren als die Neugeborenen der Vergleichskohorte. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant [SDS-Differenz adjustiert -0,11 (95% KI - 0,25 bis 0,02)]. Die separate Berechnung für beide Geschlechter macht deutlich, dass die Jungen der LEV-Kohorte etwas leichter waren als die männlichen Nachkommen der Vergleichskohorte. Dieser Unterschied ist nach erfolgter Adjustierung jedoch nicht mehr statistisch signifikant [SDS-Differenz adjustiert -0,17 (95% KI -0,37 bis 0,03)]. Der Vergleich zwischen den Monotherapie-Kohorten verstärkte den geschlechtsspezifischen Unterschied in den Geburtsgewichten weiter. So sind im Rahmen der Sensitivitätsanalyse I die Jungen der LEV-Monotherapie-Kohorte signifikant leichter als die männlichen Neugeborenen, die intrauterin mit einer Monotherapie LTG exponiert waren [SDS-Differenz adjustiert -0,26 (95% KI -0,49 bis -0,04)]. Eine Betrachtung beider Geschlechter zusammen zeigt hingegen keinen signifikanten Unterschied.

Der bereits tierexperimentell geäußerte Verdacht, dass LEV in Zusammenhang mit einem verringerten Geburtsgewicht stehen könnte [40], wurde zunächst auch in einer kleinen Studie beim Menschen beschrieben [89]. Drei von neun Neugeborenen wiesen ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile auf. Der überwiegende Teil der nachfolgenden Studien bestätigte diesen Verdacht jedoch nicht [3, 54, 105]. Auch unter der Hochdosistherapie mit LEV (≥ 3000 mg) wurde in der Arbeit von Mawhinney *et al.* keine verringertes Geburtsgewicht beschrieben [56]. In einer 2017 veröffentlichten Studie von Hernández-Díaz *et al.* wurde das Geburtsgewicht der Neugeborenen, deren Mütter in der Schwangerschaft eine Monotherapie mit LEV erhalten haben, mit Kindern verglichen, die intrauterin mit LTG exponiert waren [30]. Es wurde dabei ein relatives Risiko von 1,3 (95% KI = 1,0-1,7) für ein Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile errechnet. Eine separate Berechnung für Mädchen und Jungen ist – wie auch bei den meisten hier genannten Studien – nicht erfolgt.

Ein verringertes Geburtsgewicht kann durch verschiedene Faktoren, wie beispielsweise durch Nikotin- und Alkoholkonsum in der Schwangerschaft begünstigt werden. Da in der vorliegenden Studie beide *Confounder* im Rahmen der Adjustierung berücksichtigt wurden und der Anteil an Raucherinnen in beiden Kohorten vergleichbar ist, erscheinen diese Faktoren als Ursache für das geringere Geburtsgewicht der Jungen in der LEV-Monotherapie-Kohorte unwahrscheinlich. Auf der anderen Seite kann ein erhöhtes Geburtsgewicht durch einen hohen maternalen BMI sowie einen Gestationsdiabetes begünstigt werden. Beide Merkmale traten jedoch in vergleichbarer Häufigkeit in den beiden Monotherapie-Kohorten auf. In der Vergleichskohorte entwickelten hingegen mit 7,5% mehr Schwangere einen Gestationsdiabetes als Frauen der LEV-Kohorte (5,1%).

Kopfumfänge

Ein verminderter Kopfumfang könnte insbesondere bei zentral wirksamen Medikamenten ein möglicher Hinweis auf eine Störung der Entwicklung des zentralen Nervensystems und ggf. spätere funktionelle Einschränkungen des Kindes sein. In der vorliegenden Studie sind die Kopfumfänge sowohl in der Haupt- als auch in der Sensitivitätsanalyse I jedoch vergleichbar und liegen insgesamt im Normbereich [SDS-Differenz adjustiert 0,04 (95% KI -0,10 bis 0,19) bzw. SDS-Differenz adjustiert -0,07 (95% KI -0,24 bis 0,11)]. Lediglich ein Neugeborenes der LEV-Kohorte kam in der 40. SSW mit einem Mikrozephalus zur Welt (P0378). Mit einem Geburtsgewicht von 2370 g lag jedoch auch das Gewicht unterhalb der 10. Perzentile (SGA).

4.5 Levetiracetam-Exposition

Die Einnahme von LEV erfolgte innerhalb der Studienkohorte überwiegend im Rahmen einer Dauertherapie. Viele Frauen haben dabei bereits vor Eintritt der Schwangerschaft mit der Therapie begonnen. Gemäß der Zulassung erfolgte die Anwendung von LEV bei fast allen Frauen (99,5%) im

Rahmen einer Epilepsie. Die zur Konzeption eingenommene LEV-Dosis lag zwischen 125 mg und 6000 mg täglich und ist somit in etwa mit anderen Studien vergleichbar. So lag die LEV-Dosis in der Schwangerschaft in der Arbeit von Mawhinney *et al.* beispielsweise zwischen 100 mg und 5000 mg [56]. Eine Auswertung der EURAP-Daten von Tomson *et al.* beschrieb ebenfalls einen vergleichbaren LEV-Dosisbereich von 250 mg und 4000 mg [93]. In der vorliegenden Arbeit wurde nur bei etwa einem Viertel der Schwangeren eine Dosissteigerung von LEV angegeben.

In der Praxis ist es im Vorfeld nicht abzusehen, welche Patientin eine Dosissteigerung in der Schwangerschaft benötigt. Daher wird ein *Therapeutisches Drug Monitoring* von Beginn der Schwangerschaft an empfohlen. Zudem kann es aufgrund der kurzen Halbwertszeit von LEV (ca. 7 Stunden) sinnvoll sein, bei adhärennten Patientinnen die Tagesdosis auf mehr als zwei Einzeldosen zu verteilen. Das Wiederauftreten von epileptischen Anfällen aufgrund von zwischenzeitlich subtherapeutischen Plasmaspiegeln soll dadurch verhindert werden. Der Plasmaspiegel scheint bei LEV weniger stark als bei LTG im Verlauf der Schwangerschaft abzusinken [51, 70, 96]. In unserer Kohorte wurde die LEV-Dosis zumeist im 2. Trimenon erstmalig erhöht. Es gab jedoch auch Schwangere, bei denen die erste Dosiserhöhung im 1. bzw. im 3. Trimenon stattgefunden hat. Der überwiegende Teil der bisher publizierten Studien bestätigt eine nennenswerte Clearance-Steigerung und damit einhergehend einen Abfall der LEV-Plasmakonzentration im 3. Trimenon [51, 97, 112]. Neuere Studien betonen hingegen einen deutlichen Clearance-Anstieg [110] bzw. die Notwendigkeit von vermehrten Dosisanpassungen bereits im 1. Trimenon [8]. In der vorliegenden Studie kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich unter den Frauen mit unveränderter LEV-Dosis auch Schwangere befanden, bei denen die LEV-Plasmaspiegel nicht kontrolliert wurden. So beschrieb eine retrospektiven Kohortenstudie aus Neuseeland, dass der Anteil an LEV-exponierten Frauen, die ein *Therapeutisches Drug Monitoring* im Rahmen der Schwangerschaft erhalten haben, bei lediglich 12,2% lag [76].

4.6 Folsäure-Einnahme

Der Anteil an Frauen, die bereits präkonzeptionell mit der Einnahme von Folsäure begonnen haben, liegt in den LEV-Kohorten sowie in der Vergleichskohorte zwischen 47,1% und 51,2%, in der LTG-Monotherapie-Kohorte beläuft sich dieser Anteil auf 56,5%. Wenn man davon ausgeht, dass ca. die Hälfte aller Schwangerschaften ungeplant entstehen, erscheint der Anteil an Frauen, die bereits präkonzeptionell Folsäure eingenommen haben, vergleichsweise hoch. Dies könnte darauf hindeuten, dass sowohl bei LEV als auch bei LTG, anders als bei Valproat, ein höherer Anteil an Frauen vorbereitet in die Schwangerschaft geht. Zwar diskutierte eine Studie aus dem Jahr 2017, ob der Anteil an ungeplanten Schwangerschaften bei Frauen, die Antiepileptika einnehmen, höher als in der Normalbevölkerung ist, jedoch erfolgte die Auswertung in der genannten Arbeit nicht wirkstoffspezifisch, sondern gruppiert nach pharmakokinetischen Eigenschaften des jeweiligen Antiepileptikums [32].

In den letzten Jahren war auch die Dosierung der präkonzeptionellen Folsäure-Einnahme immer wieder Gegenstand der Diskussion. Da einige Antiepileptika, wie insbesondere Valproat, ein erhöhtes Risiko für Neuralrohrdefekte aufweisen [43], wurde in der Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie von 2017 „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ [21] allen Frauen unter einer antiepileptischen Therapie im Allgemeinen eine erhöhte Folsäurezufuhr von 5 mg pro Tag empfohlen. Diese Empfehlung spiegelt sich auch in der vorliegenden Studie wider. So haben mehr als die Hälfte aller Schwangeren der LEV-Kohorte (53%) ≥ 5 mg Folsäure präkonzeptionell eingenommen. In der Vergleichskohorte wurde hingegen überwiegend eine geringere Folsäure-Dosierung von $\leq 0,8$ mg Folsäure pro Tag verwendet (94%). Dass eine erhöhte Folsäure-Dosis zu einer geringeren Fehlbildungsrate – insbesondere unter Einnahme von Valproat – führt, ist derzeit jedoch nicht belegt [104]. Nach bisherigem Kenntnisstand scheint eine präkonzeptionelle Einnahme von 0,8 mg Folsäure unter LEV ausreichend zu sein [5].

4.7 Kritische Betrachtung der Methodik

4.7.1 Studiendesign und –zeitraum

Im Rahmen dieser Kohortenstudie erfolgte eine retrospektive Auswertung von prospektiv erhobenen Daten zu Schwangerschaftsverläufen mit einer LEV-Exposition im 1. Trimenon. Der Studienzeitraum erstreckte sich über einen Zeitraum von 17 Jahren (01.01.2000-31.12.2017). Etwaige Änderungen der Behandlungs- und Diagnostikstandards während des Studienzeitraums, die z. B. den Fortschritt in der prä- und postnatalen Diagnostik betreffen und Weiterentwicklungen der Falldokumentation im PVZ Embryonaltoxikologie, wurden durch das „*Matchen*“ nach Jahrgängen in der Hauptanalyse berücksichtigt. Für die beiden angeschlossenen Sensitivitätsanalysen wurde auf das „*Matchen*“ nach Jahren verzichtet, um die Größe der Kohorten und damit die statistische Aussagekraft möglichst wenig einzuschränken. Dies ist bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen.

4.7.2 Confounder

Im Vorfeld der Studie wurde festgelegt, welche Faktoren einen Einfluss auf die Zielgrößen haben können und somit im Rahmen der Berechnung mit in die Adjustierung aufgenommen wurden (siehe Kapitel 2.7.2). Der Einfluss von unbekanntem Störgrößen auf die Endpunkte kann nicht ausgeschlossen werden. So könnten auch nicht bekannte maternale Grunderkrankungen Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaft haben. Zu den Einschränkungen dieser Studie zählt, dass es uns nicht möglich war, systematisch Details zu Typ und Ausprägung der Epilepsie sowie zu deren Verlauf in der Schwangerschaft, z. B. die Anfallshäufigkeit betreffend, zu erheben.

4.7.3 Vollständigkeit der Daten

Die Datensätze der maternalen Charakteristika waren in der vorliegenden Studie weitestgehend vollständig. Beim Bildungsstand lagen hingegen bei nur 50-64% der Fälle Angaben vor, weil diese Frage erst im Verlauf des Studienzeitraums eingeführt wurde. Bei vielen Frauen der LEV-Kohorte war die in der Schwangerschaft eingenommene LEV-Dosis auf den Tag genau angegeben, jedoch gab es auch einige Schwangerschaftsverläufe bei denen keine detaillierte Darstellung des LEV-Dosisverlaufes verfügbar war.

Da es für den Einschluss in die Studie erforderlich war, dass das Geschlecht, das Geburtsgewicht und die Schwangerschaftswoche bei Entbindung angegeben sind, sind diese neonatalen Charakteristika nahezu vollständig in allen Kohorten angegeben. In etwa 7% der Fälle fehlten hingegen die Angabe des Kopfumfanges.

4.7.4 Qualität der Daten

Die Erhebung der Daten im Rahmen der Beratung in der Schwangerschaft sowie beim *Follow-Up* wurde per Telefon oder Fragebogen schriftlich per Post bzw. mittels standardisiertem Online-Fragebogen durchgeführt. Nach Eingang des *Follow-Up* Bogens am PVZ Embryonaltoxikologie und Eingabe in die Datenbank erfolgte eine Qualitäts- und Plausibilitätskontrolle der Angaben durch geschultes Fachpersonal. Unklarheiten wurden im Folgenden durch telefonische Rücksprache beseitigt bzw. wenn notwendig, Arztbriefe zur Dokumentation angefordert. Generell ist anzumerken, dass die pädiatrische Befunderhebung wie auch die der Mutter von der Sorgfalt des Untersuchers und der Dokumentationsqualität abhängen. Bei direktem Kontakt zu den Patientinnen und dem medizinischen Fachpersonal sind die Daten der vorliegenden Studie jedoch weitaus verlässlicher als Versorgungsdaten. Insbesondere erfolgt eine zeitnahe Erfassung der eingenommenen Medikation bereits bei Erstkontakt und erlaubt eine detaillierte Dokumentation der Arzneimitteltherapie im Rahmen der Schwangerschaft. Ein weiterer Vorteil der Daten des PVZ Embryonaltoxikologie gegenüber anderen Studien aus Schwangerschaftsregistern ist die Erfassung aller Schwangerschaftsausgänge, d. h. neben den Lebendgeburten werden auch Spontanaborte, Schwangerschaftsabbrüche und Totgeburten dokumentiert. Eine auf identische Art und Weise erhobene interne Kontrollgruppe ermöglicht dabei den direkten Vergleich zu den Ergebnissen der Studienkohorte. Abgesehen von teratogenen Arzneistoffen wurden in der vorliegenden Studie keine weiteren Komedikationen ausgeschlossen, sodass die Verordnungs- bzw. Expositionsrealität in unserer Studie repräsentiert ist. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich auch unter den Schwangeren der Vergleichskohorte ein erhöhter Anteil an Patientinnen mit chronischen Grunderkrankungen befindet. Auch gibt es Hinweise darauf, dass Frauen mit höherem Bildungsabschluss unter den im PVZ Embryonaltoxikologie erfassten Schwangeren überrepräsentiert sind [7].

Insgesamt kann nicht ausgeschlossen werden, dass es zu falschen Angaben aufgrund von Unwissenheit oder absichtlich, z. B. aus Scham gekommen ist. So könnte beispielsweise der Konsum von legalen und

illegalen Drogen in der Frühschwangerschaft aus Angst vor Stigmatisierung bzw. im Sinne der sozialen Erwünschtheit wissentlich verschwiegen werden.

Da der *Follow-Up*-Fragebogen acht Wochen nach dem errechneten Entbindungstermin verschickt wird, werden nur Fehlbildungen erfasst, die bis zu diesem Zeitpunkt diagnostiziert wurden. Einige Fehlbildungen werden jedoch erst später, ggf. erst nach dem ersten Lebensjahr diagnostiziert [11]. Auch erst später auftretende funktionelle Entwicklungsanomalien können mit dem aktuellen *Follow-Up* Prozedere nicht erfasst werden, sodass anhand der vorliegenden Daten keine Aussage zu Langzeiteffekten auf die Entwicklung des Kindes nach intrauteriner Exposition mit LEV möglich ist. Durch die Etablierung eines neuen Projekts „Beobachtung von intrauterin Arzneimittel-exponierten Kindern – Langzeit-Untersuchung“ (BALU) am PVZ Embryonaltoxikologie soll der Beobachtungszeitraum nach Arzneimitteltherapie in der Schwangerschaft auf zwei Jahre erweitert werden, um so zu einer Präzisierung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft beizutragen.

4.8 Schlussfolgerung und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie mit 364 LEV-exponierten Schwangeren und 729 Kontrollen bestätigen die Erkenntnisse der bisherigen Publikationen, dass es sich bei LEV um ein für die Schwangerschaft geeignetes Antiepileptikum handelt. Weder das Fehlbildungs- noch das Spontanabortrisiko ist gegenüber einer Vergleichsgruppe signifikant erhöht. Auch bei Gegenüberstellung der beiden Monotherapie-Kohorten zeigt sich unter einer LEV-Monotherapie im Hinblick auf Fehlbildungen und Spontanaborte kein erhöhtes Risiko im Vergleich zu LTG. Ein vermehrtes Auftreten an Schwangerschaftskomplikationen, wie eine gesteigerte Rate an Frühgeburten oder Präeklampsien, konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Unter den neonatalen Charakteristika ist das signifikant geringere Geburtsgewicht der Jungen innerhalb der LEV-Monotherapie auffällig. Ob dabei ein kausaler Zusammenhang mit der LEV-Einnahme besteht oder andere Ursachen zu dem verringerten Geburtsgewicht geführt haben, bedarf weiterer Untersuchungen. Neben LTG stellt LEV somit eine weitere therapeutische Option bei Schwangeren und Frauen im gebärfähigen Alter dar, die im Vergleich zu LTG pharmakokinetische Vorteile, wie z. B. weniger Arzneimittelinteraktionen, die Möglichkeit des schnelleren Aufdosierens sowie ein geringerer Übergang in die Muttermilch bietet. So wurde in der vorliegenden Studie nur bei etwa einem Viertel der Schwangeren eine LEV-Dosiserhöhung, meistens im 2. Trimenon, angegeben. Dies spricht ebenso wie die Ergebnisse der bisherigen Pharmakokinetik-Studien dafür, dass die LEV-Plasmaspiegel im Rahmen der Schwangerschaft weniger stark abfallen als die Plasmaspiegel von LTG [70, 96].

Die Kombinationstherapie aus LEV und LTG zeigt im Hinblick auf beide primären Endpunkte ein auffälliges Ergebnis. Neben der hohen Fehlbildungsrate ist insbesondere das Spontanabortrisiko im Vergleich zu den Kontrollen und der LTG-Monotherapie-Kohorte signifikant erhöht. Aufgrund der geringen Fallzahl (n=80) sind diese Ergebnisse jedoch mit Vorsicht zu interpretieren.

Bei aktuell weiter steigenden Verordnungszahlen von LEV in Deutschland und einem bis dato geringeren Datenumfang im Vergleich zu LTG, trägt diese Studie zu einer Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft bei. Eine mit LEV eingestellte Patientin kann die Einnahme auch während der Schwangerschaft fortsetzen. Regelmäßige Kontrollen der LEV-Plasmaspiegel sind dabei empfohlen, um epileptische Anfälle aufgrund abfallender Plasmaspiegel zu vermeiden. Um Überdosierungen im Wochenbett entgegenzuwirken, ist es nach erfolgter Dosissteigerung in der Schwangerschaft wichtig, die Dosis postpartal unter Kontrolle der Plasmaspiegel wieder zu reduzieren. Eine antiepileptische Monotherapie mit LEV sollte bevorzugt werden. Falls dies nicht zur vollständigen Anfallsfreiheit führt, kann die Möglichkeit einer antiepileptischen Kombination mit LTG in Betracht gezogen werden. Die in der vorliegenden Studie beobachtete unerwartete Risikoerhöhung für Fehlbildungen und Spontanaborte bei der Kombinationstherapie aus LEV und LTG im Vergleich zu den Kontrollen und der LTG-Monotherapie sollte in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden. Bei gegebener Indikation scheint der Einsatz dieser antiepileptischen Kombination nach derzeitigem Kenntnisstand weiterhin vertretbar, zumal keine antiepileptischen Kombinationsbehandlungen

mit günstigerem Sicherheitsprofil zur Verfügung stehen. Eine Ultraschall-Feindiagnostik sollte zur Bestätigung der unauffälligen fetalen Entwicklung angeboten werden.

5 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abqari S, Gupta A, Shahab T, Rabbani MU, Ali SM, Firdaus U. Profile and risk factors for congenital heart defects: A study in a tertiary care hospital. *Ann Pediatr Cardiol.* 2016;9(3):216-21.
2. Alsaad AM, Chaudhry SA, Koren G. First trimester exposure to topiramate and the risk of oral clefts in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2015;53:45-50.
3. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug safety.* 2013;36(5):359-69.
4. Artama M, Isojärvi JI, Raitanen J, Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol.* 2004;159(11):1057-63.
5. Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, Tata LJ. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015;10(7):e0131130.
6. Bansal R, Suri V, Chopra S, Aggarwal N, Sikka P, Saha SC, Goyal MK, Kumar P. Levetiracetam use during pregnancy in women with epilepsy: Preliminary observations from a tertiary care center in Northern India. *Indian journal of pharmacology.* 2018;50(1):39-43.
7. Beck E, Lechner A, Schaefer C. Who seeks Teratology Information Service's advice? Assessing the risk of selection bias in observational cohort studies on drug risks in pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2017;67:79-84.
8. Berlin M, Barchel D, Gandelman-Marton R, Brandriss N, Blatt I, Ziv-Baran T, Neufeld MY, Dinavitser N, Kohn E, Shaniv D, De-Haan T, Ofek F, Koren G, Stepensky D, Berkovitch M. Therapeutic levetiracetam monitoring during pregnancy: "mind the gap". *Therapeutic advances in chronic disease.* 2019;10:2040622319851652.
9. Biton V. Pharmacokinetics, toxicology and safety of lamotrigine in epilepsy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2006;2(6):1009-18.
10. Blotiere PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, Rouget F, Zureik M, Coste J, Dray-Spira R. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology.* 2019.
11. Bower C, Rudy E, Callaghan A, Quick J, Nassar N. Age at diagnosis of birth defects. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology.* 2010;88(4):251-5.
12. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ, Craig J, Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry.* 2014;85(9):1029-34.
13. Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G, Pistelli A, Clementi M. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol.* 2013;39:50-7.
14. Chaudhry SA, Jong G, Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: a systematic review. *Reprod Toxicol.* 2014;46:40-5.
15. Chen B, Choi H, Hirsch LJ, Katz A, Legge A, Buchsbaum R, Detyniecki K. Psychiatric and behavioral side effects of antiepileptic drugs in adults with epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B.* 2017;76:24-31.
16. Christensen J, Petrenaitė V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, Sabers A. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia.* 2007;48(3):484-9.

17. Cortes C, Manterola C. Behavioral alterations associated with levetiracetam in pediatric epilepsy. *Epilepsy & behavior* : E&B. 2020;112:107472.
18. Cunnington M, Tennis P. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology*. 2005;64(6):955-60.
19. Devinsky O, Yerby MS. Women with epilepsy. Reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. *Neurologic clinics*. 1994;12(3):479-95.
20. Diav-Citrin O, Shechtman S, Zvi N, Finkel-Pekarsky V, Ornoy A. Is it safe to use lamotrigine during pregnancy? A prospective comparative observational study. *Birth defects research*. 2017;109(15):1196-203.
21. Elger CE, Berkenfeld R, Bast T, Bauer J, Hamer H, Malter M, Mayer T, von Podewils F, Runge U, Schmidt D, Steinhoff B, Baumgartner C, von Oertzen T, Krämer G, Seeck M, Beyenburg S, Vatter H. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter: Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2017 [accessed January 07, 2019]. Available from: www.dgn.org/leitlinien.
22. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006;66(3):354-60.
23. EUROCAT. EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies: EUROCAT Central Registry, University of Ulster; 2013 [updated December 28, 2018; accessed September 13, 2019]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Full_Guide_1_4_version_28_DEC2018.pdf.
24. Fachinfo-Service® - Fachinformationsverzeichnis Deutschland Frankfurt am Main. Rote Liste® Service GmbH, Lamotrigin; 2020 [accessed July 20, 2020]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/lamotrigin>.
25. Fachinfo-Service® - Fachinformationsverzeichnis Deutschland Frankfurt am Main. Rote Liste® Service GmbH, Levetiracetam; 2020 [accessed July 20, 2020]. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/levetiracetam>.
26. Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S, Schefold JC, Schmitz B, Dudenhausen JW, Henrich W. Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Epilepsy Res*. 2009;85(1):60-4.
27. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug safety*. 2004;27(3):197-202.
28. Grimstad F, Krieg S. Immunogenetic contributions to recurrent pregnancy loss. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33(7):833-47.
29. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schöffski O, Graf W, Schwab S, Knake S, Oertel WH, Rosenow F, Kostev K. Prevalence, utilization, and costs of antiepileptic drugs for epilepsy in Germany--a nationwide population-based study in children and adults. *J Neurol*. 2012;259(11):2376-84.
30. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*. 2017;82(3):457-65.
31. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB, North American AEDPR, North American AEDPR. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78(21):1692-9.
32. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(8):728-33.
33. Herzog AG, Mandle HB, MacEachern DB. Association of Unintended Pregnancy With Spontaneous Fetal Loss in Women With Epilepsy: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *JAMA neurology*. 2019;76(1):50-5.

34. Holmes LB. Need for inclusion and exclusion criteria for the structural abnormalities recorded in children born from exposed pregnancies. *Teratology*. 1999;59(1):1-2.
35. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, Wyszynski DF. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;70(22 Pt 2):2152-8.
36. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernández-Díaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Archives of neurology*. 2011;68(10):1275-81.
37. Huber-Mollema Y, van Iterson L, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *J Neurol*. 2020;267(6):1724-36.
38. Hüttel E, Padberg S, Meister R, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome of first trimester exposure to the vitamin K antagonist phenprocoumon depends on duration of treatment. *Thromb Haemost*. 2017;117(5):870-9.
39. Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry Number 015/080, October 2016). *Geburtsh Frauenheilk*; 2017 [accessed August 25, 2020]. Available from: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-080.html>.
40. Isoherranen N, Spiegelstein O, Bialer M, et al. developmental outcome of levetiracetam, its major metabolite in humans, 2-pyrrolidinone n-butyric acid, and its enantiomer (R)-a-ethyl-oxo-pyrrolidine acetamide in a mouse model of teratogenicity. *Epilepsia*. 2003;44(10):1280-8.
41. Jacob L, Schmitz B, Bohlken J, Kostev K. Trends in valproate use in patients in Germany between 2009 and 2017. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2019;92:26-30.
42. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, de Jong-van den Berg L. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c6581.
43. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *The New England journal of medicine*. 2010;362(23):2185-93.
44. Kallen B, Borg N, Reis M. The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2013;6(10):1221-86.
45. Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, Chakrabarti SS. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review. *Acta neurologica Belgica*. 2019;119(2):163-73.
46. Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: Dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology*. 2018;90(9):e790-e6.
47. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, Olsen J, Bech BH, Christensen J, Pedersen LH. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia*. 2014;55(11):1714-21.
48. Kuss O, Blettner, M., Börgermann, J. Propensity Score – eine alternative Methode zur Analyse von Therapieeffekten. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113:597–603.
49. Lee LJ, Lupo PJ. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital heart defects in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(2):398-407.
50. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Rouleau J, Van den Hof M, Sauve R, Kramer MS. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: a population-based cohort study. *Circulation*. 2013;128(6):583-9.
51. Lopez-Fraile IP, Cid AO, Juste AO, Modrego PJ. Levetiracetam plasma level monitoring during pregnancy, delivery, and postpartum: clinical and outcome implications. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2009;15(3):372-5.

52. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Bajjalieh SM, Matagne A, Fuks B. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(26):9861-6.
53. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA neurology*. 2015;72(9):981-8.
54. Margulis AV, Hernández-Díaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, Almqvist C, D'Onofrio BM, Oberg AS. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLoS One*. 2019;14(8):e0214180.
55. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, Hernández-Díaz S. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):405.e1-7.
56. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*. 2013;80(4):400-5.
57. May T, Pfäfflin M, Coban I, Schmitz B. Frauen mit Epilepsie: Befürchtungen, Wissen, Beratungsbedarf. *Der Nervenarzt*. 2009;80:174-83.
58. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(3):244-52.
59. Meador KJ, Pennell PB, May RC, Van Marter L, McElrath TF, Brown C, Gerard E, Kalayjian L, Gedzelman E, Penovich P, Cavitt J, French J, Hwang S, Pack AM, Sam M, Birnbaum AK, Finnell R. Fetal loss and malformations in the MONEAD study of pregnant women with epilepsy. *Neurology*. 2020;94(14):e1502-e11.
60. Meister R, Schaefer C. Statistical methods for estimating the probability of spontaneous abortion in observational studies--analyzing pregnancies exposed to coumarin derivatives. *Reprod Toxicol*. 2008;26(1):31-5.
61. Merks JH, van Karnebeek CD, Caron HN, Hennekam RC. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet A*. 2003;123A(3):211-30.
62. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *Jama*. 2011;305(19):1996-2002.
63. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2006;77(2):193-8.
64. Mula M, Schmitz B. Depression in epilepsy: mechanisms and therapeutic approach. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009;2(5):337-44.
65. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51(5):883-90.
66. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7251):1708-12.
67. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia*. 2000;41(6):709-13.
68. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther*. 2000;85(2):77-85.

69. Pennell PB. Pregnancy, epilepsy, and women's issues. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013;19(3):697-714.
70. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, Helmers SL, Montgomery JQ, Henry TR. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology*. 2004;62(2):292-5.
71. Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Dtsch Arztebl*. 2006;103(38):A2464-71.
72. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, Lin AE, Keppler-Noreuil KM, Moore CA, National Birth Defects Prevention S. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2003;67(3):193-201.
73. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert review of neurotherapeutics*. 2012;12(6):707-17.
74. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia*. 2005;46(9):1414-7.
75. REPROTOX® - An Information System on Environmental Hazards to Human Reproduction and Development. Washington D.C., USA: Reproductive Toxicology Center; 2020 [accessed January 20, 2020]. Available from: <https://www.reprotox.org/>.
76. Richards N, Reith D, Stitely M, Smith A. Are doses of lamotrigine or levetiracetam adjusted during pregnancy? *Epilepsia open*. 2018;3(1):86-90.
77. Rynn L, Cragan J, Correa A. Update on overall prevalence of major birth defects-Atlanta, Georgia, 1978-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2008;57(1):1-5.
78. Schaefer C. Arzneimittelprojekt Embryotox: Sicherheit für Mutter und Kind. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(21):1048.
79. Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, Meister R, Weber-Schoendorfer C. Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome--methodological considerations. *Reprod Toxicol*. 2008;26(1):36-41.
80. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schoendorfer C. *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. München: Elsevier; 2012.
81. Scheuerle AE, Holmes LB, Albano JD, Badalamenti V, Battino D, Covington D, Harden C, Miller D, Montouris GD, Pantaleoni C, Thorp J, Tofighy A, Tomson T, Golembesky AK. Levetiracetam Pregnancy Registry: Final results and a review of the impact of registry methodology and definitions on the prevalence of major congenital malformations. *Birth defects research*. 2019.
82. Schwabe U, Ludwig W-D. *Arzneiverordnungs-Report 2020: aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin, Heidelberg: Springer; 2020.
83. Schwabe U, Paffrath D, Ludwig W-D, Klauber J. *Arzneiverordnungs-Report 2019: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Heidelberg, Köln, Berlin: Springer; 2019.
84. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, Garcia-Finana M, Irwin B, Morrow J, Baker GA, Grp LMN, Register UEP. In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age. *Neurology*. 2014;82(3):213-21.
85. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*. 2011;76(4):383-9.
86. Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: A retrospective cohort study. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2018;82:52-6.
87. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker D, Hutchinson J, Cade JE, Poston L, Barrett G, Crozier SR, Barker M, Kumaran K, Yajnik CS, Baird J, Mishra GD. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *Lancet (London, England)*. 2018;391(10132):1830-41.

88. Stone CA, McLachlan KA, Halliday JL, Wein P, Tippett C. Gestational diabetes in Victoria in 1996: incidence, risk factors and outcomes. *The Medical journal of Australia*. 2002;177(9):486-91.
89. ten Berg K, Samren EB, van Oppen AC, Engelsman M, Lindhout D. Levetiracetam use and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol*. 2005;20(1):175-8.
90. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med*. 1979;7(1):3-6.
91. The R Project for Statistical Computing. The R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria, 2020 [accessed December 3, 2020]. Available from: <https://www.r-project.org/>.
92. Tomson T, Battino D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46(3):209-19.
93. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *The Lancet Neurology*. 2018;17(6):530-8.
94. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015;85(10):866-72.
95. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda F. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. *Neurology*. 2015;85(7):580-8.
96. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013;54(3):405-14.
97. Tomson T, Palm R, Kallen K, Ben-Menachem E, Soderfeldt B, Danielsson B, Johansson R, Luef G, Ohman I. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*. 2007;48(6):1111-6.
98. Torchin H, Ancel PY, Jarreau PH, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2015;44(8):723-31.
99. Trivedi M, Jose M, Philip RM, Sarma PS, Thomas SV. Spontaneous fetal loss in women with epilepsy: prospective data from pregnancy registry in India. *Epilepsy Res*. 2018;146:50-3.
100. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*. 2016;57(7):1048-52.
101. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta neurologica Scandinavica*. 2014;130(4):234-8.
102. Vajda FJE, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie MJ. Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure*. 2018;65:6-11.
103. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy. *Acta neurologica Scandinavica*. 2018;138(2):115-21.
104. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Perucca P, Lander CM, Eadie MJ. Folic acid dose, valproate, and fetal malformations. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2021;114(Pt A):107569.
105. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579-88.
106. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, Reynen E, Soobiah C, Thavorn K, Hutton B, Hemmelgarn BR, Yazdi F, D'Souza J, MacDonald H, Tricco AC. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC medicine*. 2017;15(1):95.

107. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kälviäinen R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(1):186-92.
108. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Scholz R, Hesse V, Wittwer-Backofen U, Straube S, Olbertz D. New percentile values for the anthropometric dimensions of singleton neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2014;218(5):210-7.
109. Voigt M, Rochow N, Schneider KT, Hagenah HP, Straube S, Scholz R, Hesse V, Hentschel R, Olbertz D. New percentile values for the anthropometric dimensions of twin neonates: analysis of perinatal survey data of 2007-2011 from all 16 states of Germany. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2014;218(6):254-60.
110. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, Pennell PB. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology*. 2018;91(13):e1228-e36.
111. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9596):1453-7.
112. Westin AA, Reimers A, Helde G, Nakken KO, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of levetiracetam before, during and after pregnancy. *Seizure*. 2008;17(2):192-8.
113. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016;11:Cd010224.
114. WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1977;56(3):247-53.
115. Yerby M, Koepsell T, Daling J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. *Epilepsia*. 1985;26(6):631-5.

Fragebogen C

Geschäftszeichen:

Follow-Up-Angaben von: Fachrichtung:

» **PATIENTIN**

Name: Vorname: Geburtsdatum:

Medikament / Impfung / Substanz	Behandlungsgrund	Verabreichungsform z.B. oral (Tablette)	Anwendungszeitraum von ... bis ...	Dosis

» **IMPfung**

Impfung in der Schwangerschaft nein ja welche:

Impfstoff (Handelsname): Impfdatum: Chargen-Nr.:

Nebenwirkungen nach Impfung (z.B. Rötung, Fieber) nein ja

Details:

» **Schwangerschaftsverlauf**

Folsäure nein ja Handelsname: von: bis:

Rauchen nein ja Wie viel und wie lange:

Alkohol nein ja Wie viel und wann:

Drogen nein ja Welche, wie häufig und wann:

Ultraschall unauffällig auffällig

Fruchtwassermenge normal vermindert erhöht

Test auf fetale DNA im mütterlichen Blut nein ja, Grund:

Fruchtwasserpunktion/Chorionzottenbiopsie nein ja, Grund:

Details/Ergebnisse:

Schwangerschaftsdiabetes nein ja

Präeklampsie (EPH-Gestose, „Schwangerschaftsvergiftung“) nein ja

Fieber über 38,5°C in der Schwangerschaft nein ja

Weitere Erkrankungen/Infektionen, sofern nicht unter Medikamente erfasst nein ja

Wenn Sie eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet haben, bitten wir Sie um nähere Informationen, z.B. wann und wie lange welche Erkrankungen auftraten. Medikamentöse Behandlung tragen Sie bitte in die obige Tabelle ein.

Abbildung 6-3: Follow-Up-Fragebogen (Vorderseite)

Dieser Fragebogen wird zwei Monate nach dem errechneten Entbindungstermin verschickt.

Geschäftszeichen:

» **SCHWANGERSCHAFTSAUSGANG**

Errechneter Geburtstermin:

- Lebendgeburt
- Fehlgeburt/Totgeburt Datum: Schwangerschaftswoche:
- Schwangerschaftsabbruch Datum: Schwangerschaftswoche:

Grund für Schwangerschaftsabbruch mütterliche Erkrankung kindliche Auffälligkeiten persönliche Gründe

Details und ggf. Befunde:

» **GEBURT**

- spontan Kaiserschnitt assistiert/eingeleitet mit:
- in Vollnarkose mit Regionalanästhesie (z.B. PDA)

Komplikationen bzw. Gründe für geburtshilfliche Eingriffe:

» **KIND**

- männlich weiblich unbestimmt Schwangerschaftswoche bei Entbindung:

Name: Vorname: Geburtsdatum:

Geburtsgewicht: Körperlänge: Kopfumfang:

Apgar-Zahl (1'/5'/10'): pH-Wert (Nabelarterie):

Auffälligkeiten beim Kind nein ja

Welche und wann diagnostiziert (bitte ggf. Befunde beilegen):

Datum der Krankenhausentlassung des Kindes:

U3 (Vorsorge mit 4-6 Wochen): Datum: steht noch aus unauffällig auffällig

Körpermaße bei der U3: Gewicht: Länge: Kopfumfang:

Details zur U3 (bitte ggf. Befunde beilegen):

Alter des Kindes bei der letzten Untersuchung:

Voll gestillt nein ja bis wann:

Teil gestillt nein ja von: bis:

» **KINDERARZT/ÄRZTIN**

(Anschrift und Telefonnummer):

» **DATENSCHUTZ**

Diesem Fragebogen liegt ein Informationsbogen zum Datenschutz und Ihren Rechten nach §7 Berliner Datenschutzgesetz bei. Für Fachkreise: Bitte reichen Sie diesen an Ihre Patientin weiter.

Ich bestätige die Richtigkeit der oben gemachten Angaben.

Ort/Datum: Unterschrift: ggf. Stempel

Abbildung 6-4: Follow-Up-Fragebogen (Rückseite)

Dieser Fragebogen wird zwei Monate nach dem errechneten Entbindungstermin verschickt.

7 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Insa Dirk, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Einfluss einer antiepileptischen Levetiracetam-Therapie im ersten Trimenon auf den Schwangerschaftsausgang / Pregnancy outcome after first-trimester exposure to levetiracetam“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

8 LEBENSLAUF

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

9 PUBLIKATIONSLISTE

Dirk, I., Hüttel, E., Scherneck, S.; Kommunikation von Arzneimittelrisiken in der Schwangerschaft. Pharmakon, 2020; 6:398-403.

10 DANKSAGUNG

Ich bedanke mich ganz herzlich bei meiner Doktormutter PD Dr. med. Maria Hoeltzenbein für die Überlassung des Themas, die engagierte Betreuung sowie den stetigen, ergebnisorientierten Austausch in allen Phasen der Doktorarbeit.

Mein besonderer Dank gilt zudem Prof. Dr. med. Christof Schaefer, der mir die Möglichkeit gegeben hat als wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin am PVZ Embryonaltoxikologie wertvolles Wissen in diesem spannenden Tätigkeitsfeld zu erlangen. Seine große fachliche Expertise und seine wertvollen Anregungen waren eine Bereicherung für diese Arbeit.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Dr. med. Marlies Onken für ihre konstruktiven Anregungen bedanken. Ein herzlicher Dank gilt zudem Anne-Katrin Fietz für die fachliche Unterstützung und ihr stets offenes Ohr.

Allen Kolleg*innen am PVZ Embryonaltoxikologie möchte ich für die Mitarbeit in der Beratungs- und Dokumentationstätigkeit sowie die unkomplizierte, kollegiale Zusammenarbeit in den letzten Jahren danken. Mein besonderer Dank gilt hierbei Sandra Zinke.

Weiterhin danke ich meinen Eltern Dr. med. Thomas Dirk und Dr. med. Regina Stöckel-Dirk sowie Ronald Bartz für die uneingeschränkte Unterstützung in allen persönlichen und beruflichen Belangen.

Nicht zuletzt gilt mein Dank allen schwangeren Frauen, die dem PVZ Embryonaltoxikologie über Ihre Schwangerschaften und Kinder berichtet haben. Ohne all diese Frauen wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

11 BESCHEINIGUNG STATISTIK



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Dirk, Insa
Emailadresse: insa.dirk@charite.de
PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Maria Hoeltzenbein
Promotionsinstitution / Klinik: Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Insa Dirk innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 18.11.2020

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Die Berücksichtigung der unterschiedlichen Kohortenzusammensetzungen mittels Propensity score ist sinnvoll
- Die logistische Regression bzw. Cox-Regression stratifiziert nach Quintilen der Propensity scores ist angemessen
- Die lineare Regression unter Adjustierung der relevanten Kovariablen ist angemessen

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 19.11.2020

Name des Beraters: Robert Röhle

Robert Röhle
Digital unterschrieben
von Robert Röhle
Datum: 2020.11.19
08:59:32 +01'00'

Unterschrift Berater, Institutsstempel

