

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

DISSERTATION

Einsatz von Antiepileptika in der Schwangerschaft – Auswertung
der Behandlungsmuster basierend auf der Embryotox Datenbank

Antiepileptic treatment pattern during pregnancy – an evaluation
of the Embryotox cohort

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von Sofia Slimi

Datum der Promotion: 26.06.2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungsverzeichnis	VII
Zusammenfassung	IX
Abstract	XI
1. Einleitung.....	13
1. 1. Epilepsie in der Schwangerschaft.....	13
1. 2. Antiepileptika und Behandlungsindikationen.....	13
1. 3. Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft	15
1.3.1. PVZ Embryonaltoxikologie.....	17
1. 4. Antiepileptische Therapie in der Schwangerschaft	18
1. 5. Zielsetzung.....	22
1. 6. Fragestellungen	23
1.6.1. Hauptfragestellungen.....	23
1.6.2. Nebenfragestellungen.....	23
2. Methodik	24
2. 1. Studiendesign, Ethikvotum und Studienregistrierung	24
2. 2. Studienkohorte	24
2. 3. Datenerhebung am PVZ Embryonaltoxikologie	25
2.3.1. Fallrekrutierung.....	25
2.3.2. Telefonische Beratung und Online-Fragebogen.....	25
2.3.3. Das Follow-Up	26
2. 4. Dokumentation	26
2. 5. Datenauswertung	27
2.5.1. Definition von Antiepileptika.....	27
2.5.2. Definition von Epilepsie	28
2.5.3. Mono- und Polytherapie.....	29
2.5.4. Auswertung von Expositionszeiträumen	29
2.5.5. Statistische Auswertung	30
2. 6. Hilfsmittel	32

3. Ergebnisse.....	33
3. 1. Beschreibung der Kohorten	33
3. 2. Exposition mit Antiepileptika und Therapieindikationen zu Beginn der Schwangerschaft	36
3. 3. Therapie der Epilepsie in der Schwangerschaft.....	44
3.3.1. Therapien zu Beginn der Schwangerschaft.....	44
3.3.2. Anteil empfohlener und nicht-empholener Antiepileptika.....	48
3.3.3. Mono- und Polytherapie.....	51
3. 4. Therapieverlauf während der Schwangerschaft.....	56
3.4.1. Behandlungsmuster im Schwangerschaftsverlauf.....	56
4. Diskussion.....	64
4. 1. Diskussion der Ergebnisse.....	64
4.1.1. Exposition mit Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft	64
4.1.2. Therapie mit Antiepileptika bei Frauen ohne Epilepsie.....	66
4.1.3. Therapie mit Antiepileptika bei Frauen mit Epilepsie	68
4.1.4. Therapieverlauf während der Schwangerschaft	75
4. 2. Diskussion der Methodik.....	84
4.2.1. Stärken und Schwächen.....	84
4.2.2. Bias und Confounding	87
4.2.3. Vollständigkeit der Daten.....	88
4. 3. Schlussfolgerung und Ausblick	89
5. Literaturverzeichnis	91
6. Eidesstattliche Versicherung	104
7. Lebenslauf	107
8. Publikationsliste.....	108
9. Danksagung.....	109
10. Bescheinigung Statistik	110

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Antiepileptika, die zusätzlich zur Epilepsie für weitere Indikationen zugelassen sind.	14
Tabelle 2. Alter, BMI und Gestationswoche bei Erstkontakt von Frauen mit einer Antiepileptika-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft (n = 3763*).....	35
Tabelle 3. Anzahl der Frauen mit einer Antiepileptika-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft im Studienzeitraum von 2000 bis 2018.	37
Tabelle 4. Neuere Antiepileptika und die erste Therapie zum Zeitpunkt der Konzeption. Jahr der Zulassung und der ersten Schwangerschaft, deren Verlauf prospektiv beim Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie erfasst wurde.	47
Tabelle 5. Anzahl und prozentualer Anteil der Epilepsiepatientinnen mit einer Mono- oder Polytherapie zu Beginn der Schwangerschaft für die häufigsten Antiepileptika.	52
Tabelle 6. Häufigste Kombinationen von Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft bei Epilepsiepatientinnen mit einer Polytherapie (n = 565).	54
Tabelle 7. Prozentualer Anteil der Änderungen von antiepileptischen Therapien in Gestationswoche 8 und 12 im Vergleich zur Therapie zu Beginn der Schwangerschaft bei Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt (Teilkohorte, n = 1548).	57
Tabelle 8. Therapieverlauf bei den 6 häufigsten Antiepileptika: prozentualer Anteil der Änderungen in den Gestationswochen 8 (GW 8) und 12 (GW 12) im Vergleich zur Therapie zu Beginn der Schwangerschaft (GW 2) bei Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt (Teilkohorte, n = 1548).	63
Tabelle 9. Übersicht von Publikationen, die Therapieänderungen bei einer Antiepileptika-Therapie in der Schwangerschaft beschreiben.	79

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Antiepileptika und Jahr der Markteinführung in Deutschland.	13
Abbildung 2. Anzahl der Beratungsanfragen und Schwangerschaften, deren Verlauf prospektiv erfasst wurde, im Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie im Zeitraum von 2000 bis 2018.	18
Abbildung 3. Übersicht über die Studienkohorten und Fallzahlen.	34
Abbildung 4. Schwangerschaften von Frauen mit Antiepileptika-Exposition zu Beginn der Schwangerschaft im Vergleich zu allen Schwangerschaften des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Embryotox) jährlich im Zeitraum von 2000 bis 2018.	36
Abbildung 5. Antiepileptika-Expositionen bei Frauen zu Beginn der Schwangerschaft unabhängig von der Behandlungsindikation im Zeitraum von 2000 bis 2018 (Gesamtkohorte, n = 3763).	39
Abbildung 6. Prozentualer Anteil der Frauen ohne Epilepsie an der Gesamtheit aller Frauen, die Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft einnahmen.	40
Abbildung 7. Prozentualer Anteil der Frauen mit einer Valproat-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft, die Valproat für die Behandlung von nicht-epileptischen Indikationen einnahmen.	41
Abbildung 8. Darstellung der Therapieindikationen von Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft im Zeitraum von 2000 bis 2018.	43
Abbildung 9. Antiepileptika-Expositionen bei Frauen mit Epilepsie zu Beginn der Schwangerschaft im Zeitraum von 2000 bis 2018 (Epilepsie-Kohorte, n = 2395).	44
Abbildung 10. Seltener eingesetzte Antiepileptika zur Behandlung der Epilepsie im Zeitraum von 2000 bis 2018.	46
Abbildung 11. Relative Zuordnung der Antiepileptika nach teratogenem Risiko.	48
Abbildung 12. Anteil der Expositionen mit empfohlenen und nicht-empfohlenen Antiepileptika zur Epilepsiebehandlung bei Frauen zu Beginn der Schwangerschaft (Epilepsie-Kohorte, n = 2395).	49
Abbildung 13. Prozentualer Anteil schwangerer Epilepsiepatientinnen, die bei Konzeption nicht für die Schwangerschaft empfohlene Antiepileptika erhielten (Epilepsie-Kohorte, n = 2395). ...	50
Abbildung 14. Prozentualer Anteil von Polytherapien mit Antiepileptika bei Epilepsiepatientinnen zu Beginn der Schwangerschaft.	51
Abbildung 15. Einsatz von Antiepileptika in Monotherapie zur Epilepsiebehandlung.	52
Abbildung 16. Prozentualer Anteil der Polytherapien für die häufigsten Antiepileptika bei Epilepsiepatientinnen zu Beginn der Schwangerschaft.	53
Abbildung 17. Darstellung der Mono- und Kombinationstherapien in der Epilepsie-Kohorte (n = 2395) zu Beginn der Schwangerschaft im Venn-Diagramm.	55
Abbildung 18. Darstellung der Therapieänderungen im 1. Trimenon bei Epilepsiepatientinnen mit initialer Monotherapie (n = 80).	59

Abbildung 19. Behandlungsmuster im 1. Trimenon der Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt, die bei Konzeption eine Polytherapie erhielten.	60
Abbildung 20. Therapieverlauf während der Schwangerschaft bei Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt (Teilkohorte, n = 1548).....	61

Abkürzungsverzeichnis

AED	Antiepileptic Drug
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMI	Body Mass Index
CBZ	Carbamazepin
CLB	Clobazam
CLZ	Clonazepam
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
engl.	englisch
ENTIS	European Network of Teratology Information Services
EURAP	International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
EUROCAT	European Registration of Congenital Anomalies and Twins (European Surveillance of Congenital Anomalies)
FDA	US Food and Drug Administration
GW	Gestationswoche
HLGT	High Level Group Terms (Begriffe für die Gruppe hoher Ebene in der MedDRA-Codierung)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale Klassifikation der Krankheiten)
ISPE	International Society for Pharmacoepidemiology
LEV	Levetiracetam
LTG	Lamotrigin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mind.	mindestens
n	Anzahl
OTIS	Organization of Teratology Information Specialists
OXC	Oxcarbazepin
p. c.	post conceptionem
PB	Phenobarbital
PGB	Pregabalin

PHT	Phenytoin
PVZ Embryonaltoxikologie	Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie
SOP	Standard Operation Procedure
STROBE	Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TIS	Teratology Information Service
TPM	Topiramate
UK	United Kingdom (Vereinigtes Königreich)
USA	United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika)
Vgl.	Vergleich
VPA	Valproat
ZON	Zonisamid

Zusammenfassung

Einleitung

Aufgrund ihres teratogenen Potenzials sind nicht alle Antiepileptika (AEDs) für eine Therapie in der Schwangerschaft geeignet. Zunehmend werden AEDs auch bei anderen Indikationen als Epilepsie eingesetzt. Die Sorge vor schädigenden Auswirkungen auf das Ungeborene kann zum Absetzen des AEDs nach Feststellung der Schwangerschaft mit Gefährdung der Anfallskontrolle führen.

Ziel dieser Studie ist die Auswertung der Behandlungsmuster von AEDs zum Zeitpunkt der Konzeption und während der Schwangerschaft, insbesondere im Verlauf des 1. Trimenon. Zudem werden die Veränderungen der AED-Therapien im Studienzeitraum 2000 – 2018 analysiert.

Methodik

Alle Beratungen zur Sicherheit von AEDs im Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin im Zeitraum von 2000 bis 2018 wurden berücksichtigt. Prospektiv dokumentierte Schwangerschaften von Frauen mit AEDs zum Zeitpunkt der Konzeption wurden für die Auswertung der Behandlungsmuster identifiziert.

Ergebnisse

2395 von 3763 Frauen mit einer AED-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft hatten die Diagnose Epilepsie (64 %). Der Anteil von Frauen, die unter AED-Therapie schwanger wurden und keine Epilepsie hatten, stieg im Studienzeitraum von 23 % auf 39 %.

Zu Beginn der Schwangerschaft erhielten 76 % der Frauen mit Epilepsie eine antiepileptische Monotherapie und 24 % eine Polytherapie. Eine zunehmende Verordnung der empfohlenen AEDs Lamotrigin und Levetiracetam und ein Rückgang bei nicht-empfohlenen AEDs mit hohem teratogenem Potenzial wurden beobachtet. Trotzdem wurden am Ende des Studienzeitraums noch 13 % der Frauen bei Konzeption mit den nicht-empfohlenen AEDs Valproat, Phenobarbital, Phenytoin und Topiramal therapiert. Obwohl kaum Daten zu Ihrer Sicherheit für das Ungeborene vorliegen, wurden neuere AEDs kurz nach Ihrer Markteinführung zunehmend eingesetzt.

Bei 88 % der Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und einer Lebendgeburt (1360/1548) war die AED-Therapie zu Beginn und am Ende des 1. Trimenon identisch, 7 % haben AEDs abgesetzt und 2 % umgestellt. Bei Frauen mit einer Polytherapie bei Konzeption haben 15 % die Anzahl der gleichzeitig eingenommenen AEDs im 1. Trimenon reduziert.

Schlussfolgerung

Durch diese Arbeit erfolgte die erste Auswertung der Behandlungsmuster von AED-exponierten Schwangerschaften in Deutschland, wodurch der auch in anderen Ländern beobachtete Trend, dass zunehmend weniger teratogene und neuere AEDs eingesetzt werden, bestätigt wird. Es bleibt die Frage, ob jene Frauen, die mit nicht-empfohlenen AEDs behandelt werden, nicht auf weniger riskante AEDs ansprechen oder ob die Maßnahmen der Behörden zur Risikominimierung missachtet werden. AED-Therapien sollten vor Beginn der Schwangerschaft optimiert werden. Noch werden zu viele Schwangere mit AEDs mit hohem teratogenen Potenzial oder mit geringem Erfahrungsumfang behandelt, welche nur dann eingesetzt werden sollten, wenn empfohlene AEDs nicht ausreichend wirksam sind.

Abstract

Introduction

Due to their teratogenicity, not all antiepileptic drugs (AEDs) are suitable for therapy in pregnancy. AEDs are increasingly used for treatment of other indications than epilepsy. AEDs may be stopped or substituted after recognition of pregnancy due to concerns on their safety. AED treatment changes in women with epilepsy might impair seizure control, which may lead to risks for the pregnant woman and the fetus.

The aim of our study is to analyze AED treatment patterns at conception and during the 1st trimester. In addition, trends in AED use and treatment indications in pregnant women treated with AEDs in the study period 2000 – 2018 will be examined.

Methods

All cases of risk consultations on AEDs at the German Embryotox Pharmacovigilance Institute – Charité Universitätsmedizin Berlin between 2000 and 2018 were evaluated. We identified prospectively ascertained pregnancies of women with AED use at conception for analysis of AED treatment patterns.

Results

Of 3,763 pregnant women with AED treatment at conception, 2,395 women had a diagnosis of epilepsy (64%). The proportion of pregnant women treated with AEDs without diagnosis of epilepsy increased from 23% to 39% during the study period.

76% of women with epilepsy received an antiepileptic monotherapy at conception and 24% a polytherapy. We could confirm an increase in the use of recommended AEDs, lamotrigine and levetiracetam, and a decrease in the use of non-recommended teratogenic AEDs over time. However, at the end of the study period (2017-2018), 13% of women were still treated with non-recommended AEDs (valproate, phenobarbital, phenytoin, and topiramate) at conception. Newer AEDs as brivaracetam, eslicarbazepine, lacosamide, and zonisamide were increasingly used shortly after their marketing authorization despite limited evidence of safety for the unborn child.

88% of women with epilepsy, completed follow-up, and livebirth (1360/1548) had the same AED treatment at the beginning and end of the 1st trimester, 7% discontinued and

2% replaced their anti-seizure medication. 15% of women with polytherapy at conception reduced the number of concomitantly used AEDs in the 1st trimester.

Conclusion

This study is the first to analyze treatment patterns in AED exposed pregnancies in Germany. Over the study period, teratogenic AEDs were less commonly, and newer AEDs more commonly used, a trend that has also been observed in other studies. Despite common guidelines and risk minimization measures released from health authorities, many women are still using non-recommended AEDs in pregnancy, notably valproate and topiramate. AED treatment should be optimized in all women at risk of getting pregnant. Healthcare professionals and patients should be advised that anti-seizure medication with teratogenic potential and limited data on pregnancy is only acceptable, in women of childbearing age, when AEDs of choice are not controlling seizures adequately.

1. Einleitung

1. 1. Epilepsie in der Schwangerschaft

Die Epilepsie ist eine häufige neurologische Erkrankung, die auch in der Schwangerschaft eine medikamentöse Dauertherapie erforderlich machen kann. Mit einer Prävalenz von ca. 0,6-0,9 % der Bevölkerung in den Industrieländern [1-3] und einer Inzidenz von 45-70 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr [4-6] sind viele Frauen im gebärfähigen Alter und schätzungsweise 3 bis 4 von 1000 Schwangerschaften von einer Epilepsie betroffen [7, 8]. Bei Frauen mit Epilepsie können epileptische Anfälle während der Schwangerschaft oder der Geburt die Gesundheit der Schwangeren und die Entwicklung des Feten gefährden [3, 9, 10]. Aus diesem Grund ist eine angemessene Therapie zur Epilepsiekontrolle und zur Vermeidung von Komplikationen in der Schwangerschaft besonders wichtig.

1. 2. Antiepileptika und Behandlungsindikationen

Zur Pharmakotherapie von epileptischen Anfällen stehen mehr als 20 Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung (Abbildung 1) [11-14].

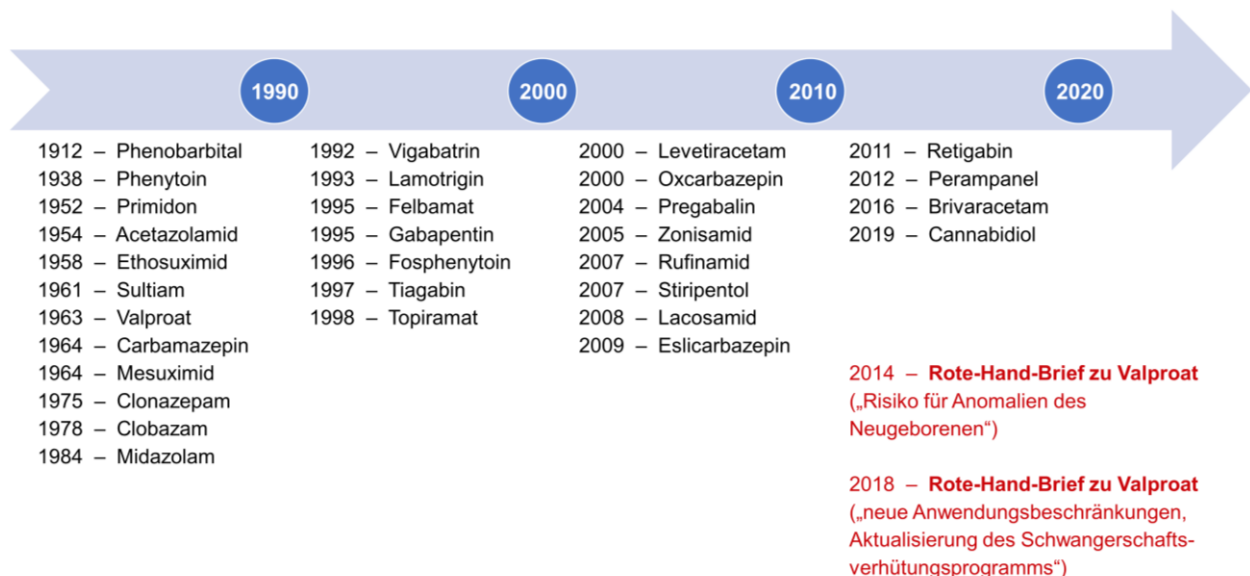


Abbildung 1. Antiepileptika und Jahr der Markteinführung in Deutschland. In Rot gekennzeichnet sind Rote-Hand-Briefe, die das teratogene Potenzial von Valproat thematisieren.

Bei der Auswahl eines geeigneten Antiepileptikums spielen zusätzlich zur Anfallsform, eine gute Verträglichkeit, die individuelle Situation der Patientin und die Berücksichtigung

von medikamentösen Interaktionen eine Rolle [15]. Insbesondere in den letzten Jahren kamen neuere Antiepileptika auf den Markt, die weniger Nebenwirkungen und Interaktionspotenzial aufweisen [16]. Auch in Deutschland nahmen die Verschreibungen neuerer Antiepileptika zu [17, 18].

Zunehmend werden Antiepileptika auch bei anderen Therapieindikationen wie bipolaren Erkrankungen (Lamotrigin, Valproat), Schmerzen (Carbamazepin, Gabapentin, Pregabalin) oder Migräne (Topiramate) eingesetzt [19]. In Tabelle 1 sind Antiepileptika aufgelistet, die neben der Zulassung zur Behandlung epileptischer Anfälle, für weitere Indikationen zugelassen sind, darunter auch viele Erkrankungen, die bei Frauen im gebärfähigen Alter vorkommen. Auch in der Schwangerschaft werden sie für die Behandlung bei Frauen ohne Epilepsie eingesetzt, auch im „Off-Label-Use“, trotz der teilweise fehlenden Erkenntnisse zur Arzneimitteltherapiesicherheit [20, 21].

Tabelle 1. Antiepileptika, die zusätzlich zur Epilepsie für weitere Indikationen zugelassen sind.

Antiepileptikum	Zulassung für weitere Indikationen laut Fachinformation^a
Carbamazepin	Trigeminus-Neuralgie, genuine Glossopharyngeus-Neuralgie, schmerzhaftes diabetische Neuropathie, nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, Anfallsverhütung bei Alkoholentzugssyndrom sowie zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen
Clobazam	Symptomatische Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen
Gabapentin	Periphere neuropathische Schmerzen wie schmerzhaftes diabetische Neuropathie und postherpetische Neuralgie
Lamotrigin	Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störung und überwiegend depressiven Episoden
Phenytoin	Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände
Pregabalin	Periphere und zentrale neuropathische Schmerzen sowie generalisierte Angststörungen
Topiramate	Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen
Valproat	Manische Episoden bei einer bipolaren Störung

^a Fachinformation des in Deutschland zugelassenen Arzneimittels, Webseite: www.fachinfo.de (Zugriff am 12.12.2020) [22]

1. 3. Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft

Der Einsatz bestimmter Antiepileptika wurde mit negativen Auswirkungen auf den Fetus assoziiert [23]. Umso wichtiger ist es, dass für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte Informationen zur Risikobeurteilung bezüglich der eingesetzten Arzneimittel zur Verfügung stehen. Hiermit können Frauen im Idealfall schon bei Kinderwunsch oder spätestens bei Feststellen der Schwangerschaft auf besser erprobte und sicherere Arzneimittel umgestellt werden.

In der Gesamtbevölkerung treten große Fehlbildungen bei 2 bis 3 % aller Neugeborenen auf [24, 25]. Ein schädigender Einfluss auf die intrauterine Entwicklung durch äußere Faktoren, wie z. B. Arzneimittel, Chemikalien, Infektionen oder andere schädliche Substanzen, wird als „teratogen“ bezeichnet [26]. Als Folge einer gestörten Embryonalentwicklung kann es zu morphologischen Anomalien oder funktionellen Störungen wie Verhaltensstörungen des Neugeborenen kommen. Je nach Entwicklungsstadium des Embryos bzw. Feten unterscheidet man zwischen der Embryonalperiode, von der 2. bis 8. vollendeten Schwangerschaftswoche post conceptionem (p. c.), und der Fetalperiode. Erstere stellt eine sehr empfindliche Phase gegenüber äußeren Einflüssen dar und ist besonders kritisch für grobstrukturelle Fehlbildungen, da die Organogenese im Vordergrund steht. Die darauffolgende Fetalperiode beginnt, wenn die Organe angelegt sind. Hier nimmt die Empfindlichkeit des Feten für Fehlbildungen mit zunehmendem Gestationsalter ab, allerdings können in dieser Zeit schwerwiegende funktionelle Störungen und kleinere morphologische Anomalien durch exogene Noxen, beispielsweise Alkohol, entstehen [26].

Nach dem Contergan®-Skandal (Thalidomid) um 1960 und dem weltweiten Auftreten von Fehlbildungen bei Neugeborenen nach mütterlicher Thalidomid-Exposition wurde das Arzneimittelgesetz zunehmend verbessert [27]. Weitere präklinische, einschließlich reproduktions- und entwicklungstoxische Untersuchungen, sowie klinische Prüfungen wurden zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit eingeführt. Obwohl das Wissen über die Risiken vieler Arzneimittel und deren Einsatz in der Schwangerschaft zugenommen hat, fehlen immer noch aussagekräftige Beurteilungen über die Therapiesicherheit, v. a. von neueren Wirkstoffen.

Risikoklassifizierungen in Gebrauchs- und Fachinformationen von Arzneistoffen raten meist von deren Anwendung in der Schwangerschaft ab. Dies kann zum Absetzen einer

notwendigen Therapie oder sogar zum Schwangerschaftsabbruch führen [28]. Eine adäquate Risikobewertung ist umso wichtiger, um den Einfluss von Arzneimitteln richtig einzuordnen und eine Überschätzung des schädigenden Effektes auf das Ungeborene zu vermeiden [29].

Klinische Studien im Rahmen der Zulassung von Arzneimitteln hinsichtlich ihrer Unbedenklichkeit für Schwangere und für die Entwicklung des Embryos können in der Regel aus ethischen Gründen nicht durchgeführt werden [30]. Mögliche Assoziationen und Hypothesen zu potenziellen Risiken stammen aus Einzelfallberichten, Fallserien, Fall-Kontroll-Studien und Kohortenstudien, die durch Auswertung von Beobachtungsdaten aus Schwangerschaftsregistern, Verschreibungsstudien und administrativen Datenbanken ermöglicht werden [31].

Verschreibungsstudien und Schwangerschaftsregister

In Verschreibungs- oder Rezepteinlösestudien werden große Datenmengen zur Versorgung mit Arzneimitteln in bestimmten Bevölkerungsgruppen, z. B. in nationalen Verschreibungsregistern aus dem angloamerikanischen oder skandinavischen Raum, ausgewertet [32, 33]. Weiterhin tragen krankheits- und medikamentenspezifische Schwangerschaftsregister zu den Informationen und Erkenntnissen über den Arzneimittelgebrauch und den damit verbundenen Risiken in der Schwangerschaft bei. Speziell für Antiepileptika werden beispielweise Daten in den landesweiten Schwangerschaftsregistern „North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry“ (NAAPR) und „Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy“ erfasst [34, 35]. Ebenfalls sammelt das EURAP (International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) Daten zum Einsatz von Antiepileptika, zur Häufigkeit von epileptischen Anfällen in der Schwangerschaft und zu angeborenen Fehlbildungen. Basierend auf Meldungen von Ärztinnen und Ärzten aus 45 Ländern ist das EURAP ein wichtiges, internationales Register für die prospektive Erfassung von Schwangerschaftsverläufen unter einer antiepileptischen Therapie [36].

Fehlbildungs- und Geburtsregister

Zur systematischen Erfassung von Fehlbildungen und Ermittlung von Prävalenzraten dienen Fehlbildungsregister. Auf europäischer Ebene existiert zur Erfassung von Fehlbildungen das EUROCAT (European Registration of Congenital Anomalies and Twins), ein Netzwerk von kooperierenden nationalen bzw. regionalen Fehlbildungs-

registern mit dem Ziel der epidemiologischen Auswertung und Klassifizierung von angeborenen Fehlbildungen bei Neugeborenen [37, 38]. Häufig werden Fehlbildungen in Beobachtungsstudien nach den EUROCAT-Kriterien klassifiziert.

1.3.1. PVZ Embryonaltoxikologie

Teratologische Beratungszentren (TIS, engl. Teratology information services) wurden gegründet, um eine individuelle Risikoeinschätzung für die Arzneimittelauswahl und Exposition mit potenziell schädigenden Substanzen in der Schwangerschaft zu ermöglichen [39]. Sie spielen eine wichtige Rolle in der Durchführung von prospektiven Beobachtungsstudien im Sinne der Therapiesicherheit, da die Beratung im Laufe der Schwangerschaft oder bei Kinderwunsch erfolgt. Insbesondere durch die zeitnahe Erfassung der Arzneimittelexposition in der frühen Schwangerschaft und die prospektive Erfassung des Schwangerschaftsverlaufs, d. h. Schwangerschaftsausgang ist bei Erstkontakt mit TIS noch nicht bekannt, wird ein wichtiger Beitrag zur Einschätzung und Quantifizierung des Arzneimittelrisikos ermöglicht [40]. Demgegenüber stehen retrospektiv erfasste Schwangerschaften, bei denen Fehlbildungen oder Auffälligkeiten berichtet wurden und der Schwangerschaftsausgang bei Meldung an die teratologischen Beratungszentren bekannt ist. Diese tragen dazu bei, mittels einschlägiger Studien spezielle Fehlbildungsmuster in Assoziation mit einer Exposition zu erkennen bzw. zu belegen [28].

Trotz geringem Erfahrungsumfang bei neueren Arzneimitteln in der Schwangerschaft, werden diese bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt. Infolgedessen werden Schwangerschaftsverläufe an die Beratungszentren berichtet und können nachverfolgt werden. Somit können früh Signale zu teratogenen Risiken detektiert werden. Obwohl die Kohortengrößen im Vergleich zu administrativen und Verschreibungsstudien limitiert sind, können durch TIS wertvolle Informationen zu neu zugelassenen bzw. selten eingesetzten Arzneimitteln gewonnen werden [40].

Seit 1988 besteht das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, kurz PVZ Embryonaltoxikologie bezeichnet. Sowohl für Fachkräfte des Gesundheitswesens als auch für Frauen mit Kinderwunsch, während der Schwangerschaft oder in der Stillzeit bietet das PVZ Embryonaltoxikologie unentgeltlich eine individuelle Beratung und aktuelle Informationen zur Risikoeinschätzung von Arzneimitteln an. Zudem stellt das

PVZ Embryonaltoxikologie seine Expertise und Informationen zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft und Stillzeit den nationalen Behörden zur Verfügung [41]. Darüber hinaus werden auf dem Online-Portal www.embryotox.de frei zugänglich aktuelle Informationen zu häufig angefragten Wirkstoffen zur Verfügung gestellt.

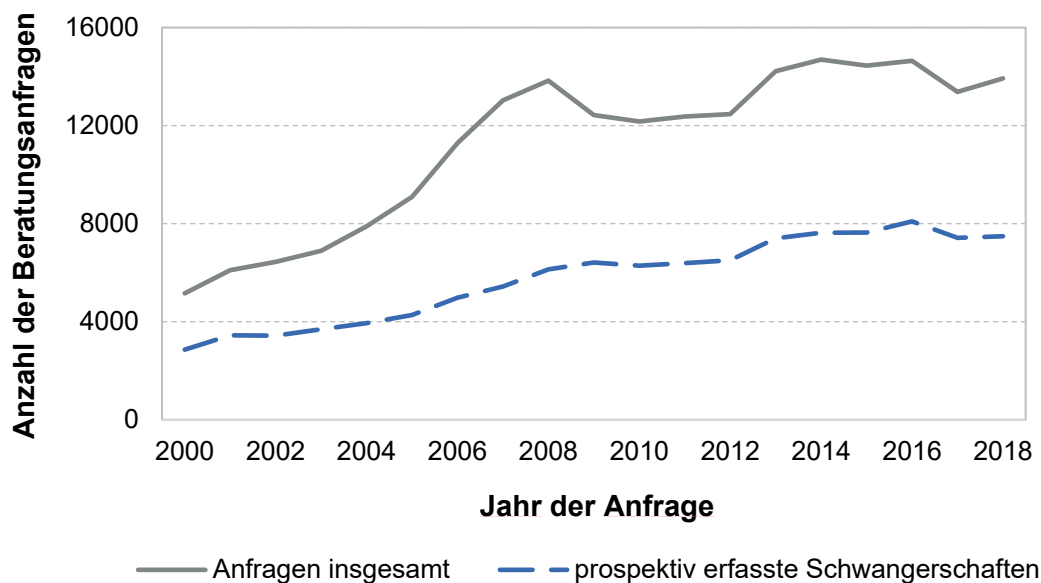


Abbildung 2. Anzahl der Beratungsanfragen und Schwangerschaften, deren Verlauf prospektiv erfasst wurde, im Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie im Zeitraum von 2000 bis 2018.

Jährlich werden im PVZ Embryonaltoxikologie etwa 14.500 Beratungen durchgeführt. Bei einem Großteil der Schwangerschaften, die anlässlich einer individuellen Beratung gemeldet werden, wird der weitere Verlauf prospektiv erhoben (Abbildung 2). Am häufigsten findet die Ersterfassung der Schwangerschaftsfälle im ersten Trimenon zwischen der 5. und 10. Schwangerschaftswoche statt. Anhand der erhobenen Daten kann das PVZ Embryonaltoxikologie Signale aufdecken, prospektive Kohortenstudien sowie retrospektive Fall-Kontroll-Studien durchführen und damit weitere Erkenntnisse zur Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft gewinnen.

1. 4. Antiepileptische Therapie in der Schwangerschaft

Antiepileptika werden zunehmend auch in der Schwangerschaft für die Behandlung der Epilepsie oder anderen Indikationen eingesetzt. Schätzungsweise nehmen ca. 0,3 % bis 1 % aller Schwangeren in Europa ein Antiepileptikum ein [32, 42-44].

Seit vielen Jahren ist das erhöhte Risiko für Fehlbildungen bei Neugeborenen von Frauen bekannt, die bestimmte Antiepileptika in der Schwangerschaft einnehmen. Nach jetzigem Kenntnisstand wurde für die Epilepsie per se kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko bestätigt [45]. Nichtsdestotrotz können Fehlbildungen durch die Grunderkrankung selbst, insbesondere bei nicht gut kontrollierter Epilepsie, nicht ausgeschlossen werden [46].

In der Publikation von *Holmes et al.* im Jahr 2001 wurde die höchste Inzidenz für angeborene Fehlbildungen bei einer antiepileptischen Therapie mit Primidon (14,3 %), Valproat (11,1 %) und Phenytoin (9,1 %) beschrieben [47]. Über die Jahre haben Studien aus verschiedenen Schwangerschaftsregistern, inklusive des EURAP-Registers, die Rate für große Fehlbildungen untersucht. In Monotherapie wurden für Valproat eine Fehlbildungsrate von 5-11 %, Phenobarbital 6-7 %, Phenytoin 3-7 %, Topiramamat 4-5 %, Carbamazepin 2-6 %, Oxcarbazepin ca. 3 %, Levetiracetam 2-3 % und Lamotrigin 2-3 % beobachtet [48-51]. Insbesondere bei Valproat wurde eine dosisabhängige Fehlbildungsrate gezeigt sowie bei Carbamazepin und Lamotrigin diskutiert [50, 52, 53].

Die Exposition mit Valproat während der Schwangerschaft führt v. a. zu einem 12- bis 20-fach erhöhten Risiko für Spina Bifida und andere Neuralrohrdefekte [54-56].

Für Carbamazepin wurde ein dosisabhängiges teratogenes Potenzial beschrieben [52]. Besonders Neuralrohrdefekte wurden bei Kindern von exponierten Schwangeren beobachtet, wenn auch in geringerem Ausmaß als nach einer Valproat-Exposition [57].

Speziell bei Topiramamat wurde in mehreren Studien ein erhöhtes Risiko für Lippen-Kiefer-Gaumenspalten beobachtet [58-60], welches eine Warnung durch die US Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2011 veranlasste [61]. Zudem wurde ein geringeres Geburtsgewicht bei Neugeborenen, die intrauterin mit Topiramamat exponiert waren, beschrieben [62].

Neben dem erhöhten Risiko für morphologische Fehlbildungen wurden kognitive Entwicklungs- und Verhaltensstörungen, beispielweise Autismus-Spektrum-Störungen, bei Kindern, die intrauterin mit Valproat exponiert waren, beschrieben [63, 64].

Insbesondere im ersten Trimenon ist eine geeignete Therapieauswahl wichtig, um das teratogene Risiko in der empfindlichen Embryonalperiode zu reduzieren [29]. Aus diesem Grund sollte die Medikation schon vor Beginn der Schwangerschaft in Hinsicht auf die Arzneimittelsicherheit optimiert sein. Wohingegen bei ungeplanten Schwangerschaften erst nach Feststellen der Schwangerschaft eine Umstellung von Antiepileptika hohen

teratogenen Potenzials oder mit geringem Erfahrungsumfang auf besser erprobte Alternativen erfolgen kann. Dadurch bleibt ein erhöhtes Risiko für das ungeborene Kind durch die Exposition in den frühen Schwangerschaftswochen bestehen.

Aufgrund des erhöhten Fehlbildungsrisikos bestimmter Antiepileptika kann eine Umstellung oder ein Absetzen der antiepileptischen Therapie bei Feststellen der Schwangerschaft durch die behandelnden Ärztinnen und Ärzte oder gar eigenständig durch die Patientin erfolgen. Therapieumstellungen während der Schwangerschaft wurden bisher kaum untersucht. Häufig werden Schwangere mit einer Therapieumstellung im ersten Trimenon von Studien, die Aussagen über Fehlbildungsraten treffen, ausgeschlossen [65]. Auch im zweiten und dritten Trimenon kann es zu Änderungen in der Therapie (Dosiserhöhung) oder zur Einnahme eines zusätzlichen Antiepileptikums aufgrund der veränderten Anfallshäufigkeit in der Schwangerschaft kommen [66]. Das Risiko einer Zunahme von epileptischen Anfällen während der Schwangerschaft beschränkt sich nicht nur auf die Wahl des Antiepileptikums, sondern wird durch verschiedene Faktoren, u. a. die in der Schwangerschaft veränderten Clearance und Verteilungsvolumen bestimmt [67, 68].

Aus therapeutischen Gründen kann eine Kombination von mehr als einem Antiepileptikum sinnvoll sein [69]. Lange galt die Annahme, dass bei Polytherapien mit Antiepileptika während der Schwangerschaft ein höheres Risiko für Fehlbildungen als bei einer Monotherapie besteht [70]. In den letzten Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass nicht jede Polytherapie risikoreicher ist, sondern vor allem eine Kombination mit Valproat oder Topiramamat ungünstig ist [71, 72].

Heutzutage kann das teratogene Potenzial einzelner Antiepileptika zunehmend differenzierter betrachtet werden. Demnach sind Lamotrigin und Levetiracetam mit hohem Erfahrungsumfang die Mittel der Wahl in der antiepileptischen Therapie bei schwangeren Frauen [73]. Mit vergleichbar niedrigem Risiko für angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen werden Carbamazepin, Gabapentin, Oxcarbazepin und Zonisamid in bestimmten Fällen als mögliche Alternative angesehen [74]. Valproat hat das höchste teratogene Risiko. Im Jahr 2014 thematisierte die Europäische Arzneimittelagentur (EMA, engl. European Medicines Agency) das erhöhte Risiko für angeborene Fehlbildungen und die kognitiven Beeinträchtigungen nach intrauteriner Exposition mit Valproat in einem Rote-Hand-Brief (Dear Doctor Letter) in Deutschland [11, 75]. Valproat sollte möglichst bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen

Alter gemieden und nicht für psychiatrische Indikationen eingesetzt werden. Auch Topiramate sowie ältere Antiepileptika wie Phenobarbital und Phenytoin werden in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Eine weitere Problematik stellen neuere Antiepileptika mit begrenzten Erkenntnissen zu ihrer Sicherheit und mit geringem Erfahrungsumfang in der Schwangerschaft dar, deren Verschreibung in vielen Ländern zugenommen hat [17, 76].

Eine Nutzen-Risiko-Abwägung ist für die Auswahl einer geeigneten antiepileptischen Therapie bei Frauen im gebärfähigen Alter und in der Schwangerschaft erforderlich. Einerseits spielt die Vermeidung teratogener Effekte eine wichtige Rolle bei der Auswahl des Antiepileptikums, andererseits ist eine Anfallsfreiheit während der gesamten Schwangerschaft angestrebt, um die mit epileptischen Anfällen verbundenen Risiken zu mindern. Schließlich stellen die individuellen Krankheitsbilder und das Nichtansprechen auf Antiepileptika eine Herausforderung für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte dar.

1. 5. Zielsetzung

Die Epilepsie ist eine häufige neurologische Erkrankung, die auch in der Schwangerschaft eine medikamentöse Therapie erforderlich machen kann. Bei anderen nicht-epileptischen Therapieindikationen werden Antiepileptika zunehmend eingesetzt. Nicht alle Antiepileptika sind für eine Therapie in der Schwangerschaft geeignet und bei vielen neuen Antiepileptika fehlen aussagekräftige Daten für eine Risikoabschätzung.

Studien zum Einsatz von Antiepileptika in der Schwangerschaft stammen überwiegend aus Schwangerschaftsregistern oder Verschreibungsstudien aus dem englischsprachigen Raum oder anderen europäischen Ländern. Speziell für Deutschland gibt es wenig publizierte Daten zur antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft. Insbesondere bei Feststellung von ungeplanten Schwangerschaften werden die antiepileptischen Therapien von teratogenen oder neueren Arzneimitteln mit geringem Erfahrungsumfang auf empfohlene Antiepileptika umgestellt.

Ziel dieser Studie ist die Analyse des kumulativ gewachsenen Datenbestands vom PVZ Embryonaltoxikologie zur Analyse der Anwendung von Antiepileptika in der Schwangerschaft. Insbesondere interessiert die Fragestellung, ob sich der Anteil von Patientinnen, die bei Konzeption nicht für die Schwangerschaft empfohlene Antiepileptika einnehmen, im Zeitraum von 2000 bis 2018 verändert hat. Zusätzlich soll überprüft werden, wann erstmals nach Marktzulassung eines neueren Antiepileptikums, exponierte Schwangerschaften im PVZ Embryonaltoxikologie dokumentiert wurden. Weiterhin sollen bei Frauen mit Epilepsie Therapieverläufe und -änderungen in der Schwangerschaft, speziell im ersten Trimenon, analysiert werden.

Die Auswertung der unten genannten Fragestellungen soll einen Beitrag zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit leisten.

1. 6. Fragestellungen

1.6.1. Hauptfragestellungen

- Welche Antiepileptika werden zu Beginn einer Schwangerschaft eingenommen?
- Wie hoch ist der Anteil schwangerer Epilepsiepatientinnen, die nicht für die Schwangerschaft empfohlene Antiepileptika einnehmen? Hat sich der Anteil der erwiesenermaßen teratogenen Antiepileptika bei Frauen mit Epilepsie zu Beginn der Schwangerschaft im Zeitraum von 2000 bis 2018 verringert?
- Wie hoch ist der Anteil von Mono- und Polytherapie bei Frauen mit Epilepsie?
- Wie häufig sind Änderungen in der antiepileptischen Therapie im Laufe der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon?
- Wie häufig erfolgt die Umstellung von einem teratogenen Antiepileptikum auf besser untersuchte und für die Schwangerschaft geeignete Antiepileptika?

1.6.2. Nebenfragestellungen

- Wie oft werden Antiepileptika zur Behandlung von anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen zu Beginn der Schwangerschaft eingesetzt? Hat sich der Anteil von Frauen ohne Epilepsie, die mit Antiepileptika therapiert werden, im Zeitraum von 2000 bis 2018 geändert?
- Wie verändern sich Behandlungsindikationen bei ausgewählten Antiepileptika (Carbamazepin, Lamotrigin, Pregabalin, Topiramate) im Zeitraum von 2000 bis 2018?
- Welches Zeitintervall liegt zwischen Markteinführung bei den neueren Antiepileptika und der ersten Anfrage beim PVZ Embryonaltoxikologie?

2. Methodik

2. 1. Studiendesign, Ethikvotum und Studienregistrierung

In der vorliegenden Arbeit werden Schwangerschaften analysiert, die im Rahmen der Beratung durch das Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin dokumentiert wurden. Es handelt sich um eine Auswertung der Antiepileptika-Therapie von Frauen, die zu Beginn der Schwangerschaft mit mindestens einem Antiepileptikum therapiert wurden.

Die Auswertung und Darstellung der Daten erfolgten gemäß des STROBE Statements (Reporting of Observational Studies in Epidemiology) [77].

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin stimmte dem Studienprotokoll dieser Beobachtungsstudie am 07.02.2020 mit einem positiven Votum zu (Antragsnummer: EA4/015/20). Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (Studien-ID: DRKS00021001). Den Datenschutzbestimmungen der Charité – Universitätsmedizin Berlin und strengen Richtlinien entsprechend wurden die Daten erhoben, dokumentiert und archiviert.

2. 2. Studienkohorte

Für die Studie wurden prospektiv erfasste Schwangerschaften eingeschlossen, bei denen im Zeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2018 mit dem PVZ Embryonaltoxikologie zwecks einer individuellen Anfrage zur Anwendung von Arzneimitteln oder Exposition gegenüber toxischen Substanzen Kontakt aufgenommen wurde. Als prospektiv erhobene Schwangerschaftsverläufe werden in diesem Zusammenhang Schwangerschaften definiert, bei deren Erstkontakt weder der Ausgang der Schwangerschaft noch pathologische Ergebnisse einer pränatalen Diagnostik bekannt sind [41].

Eingeschlossen wurden Frauen, die zu Beginn der Schwangerschaft mit mindestens einem Antiepileptikum exponiert waren (Definition „Antiepileptikum“ siehe Abschnitt 2.5.1.). Als Beginn der Schwangerschaft wurde der Zeitpunkt der Konzeption, d. h. Gestationswoche (GW) 2+0 nach letzter Regelblutung (post menstruationem), definiert. Alle dokumentierten Therapien mit Antiepileptika während einer Schwangerschaft wurden unabhängig von der Dosis in die Studie einbezogen. Der Grund

für die Kontaktaufnahme zum PVZ Embryonaltoxikologie war nicht relevant für den Einschluss in die Studie. Ausgeschlossen wurden alle akzidentellen und missbräuchlichen Antiepileptika-Expositionen.

Die Studienkohorte wurde je nach Fragestellung in Subkohorten unterteilt. Für die Analyse der Epilepsiebehandlung (siehe Abschnitt 3.3.) wurden alle Frauen mit mindestens einem Antiepileptikum zu Beginn der Schwangerschaft und einer dokumentierten Diagnose der Epilepsie ausgewertet. Für die Auswertung der Fragestellung „Therapieverlauf während der Schwangerschaft“ (siehe Abschnitt 3.4.) wurde die Studienkohorte auf die Schwangerschaften mit Therapieindikation Epilepsie, mit abgeschlossenem Follow-Up und mit einer Lebendgeburt eingeschränkt.

2. 3. Datenerhebung am PVZ Embryonaltoxikologie

2.3.1. Fallrekrutierung

Für die folgende Studie wurden Schwangerschaften eingeschlossen, bei denen im PVZ Embryonaltoxikologie eine Risikoberatung erfolgte. Die Kontaktaufnahme erfolgte durch die Patientin selbst, ihre behandelnden Ärztinnen und Ärzte sowie andere Fachkräfte des Gesundheitswesens oder in vereinzelt Fällen durch Angehörige der Patientin. Dabei fand der Erstkontakt telefonisch, via E-Mail oder seit 2008 auch mittels Online-Fragebogen im Internetportal www.embryotox.de statt [39]. Mit dem Ziel einer wissenschaftlich basierten Risikoabwägung und besser erprobte Alternativen vorzustellen, erfolgt die Beratung zur Sicherheit von Arzneimitteln oder toxischen Substanzen in der Schwangerschaft sowie in der Stillzeit durch das interdisziplinäre Team vom PVZ Embryonaltoxikologie bestehend aus Ärztinnen, Ärzten, Apothekerinnen, Apothekern und Pflegepersonal.

2.3.2. Telefonische Beratung und Online-Fragebogen

Die initiale Datenerhebung erfolgt standardisiert während der telefonischen Beratung anhand eines strukturierten Fragebogens [78]. Hierbei sind ausführliche Angaben zur aktuellen Schwangerschaftswoche und zum erwarteten Geburtstermin, Anamnese, Medikation im Laufe der Schwangerschaft sowie weitere Expositionen wie Genussmittel und Drogen wichtig. Im Beratungsgespräch werden sowohl die maternale und Familienanamnese als auch weitere persönliche Angaben zum Alter, Gewicht, Größe,

Bildungsabschluss und Beruf der Patientin erfragt. Ergänzend sind Informationen zur Kontrazeption und zu vorangegangenen Schwangerschaften. Bezüglich der Medikation und weiteren Expositionen in der Schwangerschaft werden detaillierte Angaben zur Art, Dauer und Dosis des Arzneimittels oder der Substanz aufgenommen. Analog verläuft die Datenerhebung anhand des Online-Fragebogens auf www.embryotox.de.

Die Informationen werden durch geschulte Dokumentarinnen und Dokumentare in die institutseigene Datenbank übertragen. Bei vorliegendem Einverständnis der Patientin wird die Nachverfolgung des Schwangerschaftsverlaufs anhand eines detaillierten Follow-Up-Fragebogens und die Verwertung der Daten zu Studienzwecken vereinbart.

2.3.3. Das Follow-Up

Frauen, deren Schwangerschaftsverlauf prospektiv erhoben wurde und die ihr Einverständnis für die Nachverfolgung erteilten, erhalten etwa 8 Wochen nach errechnetem Geburtstermin einen standardisierten Follow-Up-Fragebogen bzw. -Telefonat. Dieser beinhaltet Fragen zum Schwangerschaftsverlauf und -ausgang sowie zu Schwangerschaftskomplikationen, zur Medikation und ihren Änderungen im Laufe der Schwangerschaft und zu Charakteristika des Neugeborenen. Die Beantwortung wird durch die Patientin und/oder ihre Ärztin bzw. ihren Arzt durchgeführt. Bei unvollständigen oder widersprüchlichen Angaben erfolgen weitere Nachfragen durch das Team vom PVZ Embryonaltoxikologie.

2. 4. Dokumentation

Die initiale Dokumentation erfolgt mittels standardisierter Erhebungsbögen. Anschließend werden die erhobenen Daten, einschließlich der mittels MedDRA codierten Diagnosen und Indikationen, von geschulten Dokumentarinnen und Dokumentaren in die Embryotox-Datenbank eingegeben. Bis März 2009 diente der Verwaltung der Daten die Datenbank FETIS auf Microsoft-Access-Basis, die für das PVZ Embryonaltoxikologie entwickelt wurde. Seit April 2009 erfolgt die Dokumentation und Verwaltung mit Hilfe der Software VigilanceONE™ (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland). Der Zugang zu den Daten ist nur einer beschränkten Anzahl von Personen möglich und mittels Passwortabfrage gesichert.

Zu den Mindestangaben für die Berücksichtigung eines Schwangerschaftsfalles gehörten Angaben zur maternalen Exposition mit Antiepileptika zum Schwangerschaftsbeginn. Anhand der Anamnese- und Follow-Up-Fragebögen wurden Unklarheiten bezüglich der Therapie oder der Diagnose aufgeklärt und ggf. Dokumentationsfehler in den Datensätzen korrigiert.

Die für die Fragestellung relevanten Fälle wurden aus der Embryotox-Datenbank als Excel-Tabelle exportiert und anonymisiert. Die Schwangerschaftsfälle der Studienkohorte wurden den Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend identifiziert.

2. 5. Datenauswertung

2.5.1. Definition von Antiepileptika

Als Antiepileptika, kurz AED (engl. antiepileptic drug) bezeichnet, werden alle Arzneistoffe mit dem ATC¹-Code N03A definiert. Zusätzlich wurde das Benzodiazepin Clobazam (ATC-Code: N05BA09) eingeschlossen, aufgrund seiner Zulassung für die Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen.

Midazolam (ATC-Codes: N03AE02 und N05CD08) und Acetazolamid (ATC-Code: S01EC01) wurden nicht als Antiepileptikum zur Identifikation der bei Konzeption exponierten Schwangerschaften berücksichtigt, da der Einsatz vorwiegend im Rahmen einer Kurznarkose bzw. bei intrakranieller Hypertension und nicht zur Therapie einer Epilepsie erfolgte. Die Therapie mit Acetazolamid wurde jedoch bei der Auswertung der Schwangerschaften mit Epilepsie berücksichtigt, wenn diese zusätzlich zu einem Antiepileptikum zur Epilepsiebehandlung eingesetzt wurde.

¹ ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem, amtliche Klassifikation für pharmakologische Wirkstoffe

In der Embryotox-Datenbank wurden Schwangerschaftsfälle mit folgenden Antiepileptika nach den genannten Einschlusskriterien identifiziert.

Antiepileptika		
Barbexaclon	Lacosamid	Primidon
Brivaracetam	Lamotrigin	Retigabin
Cannabidiol	Levetiracetam	Rufinamid
Carbamazepin	Mesuximid	Stiripentol
Clobazam	Oxcarbazepin	Sultiam
Clonazepam	Perampanel	Topiramat
Eslicarbazepin	Phenobarbital	Valproat
Ethosuximid	Phenytoin	Vigabatrin
Gabapentin	Pregabalin	Zonisamid

2.5.2. Definition von Epilepsie

Alle prospektiv erfassten Schwangerschaftsverläufe, in denen mindestens ein Antiepileptikum zu Beginn der Schwangerschaft eingenommen wurde und die in der Embryotox-Datenbank die Diagnose Epilepsie bzw. epileptische Anfälle aufwiesen, wurden in die Kohorte der Epilepsiepatientinnen eingestuft. Folgendermaßen wurde die Therapieindikation Epilepsie definiert:

- Im Fall einer MedDRA²-Codierung: alle Begriffe bzw. Diagnosen, die der HLG³-Ebene „Seizures (including subtypes)“ untergeordnet sind.
- Im Fall einer ICD⁴-10-Codierung: alle Begriffe bzw. Indikationen, die in der G40.-Gruppe „Epilepsie“ eingestuft sind.

Die Klassifikation der psychiatrischen oder neurologischen Diagnosen erfolgte nach der MedDRA-Codierung. Bei Therapie mit mehreren Antiepileptika sowohl für Epilepsie als auch andere Erkrankungen wurde die Schwangerschaft der Epilepsie-Kohorte zugeordnet.

² MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)

³ HLG: High Level Group Terms (Begriffe für die Gruppe hoher Ebene in der MedDRA-Codierung)

⁴ ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale Klassifikation der Krankheiten)

Wenn die Therapieindikationen für die eingenommenen Antiepileptika nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, wurden die betroffenen Schwangerschaften der Gruppe „Diagnose unklar“ zugeteilt. Weiterhin von der Kohorte der Epilepsiepatientinnen ausgeschlossen wurden Frauen mit Anfällen durch Alkoholismus, Benzodiazepin-, Cannabis-, Opiat- oder anderweitigen Substanzmissbrauch-Entzug.

2.5.3. Mono- und Polytherapie

Als Monotherapie wurden antiepileptische Therapien von Epilepsiepatientinnen bezeichnet, die zu Beginn der Schwangerschaft nur ein einziges Antiepileptikum einnahmen. Wenn zusätzlich mindestens ein weiteres Antiepileptikum, unabhängig von der jeweiligen Behandlungsindikation, zu Beginn der Schwangerschaft eingenommen wurde, wurde die Behandlung der Polytherapie zugeordnet.

Aufgrund von Polytherapien mit Antiepileptika wurden bei der Auswertung der Therapien in Abbildungen 5, 9, 12 und 20 die einzelnen Expositionen mit Antiepileptika für die Berechnung der prozentualen Anteile, siehe Abschnitt 2.5.5., herangezogen. Da bei einer Schwangerschaft zu einem Zeitpunkt mehr als ein Antiepileptikum eingenommen werden kann, d. h. eine Schwangerschaft mit mehr als einer Antiepileptika-Exposition, resultieren prozentuale Anteile nicht in 100 %.

2.5.4. Auswertung von Expositionszeiträumen

In der Studie wurden die Schwangerschaften eingeschlossen, die bei Konzeption (GW 2+0) mit einem Antiepileptikum exponiert waren. Bei fehlenden Angaben zur Exposition in Gestationswoche 2 wurde die Medikation in den Fragebögen und in VigilanceONE™ überprüft und ggf. ergänzt. Schwangerschaftsfälle, bei denen der Erstkontakt im Verlauf der Schwangerschaft erfolgte und die Therapie zu Beginn der Schwangerschaft nicht sicher bekannt war, wurden ausgeschlossen.

Bei der Auswertung des Therapieverlaufs während der Schwangerschaft in der Teilkohorte der Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt wurde die gesamte antiepileptische Medikation berücksichtigt. Die Auswertung der antiepileptischen Therapie erfolgte zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten: Gestationswochen 2+0, 8+0 und 12+0. In Abbildung 20 wurde zusätzlich die antiepileptische Therapie in der Gestationswoche 24+0 ausgewertet. Bei fehlender Information zur Exposition mit einem Antiepileptikum in den genannten Zeitpunkten,

wurde die Therapie des Schwangerschaftsfalls zum jeweiligen Zeitpunkt als unklar definiert und in den tabellarischen sowie graphischen Darstellungen entsprechend vermerkt.

Als Therapieänderung wurden Therapieumstellungen und -absetzen von Antiepileptika sowie die zusätzliche Einnahme eines weiteren Antiepileptikums nach Beginn der Schwangerschaft bezeichnet. Eine Therapieumstellung bedeutet in diesem Sinne, dass ein Antiepileptikum abgesetzt und ein oder mehrere andere Antiepileptika stattdessen eingenommen wurden. Bei einem Therapieabsetzen wurde ein Antiepileptikum abgesetzt und nicht durch ein anderes Antiepileptikum zum jeweiligen Zeitpunkt ersetzt.

2.5.5. Statistische Auswertung

Für die vorliegende Arbeit wurden Methoden der deskriptiven und der analytischen Statistik angewendet. Die maternalen Charakteristika für die Epilepsie- und Nicht-Epilepsie-Kohorte wurden tabellarisch dargestellt. Dazu wurden für Alter, BMI und Gestationswoche bei Erstkontakt der Median, der Interquartilsabstand sowie zusätzlich Minimum und Maximum für die Gestationswoche bei Erstkontakt berechnet. Für jedes Merkmal wurden nur Schwangerschaften in die Berechnung einbezogen, in denen Angaben zur jeweiligen Variable vorhanden waren.

Für die Auswertung der jährlichen Veränderungen wurden die Expositionen bzw. Schwangerschaften mit Antiepileptika zum Zeitpunkt der Konzeption in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Je nach Fragestellung wurden die prozentualen Anteile für die eingesetzten Antiepileptika, die jeweiligen Behandlungsindikationen, Mono- und Polytherapien sowie Therapieänderungen dargestellt.

In Abbildungen 5b, 9 und 20 wurden die prozentualen Anteile der eingesetzten Antiepileptika im angegebenen Zeitraum folgendermaßen berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl der Expositionen mit Antiepileptikum}}{\text{Anzahl aller Schwangerschaften im Zeitintervall}}$$

In Abbildung 12 wurde der Anteil der empfohlenen bzw. nicht-empfohlenen Antiepileptika

berechnet:
$$\frac{\text{Anzahl der Expositionen mit Antiepileptika}}{\text{Anzahl aller Antiepileptika-Expositionen im Zeitintervall}}$$

Um den Anteil der mit empfohlenen bzw. nicht-empfohlenen Antiepileptika therapierten Schwangerschaften auszuwerten, wurde in Abbildung 13 nach hierarchischer Zuordnung

der Schwangerschaften zu jeweils einer Gruppe A-E (siehe Abbildungsbeschriftung):

$\frac{\text{Anzahl der Schwangerschaften in Gruppe A-E}}{\text{Anzahl aller Schwangerschaften im Zeitintervall}}$ berechnet.

Das Signifikanzniveau wurde bei $\alpha = 0,05$ festgelegt, d. h. ein Ergebnis wurde als signifikant angenommen, wenn p kleiner als 0,05 war. Die statistischen Auswertungen haben einen explorativen Charakter, daher erfolgte keine Adjustierung der p -Werte bezüglich multiplen Testens.

Zum Vergleich von unverbundenen Gruppen, z. B. Schwangerschaften in 2000-2002 vs. Schwangerschaften in 2017-2018, wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Kategoriale Variablen waren hier ja/nein-Daten für die Verwendung eines Antiepileptikums, für eine Epilepsie-Diagnose oder für eine Therapieänderung bei Frauen mit Mono- vs. Polytherapien. Bei verbundenen Gruppen, wie der Vergleich von Antiepileptika-Therapien bei Frauen in der 2. vs. 12. Gestationswoche, wurde der McNemar-Test herangezogen.

Für die Untersuchung von Veränderungen der Anteile von Frauen ohne Epilepsie und der Anteile von Polytherapien mit Antiepileptika über den Studienzeitraum, eignete sich die logistische Regression [79]. Als Kriterium für die Beurteilung der Veränderung über die Zeit wurde die Signifikanz des geschätzten Regressionskoeffizienten β herangezogen.

Der Regressionskoeffizient β stellt das logarithmierte Odds-Ratio (Chancenverhältnis) von einer Zeiteinheit zur nächsten dar. Das logistische Regressionsmodell ist durch folgende Gleichung gegeben, wobei p_t den Anteil von Frauen ohne Epilepsie bzw. von Polytherapien mit Antiepileptika zum Zeitpunkt t darstellt.

$$p_t = \text{logit}^{-1}(\beta \cdot t + \beta_0) = \frac{\exp(\beta \cdot t + \beta_0)}{1 + \exp(\beta \cdot t + \beta_0)}$$

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Software „R“ (Version 3.6.1, The R Foundation for Statistical Computing) durchgeführt [80].

2. 6. Hilfsmittel

Die Literaturrecherche wurde anhand der bibliographischen Datenbank PubMed durchgeführt [81]. Die Datenbank VigilanceONE™ (PharmApp Solutions GmbH, Erkrath, Deutschland) diente der Dokumentation, dem Export und der Überprüfung sowie Korrektur von Falldaten. Die Gruppierung und Auswertung der anonymisierten Daten, einschließlich der Berechnung von relativen Häufigkeiten, als auch die graphische Darstellung erfolgten mittels Microsoft Excel (Microsoft Office 365 ProPlus). Außerdem wurden mit Hilfe von Microsoft PowerPoint (Microsoft Office 365 ProPlus) und der Software „R“ (Version 3.6.1, The R Foundation for Statistical Computing) [80] weitere graphische Darstellungen erstellt. Die Webseite www.sankeymatic.com diente der Erstellung von Sankey-Diagrammen in Abschnitt 3.4.1. [82].

Für die Texterstellung und -bearbeitung wurde Microsoft Word (Microsoft Office 365 ProPlus) verwendet. Zusätzlich erfolgte die Literaturverwaltung und die Erzeugung des Literaturverzeichnisses mit Hilfe von EndNote (Version X9.2, Clarivate Analytics).

3. Ergebnisse

3. 1. Beschreibung der Kohorten

Im Studienzeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2018 erhielt das PVZ Embryonaltoxikologie 109.444 Anfragen zu laufenden oder geplanten (Arzneimittel-) Expositionen in der Schwangerschaft. Davon betrafen 4211 eine Exposition der werdenden Mutter mit Antiepileptika (Abbildung 3). Ausgeschlossen wurden Schwangerschaften, die nicht zu einem therapeutischen Zweck ($n = 47$), d. h. akzidentell oder missbräuchlich, sowie nur präkonzeptionell ($n = 59$) mit Antiepileptika exponiert waren. Auch Fälle, in denen ein Antiepileptikum nur nach Konzeption eingenommen wurde bzw. die Einnahme bei Konzeption nicht gesichert war, wurden ausgeschlossen ($n = 342$). Somit verbleiben 3763 Fälle („I. Gesamtkohorte“), die zu Beginn der Schwangerschaft mit mindestens einem Antiepileptikum therapiert wurden. Diese wurden in eine Epilepsie- ($n = 2395$, „II. Epilepsie-Kohorte“) und eine Nicht-Epilepsie-Gruppe ($n = 1342$) unterteilt. Insgesamt nahmen 26 von 3763 Schwangeren (0,7 %) Antiepileptika für eine Diagnose ein, die nicht eindeutig war. Diese wurden weder der Epilepsie- noch der Nicht-Epilepsie-Gruppe zugeordnet.

Für die Auswertung der Therapieverläufe während der Schwangerschaft wurden die Schwangerschaften von Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt eingeschlossen ($n = 1548$, „III. Teilkohorte“).

I. Gesamtkohorte ($n = 3763$)	Schwangerschaften mit mind. einem Antiepileptikum zu Beginn der Schwangerschaft, unabhängig von der Diagnose und vom Status des Follow-Ups	Abschnitt 3.2.
II. Epilepsie-Kohorte ($n = 2395$)	Schwangerschaften mit mind. einem Antiepileptikum zu Beginn der Schwangerschaft und mit der Diagnose Epilepsie, unabhängig vom Status des Follow-Ups	Abschnitt 3.3.
III. Epilepsie-Teilkohorte für die Beschreibung des Therapieverlaufs ($n = 1548$)	Schwangerschaften der Epilepsie-Kohorte mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt	Abschnitt 3.4.

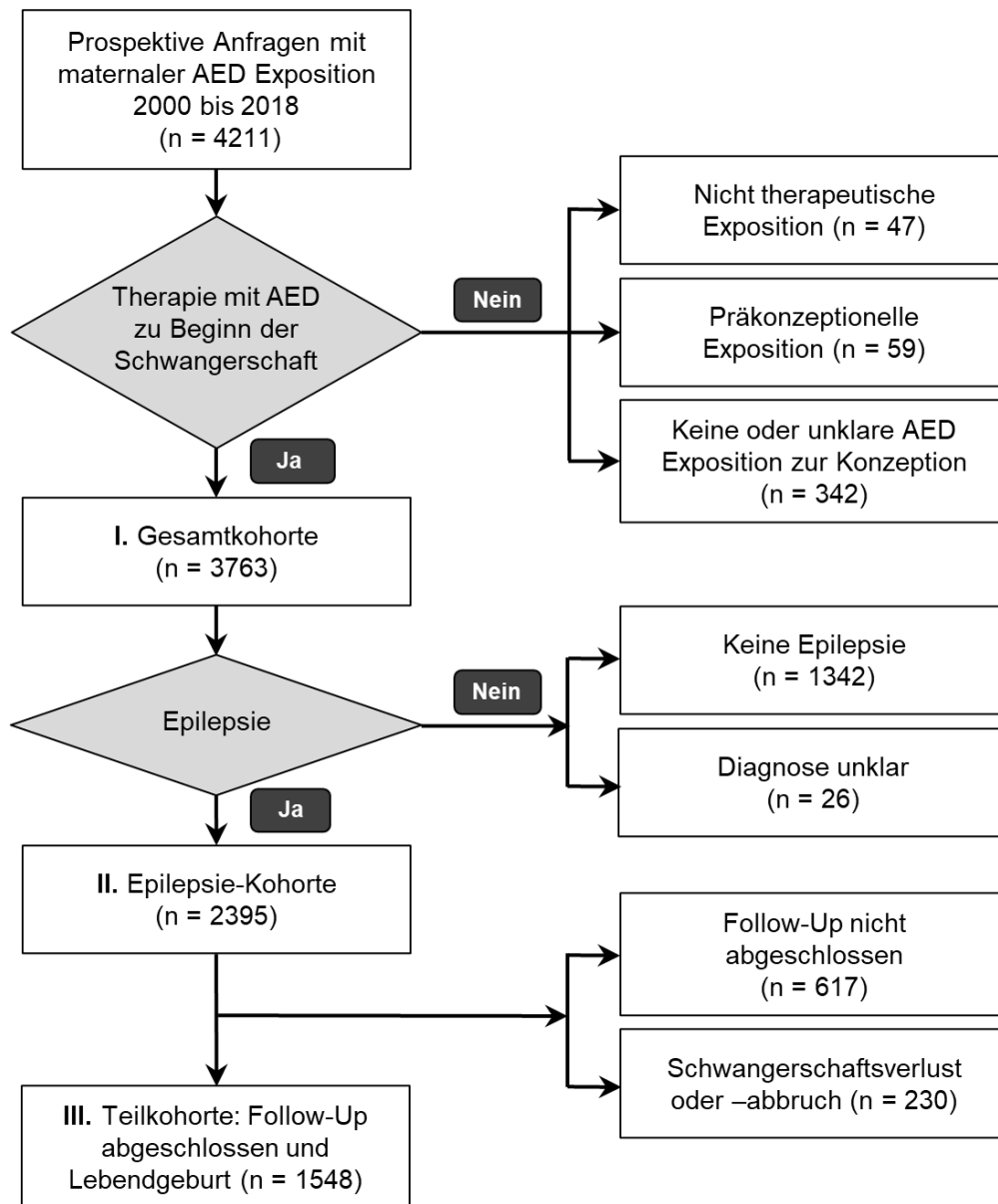


Abbildung 3. Übersicht über die Studienkohorten und Fallzahlen. Aus der Embryotox-Datenbank wurden alle Anfragen zu prospektiv erfassten Schwangerschaftsverläufen mit einer mütterlichen AED-Therapie im Studienzeitraum vom 01.01.2000 bis zum 31.12.2018 berücksichtigt. AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug).

Die maternalen Charakteristika für die Kohorte der Epilepsiepatientinnen und der Antiepileptika-Exponierten ohne Epilepsie sind in Tabelle 2 dargestellt. Im Median war das Alter der Epilepsiepatientinnen zum Zeitpunkt des Erstkontakts mit dem PVZ Embryonaltoxikologie niedriger als in der Nicht-Epilepsie-Gruppe (29 vs. 32 Jahre alt). Der Erstkontakt fand bei den Epilepsiepatientinnen zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft statt (Gestationswoche 10+4 vs. 7+0). Der durchschnittliche BMI beider Gruppen war annähernd vergleichbar.

Tabelle 2. Alter, BMI und Gestationswoche bei Erstkontakt von Frauen mit einer Antiepileptika-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft (n = 3763*).

	AED-Exponierte mit Epilepsie	AED-Exponierte ohne Epilepsie
Anzahl der Schwangerschaften, n	2395	1342
Alter, n	2302	1294
Alter	29 ^a (25-33) ^b	32 ^a (29-36) ^b
BMI, n	1679	970
BMI [kg/m ²]	23,1 ^a (20,8-26,6) ^b	24,2 ^a (21,3-28,2) ^b
Gestationswoche bei Erstkontakt, n	2391	1340
Gestationswoche bei Erstkontakt	10,6 ^a (6,8-25,4) ^b (0,9-41,6) ^c	7,0 ^a (5,7-12,0) ^b (1,7-40,6) ^c

*26 von 3763 Schwangeren (0,7 %) nahmen Antiepileptika für eine Diagnose ein, die nicht eindeutig war und wurden weder der Epilepsie- noch der Nicht-Epilepsie-Gruppe zugeordnet.

^a Median

^b Interquartilsabstand

^c Minimum und Maximum

AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug). BMI: Body Mass Index.

3. 2. Exposition mit Antiepileptika und Therapieindikationen zu Beginn der Schwangerschaft

Im Studienzeitraum von 2000 bis 2018 wurden 3763 Frauen mit mindestens einem Antiepileptikum zu Beginn der Schwangerschaft, unabhängig von der Diagnose und vom Status des Follow-Ups, therapiert. Diese Gesamtkohorte stellt einen Anteil von 3,4 % (Minimum 1,9 % im Jahr 2002, Maximum 4,2 % im Jahr 2012) aller Schwangerschaften in der Embryotox-Datenbank im Studienzeitraum dar (Abbildung 4).

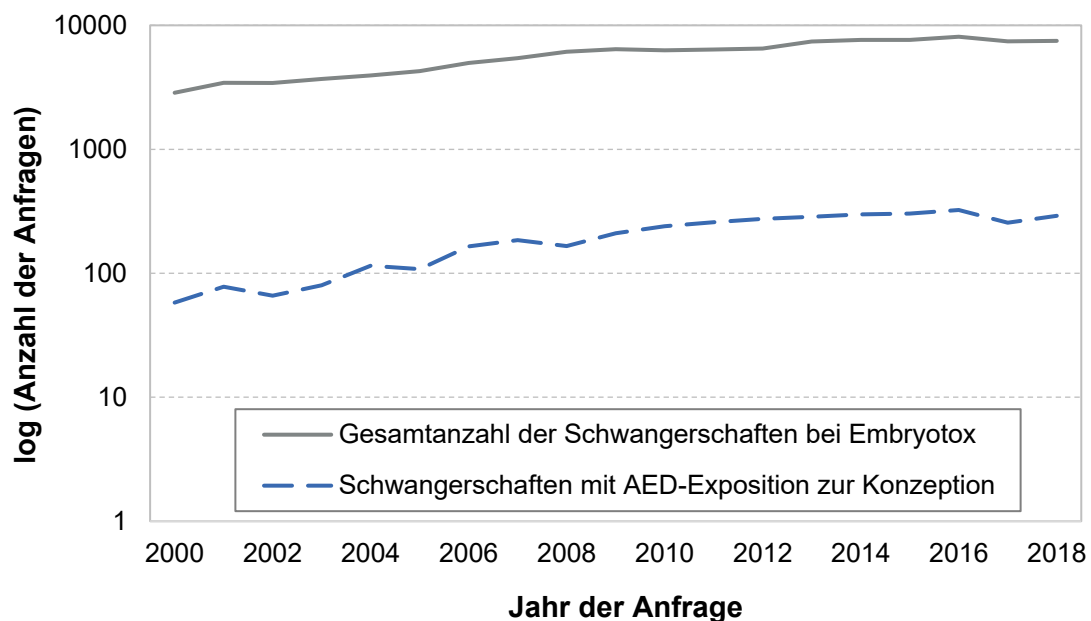


Abbildung 4. Schwangerschaften von Frauen mit Antiepileptika-Exposition zu Beginn der Schwangerschaft im Vergleich zu allen Schwangerschaften des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (Embryotox) jährlich im Zeitraum von 2000 bis 2018. Logarithmische Skalierung der Anzahl von Schwangerschaften, deren Verlauf prospektiv erfasst wurde. AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug).

Die Anzahl der Schwangerschaften, die jährlich im PVZ Embryonaltoxikologie beraten wurden und zum Zeitpunkt der Konzeption Antiepileptika eingenommen haben, nahm im Studienzeitraum sukzessiv von 58 auf 291 Schwangerschaften zu (Tabelle 3). Davon waren 2395 Schwangerschaften (63,6 %) von Frauen mit Epilepsie und 1342 Schwangerschaften (35,7 %) von Frauen, die nicht zur Behandlung der Epilepsie Antiepileptika einnahmen.

Bei 21 von 3763 Schwangerschaften (0,6 %) wurden mehrere Antiepileptika zur Behandlung von mehr als einer Erkrankung eingesetzt. Beispielsweise erhielten 14 Frauen mit einer Epilepsie ein zusätzliches Antiepileptikum zur Therapie von Komorbiditäten wie Migräne, Multipler Sklerose, Neuropathien oder psychiatrischen Erkrankungen.

Tabelle 3. Anzahl der Frauen mit einer Antiepileptika-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft im Studienzeitraum von 2000 bis 2018.

Jahr der Anfrage	Anzahl der Schwangerschaften
2000	58
2001	78
2002	66
2003	80
2004	115
2005	108
2006	165
2007	185
2008	166
2009	210
2010	240
2011	258
2012	275
2013	286
2014	299
2015	303
2016	324
2017	256
2018	291

Die Antiepileptika-Behandlungsmuster haben sich bei schwangeren Frauen unserer Kohorte über die Jahre geändert. Zuerst wurde die absolute Anzahl aller Antiepileptika-Expositionen im Zeitraum von 2000 bis 2018 betrachtet (Abbildung 5a). Aufgrund von Polytherapien mit Antiepileptika sowie der steigenden Anzahl der Schwangerschaften im Studienzeitraum, wurden darauffolgend die prozentualen Anteile der Antiepileptika-Expositionen an den gesamten 3763 exponierten Schwangerschaften dargestellt (Abbildung 5b).

Generell wurden über den Studienzeitraum zunehmend mehr Therapien mit Lamotrigin, Levetiracetam, Pregabalin und Topiramamat gemeldet. Dahingegen gab es weniger Therapien mit Carbamazepin. Über die Jahre blieb die absolute Anzahl der Valproat-Therapien etwa gleich, jedoch mit einem Anstieg bis zu den Jahren 2009-2010 (Abbildung 5a).

Im Zeitraum von 2000 bis 2018 ist der Anteil der Behandlungen mit Lamotrigin und Levetiracetam zu Beginn der Schwangerschaft deutlich gestiegen (Abbildung 5b). Seit 2013-2014 gehen über 40 % der Antiepileptika-exponierten Frauen mit einer Lamotrigin-Therapie in die Schwangerschaft (17,3 % in 2000-2002 vs. 43,3 % in 2017-2018, $p < 0,001$). Sukzessiv zugenommen hat ebenfalls der Einsatz von Levetiracetam von 2,5 % aller Schwangerschaften in 2000-2002 auf 25,2 % in 2017-2018 ($p < 0,001$).

Auch Topiramamat wurde im Vergleich zum Anfang des Studienzeitraums häufiger verwendet (1,5 % in 2000-2002 vs. 7,1 % in 2017-2018, $p = 0,005$).

Zudem verzeichnete der Gebrauch von Pregabalin, nach seiner Markteinführung im Jahr 2004, rasch einen Anstieg auf 8,4 % in 2005-2006. Jedoch gab es bei Pregabalin keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen 2005-2006 und Ende des Studienzeitraums (8,4 % in 2005-2006 vs. 12,6 % in 2017-2018, $p = 0,09$). Auch für die prozentualen Anteile von Oxcarbazepin und der Benzodiazepine Clobazam und Clonazepam konnten keine Unterschiede zwischen Anfang und Ende des Studienzeitraums festgestellt werden (alle $p > 0,61$).

Die Behandlungen mit Carbamazepin (43,1 % in 2000-2002 vs. 2,9 % in 2017-2018, $p < 0,001$) und mit Valproat (30,7 % in 2000-2002 vs. 9,5 % in 2017-2018, $p < 0,001$) nahmen hingegen stark ab.

In 2000-2002 wurden 18,8 % der Schwangeren mit „anderen Antiepileptika“ therapiert, die vorwiegend ältere Antiepileptika (wie Primidon, $n = 11$ und Phenytoin, $n = 9$) sowie Gabapentin ($n = 11$) umfassten. Der prozentuale Anteil von Phenobarbital, Phenytoin und Primidon ist von 11,9 % in 2000-2002 auf nur noch 0,4 % in 2017-2018 zurückgegangen ($p < 0,001$). Der Einsatz dieser älteren Antiepileptika hat zugunsten neuerer Wirkstoffe deutlich abgenommen. Eine genaue Beschreibung und Darstellung der nur selten eingesetzten Antiepileptika („anderen Antiepileptika“) erfolgt für die Epilepsie-Kohorte in Abschnitt 3.3.1., Abbildung 10 und Tabelle 4.

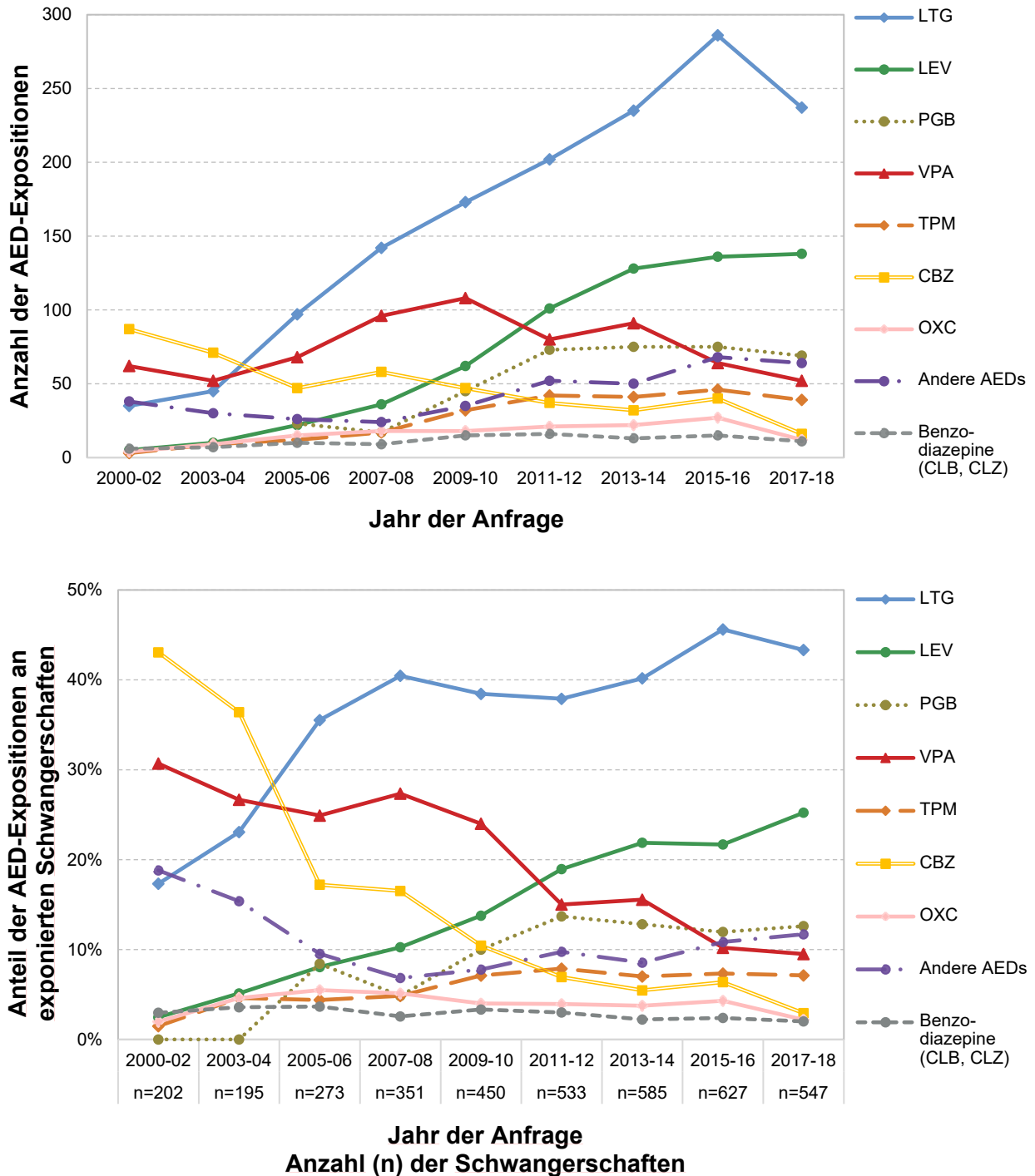


Abbildung 5. Antiepileptika-Expositionen bei Frauen zu Beginn der Schwangerschaft unabhängig von der Behandlungsindikation im Zeitraum von 2000 bis 2018 (Gesamtkohorte, n = 3763).

(a) Absolute Anzahl der Expositionen mit AEDs.

(b) Prozentualer Anteil der Expositionen mit AEDs bezogen auf die Gesamtanzahl der AED-exponierten Schwangerschaften. Bei Schwangeren mit einer Polytherapie wurde jedes AED separat gezählt. Prozentuale Anteile resultieren deshalb nicht in 100 %.

AEDs: Antiepileptika (engl. antiepileptic drugs). LTG: Lamotrigin. LEV: Levetiracetam. PGB: Pregabalin. VPA: Valproat. TPM: Topiramate. CBZ: Carbamazepin. OXC: Oxcarbazepin. CLB: Clobazam. CLZ: Clonazepam. Andere AEDs: seltener eingesetzte Antiepileptika (siehe Text).

Von allen Frauen mit einer Antiepileptika-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft ist der prozentuale Anteil von jenen, die keine Epilepsie hatten, von 23,3 % in 2000-2002 auf 38,8 % in 2017-2018 gestiegen (Regressionskoeffizient $\beta = 0,073$, $p < 0,001$, Abbildung 6).

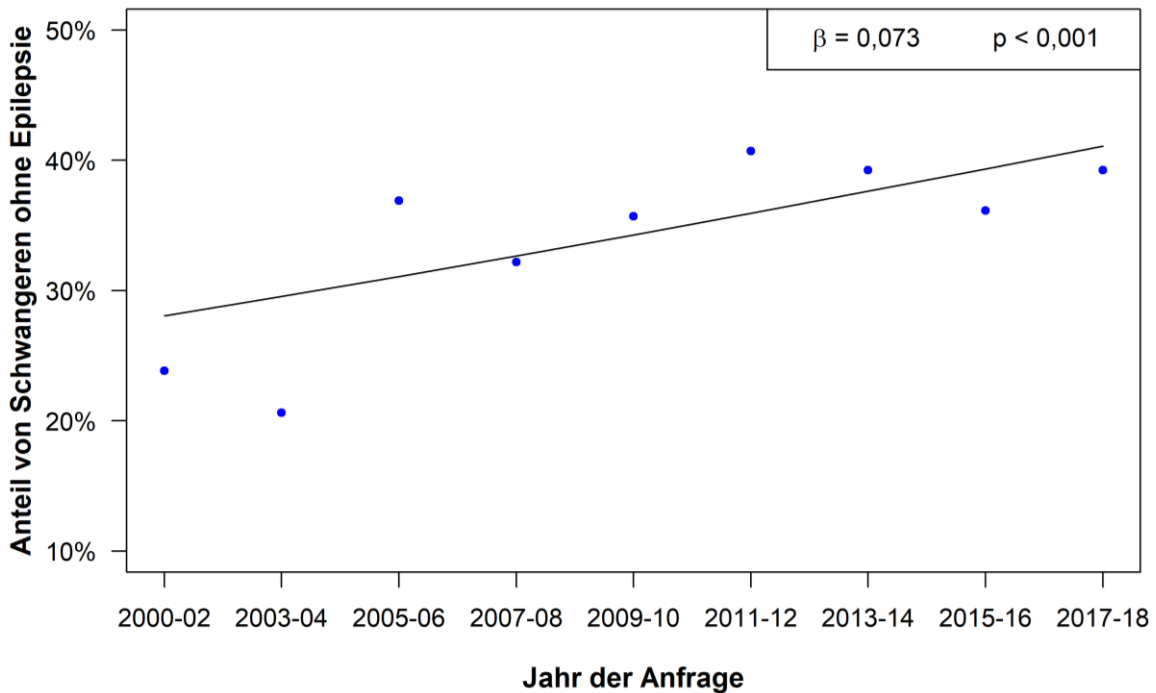


Abbildung 6. Prozentualer Anteil der Frauen ohne Epilepsie an der Gesamtheit aller Frauen, die Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft einnahmen. Logistische Regression der Anteile über den Zeitraum von 2000 bis 2018 (Gesamtkohorte, $n = 3763$).

Am häufigsten für die Behandlung von Nicht-Epilepsie-Diagnosen bei schwangeren Frauen wurden Lamotrigin ($n = 375$), Pregabalin ($n = 356$), Valproat ($n = 233$), Carbamazepin ($n = 115$) und Topiramate ($n = 112$) eingesetzt. Hinsichtlich der Therapieindikationen zeigte sich ein vielfältiger Einsatz dieser Antiepileptika (Abbildungen 7 und 8).

34,6 % der Frauen mit einer Valproat-Therapie (233 von 673) wurden aufgrund einer Nicht-Epilepsie-Diagnose mit Valproat behandelt. Wegen des hohen teratogenen Potenzials von Valproat, wurden die Veränderungen der Anteile von Valproat-Therapien für eine Nicht-Epilepsie-Diagnose mittels logistischer Regression genauer untersucht (Abbildung 7). Über den Studienzeitraum ist der Anteil von Frauen, die Valproat zur Behandlung von anderen Indikationen als einer Epilepsie erhielten statistisch signifikant gestiegen (Regressionskoeffizient $\beta = 0,107$, $p = 0,003$).

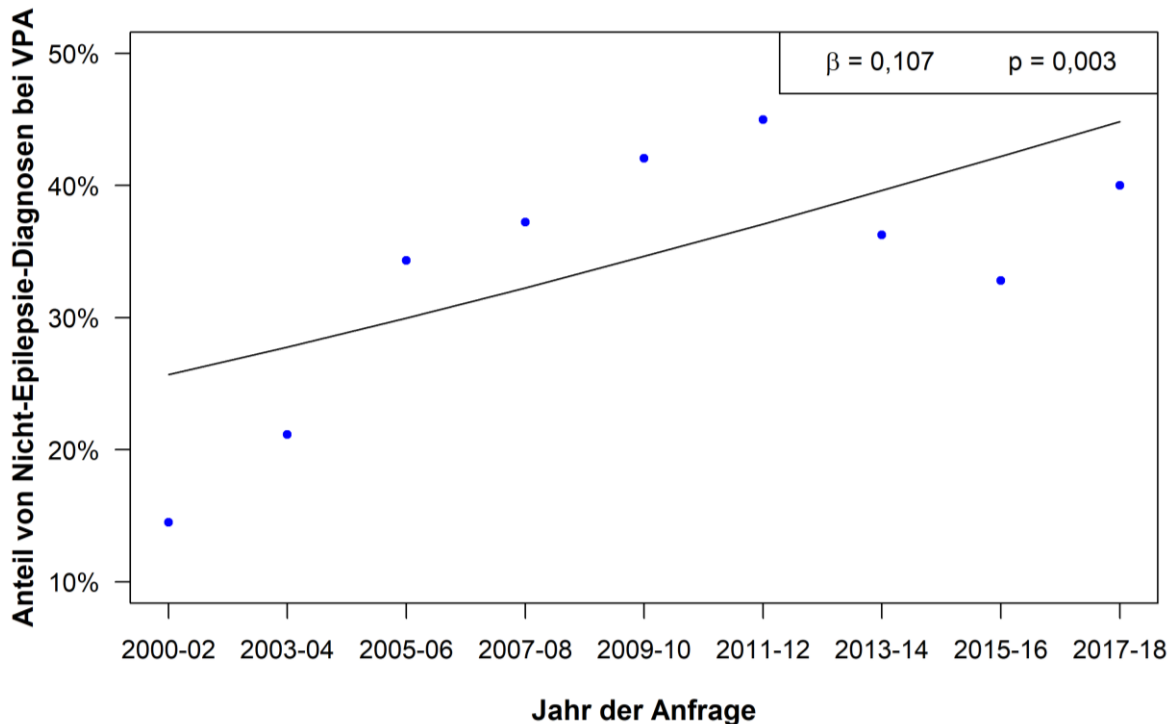


Abbildung 7. Prozentualer Anteil der Frauen mit einer Valproat-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft, die Valproat für die Behandlung von nicht-epileptischen Indikationen einnahmen. Logistische Regression der Anteile über den Zeitraum von 2000 bis 2018 (Frauen mit einer VPA-Therapie, n = 673). VPA: Valproat.

Bei Therapien mit Lamotrigin (Abbildung 8a) war Epilepsie die häufigste Indikation (1072 von 1452, 73,8 %). Etwa ein Viertel der Behandlungen erfolgten für psychiatrische Erkrankungen, davon am meisten bei affektiven Störungen (285 von 365, 78,1 %). Der Anteil von Nicht-Epilepsie-Diagnosen nahm von 10,2 % im Zeitraum 2000-2006 auf 28,4 % im Zeitraum 2013-2018 zu ($p < 0,001$).

In unserer Studie erfolgten ca. ein Viertel aller Therapien mit Carbamazepin (115 von 435) für eine Nicht-Epilepsie-Diagnose (Abbildung 8b). Außerhalb der Epilepsiebehandlung wurde Carbamazepin sowohl für andere neurologische Indikationen (39 von 435, 9 %), wie Trigeminus-Neuralgien, als auch für psychiatrische Indikationen (76 von 435, 17,5 %) verschrieben.

Pregabalin (Abbildung 8c) wurde in unserer Kohorte eher selten zur Therapie der Epilepsie verwendet (19 von 377, 5 %). In 184 von 377 Schwangerschaften (48,8 %) wurde es zur Behandlung psychiatrischer Indikationen eingesetzt. Zudem spielte die Behandlung von Schmerzen und Neuropathien mit 153 von 377 der mit Pregabalin therapierten Frauen (40,6 %) eine wichtige Rolle.

Entsprechend der Zulassung von Topiramate (Abbildung 8d) zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen, erfolgten 84 aller 241 Behandlungen (34,9 %) für die Diagnosen Kopfschmerzen bzw. Migräne. Der Anteil von Nicht-Epilepsie-Diagnosen nahm von 16,7 % im Zeitraum 2000-2006 auf 60,3 % im Zeitraum 2013-2018 zu ($p < 0,001$).

Im Gegensatz zu Lamotrigin und Topiramate wurde bei Carbamazepin sowie Pregabalin keine statistisch signifikante Änderung des prozentualen Anteils von Nicht-Epilepsie-Diagnosen festgestellt (in 2000-2006 vs. 2013-2018, alle $p > 0,54$).

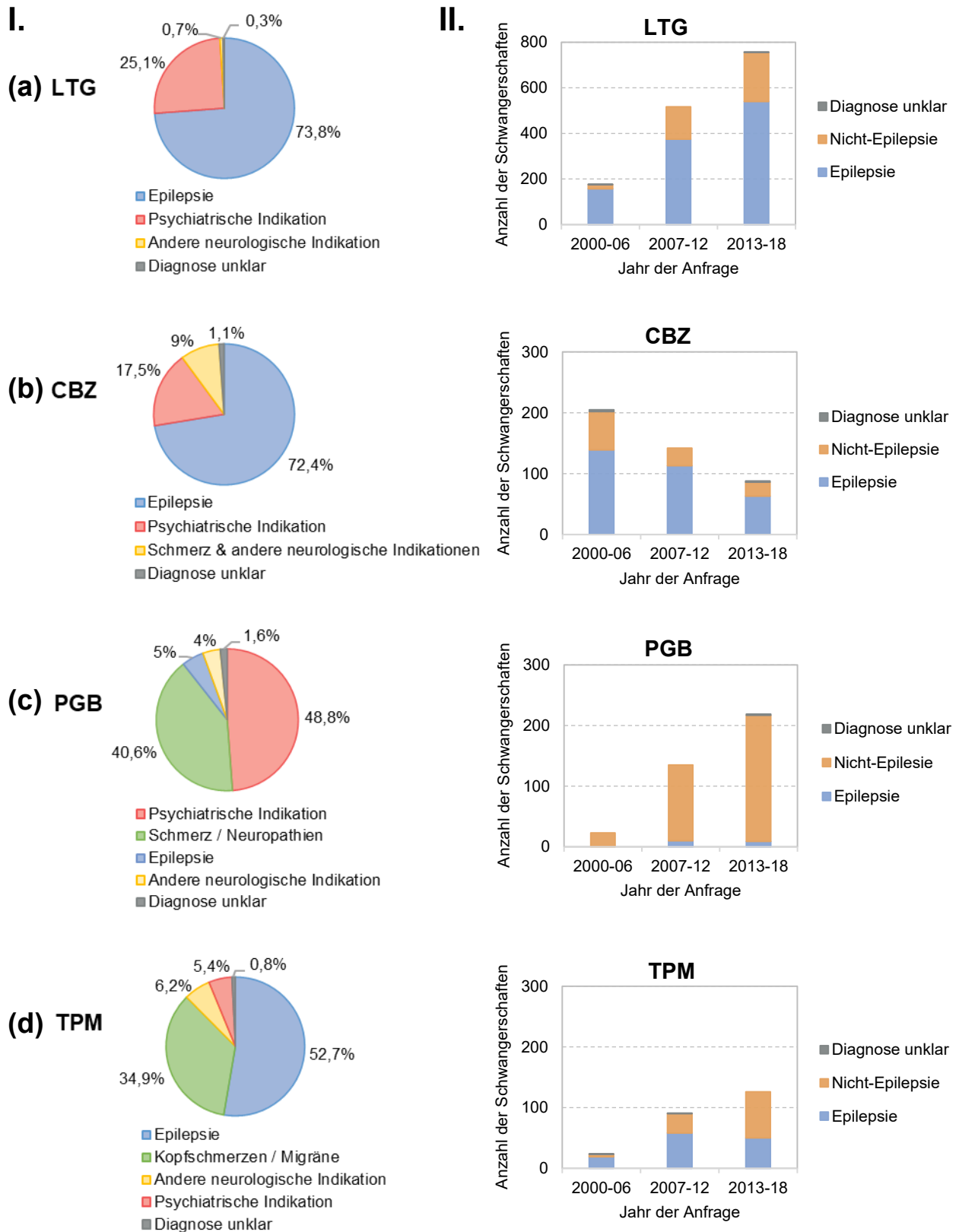


Abbildung 8. Darstellung der Therapieindikationen von Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft im Zeitraum von 2000 bis 2018. I. Prozentuale Anteile der Diagnosen im gesamten Studienzeitraum. II. Zeitliche Änderungen der Anteile von Epilepsie- und Nicht-Epilepsie-Diagnosen. (a) Lamotrigin (LTG) (n = 1452), (b) Carbamazepin (CBZ) (n = 435), (c) Pregabalin (PGB) (n = 377), (d) Topiramate (TPM) (n = 241).

3. 3. Therapie der Epilepsie in der Schwangerschaft

Im Folgenden wird die antiepileptische Therapie der 2395 Frauen aus der Epilepsie-Kohorte zu Beginn der Schwangerschaft analysiert.

3.3.1. Therapien zu Beginn der Schwangerschaft

Die prozentualen Anteile der zur Epilepsiebehandlung eingesetzten Antiepileptika im Studienzeitraum von 2000 bis 2018 sind in Abbildung 9 veranschaulicht. Vergleichbar mit den Häufigkeiten der Antiepileptika-Anwendung in der Gesamtkohorte (siehe Abschnitt 3.2.) stieg der prozentuale Anteil von Lamotrigin und Levetiracetam auch bei jenen, die wegen Epilepsie behandelt wurden. Der Anteil der Lamotrigin-Therapien ist von 22,7 % in 2000-2002 auf 50,6 % in 2017-2018 ($p < 0,001$) und der Levetiracetam-Therapien von 3,3 % auf 42,1 % ($p < 0,001$) gestiegen. Gegenläufig war die Entwicklung bei Valproat, dessen Anteil von 35,3 % in 2000-2002 auf 9,1 % in 2017-2018 fiel ($p < 0,001$). Bei Carbamazepin verringerte sich der Anteil von 38,7 % auf 2,7 % ($p < 0,001$).

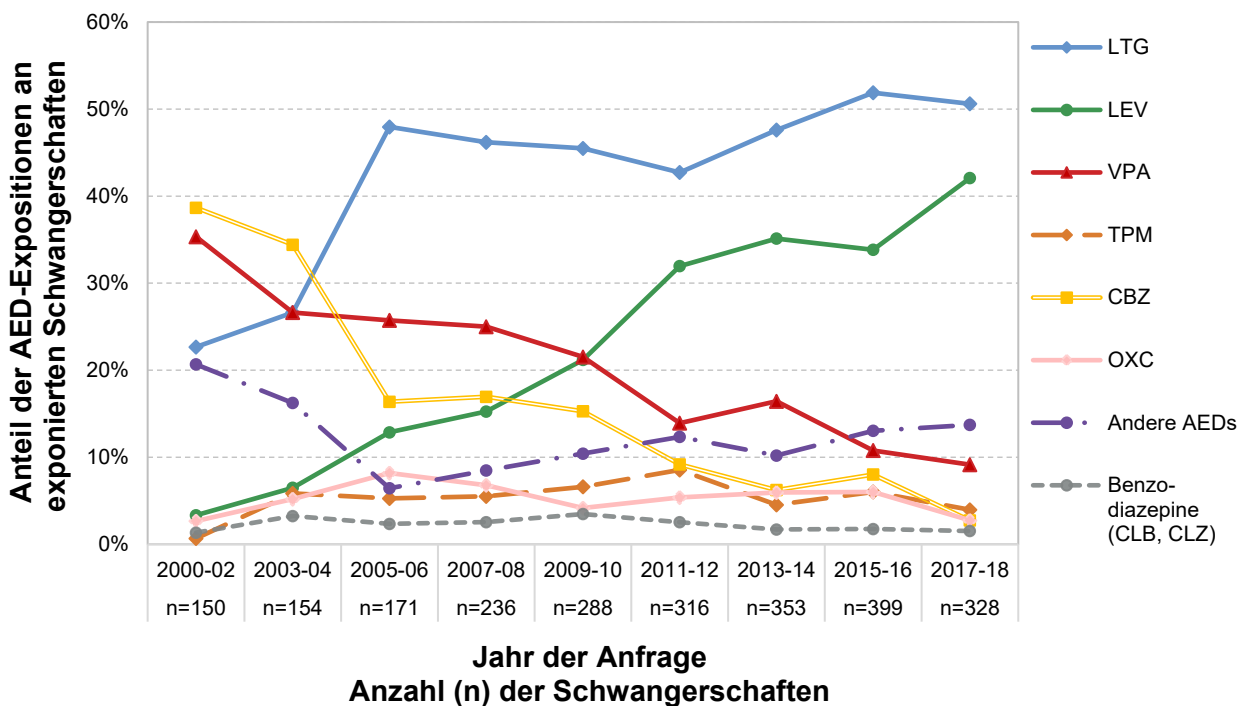


Abbildung 9. Antiepileptika-Expositionen bei Frauen mit Epilepsie zu Beginn der Schwangerschaft im Zeitraum von 2000 bis 2018 (Epilepsie-Kohorte, n = 2395). Prozentualer Anteil der Expositionen mit AEDs bezogen auf die Gesamtanzahl der Schwangerschaften mit Epilepsiebehandlung. Bei Schwangeren mit einer antiepileptischen Polytherapie wurde jedes AED separat gezählt. Prozentuale Anteile resultieren deshalb nicht in 100 %. AEDs: Antiepileptika (engl. antiepileptic drugs). LTG: Lamotrigin. LEV: Levetiracetam. VPA: Valproat. TPM: Topiramate. CBZ: Carbamazepin. OXC: Oxcarbazepin. CLB: Clobazam. CLZ: Clonazepam. Andere AEDs: seltener eingesetzte Antiepileptika (siehe Abbildung 10).

Die Häufigkeiten der Therapien mit Topiramat und Oxcarbazepin blieben über den Studienzeitraum eher unverändert. Insgesamt erhielten 5,5 % aller Frauen mit antiepileptischer Therapie zu Beginn der Schwangerschaft Topiramat sowie 5,2 % Oxcarbazepin. Jeweils einen Höhepunkt von 8,5 % in 2011-2012 bei Topiramat sowie von 8,2 % in 2005-2006 bei Oxcarbazepin wurden beobachtet, bevor deren prozentuale Anteil leicht auf ein niedrigeres Niveau fiel. Ebenfalls konstant blieb der Einsatz der Benzodiazepine Clobazam und Clonazepam mit insgesamt 2,2 % aller Schwangerschaften. Im Vergleich zwischen 2000-2002 und 2017-2018 gab es weder bei Topiramat ($p = 0,09$) oder Oxcarbazepin ($p = 1$) noch bei Clobazam und Clonazepam ($p = 1$) einen statistisch signifikanten Unterschied.

Die in Abbildung 9 als „andere Antiepileptika“ zusammengefasste Gruppe umfasst Antiepileptika, die seltener in der Epilepsiebehandlung eingesetzt wurden (mit je weniger als $n = 65$ im gesamten Studienzeitraum). Der Rückgang im Einsatz dieser Antiepileptika auf einen Tiefstand von 6,4 % aller Schwangerschaften in 2005-2006 und ein darauffolgender Anstieg auf 13,7 % in 2017-2018 ist u. a. auf den verminderten Einsatz von älteren Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin und Primidon bzw. den steigenden Einsatz von neueren Antiepileptika wie Lacosamid und Zonisamid zurückzuführen (Abbildung 10). Vergleichbar mit der Gesamtkohorte nahm in der Epilepsie-Kohorte der Anteil von Phenobarbital, Phenytoin und Primidon von 16 % der Schwangerschaften in 2000-2002 auf 0,3 % in 2017-2018 ab ($p < 0,001$).

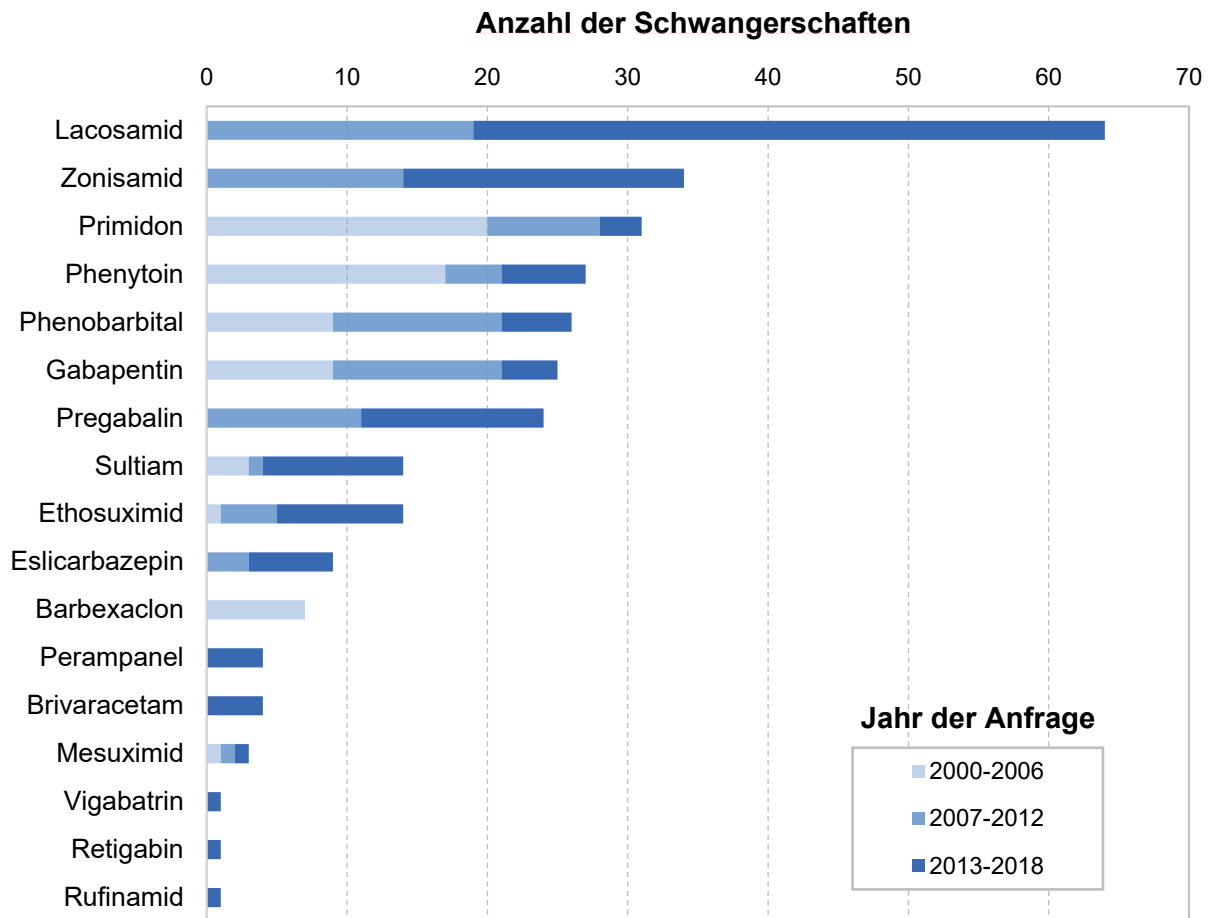


Abbildung 10. Seltener eingesetzte Antiepileptika zur Behandlung der Epilepsie im Zeitraum von 2000 bis 2018. Anzahl der Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie mit jeweiligem Antiepileptikum bei Konzeption.

Neu zugelassene Antiepileptika mit begrenztem Erfahrungsumfang wurden kurz nach Markteinführung zur Epilepsiebehandlung bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt und somit in der Schwangerschaft beim PVZ Embryonaltoxikologie angefragt (Tabelle 4). Bei Lacosamid, Eslicarbazepin und Brivaracetam gab es bereits ein Jahr nach Markteinführung in Deutschland die erste gemeldete Schwangerschaft, welche eine antiepileptische Therapie mit dem neueren Arzneistoff bei Konzeption einnahm. Hervorzuheben ist der zügige Einsatz von Brivaracetam zur antiepileptischen Behandlung kurz nach Markteinführung, welches sich mit vier erfassten Schwangerschaften mit Brivaracetam-Therapie in 2017-2018 andeutet (Abbildung 10).

Tabelle 4. Neuere Antiepileptika und die erste Therapie zum Zeitpunkt der Konzeption. Jahr der Zulassung und der ersten Schwangerschaft, deren Verlauf prospektiv beim Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie erfasst wurde.

Antiepileptikum	Zulassungsjahr ^a	1. gemeldete Therapie (Diagnose: Epilepsie)
Pregabalin	2004	2007
Zonisamid	2005	2007
Rufinamid	2007	2018
Stiripentol	2007	-
Lacosamid	2008	2009
Eslicarbazepin	2009	2010
Retigabin^b	2011	2015
Perampanel	2012	2016
Brivaracetam	2016	2017

^a Zulassung in Deutschland bzw. EU-Zulassung über die European Medicines Agency (EMA) [83]

^b Weltweite Marktrücknahme im Jahr 2017 [84]

3.3.2. Anteil empfohlener und nicht-empholener Antiepileptika

Basierend auf dem aktuellen Wissensstand und in Anlehnung an die Publikation von *Voinescu* und *Pennell* [85] erfolgte eine Einteilung entsprechend des teratogenen Potenzials und des Erfahrungsumfangs zur Risikoeinschätzung von Antiepileptika (Abbildung 11). Demzufolge sind Lamotrigin und Levetiracetam die Mittel der Wahl in der antiepileptischen Therapie von schwangeren Frauen, wohingegen Valproat mit dem höchsten teratogenen Risiko nicht für die Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen wird.

Lamotrigin (LTG)	Carbamazepin (CBZ)	Phenobarbital (PB)	Valproat (VPA)
Levetiracetam (LEV)	Clobazam (CLB)	Phenytoin (PHT)	
	Clonazepam (CLZ)	Topiramat (TPM)	
	Gabapentin (GBT)		
	Oxcarbazepin (OXC)		
	Zonisamid (ZON)		

Steigendes Risiko

Abbildung 11. Relative Zuordnung der Antiepileptika nach teratogenem Risiko. Die Einteilung entsprechend des Risikopotenzials in der Schwangerschaft basierte auf dem aktuellen Wissensstand und in Anlehnung an die Publikation von *Voinescu* und *Pennell* [85].

Folgende Antiepileptika konnten nicht zugeordnet werden, weil wenig Erfahrungswerte oder widersprüchliche Daten zur Anwendung in der Schwangerschaft vorliegen: Barbexaclon, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Ethosuximid, Lacosamid, Mesuximid, Perampanel, Pregabalin, Primidon, Retigabin, Rufinamid, Sultiam und Vigabatrin. Diese wurden in den Abbildungen 12 und 13 unter „Antiepileptika mit geringem Erfahrungsumfang“ zusammengefasst.

In Abbildung 12 sind alle Expositionen mit Antiepileptika und deren prozentualen Anteile bei Epilepsiepatientinnen zu Beginn der Schwangerschaft dargestellt. Diese wurden nach dem angenommenen teratogenen Potenzial entsprechend der Abbildung 11 zugeordnet. Der Anteil der riskanten Antiepileptika, die zu Beginn der Schwangerschaft eingesetzt wurden, hat sich im Zeitraum von 2000 bis 2018 deutlich verringert. Therapien mit nicht-empholenen Antiepileptika (Valproat, gefolgt von Phenobarbital, Phenytoin und Topiramat) sind über die Jahre um insgesamt 70 % gesunken (35,6 % in 2000-2002 vs.

10,6 % in 2017-2018). Der Anteil der Therapien mit empfohlenen Antiepileptika ist von 39 der 188 Expositionen mit Antiepileptika in 2000-2002 (20,7 %) auf 304 der 415 Expositionen in 2017-2018 (73,3 %) deutlich gestiegen.

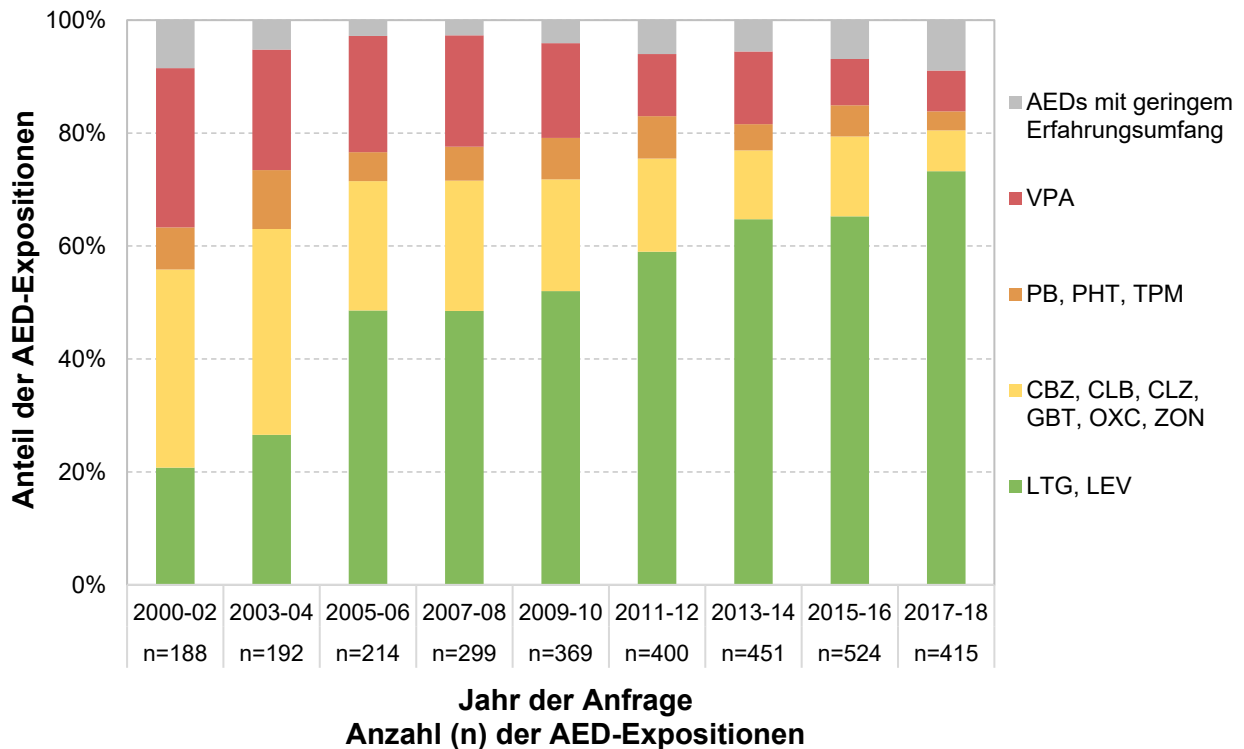


Abbildung 12. Anteil der Expositionen mit empfohlenen und nicht-empfohlenen Antiepileptika zur Epilepsiebehandlung bei Frauen zu Beginn der Schwangerschaft (Epilepsie-Kohorte, n = 2395). Prozentualer Anteil der Expositionen mit AEDs bezogen auf die Gesamtanzahl aller AED-Expositionen im Zeitraum von 2000 bis 2018. AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug). VPA: Valproat. PB: Phenobarbital. PHT: Phenytoin. TPM: Topiramate. CBZ: Carbamazepin. CLB: Clobazam. CLZ: Clonazepam. GBT: Gabapentin. OXC: Oxcarbazepin. ZON: Zonisamid. LTG: Lamotrigin. LEV: Levetiracetam.

Um den Anteil der Epilepsiepatientinnen, die zu Beginn der Schwangerschaft mit empfohlenen bzw. nicht-empfohlenen Antiepileptika therapiert wurden, zu erfassen, erfolgte eine hierarchische Darstellung in Abbildung 13, die auch eine Zuordnung bei einer Polytherapie ermöglichte. Im Gegensatz zu 14 % der Epilepsiepatientinnen in 2000-2002, die ausschließlich mit Lamotrigin und/oder Levetiracetam (Gruppe E) in die Schwangerschaft gingen, wurden 70,1 % der Epilepsiepatientinnen in 2017-2018 bei Konzeption mit diesen empfohlenen Antiepileptika therapiert ($p < 0,001$). Statistisch signifikant abgenommen hat der Anteil der Frauen mit einer Valproat-Therapie (Gruppe A, 35,3 % in 2000-2002 vs. 9,1 % in 2017-2018, $p < 0,001$). Der Anteil von Gruppe B blieb nahezu unverändert (5,3 % in 2000-2002 vs. 4 % in 2017-2018, $p = 0,66$).

Demzufolge wurde in den Jahren 2017-2018 noch ein Anteil von 13,1 % der Frauen mit Antiepileptika von mehr oder weniger hohem teratogenen Risikopotenzial (Gruppen A und B) und 9,1 % mit Antiepileptika mit begrenzten Erfahrungswerten (Gruppe D) behandelt. Nichtsdestotrotz nehmen seit 2011-2012 mehr als die Hälfte der Epilepsiepatientinnen ausschließlich die Antiepileptika der Wahl, Lamotrigin und Levetiracetam, zu Beginn der Schwangerschaft ein.

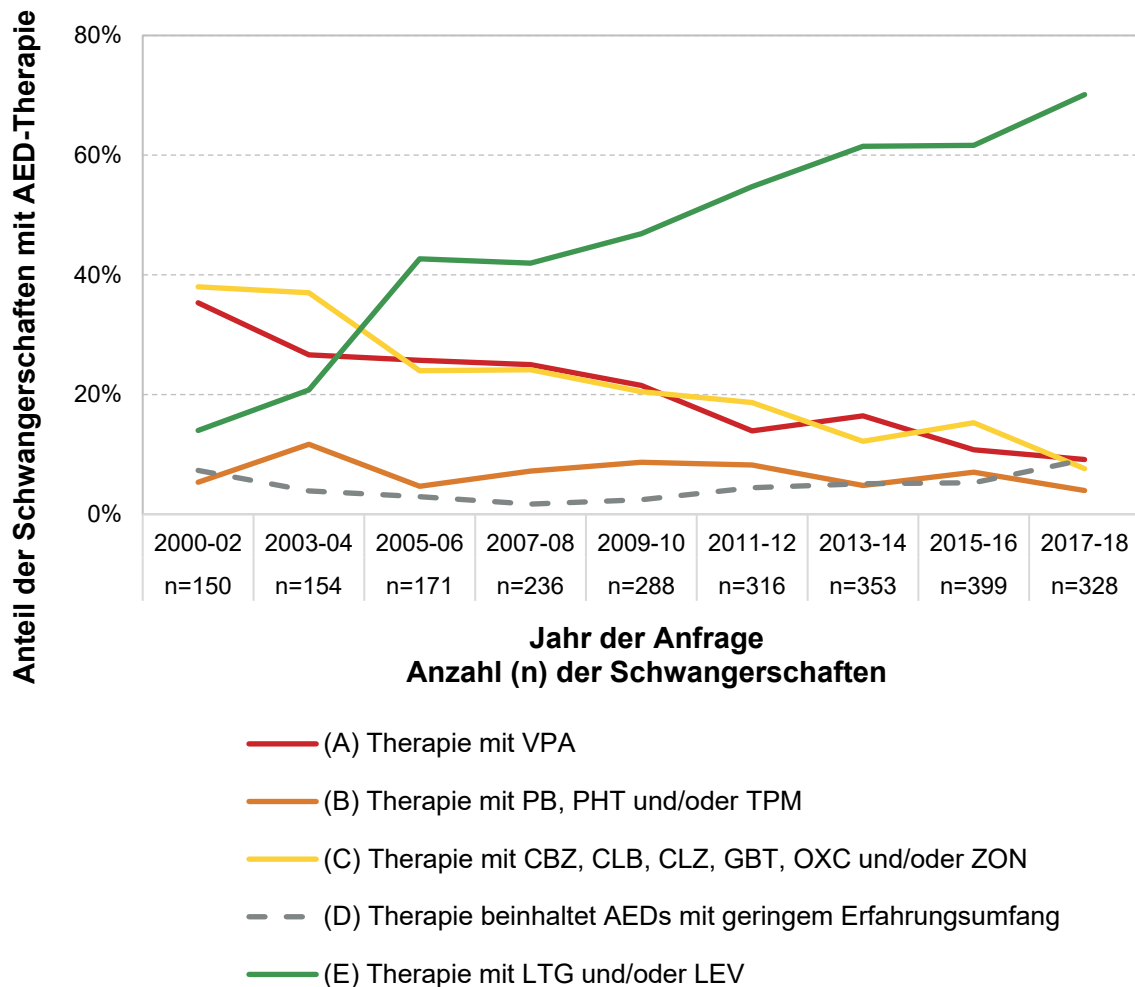


Abbildung 13. Prozentualer Anteil schwangerer Epilepsiepatientinnen, die bei Konzeption nicht für die Schwangerschaft empfohlene Antiepileptika erhielten (Epilepsie-Kohorte, n = 2395). Bei einer antiepileptischen Polytherapie erfolgte die Gruppenzuordnung anhand des AED mit dem höchsten angenommenen Risiko für die Schwangerschaft. Jede Schwangerschaft wurde nur einer Gruppe A-E zugeteilt: Schwangerschaften von Frauen, die mit einem nicht aufgeführten AED behandelt wurden, welches keiner der Gruppen A bis C zugeordnet werden konnte, wurden der Gruppe mit geringem Erfahrungsumfang (D) zugeordnet. Frauen mit ausschließlicher Einnahme von Lamotrigin und/oder Levetiracetam als Mittel der Wahl wurden in Gruppe E zusammengefasst. AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug). VPA: Valproat. PB: Phenobarbital. PHT: Phenytoin. TPM: Topiramate. CBZ: Carbamazepin. CLB: Clobazam. CLZ: Clonazepam. GBT: Gabapentin. OXC: Oxcarbazepin. ZON: Zonisamid. LTG: Lamotrigin. LEV: Levetiracetam.

3.3.3. Mono- und Polytherapie

76,4 % aller Epilepsiepatientinnen (1830 von 2395), die eine antiepileptische Therapie zu Beginn der Schwangerschaft erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Konzeption mit einem einzigen Antiepileptikum behandelt. Der Anteil von Polytherapien zu Beginn der Schwangerschaft betrug mit 565 von 2395 Schwangerschaften 23,6 % (davon 20,2 % mit 2 Antiepileptika und 3,4 % mit ≥ 3 Antiepileptika). Im Laufe des Zeitraumes von 2000 bis 2018 hat sich der Anteil von Polytherapien leicht erhöht, verfehlte jedoch mit $p = 0,06$ nur knapp eine statistische Signifikanz (Abbildung 14).

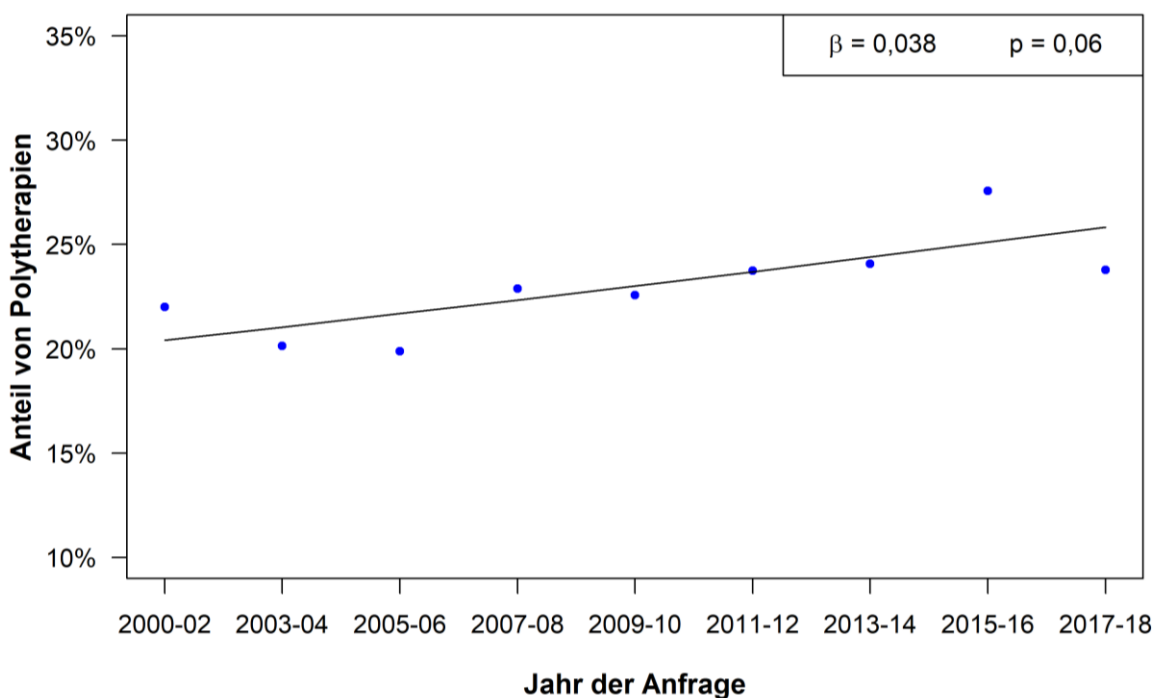


Abbildung 14. Prozentualer Anteil von Polytherapien mit Antiepileptika bei Epilepsiepatientinnen zu Beginn der Schwangerschaft. Logistische Regression der Anteile über den Zeitraum von 2000 bis 2018 (Epilepsie-Kohorte, $n = 2395$).

In Monotherapie wurden am häufigsten Lamotrigin ($n = 751$), Levetiracetam ($n = 338$), Valproat ($n = 293$) und Carbamazepin ($n = 218$) eingesetzt. Damit umfassen sie 87,4 % aller Epilepsiepatientinnen mit einer Monotherapie zur Konzeption (Abbildung 15).

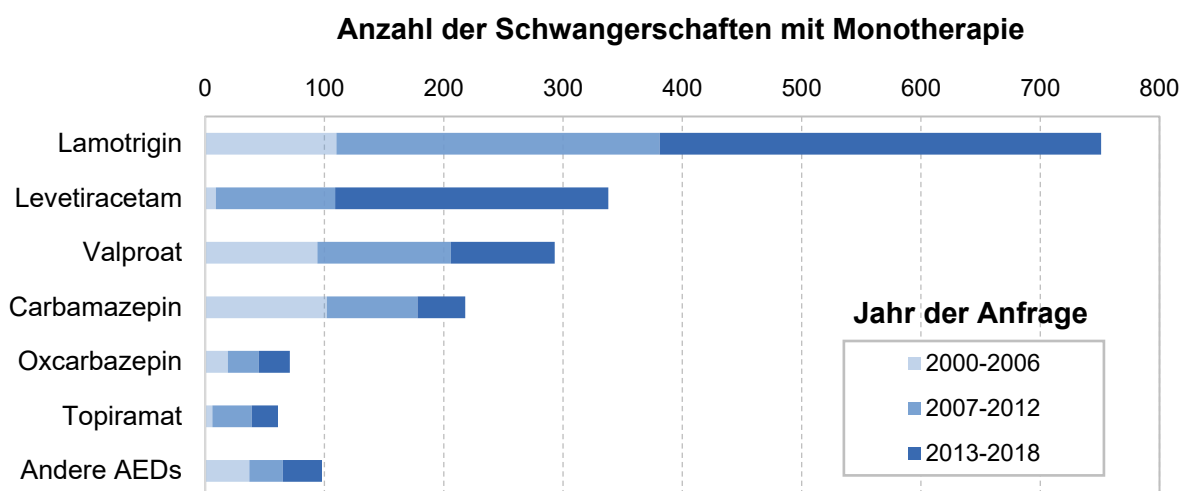


Abbildung 15. Einsatz von Antiepileptika in Monotherapie zur Epilepsiebehandlung. Anzahl der Epilepsiepatientinnen, die zu Beginn der Schwangerschaft eine Monotherapie erhielten ($n = 1830$) im Zeitraum von 2000 bis 2018. „Andere Monotherapien“ (nach Häufigkeit): Primidon, Phenytoin, Phenobarbital, Gabapentin, Sultiam, Pregabalin, Lacosamid, Zonisamid, Ethosuximid, Barbexaclon, Clonazepam, Brivaracetam, Eslicarbazepin, Mesuximid.

Über zwei Drittel der Frauen mit antiepileptischer Behandlung bei Konzeption mittels Lamotrigin, Valproat und Carbamazepin haben die Schwangerschaft mit einer Monotherapie begonnen. Topiramamat, Levetiracetam und Oxcarbazepin wurden zum großen Teil im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt (Tabelle 5).

Tabelle 5. Anzahl und prozentualer Anteil der Epilepsiepatientinnen mit einer Mono- oder Polytherapie zu Beginn der Schwangerschaft für die häufigsten Antiepileptika.

Antiepileptikum	Monotherapie		Polytherapie	
	n	Anteil	n	Anteil
Lamotrigin	751	70,0 %	322	30,0 %
Levetiracetam	338	53,5 %	294	46,5 %
Valproat	293	67,5 %	141	32,5 %
Carbamazepin	218	69,2 %	97	30,8 %
Topiramamat	61	46,6 %	70	53,4 %
Oxcarbazepin	71	56,8 %	54	43,2 %

Anhand der logistischen Regression wurden die Anteile von Polytherapien bei den häufigsten Antiepileptika über den Studienzeitraum untersucht (Abbildung 16). Das Verhältnis von Mono- zu Polytherapie blieb bei Therapien mit Lamotrigin und Valproat

annähernd unverändert. Levetiracetam wurde am Anfang des Studienzeitraums häufiger in Polytherapie und in den letzten Jahren zunehmend in Monotherapie eingesetzt (Regressionskoeffizient $\beta = -0,173$, $p < 0,001$). Oxcarbazepin wurde zunehmend mehr im Rahmen einer Polytherapie eingesetzt (Regressionskoeffizient $\beta = 0,202$, $p = 0,02$).

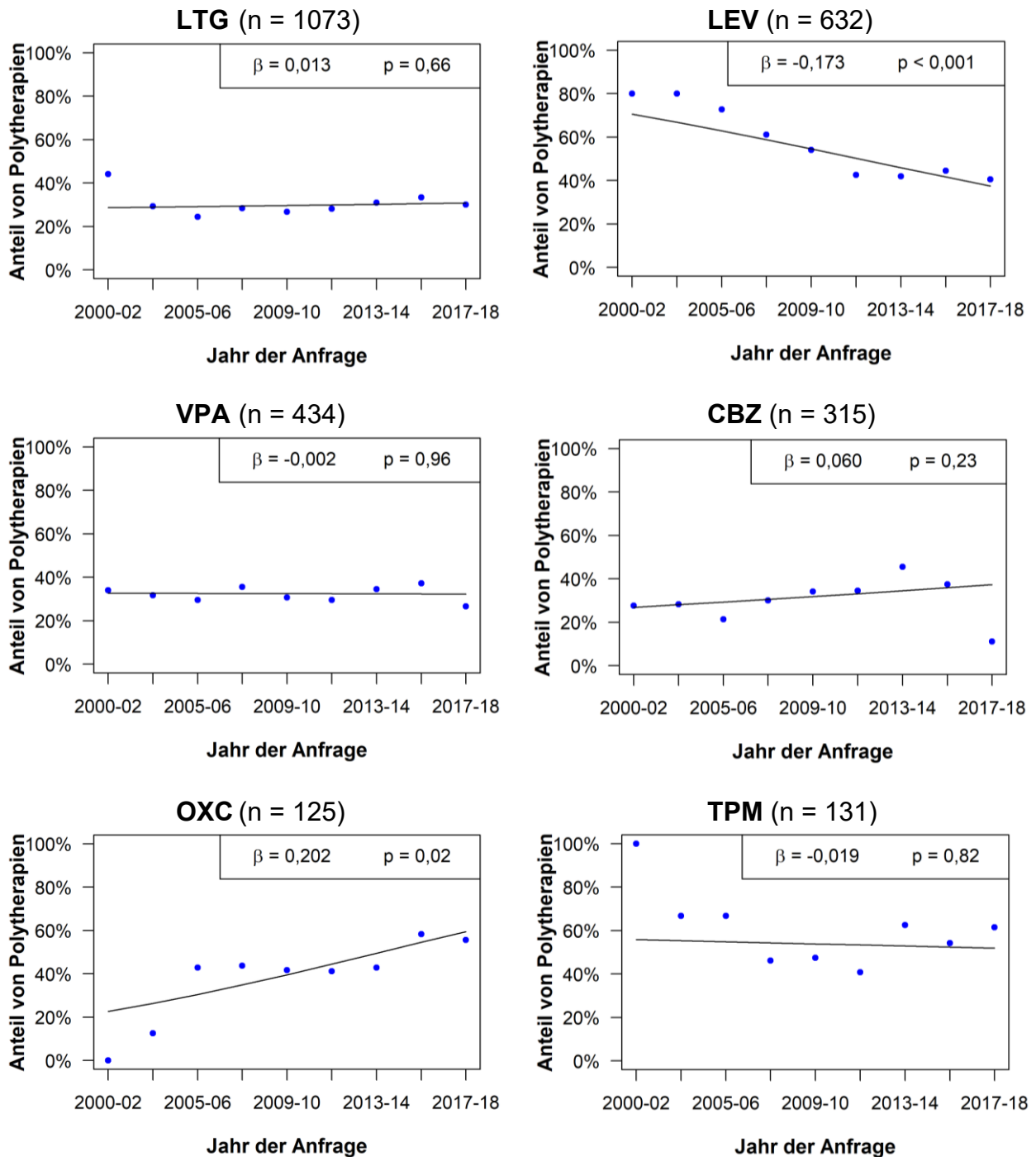


Abbildung 16. Prozentualer Anteil der Polytherapien für die häufigsten Antiepileptika bei Epilepsiepatientinnen zu Beginn der Schwangerschaft. Logistische Regression der Anteile über den Zeitraum von 2000 bis 2018. LTG: Lamotrigin. LEV: Levetiracetam. VPA: Valproat. CBZ: Carbamazepin. OXC: Oxcarbazepin. TPM: Topiramate.

Polytherapien zu Beginn der Schwangerschaft (n = 565) wiesen verschiedene und sehr individuelle Kombinationsmuster auf (Tabelle 6).

Tabelle 6. Häufigste Kombinationen von Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft bei Epilepsiepatientinnen mit einer Polytherapie (n = 565).

Therapie	Anzahl der Schwangerschaften	Anteil an Schwangerschaften mit Polytherapie
LTG + LEV	137	24,2 %
LTG + VPA	50	8,8 %
CBZ + anderes AED ^a	26	4,6 %
LTG + anderes AED ^a	26	4,6 %
LEV + anderes AED ^a	23	4,1 %
VPA + anderes AED ^a	23	4,1 %
LEV + CBZ	20	3,5 %
LEV + LCM	20	3,5 %
LTG + CBZ	19	3,4 %
CBZ + VPA	18	3,2 %
LEV + VPA	15	2,7 %
LEV + OXC	13	2,3 %
LTG + CLB oder CLZ	13	2,3 %
LEV + TPM	12	2,1 %
LTG + TPM	12	2,1 %
LTG + LCM	11	1,9 %
LTG + OXC	9	1,6 %
VPA + TPM	8	1,4 %
Andere Kombinationen ^b	110	19,5 %

^a Kombination mit einem weiteren AED, welches nicht in den aufgelisteten Kombinationen mit dem jeweiligen AED vorkommt.

^b Davon erhielten 81 Frauen 3 AEDs oder mehr zu Beginn der Schwangerschaft. Die häufigsten Kombinationen bei Polytherapien mit 3 AEDs waren Lamotrigin mit Levetiracetam und Valproat (n = 6) sowie Lamotrigin mit Levetiracetam und Clobazam oder Clonazepam (n = 5).

Bei Therapien mit ≥ 3 AEDs war die Anzahl der Therapien:

- mit Valproat und Topiramate n = 5,
- mit Valproat (ohne Topiramate) n = 22,
- mit Topiramate (ohne Valproat) n = 15.

AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug), LTG: Lamotrigin. LEV: Levetiracetam. VPA: Valproat. CBZ: Carbamazepin. LCM: Lacosamid. OXC: Oxcarbazepin. CLB: Clobazam. CLZ: Clonazepam. TPM: Topiramate.

Am häufigsten kamen Kombinationen mit Lamotrigin und Levetiracetam vor. In 141 von 565 Schwangerschaften mit einer Polytherapie bei Konzeption (25 %) wurde Valproat und in 70 von 565 (12,4 %) wurde Topiramamat eingesetzt. Weiterhin wurde Lacosamid im Vergleich zu anderen neueren Antiepileptika relativ häufig als Bestandteil einer Polytherapie eingesetzt (in 58 von 565 Schwangerschaften mit Polytherapie, 10,3 %).

Bei 2 Schwangerschaften mit einer Polytherapie bei Konzeption wurde die Epilepsie mit Acetazolamid als Komedikation behandelt. In 4 Schwangerschaften wurde Topiramamat zwecks Migräneprophylaxe zusätzlich zu einem weiteren Antiepileptikum eingenommen.

Im Folgenden wurde ein Venn-Diagramm zur besseren Übersicht über die Mono- und Kombinationstherapien der häufigsten Antiepileptika erstellt (Abbildung 17).

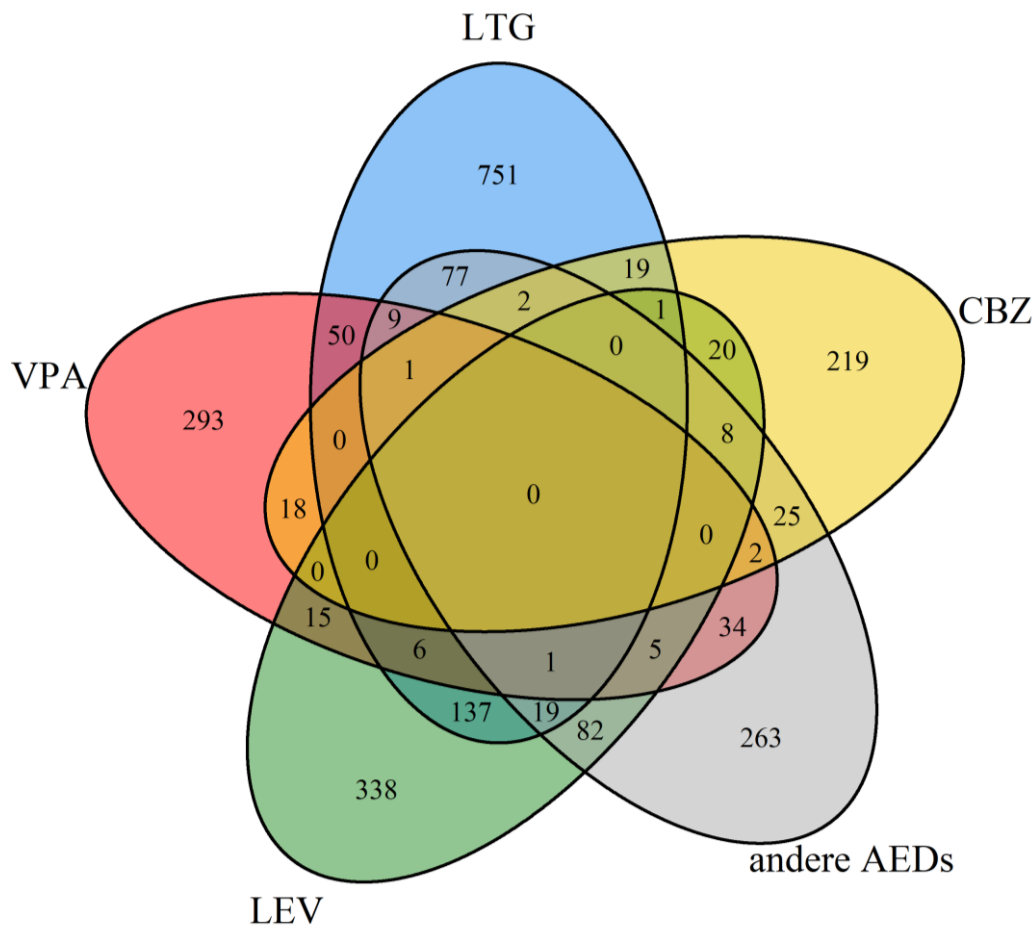


Abbildung 17. Darstellung der Mono- und Kombinationstherapien in der Epilepsie-Kohorte (n = 2395) zu Beginn der Schwangerschaft im Venn-Diagramm. Die Anzahl stellt die Schwangerschaften mit dem jeweiligen AED in Monotherapie oder der jeweiligen Kombinationstherapie dar. Die Gruppe der „anderen AEDs“ umfasst alle weiteren AEDs außer Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam und Valproat. Von allen mit „anderen AEDs“ exponierten Schwangerschaften hatten 62 Frauen mehr als ein AED der genannten Gruppe. AEDs: Antiepileptika (engl. antiepileptic drugs). CBZ: Carbamazepin. LTG: Lamotrigin. LEV: Levetiracetam. VPA: Valproat.

3. 4. Therapieverlauf während der Schwangerschaft

Zur Beschreibung des Therapieverlaufs während der Schwangerschaft wurde die Teilkohorte aller Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up sowie Lebendgeburt ausgewertet (n = 1548). Die antiepileptische Therapie zur Konzeption dieser Teilkohorte ist im Wesentlichen vergleichbar mit der Therapie der Gesamtgruppe der Schwangerschaften von Epilepsiepatientinnen (Epilepsie-Kohorte, n = 2395, Abbildung 17). In der Teilkohorte ist der Anteil von Monotherapien mit Lamotrigin und Levetiracetam bei Konzeption je 1,8 % und 1,1 % höher als in der Epilepsie-Kohorte.

3.4.1. Behandlungsmuster im Schwangerschaftsverlauf

Die meisten Frauen haben ihre antiepileptische Therapie nach Feststellen der Schwangerschaft weitergeführt. Nur bei 146 von 1548 Schwangerschaften (9,4 %) gab es eine Änderung der antiepileptischen Medikation im Vergleich zwischen Therapie zu Beginn der Schwangerschaft (GW 2) und Therapie am Ende des ersten Trimenon (GW 12). Der prozentuale Anteil der Schwangeren, die mindestens ein Antiepileptikum im ersten Trimenon abgesetzt haben (7,1 %), war höher als der Anteil mit einer Therapieumstellung auf andere Antiepileptika (1,7 %) ($p < 0,001$).

Insgesamt hatten 40 von 1548 Frauen in der 8. Gestationswoche (2,6 %), 59 in der 12. Gestationswoche (3,8 %) und 66 in der 24. Gestationswoche (4,3 %) keine antiepileptische Therapie mehr. Nur ein sehr geringer Anteil, 10 von 1548 Frauen (0,6 %), erhielt bis zur 12. Gestationswoche ein weiteres Antiepileptikum zusätzlich zur Initialtherapie (GW 2).

Angaben zum genauen Verlauf der weiteren Therapie lagen bei 28 von 1548 Schwangerschaften (1,8 %) in der 8. Gestationswoche, bei 42 von 1548 (2,7 %) in der 12. Gestationswoche und bei 69 von 1548 (4,5 %) in der 24. Gestationswoche nicht vor.

Therapieänderungen bei Mono- und Polytherapie

Änderungen der antiepileptischen Medikation im Schwangerschaftsverlauf können unterschiedlich sein und sind von einer Mono- oder Polytherapie abhängig. Bei Monotherapien können weitere Antiepileptika hinzugefügt werden, d. h. die Mono- wird zu einer Polytherapie geändert. Weiterhin kann das Antiepileptikum abgesetzt oder auf andere Antiepileptika umgestellt werden. Bei Polytherapien kann zusätzlich das Absetzen von Antiepileptika zu einer Reduktion der Anzahl von gleichzeitig eingenommenen

Antiepileptika führen, d. h. von einer Polytherapie zu keiner Therapie, zu einer Monotherapie, oder weiterhin zu einer Polytherapie geändert werden.

Bei Monotherapien zur Konzeption kam es in den ersten 12 Gestationswochen seltener zu Änderungen der antiepileptischen Medikation als bei Polytherapien (6,6 % vs. 19,2 % der Schwangerschaften, $p < 0,001$). Daher wurden diese getrennt ausgewertet. Details der Therapieänderungen im ersten Trimenon für die Mono- und Polytherapien sind in der folgenden Tabelle 7 dargestellt. Eine graphische Darstellung der Therapieänderungen erfolgt in Abbildungen 18 und 19.

Tabelle 7. Prozentualer Anteil der Änderungen von antiepileptischen Therapien in Gestationswoche 8 und 12 im Vergleich zur Therapie zu Beginn der Schwangerschaft bei Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt (Teilkohorte, $n = 1548$).

Schwangerschaftsbeginn (GW 2)		GW 8	GW 12
		Anteil im Vgl. zu GW 2	
Monotherapie $n = 1205$	Keine Änderung:	93,3 %	91,0 %
	Beendet ^a :	3,0 %	4,3 %
	Therapieänderung ^b :	2,1 %	2,3 %
	Unklar:	1,7 %	2,3 %
Polytherapie (2 AEDs) $n = 292$	Keine Änderung:	87,3 %	78,8 %
	Beendet ^a :	1,0 %	2,1 %
	Therapieänderung ^b :	9,6 %	15,1 %
	Unklar:	2,1 %	4,1 %
Polytherapie (3 AEDs) $n = 45$	Keine Änderung:	73,3 %	64,4 %
	Beendet ^a :	2,2 %	2,2 %
	Therapieänderung ^b :	20,0 %	28,9 %
	Unklar:	4,4 %	4,4 %
Polytherapie (4 AEDs) $n = 6$	Keine Änderung:	83,3 %	66,7 %
	Therapieänderung ^b :	16,7 %	33,3 %

^a Als beendet bezeichnet wurde hier die Therapie, wenn alle AEDs abgesetzt wurden (d. h. keine medikamentöse, antiepileptische Therapie verbleibend).

^b Therapieänderung umfasst hier: Umstellung von einem oder mehreren AEDs, AEDs wurden zusätzlich eingenommen oder wurden abgesetzt (d. h. Anzahl an gleichzeitig eingenommenen AEDs reduziert, medikamentöse Therapie mit anderen AEDs noch vorhanden).

AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug). GW: Gestationswoche. Vgl. : Vergleich.

Ein Absetzen der gesamten antiepileptischen Medikation bis zum Ende des ersten Trimenon fand tendenziell häufiger bei Schwangerschaften mit Monotherapie (52 von 1205) als bei jenen mit Polytherapie (7 von 343) statt, jedoch statistisch nicht signifikant (4,3 % vs. 2 %, $p = 0,08$).

1,7 % der Frauen mit einer Monotherapie bei Konzeption (21 von 1205) haben ihr Antiepileptikum auf ein anderes Antiepileptikum umgestellt und 0,6 % (7 von 1205) bekamen ein Antiepileptikum zusätzlich. 14,9 % der Frauen mit einer Polytherapie bei Konzeption (51 von 343) haben die Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika im ersten Trimenon reduziert.

Antiepileptika in Monotherapie

Eine Änderung der antiepileptischen Therapie bis zur 12. Gestationswoche erfolgte bei 9,4 % Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt (146 von 1548). Unter jenen mit Monotherapie ($n = 1205$) bei Beginn der Schwangerschaft waren es 80 (6,6 %), die bis zur 12. Gestationswoche ihre Therapie umstellten, beendeten oder weitere Antiepileptika zu ihrer initialen Therapie hinzugefügt haben. In Abbildung 18 wird der Medikationsverlauf im ersten Trimenon dieser 80 Schwangerschaften dargestellt.

Mehr als die Hälfte der Epilepsiepatientinnen (20 von 36, 55,6 %), die mit Valproat als Monotherapie in die Schwangerschaft eingingen und eine Therapieänderung im ersten Trimenon hatten, haben Valproat abgesetzt und nicht durch ein weiteres Antiepileptikum ersetzt. Im Gegensatz dazu benötigten 3 von 36 Frauen (8,3 %) im ersten Trimenon zusätzlich zu Valproat ein weiteres Antiepileptikum (Lamotrigin, $n = 2$ und Carbamazepin, $n = 1$). Zudem wechselten im Laufe des ersten Trimenon zu gleichen Anteilen je 6 von 36 Schwangeren mit Valproat-Monotherapie zu Lamotrigin oder Levetiracetam (je 16,7 %) sowie eine Schwangere zu Carbamazepin (2,8 %).

Generell waren die häufigsten Umstellungen von allen Antiepileptika in Monotherapie auf Lamotrigin ($n = 9$) und Levetiracetam ($n = 8$). Bei Monotherapien mit initialer Einnahme von Carbamazepin, Lamotrigin, Levetiracetam und Valproat zur Konzeption wurde bis zur 12. Gestationswoche die Therapie häufiger eingestellt, anstatt auf andere Antiepileptika umzustellen.

Neu angesetzt im ersten Trimenon wurden in zwei Fällen Lamotrigin und in je einem Fall Carbamazepin, Clobazam, Lacosamid, Levetiracetam und Oxcarbazepin. Somit wurde bei 7 von 80 Schwangeren (8,8 %), die eine Therapieänderung hatten, von einer Mono- zu einer Polytherapie umgestellt.

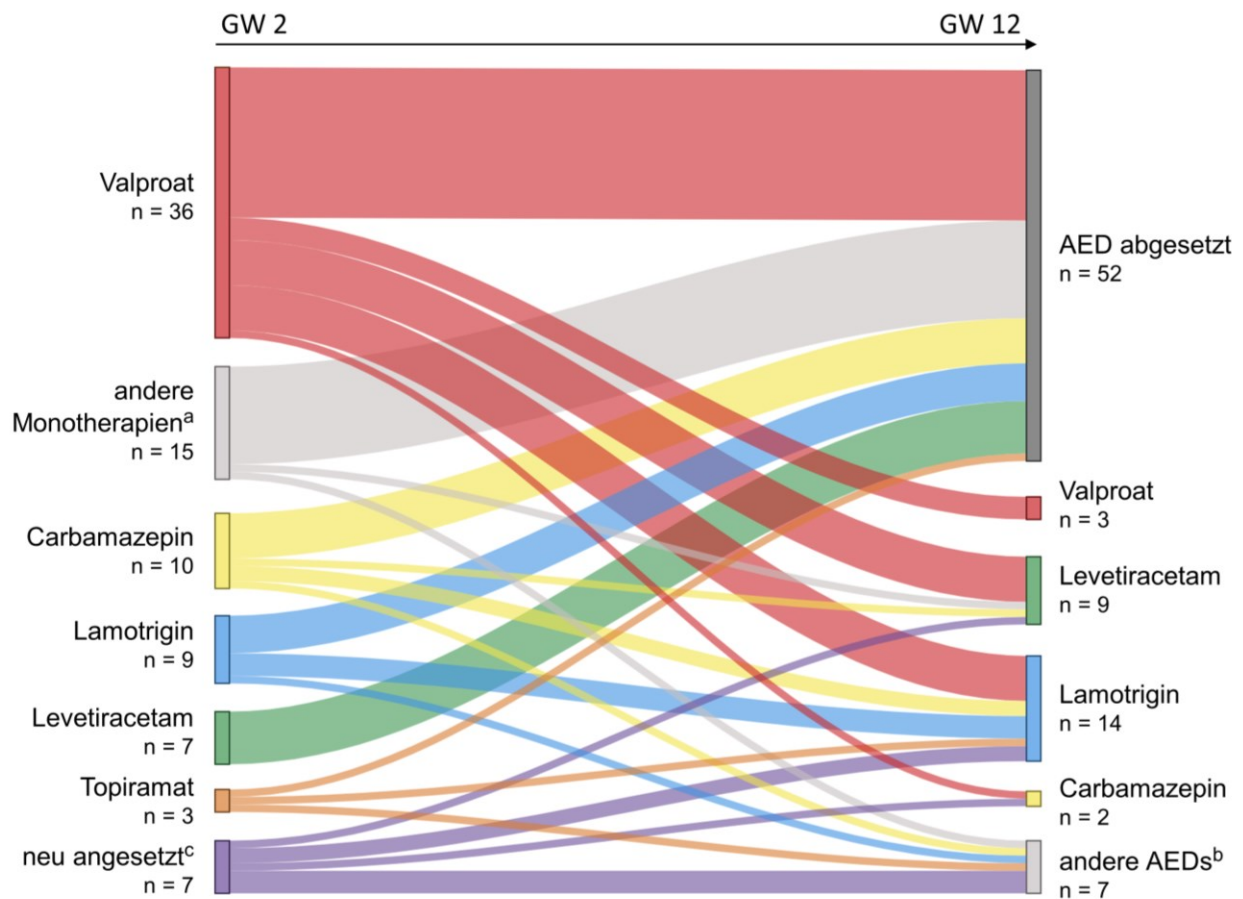


Abbildung 18. Darstellung der Therapieänderungen im 1. Trimenon bei Epilepsiepatientinnen mit initialer Monotherapie (n = 80). AEDs, die zur Monotherapie bei Epilepsiepatientinnen zu Beginn der Schwangerschaft (GW 2) eingesetzt wurden und deren Umstellung oder Absetzen bis Ende des 1. Trimenon (GW 12).

^a Andere Monotherapien (in GW 2) umfassen 6 Schwangerschaften mit Oxcarbazepin, je 2 mit Gabapentin, Phenytoin oder Sultiam sowie je eine mit Phenobarbital, Pregabalin oder Zonisamid.

^b Andere AEDs (in GW 12) umfassen 2 Schwangerschaften mit Clobazam sowie je eine mit Clonazepam, Lacosamid, Oxcarbazepin, Phenytoin oder Sultiam.

^c Neu angesetzt: AED wurde nach GW 2 neu eingenommen. Hier: Lamotrigin in 2 Schwangerschaften und in je eine Schwangerschaft Carbamazepin, Clobazam, Lacosamid, Levetiracetam oder Oxcarbazepin. Bei 3 Schwangerschaften mit Valproat wurde zusätzlich ein weiteres AED hinzugegeben (siehe Text).

AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug). GW: Gestationswoche. Grafik erstellt mittels www.sankeymatic.com.

Antiepileptika in Polytherapie

Die Veranschaulichung von Therapieänderungen bei einer Polytherapie ist aufgrund der vielen verschiedenen Kombinationsmuster komplexer. Daher wurden im Folgenden die Therapieverläufe von Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt, die eine Polytherapie zum Zeitpunkt der Konzeption hatten (n = 343), vereinfacht dargestellt (Abbildung 19).

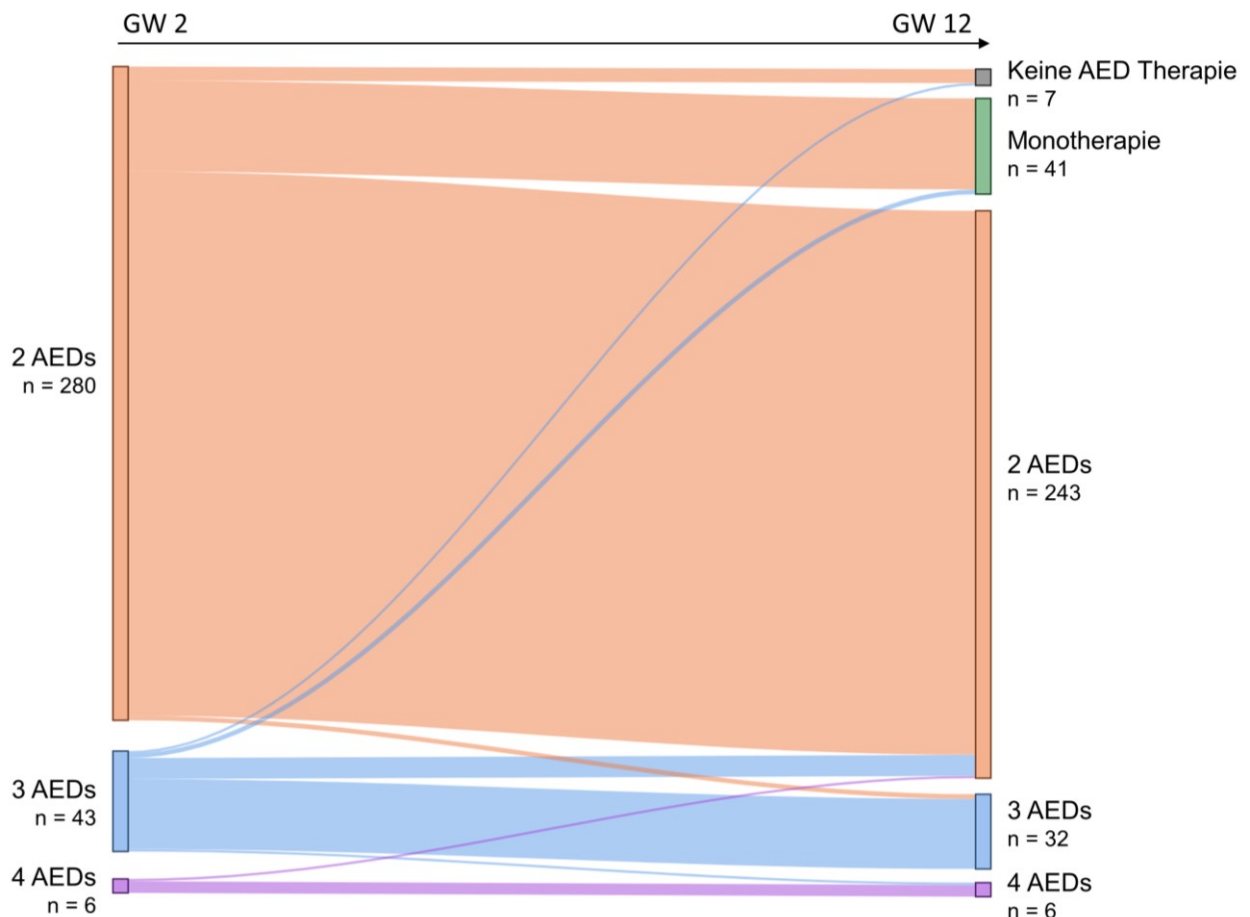


Abbildung 19. Behandlungsmuster im 1. Trimenon der Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt, die bei Konzeption eine Polytherapie erhielten. Dargestellt ist die Anzahl der AEDs aller Epilepsiepatientinnen mit Polytherapie* (n = 329) zu Beginn der Schwangerschaft (GW 2) und am Ende des 1. Trimenon (GW 12).

*14 von 343 (4,1 %) Schwangerschaften hatten zum Zeitpunkt GW 12 einen unklaren Therapieverlauf und sind somit nicht im Diagramm abgebildet.

AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug). GW: Gestationswoche. Grafik erstellt mittels www.sankeymatic.com.

Insgesamt haben 48 von 343 Schwangerschaften (14 %) ein Antiepileptikum sowie 10 von 343 Schwangerschaften (2,9 %) zwei Antiepileptika oder mehr im ersten Trimenon abgesetzt. Nur bei 3 Schwangerschaften (0,9 %) erhöhte sich die Anzahl der gleichzeitig

eingesetzten Antiepileptika in der 12. Gestationswoche im Vergleich zu Beginn der Schwangerschaft. Schließlich erhielten am Ende des ersten Trimenon 41 von 343 Schwangeren (12 %) nur noch eine Monotherapie und 7 von 343 Schwangeren (2 %) keine Antiepileptika mehr.

Die Anzahl der Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft blieb am Ende des ersten Trimenon bei 268 von 343 Schwangeren (78,1 %) unverändert. Hervorzuheben sind die 5 von insgesamt 6 Frauen, die mit 4 Antiepileptika in die Schwangerschaft eingingen und diese weiterhin in der 12. Gestationswoche einnahmen.

Änderungen einzelner Antiepileptika

Die im Schwangerschaftsverlauf stattfindenden Änderungen der antiepileptischen Medikation wurden am Beispiel der am häufigsten eingesetzten Antiepileptika in Abbildung 20 und Tabelle 8 dargestellt.

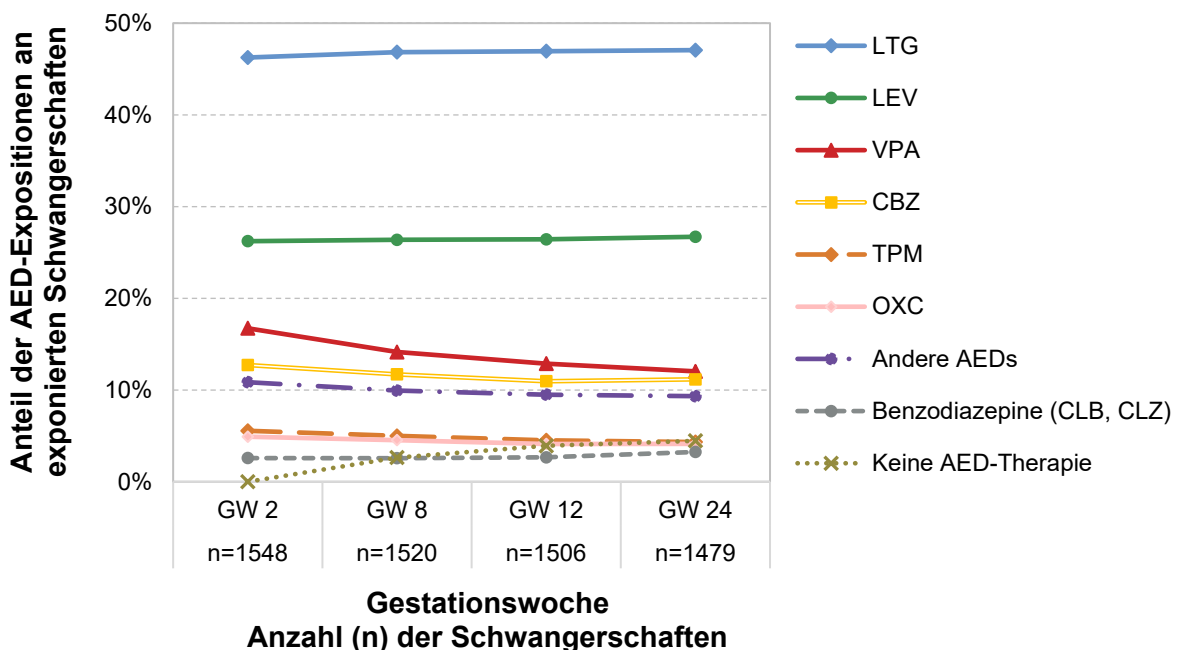


Abbildung 20. Therapieverlauf während der Schwangerschaft bei Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt (Teilkohorte, n = 1548). Prozentualer Anteil der Expositionen mit AEDs bezogen auf die Gesamtanzahl aller Schwangerschaften mit bekannter Therapie in der 2., 8., 12. und 24. Gestationswoche. Bei Schwangeren mit einer Polytherapie wurde jedes AED separat gezählt. Prozentuale Anteile resultieren deshalb nicht in 100 %. AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug). GW: Gestationswoche. LTG: Lamotrigin. LEV: Levetiracetam. VPA: Valproat. CBZ: Carbamazepin. TPM: Topiramate. OXC: Oxcarbazepin. CLB: Clobazam. CLZ: Clonazepam. Andere AEDs: seltener eingesetzte Antiepileptika. Keine AED-Therapie: alle AEDs wurden abgesetzt.

Im Laufe des ersten Trimenon (Gestationswoche 2 vs. 12) verringerte sich der Anteil der Epilepsiepatientinnen, die mit Valproat, Carbamazepin, Topiramat (alle $p < 0,001$) oder Oxcarbazepin ($p = 0,01$) behandelt wurden (Abbildung 20). Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Anteilen von Therapien mit Lamotrigin bzw. Levetiracetam in der 2. und in der 12. Gestationswoche (alle $p > 0,56$).

Leicht gestiegen, jedoch nicht signifikant, ist der Anteil von mit Clobazam sowie Clonazepam behandelter Frauen von 2,6 % zu Beginn der Schwangerschaft auf 3,2 % in der 24. Gestationswoche ($p = 0,19$). Außerdem haben im gesamten Schwangerschaftsverlauf 57 von 1548 Frauen zusätzlich weitere Benzodiazepine (außer Clobazam und Clonazepam) bei Bedarf, kurz- oder längerfristig eingenommen, welche in diesem Rahmen nicht ausgewertet wurden.

Die 6 häufigsten Antiepileptika wurden im ersten Trimenon häufiger ohne Ersatz abgesetzt als auf ein anderes Antiepileptikum umgestellt (Tabelle 8). Am häufigsten bis zur 12. Gestationswoche abgesetzt, ohne durch ein alternatives Antiepileptikum ersetzt zu werden, wurden Oxcarbazepin ($n = 12$) und Valproat ($n = 36$) gefolgt von Topiramat ($n = 10$) und Carbamazepin ($n = 17$). Therapien mit Valproat zu Beginn der Schwangerschaft weisen mit 4,2 % in der 8. Gestationswoche und 6,2 % in der 12. Gestationswoche die höchste Rate für Umstellungen auf andere Antiepileptika auf.

Mit 97,1 % bzw. 95,3 % der Behandlungen ohne Änderung in der 12. Gestationswoche haben Lamotrigin und Levetiracetam die höchste Rate für die Weitereinnahme.

Bei den meisten in Tabelle 8 aufgeführten Antiepileptika fanden Therapieänderungen vorwiegend in den ersten 8 Wochen der Schwangerschaft statt.

Tabelle 8. Therapieverlauf bei den 6 häufigsten Antiepileptika: prozentualer Anteil der Änderungen in den Gestationswochen 8 (GW 8) und 12 (GW 12) im Vergleich zur Therapie zu Beginn der Schwangerschaft (GW 2) bei Epilepsiepatientinnen mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt (Teilkohorte, n = 1548).

Antiepileptikum	LTG	LEV	VPA	CBZ	TPM	OXC
Therapie zu Beginn der Schwangerschaft (GW 2), n	716	406	259	197	86	76
GW 8 (Anteil im Vgl. zu GW 2)						
Keine Änderung	98,0 %	96,6 %	83,0 %	89,3 %	88,4 %	89,5 %
Absetzen ^a	0,6 %	2,7 %	10,4 %	5,1 %	4,7 %	7,9 %
Therapieumstellung ^b	0,1 %	0 %	4,2 %	2,0 %	3,5 %	1,3 %
unklarer Therapieverlauf	1,3 %	0,7 %	2,3 %	3,6 %	3,5 %	1,3 %
GW 12 (Anteil im Vgl. zu GW 2)						
Keine Änderung	97,1 %	95,3 %	74,9 %	82,7 %	80,2 %	78,9 %
Absetzen ^a	1,4 %	3,7 %	13,9 %	8,6 %	11,6 %	15,8 %
Therapieumstellung ^b	0,1 %	0 %	6,2 %	2,5 %	3,5 %	2,6 %
unklarer Therapieverlauf	1,4 %	1,0 %	5,0 %	6,1 %	4,7 %	2,6 %

^a Absetzen: AED wurde abgesetzt, kein weiteres AED wurde zum genannten Zeitpunkt als Ersatz eingenommen. Bei einer Polytherapie besteht die Möglichkeit, dass andere AEDs noch weiter eingenommen wurden.

^b Therapieumstellung: AED wurde abgesetzt und durch ein weiteres AED ersetzt.

AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug). GW: Gestationswoche. Vgl. Vergleich. LTG: Lamotrigin. LEV: Levetiracetam. VPA: Valproat. CBZ: Carbamazepin. TPM: Topiramate. OXC: Oxcarbazepin.

4. Diskussion

4. 1. Diskussion der Ergebnisse

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, unter welchen Antiepileptika Frauen in Deutschland schwanger werden und welche Umstellungen der antiepileptischen Therapie im Verlauf des ersten Trimenon vorgenommen werden. Es handelt sich um die erste Beschreibung und Auswertung der Therapien mit Antiepileptika bei schwangeren Frauen in Deutschland. Bisherige Studien in Deutschland basierten auf Daten zu Antiepileptika-Verschreibungen in der Allgemeinbevölkerung [2, 17, 86, 87] oder zu Valproat-Verordnungen bei Frauen im gebärfähigen Alter [88] bzw. bei Frauen und Männern nach Altersgruppen [89]. Generell liegen kaum Studien vor, die Therapieänderungen während der Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie beschreiben. Deshalb untersuchten wir neben den Veränderungen von antiepileptischen Therapien im Verlauf des Studienzeitraums von 2000 bis 2018 auch den Therapieverlauf während der Schwangerschaft, insbesondere im ersten Trimenon.

4.1.1. Exposition mit Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft

Im Zeitraum von 2000 bis 2018 nahm die jährliche Zahl der prospektiv erfassten Schwangerschaften mit einer Antiepileptika-Therapie bei Konzeption stetig zu (Tabelle 3). Die auffallend hohe Zahl exponierter Schwangerschaften im Jahr 2016 könnte auf einen vermehrten Beratungsbedarf zu Antiepileptika nach den Einschränkungen des Einsatzes von Valproat bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter in 2014 [75] hinweisen. Im Übrigen folgt der Trend der Gesamtanzahl aller prospektiv erfassten Schwangerschaften im PVZ Embryonaltoxikologie von 2000 bis 2018.

Im 18-jährigen Studienzeitraum hat sich der Einsatz von Carbamazepin, Valproat, Lamotrigin und Levetiracetam am auffälligsten verändert (Abbildung 5). Statistisch signifikant gesunken sind die Anteile von Carbamazepin und Valproat. Besonders ausgeprägt war der Rückgang bei Carbamazepin ($p < 0,001$), welches generell an Bedeutung in der antiepileptischen Therapie verloren hat. Zahlreiche Epilepsie-spezifische Register konnten ebenfalls einen deutlichen Rückgang im Einsatz von Carbamazepin bei schwangeren Frauen feststellen [90, 91]. Das erhöhte Fehlbildungsrisiko nach einer Carbamazepin-Exposition in der Schwangerschaft spielt

hierfür allerdings nicht die einzige Rolle. Weitere Gründe könnten das hohe Interaktionspotenzial und die Nebenwirkungen von Carbamazepin sein [92], die nicht nur bei Schwangeren zu einer deutlichen Abnahme der Verschreibungen geführt haben. Wie im Arzneiverordnungs-Report von 2020 berichtet, haben die Verordnungen von Carbamazepin in der gesamten Bevölkerung in Deutschland stark abgenommen [18].

Der Anteil von Frauen, die zu Beginn der Schwangerschaft mit Valproat behandelt wurden, hat in unserer Studie von 30,7 % in 2000-2002 auf 9,5 % in 2017-2018 deutlich abgenommen ($p < 0,001$). Vergleichbar waren die Beobachtungen in den Studien von *Wentzell et al.* und *Jacob et al.*, die auf Verschreibungsdaten in Deutschland basierten und eine Abnahme der Valproat-Verordnungen für Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter verzeichneten [88, 89]. Im Gegensatz dazu blieben die Verordnungen von Valproat in der Allgemeinbevölkerung über die Jahre eher konstant [18]. Allerdings wurde bei Männern zwischen 15 und 45 Jahren in Deutschland ebenfalls ein abnehmender Trend der Valproat-Verordnungen festgestellt [89]. Valproat ist zur Behandlung von bipolaren Erkrankungen und zur Migräneprophylaxe in der Schwangerschaft kontraindiziert und bei Frauen im gebärfähigen Alter nur bei Einhaltung der Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erlaubt. Trotzdem ist in unserer Studie der Anteil von Valproat-Therapien für die Behandlung von Nicht-Epilepsie-Diagnosen über den Zeitraum von 2000 bis 2018 gestiegen ($p = 0,003$, Abbildung 7). Dies kann dadurch bedingt sein, dass Fachärztinnen und -ärzte für Neurologie eher mit der Problematik von Valproat in der Schwangerschaft vertraut sind als jenen aus anderen Fachgebieten. In der Studie von *Wentzell et al.* blieb der Anteil von Patientinnen mit bipolarer Störung, die mit Valproat behandelt wurden, nahezu konstant im Gegensatz zum rückläufigen Einsatz von Valproat bei Epilepsiepatientinnen (in den Jahren 2004 vs. 2015) [88]. Insgesamt deutet dies auf eine unterschiedliche Wahrnehmung des Fehlbildungsrisikos von Valproat durch Ärztinnen und Ärzte aus den verschiedenen Fachgebieten hin.

Auch der Einsatz der älteren Antiepileptika, Phenobarbital, Phenytoin und Primidon zu Beginn der Schwangerschaft ist von 11,9 % in 2000-2002 auf nur noch 0,4 % der Schwangerschaften in 2017-2018 drastisch zurückgegangen ($p < 0,001$). Abgesehen vom teratogenen Potenzial weisen Phenytoin und Phenobarbital ein ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil auf und werden generell nicht mehr als Erstlinientherapie von Epilepsien bei Erwachsenen empfohlen [16, 93].

Zunehmend mehr eingesetzt wurden Lamotrigin (17,3 % in 2000-2002 vs. 43,3 % in 2017-2018, $p < 0,001$) und Levetiracetam (2,5 % vs. 25,2 %, $p < 0,001$). Lamotrigin wurde aufgrund seiner umfangreichen Studienlage und des hohen Erfahrungswertes bei Schwangeren am häufigsten eingesetzt.

Auch für Pregabalin gab es nach Markteinführung im Jahr 2004 erstaunlicherweise einen raschen Anstieg der bei Konzeption exponierten Schwangerschaften, obwohl kaum Studien zur Sicherheit in der Schwangerschaft vorlagen. Die gestiegenen Meldungen am PVZ Embryonaltoxikologie könnten auch auf einen erhöhten Beratungsbedarf unmittelbar nach seiner Markteinführung hinweisen. Aufgrund der heterogenen Ergebnisse der Studien kann ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach mütterlicher Pregabalin-Einnahme nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden [94, 95]. Für eine bessere Risikoeinschätzung in der Schwangerschaft sollten deshalb weitere Studien durchgeführt werden. Immerhin wurden in unserer Kohorte des Zeitraums 2017-2018 12,6 % der Frauen mit Antiepileptika-Therapie zu Beginn der Schwangerschaft mit Pregabalin behandelt. Im Vergleich zu bevölkerungsbezogenen Daten, in denen Pregabalin das seit 2011 am häufigsten verschriebene Antiepileptikum ist [17, 96], wurde es bei schwangeren Frauen noch zurückhaltend eingesetzt.

4.1.2. Therapie mit Antiepileptika bei Frauen ohne Epilepsie

Antiepileptika werden nicht nur zur Therapie der Epilepsie, sondern zunehmend auch zur Behandlung anderer neurologischer oder psychiatrischer Erkrankungen eingesetzt. Beispielsweise zeigte sich eine gute Wirksamkeit von Valproat und Lamotrigin bei bipolaren Erkrankungen [97]. Beobachtungsstudien zu angeborenen Fehlbildungen durch Antiepileptika werden meist bei Epilepsiepatientinnen durchgeführt. Im Vergleich dazu gibt es weit weniger Untersuchungen zum Einsatz von Antiepileptika bei schwangeren Frauen ohne Epilepsie [21]. Im Gegensatz zu Epilepsiepatientinnen, die auf eine Therapie mit Antiepileptika angewiesen sind, stehen für Frauen mit anderen neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen alternative Arzneimittelgruppen zur Verfügung, die besser untersucht und weniger riskant in der Schwangerschaft sind. Trotzdem ist der Anteil von Frauen mit einer Antiepileptika-Behandlung zu Beginn der Schwangerschaft wegen nicht-epileptischer Indikationen in unserer Studie gestiegen (von 23,3 % in 2000-2002 auf 38,8 % in 2017-2018, $p < 0,001$, Abbildung 6). Hier stellt sich die Frage, ob andere Facharztgruppen ähnlich wie auf Epilepsie spezialisierte

Ärztinnen und Ärzte mit der Problematik der Teratogenität von Antiepileptika vertraut sind.

Pharmakoepidemiologische Studien zeigten ebenfalls einen Anstieg der Verschreibungen von Antiepileptika an schwangere Frauen ohne Epilepsie. In anderen Ländern war der Anteil der Verordnungen für Nicht-Epilepsie-Diagnosen teilweise höher als deren Anteil in unserer Gesamtkohorte (35,7 %). Beispielweise wurden bei schwangeren Frauen in den USA Antiepileptika überwiegend für die Behandlung psychiatrischer Indikationen (47,9 %) und Schmerzen (22,2 %) eingesetzt [98]. Auch in skandinavischen Ländern wurde die Hälfte der in der Schwangerschaft eingesetzten Antiepileptika für andere Diagnosen als die Epilepsie verwendet [32].

In unserer Studie fallen bei Betrachtung der maternalen Charakteristika von Frauen mit und ohne Epilepsie geringe Unterschiede auf (Tabelle 2). Im Vergleich zu den Frauen ohne Epilepsie und zu unspezifisch exponierten Kontrollkohorten des PVZ Embryonaltoxikologie [99] waren die Epilepsiepatientinnen im Median jünger. Der Erstkontakt mit dem PVZ Embryonaltoxikologie fand bei der Epilepsie-Kohorte im Median 3 bis 4 Gestationswochen später statt. Dies kann dadurch bedingt sein, dass Anfragen zu Epilepsiepatientinnen mit empfohlenen Antiepileptika nicht primär zur Frage der Embryotoxizität gestellt wurden, sondern zu einem späteren Zeitpunkt im Schwangerschaftsverlauf bezüglich Dosisanpassungen oder der Therapie zur Geburt bzw. Stillzeit. Letztendlich handelt es sich bei der Kohorte der Frauen ohne Epilepsie um eine sehr heterogene Gruppe mit diversen Grunderkrankungen.

Behandlungsindikationen

Die Behandlungsindikationen wurden bei Lamotrigin (n = 1452), Carbamazepin (n = 435), Pregabalin (n = 377) und Topiramamat (n = 241) genauer untersucht (Abbildung 8).

Die Wirksamkeit von Lamotrigin bei psychiatrischen Indikationen, z. B. in der Phasenprophylaxe bipolarer Erkrankungen und das geringere Fehlbildungsrisiko im Vergleich zu Lithium, spiegeln sich in der Häufigkeit der behandelten, schwangeren Frauen wider [100]. Insgesamt ist der Anteil von nicht-epileptischen neurologischen und psychiatrischen Indikationen von 10,2 % aller Frauen mit einer Lamotrigin-Therapie bei Konzeption (in 2000-2006) auf 28,4 % (in 2013-2018) statistisch signifikant gestiegen.

Auch Carbamazepin besitzt einen hohen Stellenwert zur Behandlung von Nicht-Epilepsie-Diagnosen. Es wird häufig als Mittel der Wahl bei Patientinnen und Patienten mit Trigeminus-Neuralgien verordnet und ist auch bei psychiatrischen Indikationen effektiv [19, 101]. Basierend auf unseren Daten änderte der starke Rückgang von Carbamazepin im Verlauf des Studienzeitraums nur geringfügig das Verhältnis von Epilepsie- (72,4 %) zu Nicht-Epilepsie-Diagnosen (26,4 %). Dies spricht dafür, dass Carbamazepin in der Schwangerschaft nicht nur bei Epilepsiepatientinnen, sondern auch bei Frauen mit anderen Diagnosen seltener eingesetzt wurde.

Pregabalin wurde 2004 sowohl für die Zusatztherapie bei Epilepsie als auch für die Therapie von neuropathischen Schmerzen zugelassen. In unserer Kohorte wurde Pregabalin kaum zur Epilepsiebehandlung eingesetzt. Mit 5 % aller mit Pregabalin therapierten Schwangerschaften ist der Anteil von Epilepsiepatientinnen in unserer Kohorte vergleichbar mit deren Anteil bei schwangeren Frauen in anderen Ländern (3 % bzw. 6,7 %) [94, 95]. Für die Behandlung von Angststörungen oder neuropathischen Schmerzen stehen definitiv besser untersuchte Alternativen für Schwangere zur Verfügung [29, 102].

Eine statistisch signifikante Zunahme des Anteils von Behandlungen der nicht-epileptischen Indikationen wurde bei Topiramat beobachtet (16,7 % in 2000-2006 vs. 60,3 % in 2013-2018). Insbesondere in der Migräneprophylaxe hat Topiramat nicht nur in unserer untersuchten Kohorte, sondern auch in der Allgemeinbevölkerung an Bedeutung gewonnen [103, 104]. Topiramat wurde bekanntlich mit teratogenen Effekten in Verbindung gebracht und sollte nicht mehr zur Migräneprophylaxe bei schwangeren Frauen eingesetzt werden [105, 106]. Auch für die Behandlung der Migräne gibt es in der Schwangerschaft besser geeignete Arzneimittel.

4.1.3. Therapie mit Antiepileptika bei Frauen mit Epilepsie

Antiepileptika zum Zeitpunkt der Konzeption

63,6 % der Schwangerschaften in der Gesamtkohorte erhielten Antiepileptika wegen einer Epilepsie. Im Studienzeitraum von 2000 bis 2018 zeigten sich in dieser Epilepsie-Kohorte (n = 2395, Abbildung 9) ähnliche Trends wie in der Gesamtkohorte, bis auf Pregabalin, welches häufiger in der Gesamtkohorte eingesetzt wurde aber kaum eine Rolle in der Epilepsiebehandlung spielte.

Im Laufe des Studienzeitraums wurde Valproat zunehmend seltener in der Epilepsiebehandlung bei Frauen zu Beginn der Schwangerschaft eingesetzt (35,3 % in 2000-2002 vs. 9,1 % in 2017-2018, $p < 0,001$). In ähnlichem Ausmaß ist der Anteil der Behandlungen mit Valproat in der Epilepsie-Kohorte wie in der oben beschriebenen Gesamtkohorte gesunken. Die zunehmend strikter formulierten Warnhinweise zur Teratogenität von Valproat sowie die Risikokommunikation mit den behandelnden Ärztinnen und Ärzten, u. a. auch in Form der Rote-Hand-Briefe [11, 12, 75, 107], haben zur Abnahme der Verordnungen im Laufe der Jahre beigetragen. Trotzdem werden mit ca. 9 % der Epilepsiepatientinnen in 2017-2018 immer noch ein nicht zu vernachlässigender Anteil zu Beginn der Schwangerschaft mit Valproat behandelt. U. a. wegen der besseren Wirksamkeit und Verträglichkeit bei generalisierten und unklassifizierbaren Epilepsien wird Valproat in der S1-Leitlinie „Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) als Erstlinientherapie, jedoch nicht bei Frauen, empfohlen [15, 108]. Weiterhin können bestimmte Komorbiditäten wie Migräne zu einem Einsatz von Topiramaten oder Valproat führen [109, 110]. Leitlinienkonform sollte Valproat jedoch nur dann bei Epilepsiepatientinnen im gebärfähigem Alter eingesetzt werden, wenn alternative Behandlungen nicht wirksam oder verträglich waren [93, 111]. Es stellt sich also die Frage, wie viele Schwangere eine therapieresistente Epilepsieform oder bestimmte Epilepsiesyndrome, z. B. eine juvenile myoklonische Epilepsie, haben, in denen eine Anwendung von Valproat unabdingbar ist [112].

Lamotrigin und Levetiracetam wurden seit 2011-2012 am häufigsten in der Epilepsiebehandlung bei schwangeren Frauen verwendet. Obwohl Levetiracetam, welches erst im Jahr 2000 zugelassen wurde, mittlerweile häufiger als Lamotrigin in der Epilepsiebehandlung in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland eingesetzt wird [17], werden bei uns immer noch mehr Epilepsiepatientinnen mit dem deutlich besser untersuchten Lamotrigin therapiert. Seit 2015-2016 wurden sogar über die Hälfte der Epilepsiepatientinnen zu Beginn der Schwangerschaft mit Lamotrigin behandelt. Vermutlich liegt es daran, dass Lamotrigin mit Abstand den höchsten Erfahrungsumfang in der Schwangerschaft hat und sich als Antiepileptikum der Wahl in der Schwangerschaft etabliert hat. Deutlich gestiegen sind die Therapien mit Levetiracetam von 3,3 % aller Epilepsiepatientinnen in 2000-2002 auf 42,1 % in 2017-2018 ($p < 0,001$). Der vermehrte Einsatz von Levetiracetam in den letzten Jahren erfolgte aufgrund der guten

Verträglichkeit und des geringen Fehlbildungsrisikos [113, 114]. Weiterhin vorteilhaft für Levetiracetam ist, dass es schnell aufdosiert werden kann und kaum Interaktionen mit anderen Antiepileptika aufweist [113, 115]. Seine Zulassungserweiterung im Jahr 2006 von der Zusatztherapie zur Monotherapie in der Epilepsiebehandlung wird ebenfalls zur Zunahme der Therapien bei schwangeren Frauen beigetragen haben.

Weniger Änderungen über die Jahre gab es bei Oxcarbazepin und Topiramat. In unserer untersuchten Kohorte wurde Oxcarbazepin, trotz des vergleichsweise günstigen Risikoprofils, relativ wenig verwendet (n = 125, 5,2 % der Epilepsie-Kohorte im gesamten Studienzeitraum). Möglicherweise liegt dies auch am geringeren Umfang publizierter Erfahrungen zur Sicherheit in der Schwangerschaft [56, 74].

Für Topiramat wurde eine dem Oxcarbazepin vergleichbare Häufigkeit beobachtet (n = 131, 5,5 % der Epilepsie-Kohorte im gesamten Studienzeitraum). Obwohl es mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko assoziiert wurde [48, 58], ist im Studienzeitraum der Anteil mit Topiramat behandelten Schwangeren nicht gesunken, sondern zunächst noch weiter leicht gestiegen (8,5 % in 2011-2012) bevor der Anteil der exponierten Schwangerschaften wieder zurückging (4 % in 2017-2018). Diese Entwicklung sollte aber aufgrund der geringen Fallzahl mit Vorsicht betrachtet werden. Einen ähnlichen Trend gab es auch in der Studie des Australian Antiepileptic Drugs in Pregnancy Registers. Hier wurde über einen Anstieg der Therapien mit Topiramat von 4 % der schwangeren Frauen mit Epilepsie in 1999-2005 auf 11 % in 2006-2012 berichtet [116].

Empfohlene und nicht-empfohlene Antiepileptika

Wie bereits oben erwähnt, konnten wir einen deutlichen Anstieg von Therapien mit den Mitteln der Wahl und einen Rückgang vom nicht-empfohlenen Valproat bei Epilepsiepatientinnen zu Beginn der Schwangerschaft (n = 2395) im 18-jährigen Studienzeitraum feststellen. Das Risikobewusstsein hat sich über die Jahre geändert, welches Einfluss auf die gemeldeten Schwangerschaften beim PVZ Embryonaltoxikologie haben könnte. Heutzutage ist das Wissen zur Teratogenität von Valproat offenbar präsenter. Trotzdem wurden noch 13,1 % der Epilepsiepatientinnen in 2017-2018 mit nicht-empfohlenen Antiepileptika (Valproat, Phenobarbital, Phenytoin und/oder Topiramat) behandelt (vs. 40,7 % in 2000-2002, Abbildung 13).

Das erhöhte Risiko für Neuralrohrdefekte nach mütterlicher Valproat-Einnahme ist seit den 1980er Jahren bekannt [117-119]. Trotzdem kam es erst im Jahr 2014 nach einer

Neubewertung der Daten zu Entwicklungsverzögerungen bei exponierten Kindern zu Warnhinweisen und Restriktionen bezüglich des Einsatzes in der Schwangerschaft bzw. bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie im Jahr 2018 zur weiteren Verschärfung der Maßnahmen durch die EMA und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) [11, 12, 75, 107]. Valproat sollte in der Epilepsiebehandlung bei schwangeren Frauen nur dann eingesetzt werden, wenn andere Antiepileptika nicht ausreichend wirksam waren, und bei Frauen im gebärfähigen Alter nur wenn die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms eingehalten werden. Es ist davon auszugehen, dass diese Maßnahmen zum Rückgang des Einsatzes von Valproat in der Schwangerschaft führten.

Frühere Studien hatten zunächst über eine Zunahme des Risikos für generalisierte Anfälle in der Schwangerschaft nach Umstellung von Valproat auf eine andere antiepileptische Therapie berichtet [120], die möglicherweise auf eine fehlende Dosisanpassung bei Therapien mit empfohlenen Antiepileptika, wie Lamotrigin und Levetiracetam zurückgeführt werden kann [121-123]. V. a. bei Lamotrigin sind aufgrund der gesteigerten Clearance häufig Dosisanpassungen in der Schwangerschaft erforderlich, um eine Verschlechterung der Anfallssituation nach Abfall des Serumspiegels in der Schwangerschaft zu vermeiden [67, 124, 125]. Eine aktuelle Studie des EURAP-Registers belegte, dass eine bessere Therapieauswahl zu geringeren Fehlbildungsraten führen kann, auch ohne Zunahme des Risikos für generalisierte tonisch-klonische Anfälle in der Schwangerschaft [90].

Da etwa 9 % der Frauen mit Epilepsie in unserer Kohorte in 2017-2018 noch mit Valproat zu Beginn der Schwangerschaft behandelt wurden, stellt sich die Frage, ob Studienergebnisse und Warnhinweise zur Teratogenität die verschreibenden Ärztinnen und Ärzte in ausreichendem Maße erreichen [126]. Problematisch ist es jedoch, wenn nach Absetzen des gut wirksamen Valproat keine ausreichende Wirksamkeit durch andere Antiepileptika erreicht wird und die Gefahr von epileptischen Anfällen und den damit verbundenen Komplikationen besteht. So kann es sein, dass Frauen eine bessere Anfallskontrolle den Vorsichtsmaßnahmen zur Minderung des Fehlbildungsrisikos bevorzugen [127]. Bestenfalls sollte die Entscheidung über die Fortführung oder Umstellung einer Therapie mit nicht-empfohlenen Antiepileptika bei Frauen, die schwanger werden könnten, in einer gemeinsamen Entscheidungsfindung (shared decision making) getroffen werden [128, 129].

Auch weitere Beobachtungsstudien aus anderen europäischen Ländern stellten vergleichbare Entwicklungen der antiepileptischen Therapien in der Schwangerschaft fest: Die EURAP-Studie sowie Verschreibungsdaten aus Frankreich und dem englischsprachigem Raum zeigten ebenfalls einen Rückgang der Verschreibungen von Carbamazepin und Valproat während der Anstieg der Verschreibungen von Lamotrigin und Levetiracetam deutlich war [44, 90, 91, 116, 130]. Nicht nur bei schwangeren Frauen, sondern auch bei Epilepsiepatientinnen im gebärfähigen Alter, insbesondere bei jüngeren Frauen, zeigten sich rückläufige Trends in den Verschreibungen von Valproat [88, 131].

Der Anteil von Antiepileptika mit geringem Erfahrungsumfang hat in den letzten Jahren leicht zugenommen: In 2017-2018 haben 9,1 % der Frauen zu Beginn der Schwangerschaft eines dieser Mittel ausschließlich oder zusätzlich zu Lamotrigin und Levetiracetam eingenommen (Abbildung 13). Insbesondere fiel der zunehmende Einsatz von neueren Antiepileptika wie Lacosamid und Zonisamid auf, für die ein geringes Interaktionspotenzial und eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zu den Antiepileptika der ersten Generation besteht [92]. Bemerkenswert ist, dass sie bereits schnell nach Markteinführung auch in der Schwangerschaft verschrieben wurden, obwohl noch keine Daten zur ihrer Sicherheit in der Schwangerschaft vorlagen. Besonders Lacosamid, welches die Zulassung im Jahr 2008 erhielt, wurde in unserer Kohorte bis 2018 schon in 64 Schwangerschaften zum Zeitpunkt der Konzeption eingesetzt. Dies zeigt, dass das PVZ Embryonaltoxikologie ebenso wie andere TIS zeitnah die Anwendung von neu zugelassenen Arzneimitteln bei Schwangeren erfassen und auswerten kann.

Mono- und Polytherapie

Nur etwa 50 % der Epilepsiepatientinnen und -patienten werden mit dem ersten Antiepileptikum anfallsfrei [132]. Üblicherweise wird nach einer nicht ausreichend wirksamen, initialen Monotherapie entweder auf einer anderen Monotherapie umgestellt oder ein weiteres Antiepileptikum hinzugegeben [14, 15]. In der Schwangerschaft wurde aufgrund des vermuteten erhöhten Fehlbildungsrisikos viele Jahre prinzipiell von Polytherapien mit Antiepileptika abgeraten [70]. Mittlerweile gilt die Annahme, dass ein erhöhtes Risiko hauptsächlich für Kombinationstherapien mit Valproat oder Topiramamat besteht [71, 72]. Um auszuwerten, wie viele Epilepsiepatientinnen in die Schwangerschaft mit einer Polytherapie hineingehen und ob sich dessen Anteil über die

Jahre verändert hat, haben wir die Anzahl der Antiepileptika und die Zusammensetzung der Therapien bei Konzeption in der Epilepsie-Kohorte (n = 2395) untersucht.

Mit 76,4 % der Schwangerschaften mit einer Monotherapie und 23,6 % mit einer Polytherapie bei Konzeption sind unsere Beobachtungen mit anderen Studiendaten vergleichbar. In anderen Beobachtungsstudien rangierte der Anteil von Polytherapien in der Schwangerschaft von ca. 20 % bis 28 % [72, 130, 133]. Dies lässt sich durch die methodischen Unterschiede, die untersuchten Zeiträume und die jeweiligen Empfehlungen zur Polytherapie in der Schwangerschaft erklären. Letztere hängt auch von den verschreibenden Ärztinnen und Ärzten ab, da sich die Verordnungen z. B. in Epilepsiezentren oder in der hausärztlichen Versorgung unterscheiden können [2, 88].

Es ist festzustellen, dass der Anteil von Polytherapien zu Beginn der Schwangerschaft im Studienzeitraum von 2000 bis 2018 tendenziell leicht zugenommen hat, jedoch mit $p = 0,06$ knapp die Signifikanzgrenze verfehlte. Andere Beobachtungsstudien fanden keine Unterschiede im zeitlichen Verlauf [91, 130]. Einzig in den Publikationen von *Vajda et al.* und von *Shihman et al.* basierend auf Daten im Zeitraum 1998-2015 bzw. 2005-2015 wurde ein, wenn auch geringfügig, steigender Trend bei Polytherapien beobachtet [72, 134]. Diese Beobachtung könnte auf den Rückgang von Valproat zurückzuführen sein und der in bestimmten Fällen unzureichenden Wirksamkeit anderer Monotherapien. Somit könnten Kombinationstherapien häufiger benötigt werden, um eine Anfallskontrolle zu erzielen.

In unserer Studie wurden von allen Monotherapien zu Beginn der Schwangerschaft Lamotrigin, Levetiracetam, Valproat oder Carbamazepin am häufigsten eingesetzt (Abbildung 15). Bezogen auf die einzelnen Antiepileptika war der relative Anteil von Monotherapien am höchsten bei Lamotrigin (70 %), Carbamazepin (69,2 %) und Valproat (67,5 %) (Tabelle 5).

Ähnlich wie bei den Monotherapien, wurden die als Mittel der Wahl empfohlenen Antiepileptika, Lamotrigin und Levetiracetam, am häufigsten in den Polytherapien eingesetzt (Tabelle 6). Relativ gesehen hatten allerdings nur etwa 30 % der mit Lamotrigin behandelten Frauen eine Polytherapie im Gegensatz zu 46,5 % bei Levetiracetam. Erst die Zulassungserweiterung von Levetiracetam für die Monotherapie in der Epilepsiebehandlung im Jahr 2006 führte zu einer sukzessiven Zunahme des Anteils von Monotherapien in der Schwangerschaft ($p < 0,001$). Im Gegensatz dazu, hat

bei Oxcarbazepin der Anteil von Kombinationstherapien zugenommen ($p = 0,02$). Wahrscheinlich wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils von Oxcarbazepin und seines geringeren Interaktionspotenzials als beispielweise Carbamazepin [135, 136] wurde es in der Schwangerschaft zusätzlich zu anderen Antiepileptika gegeben, wenn die Mittel der Wahl nicht ausreichend wirksam waren.

Im Übrigen gab es zur Konzeption viele unterschiedliche Antiepileptika-Kombinationen. Gründe dafür könnten schwer behandelbare Epilepsien sein, die eine individuelle Therapieauswahl erfordern. Die Vielzahl an Variationen bei Polytherapien wurde auch in Studien von *Vajda et al.* und *Meador et al.*, in denen antiepileptische Therapien bei schwangeren Frauen untersucht wurden, beobachtet [72, 130]. In unserer Studie erhielten 141 von 565 Frauen (25 %) mit einer Polytherapie zu Beginn der Schwangerschaft Valproat und 70 von 565 (12,4 %) Topiramat. Insgesamt erfolgten ein Drittel der Valproat-Therapien und sogar die Hälfte der Topiramat-Therapien im Rahmen einer Kombinationstherapie (Tabelle 4). Umso bedenklicher ist deren Anteil vor dem Hintergrund, dass das Fehlbildungsrisiko bei Polytherapien, v. a. mit Valproat und Topiramat, erhöht ist.

Grundsätzlich fehlen für die Polytherapie Empfehlungen zu einer sinnvollen „Add-on-Therapie“, wenn unter einer Monotherapie keine Anfallsfreiheit erzielt werden kann [137]. Die Kombination von Antiepileptika mit unterschiedlichen Wirkmechanismen führt nicht zwingend zu einer Anfallsfreiheit, aber neurotoxische Nebenwirkungen können vermieden werden, die durch beispielweise Kombination von Natriumkanalblockern auftreten können [138]. Obwohl der Einsatz weiterer Antiepileptika die Chance auf eine Anfallsfreiheit erhöhen kann, handelt es sich in diesen Fällen oft um eine schwer behandelbare Epilepsie. Demnach könnten bei Epilepsiepatientinnen mit einer Polytherapie in der Schwangerschaft öfter epileptische Anfälle auftreten als bei Schwangeren mit einer Monotherapie [72, 139]. Dies würde auch, obwohl davon in der Schwangerschaft abgeraten wird, den häufigen Einsatz von Valproat und Topiramat im Rahmen einer Polytherapie erklären, v. a., wenn Monotherapien oder Kombinationstherapien mit anderen Antiepileptika erfolglos blieben.

Die meisten Studien werten Fehlbildungsraten im Rahmen einer Monotherapie aus. Jedoch gibt es wenig Daten für Polytherapien mit Antiepileptika, die eine qualifizierte Risikoabschätzung ermöglichen. Selbst für die derzeit am häufigsten eingesetzte

Zweifachkombination, mit Lamotrigin und Levetiracetam, liegen bisher kaum Daten zu Schwangerschaftsverläufen vor.

4.1.4. Therapieverlauf während der Schwangerschaft

Der Einsatz von Antiepileptika bei der Epilepsie erfordert in der Regel eine Dauertherapie, die meistens auch in der Schwangerschaft fortgeführt wird. Idealerweise sollte eine antiepileptische Therapie mit nicht-empfohlenen Antiepileptika bzw. solchen, die unzureichend untersucht sind, vor der Schwangerschaft auf besser erprobte und risikoärmere Antiepileptika umgestellt werden. Wenn eine Therapieoptimierung bei der Schwangerschaftsplanung oder bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht stattfand, kann es aus Sorge vor einer schädigenden Wirkung des Antiepileptikums zu einer Umstellung oder sogar zum Absetzen der antiepileptischen Therapie bei Feststellen der Schwangerschaft kommen. Das mit einer Änderung oder Absetzen der antiepileptischen Medikation verbundene erhöhte Risiko für epileptische Anfälle sollte vermieden werden.

Therapieumstellungen während der Schwangerschaft wurden bisher kaum untersucht. Vorhandene Studien basieren meist auf Rezepteinlösungen von Antiepileptika nach Trimenon der Schwangerschaft bzw. in Zeitintervallen vor und nach der Schwangerschaft. Dies liefert nur eine grobe Abschätzung der tatsächlichen Exposition im Schwangerschaftsverlauf. In unserer Studie haben wir die Therapieverläufe während der Schwangerschaft in der Epilepsie-Teilkohorte mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt (n = 1548) analysiert. Therapieänderungen für Mono- und Polytherapien im ersten Trimenon wurden getrennt untersucht. Schließlich wurden die Therapieänderungen für die häufigsten Antiepileptika genauer betrachtet.

Therapieänderungen bei Mono- und Polytherapie

Eine Änderung der Therapie während des ersten Trimenon erfolgte wesentlich seltener bei einer Mono- als bei einer Polytherapie zu Beginn der Schwangerschaft ($p < 0,001$, Tabelle 7). Hier könnte es sich um besser kontrollierte Epilepsien handeln, in denen die Epilepsiepatientinnen gut auf ein Antiepileptikum ansprechen.

In unserer Studie war der prozentuale Anteil der Schwangeren, die bis zur 12. Gestationswoche mindestens ein Antiepileptikum abgesetzt haben (7,1 %), höher als der Anteil mit einer Therapieumstellung auf andere Antiepileptika (1,7 %). Insgesamt erhielten nur 0,6 % der Schwangeren bis zur 12. Gestationswoche ein zusätzliches

Antiepileptikum zu ihrer Initialtherapie. Dies deutet daraufhin, dass die Epilepsie im ersten Trimenon meist ausreichend kontrolliert war und tendenziell eher versucht wurde, die Anzahl der Antiepileptika zu begrenzen.

Monotherapie

Änderungen der antiepileptischen Medikation im ersten Trimenon erfolgten bei 6,6 % der Epilepsiepatientinnen mit Monotherapie. 4,3 % haben im ersten Trimenon ihre antiepileptische Medikation abgesetzt und 1,7 % haben auf ein anderes Antiepileptikum umgestellt. Wie erwartet wurde am häufigsten auf Lamotrigin und Levetiracetam und kaum auf nicht-empfohlene Antiepileptika umgestellt (Abbildung 18).

In 7 Schwangerschaften wurde die initiale Monotherapie bei Konzeption um ein weiteres Antiepileptikum im ersten Trimenon ergänzt. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass die bisherige Therapie nicht ausreichend wirksam war. Darüber hinaus kann die Gabe eines zusätzlichen Antiepileptikums erfolgt sein, um die Dosis des bisherigen Antiepileptikums zu reduzieren, z. B., um dosisabhängige teratogene Effekte zu vermeiden.

Polytherapie

Wie zu erwarten hatte ein deutlich höherer Anteil (19,2 %) der Frauen mit einer Polytherapie Therapieänderungen im ersten Trimenon als Frauen mit einer Monotherapie. Etwa 17 % der Frauen mit einer Polytherapie bei Konzeption haben Antiepileptika abgesetzt, so dass in der 12. Gestationswoche 12 % nur noch eine Monotherapie und 2 % sogar keine antiepileptische Medikation mehr erhielten (Abbildung 19). Die veröffentlichten, höheren Fehlbildungsraten im Rahmen einer antiepileptischen Polytherapie veranlassten vermutlich die Unsicherheit gegenüber Polytherapien in der Schwangerschaft, sodass die Anzahl an exponierten Antiepileptika in der Schwangerschaft reduziert wurde.

Insgesamt hatten 3,8 % der Frauen mit einem oder mehreren Antiepileptika zu Beginn der Schwangerschaft keine antiepileptische Therapie mehr am Ende des ersten Trimenon. Das Absetzen der gesamten, antiepileptischen Medikation zeigt die große Angst vor einer Antiepileptika-Exposition in der Schwangerschaft und, dass das Risiko für epileptische Anfälle in Kauf genommen wird. Diese Beobachtung konnte ebenfalls in anderen Studien bestätigt werden. Verschreibungsstudien aus anderen europäischen Ländern zeigten eine niedrigere Prävalenz für die Verschreibung von Antiepileptika in der

Schwangerschaft als vor der Schwangerschaft [32, 140]. Zu beachten ist allerdings, dass es sich in diesen Publikationen um alle mit Antiepileptika behandelten Schwangeren handelt und nicht nur Epilepsiepatientinnen. In der Studie von *Man et al.*, basierend auf Daten aus UK, wurde jedoch eine höhere Rate für das Absetzen von Antiepileptika bei schwangeren Frauen mit bipolarer Störung oder Depression im Vergleich zu Nicht-Schwangeren als bei jenen mit Epilepsie festgestellt [43].

Generell werden bei Frauen mit Epilepsie Absetzversuche in der Schwangerschaft, wegen des Risikos für epileptische Anfälle, nicht empfohlen [15, 141]. Die Wahrscheinlichkeit, dass epileptische Anfälle im Laufe der Schwangerschaft nach längeren, anfallsfreien Intervallen auftreten, ist gering [142]. Trotzdem bleibt ein Risiko für Rezidive [143] und die damit verbundenen Komplikationen bestehen. Absetzversuche sollten ausschleichend erfolgen, im besten Fall über einen Zeitraum von mehreren Wochen bzw. Monaten. Besonders in den ersten Monaten nach dem Absetzen ist das Risiko für epileptische Anfälle erhöht [144]. Die Beendigung der medikamentösen Therapie im ersten Trimenon kann ein Hinweis dafür sein, dass antiepileptische Therapien trotz langjähriger Anfallsfreiheit aufrechterhalten werden. Besonders wenn Antiepileptika durch die Hausärztinnen und Hausärzte weiter verordnet werden und sich die Patientinnen bei längerer Anfallsfreiheit nicht an die Fachärztinnen und -ärzte für Epileptologie bzw. Neurologie zur Überprüfung der medikamentösen Therapie wenden [2, 88]. Aus diesen Gründen kann es unmittelbar nach Feststellen der Schwangerschaft zum Absetzen der Antiepileptika kommen. Besonders kritisch ist eine Therapiebeendigung, wenn das Fehlbildungsrisiko von Antiepileptika überschätzt wird. Dadurch werden die Schwangere und das Ungeborene unbegründet einem höheren Risiko für epileptische Anfälle ausgesetzt.

Änderungen einzelner Antiepileptika im 1. Trimenon

Obwohl Lamotrigin und Levetiracetam die Antiepileptika der Wahl in der Schwangerschaft sind, wurden sie im ersten Trimenon bei 1,4 % bzw. 3,7 % der damit behandelten Schwangeren abgesetzt. Die Gründe hierfür sind uns nicht bekannt. Deshalb ist es unklar, ob in diesen Fällen eine fehlende Wirkung, eine langjährige Anfallsfreiheit oder die eigentlich unbegründete Sorge vor Fehlbildungen für das Absetzen ausschlaggebend waren.

Die meisten Therapieänderungen betrafen Valproat, welches bei ca. 20 % der Frauen im ersten Trimenon abgesetzt (13,9%) oder umgestellt (6,2%) wurde. Im Allgemeinen mangelt es an Studien, in denen die Umstellung von Valproat auf andere Antiepileptika in der Schwangerschaft untersucht wird. Eine Unterscheidung von Polytherapien und Therapieumstellungen in Verschreibungs- und Rezepteinlösestudien ist aufgrund von überlappenden Verordnungen und fehlender Zuordnung zu den entsprechenden Gestationswochen kaum möglich.

Das in der Schwangerschaft nicht empfohlene Topiramat, welches oft Bestandteil von Kombinationstherapien zu Beginn der Schwangerschaft war (53,4 % aller mit Topiramat-behandelten Epilepsiepatientinnen), wurde im ersten Trimenon in ca. 15 % der entsprechend behandelten Frauen abgesetzt oder umgestellt. Somit blieb ein Großteil der Frauen, die mit risikoreichen Antiepileptika wie Valproat und Topiramat bei Konzeption behandelt wurden, auch noch am Ende des ersten Trimenon bei dieser Therapie.

Trotz des vergleichsweise geringen Fehlbildungsrisikos wurde Oxcarbazepin relativ häufig abgesetzt oder umgestellt (18,4 %). Ein Grund dafür könnte der hohe Anteil von Polytherapien sein (43,2 %). Zudem liegen, wie weiter oben bereits erwähnt, zu Oxcarbazepin nur begrenzt Daten zur Sicherheit in der Schwangerschaft vor [74]. Vermutlich wird bei einer Polytherapie in der Schwangerschaft eher das Antiepileptikum mit dem geringsten Erfahrungsumfang oder mit dem geringsten antiepileptischen Effekt abgesetzt.

Die meisten Therapieänderungen fanden innerhalb der ersten 8 Gestationswochen, wahrscheinlich bei Feststellen der Schwangerschaft, statt. Dies unterstützt die Beobachtung von *Herzog et al.*, dass viele Epilepsiepatientinnen ungeplant in die Schwangerschaft hineingehen [145] und dementsprechend nicht optimal im Hinblick auf die Sicherheit des Fetus eingestellt waren.

Lag die Information zum weiteren Verlauf der Therapie nach Beginn der Schwangerschaft nicht vor, d. h. bei den behandelten Frauen fehlten Informationen, ob die Antiepileptika weiter eingenommen oder abgesetzt wurden, wurde die Medikation als unklar bzw. unbekannt definiert. Der Anteil der Frauen mit unbekannter Medikation am Ende des ersten Trimenon war am höchsten bei jenen, die zu Beginn der Schwangerschaft Carbamazepin (6,1 %), Valproat (5 %) oder Topiramat (4,7 %) erhalten hatten. Dies kann

durch die Verunsicherung und Bedenken der Schwangeren und ihrer behandelnden Ärztinnen und Ärzte bezüglich des teratogenen Risikoprofils dieser Antiepileptika bedingt sein. Durch die fehlenden Daten wurde möglicherweise der Anteil der Therapieänderungen in unserer Studie unterschätzt.

In der folgenden Tabelle 9 sind bisherige Studien zusammengefasst, die Therapieänderungen bei einer Behandlung mit Antiepileptika während der Schwangerschaft beschreiben. In der Studie von *Charlton et al.* zu Antiepileptika-Verordnungen in verschiedenen europäischen Ländern wurde in den Schwangerschaftsverläufen eine Zunahme der Lamotrigin- und Levetiracetam- sowie eine Abnahme der Valproat-Verschreibungen beobachtet [140]. Generell ist die Prävalenz für Antiepileptika-Verordnungen, unabhängig von der Diagnose, im Schwangerschaftsverlauf gesunken [32, 43, 44].

Bei den diesen Studien zugrundeliegenden Verschreibungs- und Rezepteinlösedaten besteht das Problem, dass nur grobe Angaben zu den Expositionszeiträumen von Antiepileptika in der Schwangerschaft möglich sind, u. a. aufgrund der Schätzung vom Zeitpunkt des Schwangerschaftsbeginns bzw. -wochen [146].

Tabelle 9. Übersicht von Publikationen, die Therapieänderungen bei einer Antiepileptika-Therapie in der Schwangerschaft beschreiben.

Verschreibungsstudien	Studienzeitraum Kohortengröße	Auswertung der Behandlungsmuster während der Schwangerschaft
<p>Cohen et al., 2020 “Prevalence trends and individual patterns of antiepileptic drug use in pregnancy 2006-2016: a study in the five Nordic countries, United States, and Australia” [32]</p>	<p>2006 bis 2016 n = 75 249</p>	<p>Verschreibungs-/Rezepteinlöse-Daten aus den nordischen Ländern, den USA und Australien: Frauen, mit AED-Verschreibung vor/in der Schwangerschaft, unabhängig von der Behandlungsindikation</p> <p>Verschreibungen wurden nach 3-Monatsintervallen eingeteilt: vor der Schwangerschaft, 1., 2. und 3. Trimenon Die Prävalenz einer AED-Verschreibung wurde für die 3-Monatsintervalle angegeben Analysiert wurden Raten für das Absetzen, den Einsatz im 1. Trimenon, die kontinuierliche Einnahme und Initiierung nach 1. Trimenon Auch prozentuale Anteile für eine Umstellung von/auf ausgewählte AEDs und deren Mono- und Polytherapie-Anteilen wurden untersucht</p>

<p>Hurault-Delarue et al., 2019 “Prescription of antiepileptic medicines including valproate in pregnant women: a study in three European countries” [44]</p>	<p>2007 bis 2016 n = 6157</p>	<p>Verschreibungsdaten aus Frankreich, Italien und UK: Frauen mit AED-Verschreibung vor/in der Schwangerschaft, unabhängig von der Behandlungsindikation</p> <p>Die Prävalenz einer AED-Verschreibung 6 bis 4 Monate und 3 bis 1 Monat vor der Schwangerschaft sowie im 1., 2. und 3. Trimenon wurden angegeben</p>
<p>Charlton et al., 2015 “Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions” [140]</p>	<p>2004 bis 2010 Prävalenzen für n = 978 957 Schwangere</p>	<p>Verschreibungs- und Rezepteinlöse-Daten aus Dänemark, Italien, den Niederlanden, Norwegen und UK: Frauen mit AED-Verschreibung vor, in oder nach der Schwangerschaft, unabhängig von der Behandlungsindikation</p> <p>Die Prävalenz einer AED-Verschreibung und einzeln für ausgewählte AEDs in 3-Monatsintervallen in den 6 Monaten vor, während und 6 Monaten nach der Schwangerschaft</p>
<p>Man et al., 2012 “Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK population based study” [43]</p>	<p>1994 bis 2009 Epilepsie, n = 745 Bipolare Störung/ Depression, n = 54 Andere Diagnose, n = 135</p>	<p>Primary-care-Datenbank aus UK: Frauen mit AED-Verschreibung in den 3 Monaten vor der Schwangerschaft (nur Lebendgeburt) Gruppierungen nach Behandlungsindikation: Epilepsie, bipolare Störungen/Depression oder ohne bzw. andere Diagnose</p> <p>Untersucht wurde das Absetzen von Carbamazepin, Lamotrigin und Valproat in der Schwangerschaft bei Frauen mit Epilepsie</p> <p>Verglichen wurden die Raten für die Weitereinnahme von AEDs bei Schwangeren mit Epilepsie sowie mit bipolarer Störung/ Depression vs. bei Nicht-Schwangeren</p>
<p>Bobo et al., 2012 “Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001–2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study” [98]</p>	<p>2001 bis 2007 n = 11 611</p>	<p>Administrative Datenbank in den USA: Frauen mit AED-Verschreibung vor/in der Schwangerschaft (nur Lebendgeburt), unabhängig von der Behandlungsindikation</p> <p>Prävalenz einer AED-Verschreibung nach Trimenon wurde angegeben</p> <p>Untersucht wurden die Anteile für „ältere“ und „neuere“ AEDs und deren Verteilung nach Behandlungsindikation</p>

Schwangerschaftsregister	Studienzeitraum Kohortengröße	Auswertung der Behandlungsmuster während der Schwangerschaft
<p>Asranna et al., 2018 “Do anti-epileptic drug modifications after first trimester of pregnancy influence fetal malformation or cognitive outcome?” [147]</p>	<p>1998 bis 2014 n = 1547</p>	<p>Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy (KREP), Indien: prospektiv erfasste Schwangerschaftsverläufe (nur Lebendgeburt) von Frauen mit Epilepsie</p> <p>Ausgewertet wurden Therapieänderungen von AEDs im 2. und 3. Trimenon sowie deren Einfluss auf die Fehlbildungsraten</p> <p>Frauen mit einer Mono-, Polytherapie oder ohne AED-Therapie im 1. Trimenon wurden in 3 Gruppen unterteilt und untersucht: Anteile des Absetzens und Zusatz/Dosiserhöhung von AEDs im 2./3. Trimenon</p> <p>Analysiert für die einzelnen AEDs: Anteile für Zusatz oder Absetzen von AED sowie Dosisänderungen im 2./3. Trimenon</p>
<p>Tomson et al., 2016 “Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: observations from EURAP” [120]</p>	<p>1999 bis 05/2013 n = 1719</p>	<p>Studie des EURAP-Registers: prospektiv erfasste Schwangerschaftsverläufe von Frauen mit Epilepsie und einer Valproat-Therapie bei Konzeption</p> <p>Analysiert wurde die Anfallshäufigkeit bei Kohorten, die Valproat in der Schwangerschaft abgesetzt, umgestellt oder beibehalten haben</p>

AED: Antiepileptikum (engl. antiepileptic drug)

Obwohl der Einsatz von nicht-empfohlenen Antiepileptika im Allgemeinen zurückgegangen ist, wurden auch in unserer Kohorte Frauen sowohl mit einer Epilepsie als auch mit anderen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen unter erwiesenermaßen teratogenen oder neueren, unzureichend untersuchten Antiepileptika schwanger. Im Verlauf des ersten Trimenon ist eine, vermutlich der Minimierung des Fehlbildungsrisikos geschuldete, Umstellung der Epilepsiebehandlung von riskanten auf weniger riskante Antiepileptika sowie von einer Poly- zu einer Monotherapie festzustellen. In nicht wenigen Fällen wurde die antiepileptische Therapie auch komplett abgesetzt.

Trotz der bekannten Risiken werden teratogene Antiepileptika auch in der von uns beobachteten Kohorte von Frauen, die geplant oder ungeplant schwanger werden, eingesetzt und die Behandlungen in den meisten Fällen fortgeführt. Es gab weniger Therapieumstellungen als von uns erwartet. Gründe dafür könnten die späte Feststellung

der Schwangerschaft gegen Ende des ersten Trimenon sein oder das Fehlen antiepileptisch ausreichend wirksamer Alternativen. Versuchsweise Umstellungen auf Mittel der Wahl am Ende des ersten Trimenon würden das Risiko grobstruktureller Fehlbildungen nicht mehr vermindern, gingen aber mit einem höheren Risiko für epileptische Anfälle einher – besonders vor dem Hintergrund, dass eine solche Umstellung häufig eine überschneidende Therapie und längere Zeiträume bis zur wirksamen Einstellung erfordert [148, 149]. Die temporär erfolgende Exposition mit mehr als einem Antiepileptikum kann zudem das entwicklungstoxische Risiko ggf. noch erhöhen. Außerdem hatten manche Epilepsiepatientinnen möglicherweise schon vor der Schwangerschaft Therapieversuche mit Lamotrigin oder Levetiracetam, die nicht ausreichend wirksam waren. Andererseits sind Versuche mit Dosisreduktionen insbesondere bei teratogenen Antiepileptika während der Schwangerschaft üblich, um das Fehlbildungsrisiko zu verringern.

Schließlich gibt es auch unabhängig von der Schwangerschaft Gründe, eine Therapie umzustellen, sei es aufgrund unzureichender Wirksamkeit, allgemeiner Nebenwirkungen oder Interaktionen mit anderen Arzneimitteln [33].

Generell ist die Umstellung auf für das Ungeborene wenig bedenkliche Antiepileptika schon vor Beginn der Schwangerschaft zu empfehlen [150]. Falls die Schwangerschaft unter einer Therapie mit nicht-empfohlenen Antiepileptika festgestellt wird, sollten Risiken und Nutzen einer Therapieumstellung zeitnah abgewogen werden. Auch im späteren Schwangerschaftsverlauf kann z. B. bei Valproat eine Umstellung auf weniger problematische Antiepileptika sinnvoll sein, um das Risiko für kognitive Entwicklungs- und Verhaltensstörungen zu minimieren. Wenn therapeutische Alternativen für eine Therapieumstellung fehlen, sollte zumindest eine Dosisreduktion oder im Falle einer Polytherapie die Reduktion der Komedikation erwogen werden [149].

In einer aktuellen Publikation von *Toledo et al.* wird empfohlen, die Therapieumstellung von Valproat etwa ein Jahr vor Schwangerschaftsplanung durchzuführen, um auf eine angemessene Therapiealternative einzustellen [149]. Bei Feststellen einer ungeplanten Schwangerschaft unter einer Valproat-Therapie kann ein Absetzen von Valproat in jedem Trimenon Vorteile mit sich bringen. Jedoch sollte dies in jedem Fall individuell nach einer Nutzen-Risiko-Abwägung geschehen. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird von Therapieabsetzversuchen oder -umstellungen während der

Schwangerschaft abgeraten [15]. Generell sind Therapieumstellungen in der Schwangerschaft nicht empfohlen, um das Risiko für epileptische Anfälle gering zu halten und um eine überschneidende Exposition mit Antiepileptika zu vermeiden.

Nichtsdestotrotz sind weiterhin viele Frauen bei Konzeption, vermutlich auch aufgrund des hohen Anteils der auch bei Epilepsiepatientinnen ungeplant eintretenden Schwangerschaften, mit nicht-empfohlenen Antiepileptika exponiert, die folglich im ersten Trimenon abgesetzt oder umgestellt werden. Daher ist eine Beratung (preconception counseling) schon bei Kinderwunsch oder wenn eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden kann, wichtig für eine Therapieoptimierung noch vor Beginn einer (ungeplanten) Schwangerschaft [23, 85]. Durch das individuelle Beratungsangebot leistet das PVZ Embryonaltoxikologie einen wichtigen Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit und Risikominimierung von antiepileptischer Medikation.

4. 2. Diskussion der Methodik

4.2.1. Stärken und Schwächen

Die vorliegende Beobachtungsstudie beruht auf Daten, die im PVZ Embryonaltoxikologie prospektiv erfasst wurden. Es handelt sich um Daten aus der „realen Welt“, d. h. die tatsächlichen Behandlungsmuster von Frauen zu Beginn und während der Schwangerschaft wurden untersucht. Ein ausgesprochener Vorteil der Daten im PVZ Embryonaltoxikologie ist die detaillierte Erfassung der soziodemographischen Merkmale, der Eigen- und Familienanamnese sowie der kompletten Medikation im Schwangerschaftsverlauf. Im Vergleich zu Verschreibungs- und Rezepteinlöse-Register [31, 151], in denen die tatsächliche Einnahme und der genaue Zeitpunkt der Einnahme nicht belegt sind bzw. nicht der Schwangerschaftswoche zugeordnet werden können, werden im PVZ Embryonaltoxikologie genaue Angaben zum Schwangerschaftsbeginn und -verlauf erhoben und auf Plausibilität geprüft. Dadurch sind klinisch-teratologische Beratungszentren wie das PVZ Embryonaltoxikologie eine zuverlässige Quelle zur Ermittlung der tatsächlichen Expositionsdaten, sodass auch der Therapieverlauf und -änderungen während der Schwangerschaft exakt abgebildet und konsekutive von parallelen Antiepileptika-Einnahmen abgegrenzt werden können. Ein weiterer Vorteil besteht in der Dokumentation der jeweiligen Therapieindikation für die eingenommenen Antiepileptika, sodass keine komplexen, fehlerträchtigen Algorithmen für deren Auswertung benötigt werden [44, 152].

Die Studie umfasst eine heterogene Gruppe schwangerer Frauen, da alle mit Antiepileptika behandelten Frauen, unabhängig von Komedikation und Komorbiditäten, eingeschlossen wurden. Die Komorbiditäten wurden allerdings im Rahmen dieser Studie nicht untersucht.

Bei vielen Krankheits- bzw. Epilepsie-spezifischen Registern, wie z. B. EURAP, werden überwiegend Schwangerschaften von Frauen, die durch spezialisierte Neurologinnen und Neurologen oder in Epilepsiezentren betreut werden, erfasst [41, 66]. Im Gegensatz hierzu werden beim PVZ Embryonaltoxikologie auch solche Schwangerschaften gemeldet, die nicht regelmäßig in einer spezialisierten fachärztlichen Betreuung sind. Dies erlaubt eine breitere Erfassung exponierter Schwangerschaften und ggf. auch eine vollständigere Erhebung nicht-neurologischer Spezifika mit Confounder-Potenzial.

Andererseits muss zu Epilepsie-spezifischen Angaben u. U. zusätzlich die behandelnde Epileptologin bzw. der Epileptologe kontaktiert werden.

Die Evaluation des Antiepileptika-Einsatzes zum Zeitpunkt der Konzeption wurde basierend auf allen Schwangerschaften, unabhängig vom Schwangerschaftsausgang, durchgeführt. Hierdurch wurden keine Fälle ausgeschlossen, wie oft in Studien aus Verschreibungs- und Rezepteinlöse-Registern, die nur Schwangerschaften mit einer Lebendgeburt beschreiben [43, 60]. Allerdings wurden Frauen mit Epilepsie, die keine antiepileptische Medikation einnehmen, im Rahmen unserer Studie nicht erfasst.

Eine Schwäche des Studiendesigns besteht darin, dass die erfassten Fälle möglicherweise nicht repräsentativ für alle schwangeren Frauen in Deutschland sind. Dennoch stimmt beim PVZ Embryonaltoxikologie generell die Verteilung der protokollierten Schwangerschaften nach Bundesländern mit der Verteilung der Allgemeinbevölkerung in Deutschland überein [41]. Der Anteil von schwangeren Frauen, die Antiepileptika einnehmen, ist in unserer Kohorte mit 3,4 % aller prospektiv erfassten Schwangerschaften im PVZ Embryonaltoxikologie höher als die erwarteten Prävalenzen für Frauen mit Epilepsie (0,6 %-0,9 %) oder Antiepileptika-Therapie (0,3 %-1 %) in der Schwangerschaft [1-3, 32, 43, 44]. Dieser relativ hohe Prozentsatz ist nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung, sondern entspricht dem Anteil der Beratungsanfragen im PVZ Embryonaltoxikologie und dieser ist aufgrund des Beratungsbedarfs bei potenziell kritischen Arzneimittelgruppen naturgemäß höher. Obwohl unsere Studie auf freiwillig gemeldete Daten basiert, entsprechen die von uns ausgewerteten Schwangerschaften den in anderen Studien beschriebenen Trends im Einsatz von Antiepileptika. Dies spricht dafür, dass nicht nur Schwangerschaften mit bedenklichen Arzneimitteln beim PVZ Embryonaltoxikologie gemeldet werden.

Für die Beschreibung des Therapieverlaufs während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 3.4.) haben wir die Verläufe von Schwangerschaften mit einem abgeschlossenen Follow-Up und einer Lebendgeburt ausgewertet. In Fällen von Schwangerschaftsabbrüchen und -verlusten sowie Schwangerschaftsverläufen ohne Follow-Up können Informationen zum Medikationsverlauf fehlen. Deshalb konnten sie nicht für die Beschreibung des Therapieverlaufs in der Schwangerschaft berücksichtigt werden. Die Behandlungsmuster zu Beginn der Schwangerschaft in der Epilepsie-Kohorte und in der Teilkohorte mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt waren weitgehend vergleichbar. Geringe Unterschiede gab es in der Therapieauswahl

(Lamotrigin und Levetiracetam in Monotherapie 45,5 % in der Epilepsiekohorte vs. 48,4 % in der Teilkohorte mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt). Diese deuten darauf hin, dass Frauen mit Schwangerschaftsverläufen ohne Follow-Up oder mit einem Schwangerschaftsabbruch oder -verlust tendenziell in geringerem Umfang mit Antiepileptika der Wahl zu Beginn der Schwangerschaft behandelt wurden.

Zu den Limitationen unserer Studie gehört, dass Angaben zum Krankheitsverlauf bzw. zu Anfallshäufigkeiten sowie zur Klassifikation der Epilepsie, nicht vorliegen und daher nicht ausgewertet werden konnten. Eine Auswertung von Dosisanpassungen wurde nicht durchgeführt, da diese nicht immer vollständig erfasst werden konnten. Dies schränkt auch die Interpretation der beobachteten Therapieänderungen ein.

Viele Faktoren spielen eine Rolle in der Auswahl eines geeigneten Antiepileptikums. Unsere Daten erlaubten keine Aussage, ob es sich um die Initialtherapie handelt oder ob es davor mehrfache, gescheiterte Therapieversuche gab. Wie schwerwiegend die Epilepsieerkrankung war, konnte zwar nicht berücksichtigt werden, jedoch kann die Anzahl der gleichzeitig eingenommenen Antiepileptika einen Hinweis hierfür geben.

Im Rahmen der Auswertungen wurden nur Dauertherapien betrachtet, z. B. wurden aus der Gruppe der Benzodiazepine nur Clobazam und Clonazepam, die in der Dauertherapie bei epileptischen Anfällen zugelassen sind, berücksichtigt. Eine antiepileptische Bedarfsmedikation mit anderen Benzodiazepinen wurde, wie in vergleichbaren Studien, nicht analysiert.

Die statistischen Auswertungen im Rahmen unserer Studie haben einen explorativen Charakter. Gefundene Ergebnisse müssen durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden.

Im Laufe des Studienzeitraums haben sich die Therapiestandards und die Erkenntnisse zur Teratogenität von Antiepileptika geändert und neue Wirkstoffe wurden zugelassen sowie Indikationen erweitert. Schließlich wurden die Standards und der Variablen-Katalog zur Datenerhebung beim PVZ Embryonaltoxikologie erweitert. Diese und v. a. im Jahr 2009 eingeführten neuen SOP (Standard Operation Procedure) könnten Einfluss auf die Ergebnisse dieser Studie haben. Die Dokumentation der Arzneimittelexpositionen selbst wurde jedoch nur geringfügig modifiziert und dürfte wenig Auswirkungen auf unsere Ergebnisse haben.

4.2.2. Bias und Confounding

Im Folgenden sind Verzerrungen beschrieben, die möglicherweise unsere Studie betreffen. Durch das prospektive Studiendesign wird das Eintreten eines „Recall Bias“, also einer Erinnerungsverzerrung, weitgehend vermieden. Ein „Selection Bias“ kann nicht ausgeschlossen werden, da Frauen mit höherem sozioökonomischen Status bei klinisch-teratologischen Beratungszentren wie dem PVZ Embryonaltoxikologie tendenziell überrepräsentiert sind. Ein geringer Bildungsstand wurde mit geringerem Gesundheitsbewusstsein in Verbindung gebracht [153]. Dadurch bilden die im PVZ Embryonaltoxikologie gemeldeten Schwangerschaften nicht die Gesamtheit der schwangeren Frauen in der Bevölkerung ab.

Darüber hinaus kann die Kontaktaufnahme zum PVZ Embryonaltoxikologie durch die Wahrnehmung des Risikos durch Ärztinnen und Ärzte sowie Schwangere beeinflusst werden. Dies scheint jedoch vernachlässigbar zu sein, da nicht nur Schwangerschaften mit risikoreichen Therapien in unserer Studie gemeldet wurden, sondern zunehmend auch jene mit den Mitteln der Wahl in der Schwangerschaft, Lamotrigin und Levetiracetam.

Für die Auswertung der antiepileptischen Therapiemuster zu Beginn der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 3.3., Epilepsie-Kohorte) wurden alle relevanten Fälle, unabhängig vom Schwangerschaftsausgang und ob ein Follow-Up vorlag, eingeschlossen. Da die Epilepsie in der Regel eine Dauertherapie erfordert, ist davon auszugehen, dass kein gravierender Unterschied in der Therapie zu Beginn der Schwangerschaft besteht zwischen Schwangeren mit und ohne Follow-Up. Allerdings kann die Analyse der Therapieverläufe während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 3.4., Teilkohorte mit abgeschlossenem Follow-Up und Lebendgeburt) vom sogenannten „Attrition Bias“ betroffen sein, da möglicherweise Frauen mit ungünstigem Schwangerschafts- oder Therapieverlauf eher das Follow-Up nicht beantworten. Andererseits haben wir die Erfahrung gemacht, dass Entwicklungsstörungen beim Kind dazu führen, dass Eltern nach Ursachen forschen und uns hierdurch motiviert über den Ausgang der Schwangerschaft in Kenntnis setzen. Unterschiede im Sinne einer kritischeren, riskanteren Medikation zu Beginn der Schwangerschaft sind aber zu unterstellen bei jenen Frauen, die ihre Schwangerschaft abgebrochen oder einen Abort erlitten haben.

4.2.3. Vollständigkeit der Daten

Meistens erfolgt der Erstkontakt zum PVZ Embryonaltoxikologie telefonisch. Einerseits besteht durch die telefonische Datenerhebung keine Möglichkeit Angaben, die falsch mitgeteilt werden, zu überprüfen [154]. Andererseits können durch strukturierte Interviews sowie mehrfachen Kontakt zum Anfragenden Fehler minimiert und fehlende Daten vervollständigt werden [155].

Zu den für die Beantwortung der Haupt- und Nebenfragestellungen dieser Arbeit erforderlichen Daten gab es kaum fehlende Angaben. Bei lediglich 0,7 % der Schwangerschaften in der Gesamtkohorte war die Zuordnung zur Epilepsie- oder Nicht-Epilepsie-Gruppe nicht möglich. Für die differenzierte Zuordnung der Epilepsie waren jedoch genaue Angaben zur Anfallsform häufig nicht verfügbar.

Im Rahmen der Auswertung der Behandlungsmuster war der weitere Therapieverlauf nach dem Zeitpunkt der Konzeption und vor der 12. Gestationswoche bei 2,7 % und vor der 24. Gestationswoche bei 4,5 % der Schwangerschaften unzureichend dokumentiert. So besteht die Möglichkeit, dass der Anteil an Schwangeren, die ihre antiepileptische Therapie abgesetzt oder umgestellt haben, größer ist.

4. 3. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Therapie mit Antiepileptika in der Schwangerschaft stellt aufgrund der teratogenen Wirkung einiger Antiepileptika ein Problem für viele schwangere Frauen dar. Unsere Studie ist die erste Studie, die den Einsatz von Antiepileptika bei schwangeren Frauen in Deutschland beschreibt. Im Studienzeitraum von 2000 bis 2018 konnte eine Zunahme des prozentualen Anteils von empfohlenen Antiepileptika, Lamotrigin und Levetiracetam, und ein Rückgang des Anteils von nicht-empfohlenen teratogenen Antiepileptika, wie Valproat, festgestellt werden. Obwohl der beobachtete Trend im Hinblick auf die Senkung eines schädigenden Effektes auf den Feten positiv ist, besteht noch Verbesserungsbedarf.

Valproat sollte in der Schwangerschaft möglichst vermieden werden. Wenn andere Antiepileptika nicht ausreichend wirksam waren und der Einsatz von Valproat erforderlich ist, sollte dies in der geringstmöglichen Dosis erfolgen. Für die Auswahl einer geeigneten antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft sollte immer eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Einerseits sollte Anfallsfreiheit angestrebt werden, um die mit epileptischen Anfällen verbundenen Risiken zu vermeiden. Andererseits sind mögliche negative Effekte auf den Feten durch Exposition mit Antiepileptika zu verringern. Dank einer besseren Aufklärung und der Beratung vor Schwangerschaftsbeginn können auch Risiken, die durch Therapieumstellungen während der Schwangerschaft bedingt sind, vermieden werden. Das Thema der antiepileptischen Therapie in der Schwangerschaft sollte regelmäßig mit allen betroffenen Frauen im gebärfähigen Alter, mit und ohne Kinderwunsch, besprochen werden – besonders vor dem Hintergrund, dass ein hoher Anteil der Schwangerschaften von Frauen mit Epilepsie ungeplant ist [145].

Unsere Studie zeigt, dass neu zugelassene Antiepileptika nach Markteinführung rasch und zunehmend auch in der Schwangerschaft eingesetzt wurden, trotz fehlender aussagekräftiger Daten zu ihrer Sicherheit für das Ungeborene. Auch der Anteil von Antiepileptika, die zur Behandlung von anderen Indikationen als einer Epilepsie angewendet wurden, ist über den 18-jährigen Zeitraum gestiegen.

Etwa ein Viertel der Frauen mit Epilepsie bekamen bei Konzeption eine Polytherapie. Viele verschiedene Kombinationen von Antiepileptika wurden eingesetzt. Am häufigsten kam die Kombination mit Lamotrigin und Levetiracetam vor, die beide als Mittel der Wahl in der Schwangerschaft gelten. Jedoch fehlen auch für diese Kombinationstherapie

Daten zum Fehlbildungsrisiko. Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um eine bessere Risikoeinschätzung zu ermöglichen, v. a., weil viele Schwangere auf eine antiepileptische Polytherapie angewiesen sind.

Insgesamt stellten wir nur wenige Therapieumstellungen im ersten Trimenon bei Epilepsiepatientinnen fest. Antiepileptika wurden häufiger abgesetzt als umgestellt, sowohl bei Frauen mit einer Monotherapie zu Beginn der Schwangerschaft als auch bei jenen mit einer Polytherapie, indem die Anzahl der Antiepileptika reduziert wurde. Therapieumstellungen nach Feststellen der Schwangerschaft können risikoreich sein. Wegen des Anfallsrisikos, der erforderlichen Zeit zum Ein- bzw. Ausschleichen von Antiepileptika sowie den Veränderungen der Clearance und des Verteilungsvolumens in der Schwangerschaft, die das Aufdosieren herausfordernder machen, ist es ratsam vor Beginn der Schwangerschaft auf risikoärmere Antiepileptika umzustellen.

Offen bleibt die Frage, wie viele der Schwangeren noch mit Valproat therapiert wurden, weil risikoärmere Alternativen nicht ausreichend wirksam waren, oder zu welchem Anteil die Sicherheitswarnungen und Erkenntnisse zur Teratogenität zugunsten einer Anfallsfreiheit missachtet werden. In weiteren Studien sollten die Gründe für die Fortsetzung von Therapien mit Valproat untersucht werden. Hier können auch Verschreibungsfehler und die Wünsche der Patientinnen eine Rolle spielen. Überdies sollte in weiteren Studien untersucht werden, ob eine Dosisreduktion nach Eintreten der Schwangerschaft zu einer Verminderung des Risikos von Fehlbildungen und speziell bei Valproat von kognitiven Entwicklungsstörungen führt.

5. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Hamer HM, Dodel R, Strzelczyk A, Balzer-Geldsetzer M, Reese JP, Schoffski 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.
3. Sveberg L, Svalheim S, Tauboll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*. 2015;28:35-8.
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, Pringsheim T, Lorenzetti DL, Jette N. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88(3):296-303.
5. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(7):958-62.
6. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;77(10):1005-12.
7. Dansky LV, Finnell RH. Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades; 2: Human studies. *Reprod Toxicol*. 1991;5(4):301-35.
8. Morrow JI, Craig JJ. Anti-epileptic drugs in pregnancy: current safety and other issues. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(4):445-56.
9. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol*. 2009;66(8):979-84.
10. Razaz N, Tomson T, Wikstrom AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017;74(8):983-91.
11. Rote-Hand-Brief zu Valproat und -verwandte Substanzen enthaltenden Arzneimittel: Risiken für das ungeborene Kind im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 2014 [accessed 2020 Dec 17]. Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2014/rhb-valproat.html>.
12. Rote-Hand-Brief zu Valproat: Neue Anwendungsbeschränkungen; Aktualisierung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 2018 [accessed 2021 Apr 08]. Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2018/rhb-valproat.html>.

13. Schneble H. Heillos, heilig, heilbar: Die Geschichte der Epilepsie von den Anfängen bis heute. Berlin: De Gruyter; 2013.
14. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ*. 2014;348:g254.
15. 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 TJ, 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 2021 Feb 24]. Available from: <https://dgn.org/leitlinien/>.
16. French JA, Gazzola DM. New generation antiepileptic drugs: what do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2(4):141-58.
17. Willems LM, Hamer HM, Knake S, Rosenow F, Reese JP, Strzelczyk A. General trends in prices and prescription patterns of anticonvulsants in Germany between 2000 and 2017: analysis of national and cohort-based data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2019;17(5):707-22.
18. Schwabe U, Ludwig WD. Arzneiverordnungs-Report 2020: Springer Berlin Heidelberg; 2020 [accessed May 01 2021]. Available from: <https://www.springer.com/de/book/9783662621677>.
19. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004;6(2):57-75.
20. Damkier P, Christensen LS, Broe A. Patterns and predictors for prescription of psychotropics and mood-stabilizing antiepileptics during pregnancy in Denmark 2000-2016. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2651-62.
21. Jazayeri D, Graham J, Hitchcock A, O'Brien TJ, Vajda FJE. Outcomes of pregnancies in women taking antiepileptic drugs for non-epilepsy indications. *Seizure*. 2018;56:111-4.
22. Rote Liste® Service GmbH. Fachinformationsverzeichnis Deutschland [accessed 2020 Dec 12]. Available from: <https://www.fachinfo.de>.
23. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, Thomas SV. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21(6):497-517.
24. Sadler TW, Langman J. Medizinische Embryologie: die normale menschliche Entwicklung und ihre Fehlbildungen. 10th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
25. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT). Prevalence charts and tables [updated 2020 Jan 21;accessed 2021 Feb 12]. Available from: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en.
26. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C. Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit. 8th ed. München: Urban & Fischer; 2012.

27. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(2):140-56.
28. Schaefer C, Oppermann M, Wacker E, Weber-Schoendorfer C. Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft - das Embryotox-Projekt. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*. 2012;106(10):723-8.
29. Dathe K, Schaefer C. The use of medication in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(46):783-90.
30. Briggs GG, Polifka JE, Wisner KL, Gervais E, Miller RK, Berard A, Koren G, Forinash A, Towers CV. Should pregnant women be included in phase IV clinical drug trials? *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(6):810-5.
31. Bérard A, Wisner KL, Hultsch S, Chambers C. Field studies versus database studies on the risks and benefits of medication use during pregnancy: Distinct pieces of the same puzzle. *Reprod Toxicol*. 2016;60:123-8.
32. Cohen JM, Cesta CE, Furu K, Einarsdottir K, Gissler M, Havard A, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Kieler H, Leinonen MK, Li J, Reutfors J, Schaffer A, Selmer R, Yu Y, Zoega H, Karlstad O. Prevalence trends and individual patterns of antiepileptic drug use in pregnancy 2006-2016: A study in the five Nordic countries, United States, and Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(8):913-22.
33. Bolin K, Berggren F, Berling P, Morberg S, Gauffin H, Landtblom AM. Patterns of antiepileptic drug prescription in Sweden: A register-based approach. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(5):521-7.
34. Holmes LB, Wyszynski DF. North American antiepileptic drug pregnancy registry. *Epilepsia*. 2004;45(11):1465.
35. 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*. 2019;65:6-11.
36. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Vajda FJE, Eurap Study Group. EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. *Epilepsia*. 2004;45(11):1463-4.
37. Meijer WM, Cornel MC, Dolk H, de Walle HE, Armstrong NC, de Jong-van den Berg LT, Eurocat Working Group. The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(9):675-82.
38. Tucker FD, Morris JK, Committee JRCM, Neville A, Garne E, Kinsner-Ovaskainen A, Lanzoni M, Loane MA, Martin S, Nicholl C, Rankin J, Rissmann AK. EUROCAT: an update on its functions and activities. *J Community Genet*. 2018;9(4):407-10.
39. Schaefer C. Drug safety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2011;51(1):6-11.

40. Chambers C. The role of teratology information services in screening for teratogenic exposures: challenges and opportunities. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(3):195-200.
41. Dathe K, Schaefer C. Drug safety in pregnancy: the German Embryotox institute. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(2):171-9.
42. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription drugs during pregnancy and lactation--a Finnish register-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(2):127-33.
43. Man SL, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK population based study. *PLoS One.* 2012;7(12):e52339.
44. Hurault-Delarue C, Morris JK, Charlton R, Gini R, Loane M, Pierini A, Puccini A, Neville A, Snowball J, Damase-Michel C, EUROmediSAFE consortium. Prescription of antiepileptic medicines including valproate in pregnant women: A study in three European countries. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(11):1510-8.
45. Fried S, Kozer E, Nulman I, Einarson TR, Koren G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf.* 2004;27(3):197-202.
46. 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.
47. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, Ryan LM. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001;344(15):1132-8.
48. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012;78(21):1692-9.
49. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11(9):803-13.
50. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda FJE, Eurap Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol.* 2018;17(6):530-8.
51. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA.* 2011;305(19):1996-2002.
52. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda FJE, Eurap study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):609-17.
53. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(9):1029-34.

54. 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. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(2):193-8.

55. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, de Jong-van den Berg LT, Eurocat Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2185-93.

56. Blotière 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;93(2):e167-e80.

57. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, de Jong-van den Berg L, Eurocat Antiepileptic Study Working Group. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.

58. Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J, Craig J. Topiramate in pregnancy - Preliminary experience from the UK epilepsy and pregnancy register. *Neurology*. 2008;71(4):272-6.

59. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, Hernandez-Diaz S, National Birth Defects Prevention S. Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(5):405 e1-7.

60. Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, Cohen JM, Mogun H, Pennell PB, Bateman BT, Paterno E. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurology*. 2018;90(4):e342-e51.

61. FDA Drug Safety Communication: Risk of oral clefts in children born to mothers taking Topamax (topiramate): U.S. Food and Drug Administration; 2011 [accessed 2021 Feb 08]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-risk-oral-clefts-children-born-mothers-taking-topamax-topiramate>.

62. 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.

63. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW, Nead Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009;360(16):1597-605.

64. Bromley R. The treatment of epilepsy in pregnancy: The neurodevelopmental risks associated with exposure to antiepileptic drugs. *Reprod Toxicol*. 2016;64:203-10.

65. Tomson T, Battino D, Craig J, Hernandez-Diaz S, Holmes LB, Lindhout D, Morrow J, French J. Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. *Epilepsia*. 2010;51(5):909-15.
66. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda FJE, Eurap Study Group. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621-7.
67. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29(1):13-8.
68. Lupattelli A, Spigset O, Nordeng H. Adherence to medication for chronic disorders during pregnancy: results from a multinational study. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(1):145-53.
69. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy: when and what to use. *Drugs*. 2006;66(14):1817-29.
70. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C, American Academy of N, American Epilepsy S. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009;50(5):1237-46.
71. Keni RR, Jose M, Sarma PS, Thomas SV, Kerala Registry of Epilepsy, Pregnancy Study Group. Teratogenicity of antiepileptic dual therapy: Dose-dependent, drug-specific, or both? *Neurology*. 2018;90(9):e790-e6.
72. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(2):115-21.
73. 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. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:Cd010224.
74. Mostacci B, Ranzato F, Giuliano L, La Neve A, Aguglia U, Bilo L, Durante V, Ermio C, Monti G, Zambrelli E, Lodi MAM, Galimberti CA. Alternatives to valproate in girls and women of childbearing potential with Idiopathic Generalized Epilepsies: state of the art and guidance for the clinician proposed by the Epilepsy and Gender Commission of the Italian League Against Epilepsy (LICE). *Seizure*. 2020;85:26-38.
75. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls: European Medicines Agency; 2014 [accessed 2020 Dec 07]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-prac-recommends-strengthening-restrictions-use_en.pdf.

76. Landmark CJ, Fossmark H, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Prescription patterns of antiepileptic drugs in patients with epilepsy in a nation-wide population. *Epilepsy Res.* 2011;95(1-2):51-9.
77. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370(9596):1453-7.
78. Embryotox: Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie Charité-Universitätsmedizin Berlin; [accessed 2021 Jun 02]. Available from: <https://www.embryotox.de/beratung/>.
79. Sachs L, Hedderich J. *Angewandte Statistik: Methodensammlung mit R.* 12th ed: Springer Berlin Heidelberg; 2006.
80. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing:* R Foundation for Statistical Computing; 2019 [accessed 2021 May 15]. Available from: <https://www.R-project.org>.
81. PubMed. National Library of Medicine (US): National Center for Biotechnology Information [accessed 2021 Apr 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.
82. Bogart S. SankeyMATIC [accessed 2021 Feb 07]. Available from: www.sankeymatic.com.
83. European Medicines Agency [accessed 2020 Oct 23]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>.
84. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG. Informationsbrief zu Trobalt® (Retigabin): Weltweite Marktrücknahme 2017 [accessed 2021 Feb 17]. Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/info-trobalt.html?nIId=8664286>.
85. Voinescu PE, Pennell PB. Delivery of a personalized treatment approach to women with epilepsy. *Semin Neurol.* 2017;37(6):611-23.
86. Groth A, Wilke T, Borghs S, Gille P, Joeres L. Real life pharmaceutical treatment patterns for adult patients with focal epilepsy in Germany: a longitudinal and cross-sectional analysis of recently approved anti-epileptic drugs. *Ger Med Sci.* 2017;15:Doc09.
87. Strzelczyk A, Haag A, Reese JP, Nickolay T, Oertel WH, Dodel R, Knake S, Rosenow F, Hamer HM. Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav.* 2013;27(3):433-8.
88. Wentzell N, Haug U, Schink T, Engel S, Liebentraut J, Linder R, Onken M, Schaefer C, Dathe K. Valproatverordnungen bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter in Deutschland - Untersuchung zeitlicher Trends basierend auf Versichertendaten. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2018;61(8):1022-9.
89. Jacob L, Schmitz B, Bohlken J, Kostev K. Trends in valproate use in patients in Germany between 2009 and 2017. *Epilepsy Behav.* 2018;92:26-30.

90. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda FJE, Eurap Study Group. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology*. 2019;93(9):e831-e40.
91. Kinney MO, Morrow J, Patterson CC, Campbell E, Russell A, Smithson HW, Parsons L, Morrison PJ, Bromley R, Liggan B, Delanty N, Irwin B, Hunt SJ, Craig JJ. Changing antiepilepsy drug-prescribing trends in women with epilepsy in the UK and Ireland and the impact on major congenital malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(12):1320-3.
92. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8(3):254-67.
93. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surveillance report 2018 - Epilepsies: diagnosis and management (2012) NICE guideline CG137 2018 [accessed 2021 Apr 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551800/>.
94. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, Bernard N, Vial T, Yates LM, Pistelli A, Ellfolk M, Eleftheriou G, de Vries LC, Jonville-Bera AP, Kadioglu M, Biollaz J, Buclin T. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*. 2016;86(24):2251-7.
95. Patorno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, Panchaud A, Mogun H, Pennell PB, Hernandez-Diaz S. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology*. 2017;88(21):2020-5.
96. Spoenclin J, Blozik E, Graber S, Rauch M, Marxer C, Ruegg S, Meier C, Winterfeld U, Panchaud A. Use of valproate in pregnancy and in women of childbearing age between 2014 and 2018 in Switzerland: a retrospective analysis of Swiss healthcare claims data. *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w20386.
97. Grunze HC. The effectiveness of anticonvulsants in psychiatric disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(1):77-89.
98. Bobo WV, Davis RL, Toh S, Li DK, Andrade SE, Cheetham TC, Pawloski P, Dublin S, Pinheiro S, Hammad T, Scott PE, Epstein RA, Jr., Arbogast PG, Morrow JA, Dudley JA, Lawrence JM, Avalos LA, Cooper WO. Trends in the use of antiepileptic drugs among pregnant women in the US, 2001-2007: a medication exposure in pregnancy risk evaluation program study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26(6):578-88.
99. Wacker E, Navarro A, Meister R, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Does the average drug exposure in pregnant women affect pregnancy outcome? A comparison of two approaches to estimate the baseline risks of adverse pregnancy outcome. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(4):353-60.
100. Vajda FJE, Dodd S, Horgan D. Lamotrigine in epilepsy, pregnancy and psychiatry-a drug for all seasons? *J Clin Neurosci*. 2013;20(1):13-6.
101. Ettinger AB, Argoff CE. Use of antiepileptic drugs for nonepileptic conditions: psychiatric disorders and chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2007;4(1):75-83.

102. Black E, Khor KE, Kennedy D, Chutatape A, Sharma S, Vancaillie T, Demirkol A. Medication use and pain management in pregnancy: a critical review. *Pain Pract.* 2019;19(8):875-99.
103. Johannessen Landmark C, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI. Antiepileptic drugs in epilepsy and other disorders--a population-based study of prescriptions. *Epilepsy Res.* 2009;87(1):31-9.
104. Baftiu A, Johannessen Landmark C, Rusten IR, Feet SA, Johannessen SI, Larsson PG. Changes in utilisation of antiepileptic drugs in epilepsy and non-epilepsy disorders-a pharmacoepidemiological study and clinical implications. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(10):1245-54.
105. Amundsen S, Nordeng H, Nezvalova-Henriksen K, Stovner LJ, Spigset O. Pharmacological treatment of migraine during pregnancy and breastfeeding. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(4):209-19.
106. Topiramate: Daten zum Risiko von Fehlbildungen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; 2011 [accessed 2021 Feb 04]. Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2011/RI-topiramate.html>.
107. PRAC recommends new measures to avoid valproate exposure in pregnancy: European Medicines Agency; 2018 [accessed 2021 Apr 18]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/prac-recommends-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy_en.pdf.
108. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaidis P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR, Sanad Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9566):1016-26.
109. Spritzer SD, Bravo TP, Drazkowski JF. Topiramate for treatment in patients with migraine and epilepsy. *Headache.* 2016;56(6):1081-5.
110. Kim H, Faught E, Thurman DJ, Fishman J, Kalilani L. Antiepileptic drug treatment patterns in women of childbearing age with epilepsy. *JAMA Neurol.* 2019;76(7):783-90.
111. Holtkamp M, May TW. DGN-Leitlinie Epilepsie — was ist für die Praxis wichtig? DNP - Der Neurologe & Psychiater. 2018(19):50-8.
112. Serafini A, Gerard E, Genton P, Crespel A, Gelisse P. Treatment of juvenile myoclonic epilepsy in patients of child-bearing potential. *CNS Drugs.* 2019;33(3):195-208.
113. Koubeissi MZ, Amina S, Pita I, Bergey GK, Werz MA. Tolerability and efficacy of oral loading of levetiracetam. *Neurology.* 2008;70(22 Pt 2):2166-70.

114. Chaudhry SA, Jong G, Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: a systematic review. *Reprod Toxicol*. 2014;46:40-5.
115. Hovinga CA. Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy*. 2001;21(11):1375-88.
116. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The Australian Register of antiepileptic drugs in pregnancy: changes over time in the epileptic population. *J Clin Neurosci*. 2014;21(9):1478-82.
117. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr*. 1980;97(2):332-3.
118. Bjerkedal T, Czeizel A, Goujard J, Kallen B, Mastroiacova P, Nevin N, Oakley G, Jr., Robert E. Valproic acid and spina bifida. *Lancet*. 1982;2(8307):1096.
119. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet*. 1984;19(3):473-81.
120. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Thomas SV, Vajda FJE, Eurap Study Group. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*. 2016;57(8):e173-7.
121. Richards N, Reith D, Stitely M, Smith A. Are doses of lamotrigine or levetiracetam adjusted during pregnancy? *Epilepsia Open*. 2018;3(1):86-90.
122. 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.
123. Pennell PB, French JA, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, Gedzelman E, Cavitt J, Hwang S, Pack AM, Sam M, Miller JW, Wilson SH, Brown C, Birnbaum AK, Meador KJ, Monead Study Group. Changes in seizure frequency and antiepileptic therapy during pregnancy. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2547-56.
124. Petrenaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Individual changes in lamotrigine plasma concentrations during pregnancy. *Epilepsy Res*. 2005;65(3):185-8.
125. Sabers A, Petrenaite V. Seizure frequency in pregnant women treated with lamotrigine monotherapy. *Epilepsia*. 2009;50(9):2163-6.
126. Braillon A, Bewley S. Prescribing in pregnancy shows the weaknesses in pharmacovigilance. *BMJ*. 2018;361:k2334.
127. Morrison I, Cork H, Smith P, Campbell C, Megan McTiernan M, White K. Is the Medicines and Healthcare products Regulator Agency (MHRA) guidance on sodium valproate acceptable to women of childbearing age? *J R Coll Physicians Edinb*. 2020;50(2):114-7.

128. Macfarlane A, Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):200.
129. Davies P, Reuber M, Grunewald R, Howell S, Dickson J, Dennis G, Shanmugarajah P, Tsironis T, Brockington A. The impact and challenges of the 2018 MHRA statement on the use of sodium valproate in women of childbearing age during the first year of implementation, in a UK epilepsy centre. *Seizure*. 2020;79:8-13.
130. Meador KJ, Pennell PB, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Velez-Ruiz N, Penovich P, Cavitt J, French J, Hwang S, Pack AM, Sam M, Moore E, Ippolito DM. Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;84:10-4.
131. Charlton R, Damase-Michel C, Hurault-Delarue C, Gini R, Loane M, Pierini A, Puccini A, Neville A, Snowball J, Morris JK, EUROmediSAFE consortium. Did advice on the prescription of sodium valproate reduce prescriptions to women? An observational study in three European countries between 2007 and 2016. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2019;28(11):1519-28.
132. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000;342(5):314-9.
133. The EURAP Study Group. Utilization of antiepileptic drugs during pregnancy: comparative patterns in 38 countries based on data from the EURAP registry. *Epilepsia*. 2009;50(10):2305-9.
134. Shihman B, Goldstein L, Amiel N, Benninger F. Antiepileptic drug treatment during pregnancy and delivery in women with epilepsy-A retrospective single center study. *Epilepsy Res*. 2019;149:66-9.
135. Schmidt D, Elger CE. Worin unterscheidet sich Oxcarbazepin von Carbamazepin? *Nervenarzt*. 2004;75(2):153-60.
136. Beydoun A, DuPont S, Zhou D, Matta M, Nagire V, Lagae L. Current role of carbamazepine and oxcarbazepine in the management of epilepsy. *Seizure*. 2020;83:251-63.
137. Lee JW, Dworetzky B. Rational polytherapy with antiepileptic drugs. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(8):2362-79.
138. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure*. 2011;20(5):369-75.
139. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006;66(3):354-60.
140. Charlton R, Garne E, Wang H, Klungsoyr K, Jordan S, Neville A, Pierini A, Hansen A, Engeland A, Gini R, Thayer D, Bos J, Puccini A, Nybo Andersen AM, Dolk H, de Jong-van den Berg L. Antiepileptic drug prescribing before, during and after pregnancy: a study in seven European regions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(11):1144-54.

141. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, Kalviainen R, Trinkka E. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56(7):1006-19.
142. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, Wiebe S, Gronseth GS, Thurman D, Meador KJ, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Le Guen C, American Academy of N, American Epilepsy S. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2):126-32.
143. Vorderwulbecke BJ, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Holtkamp M. Discontinuing antiepileptic drugs in long-standing idiopathic generalised epilepsy. *J Neurol*. 2019;266(10):2554-9.
144. Lowenstein DH, Holtkamp M. (für die deutsche Ausgabe). Epileptische Anfälle und Epilepsie. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Harrison TR, editors. *Harrisons Innere Medizin; deutsche Ausgabe* herausgegeben von: N Suttrop, M Möckel, B Siegmund, M Dietel. 20th ed. New York: Mc Graw Hill Education; 2020. p. 3779-802.
145. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017;88(8):728-33.
146. Margulis AV, Palmsten K, Andrade SE, Charlton RA, Hardy JR, Cooper WO, Hernandez-Diaz S. Beginning and duration of pregnancy in automated health care databases: review of estimation methods and validation results. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;24(4):335-42.
147. Asranna A, Jose M, Philip RM, Sarma PS, Thomas SV. Do Anti-Epileptic Drug modifications after first trimester of pregnancy influence fetal malformation or cognitive outcome? *Epilepsy Res*. 2018;146:121-5.
148. Gueler N, Kramer G. Ein- und Ausschleichen von Antiepileptika. *Ther Umsch*. 2008;65(10):633-45.
149. Toledo M, Mostacci B, Bosak M, Jedrzejzak J, Thomas RH, Salas-Puig J, Biraben A, Schmitz B. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience-a European perspective. *J Neurol*. 2020:Epub ahead of print.
150. Abe K, Hamada H, Yamada T, Obata-Yasuoka M, Minakami H, Yoshikawa H. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure*. 2014;23(2):112-6.
151. Charlton RA, Bettoli V, Bos HJ, Engeland A, Garne E, Gini R, Hansen AV, de Jong-van den Berg LTW, Jordan S, Klungsoyr K, Neville AJ, Pierini A, Puccini A, Sinclair M, Thayer D, Dolk H. The limitations of some European healthcare databases for monitoring

the effectiveness of pregnancy prevention programmes as risk minimisation measures. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(4):513-20.

152. Naldi I, Piccinni C, Mostacci B, Renzini J, Accetta G, Bisulli F, Tappata M, Piazza A, Pagano P, Bianchi S, D'Alessandro R, Tinuper P, Poluzzi E, Espea Group. Prescription patterns of antiepileptic drugs in young women: development of a tool to distinguish between epilepsy and psychiatric disorders. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(7):763-9.

153. 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.

154. Einarson A, Ahmed Syed F, Gallo M, Einarson TR, Koren G. Reproducibility of medical information obtained via the telephone vs personal interview. *Vet Hum Toxicol.* 1999;41(6):397-400.

155. 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.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sofia Slimi, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Einsatz von Antiepileptika in der Schwangerschaft – Auswertung der Behandlungsmuster basierend auf der Embryotox Datenbank; Antiepileptic treatment pattern during pregnancy – an evaluation of the Embryotox cohort“ 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

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht. Sofia Slimi hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Slimi S, Hoeltzenbein M, Fietz AK, Onken M, Dathe K, Schaefer C. Antiepileptic treatment pattern during the first trimester of pregnancy – An evaluation of the German Embryotox cohort (*Abstract*). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Forthcoming 2021.

Vortrag im International Society for Pharmacoepidemiology (ISPE) Mid-Year Meeting (19. – 20.04.2021, virtuelles Meeting)

Beitrag im Einzelnen: Selektion der Daten entsprechend Ein- und Ausschlusskriterien, Aufbereitung und Darstellung der Daten, Literaturrecherche, Verfassen des Abstracts, Vortrag im ISPE Mid-Year Meeting 2021 (20.04.2021).

Publikation 2: Hoeltzenbein M, Slimi S, Fietz AK, Onken M, Dathe K, Schaefer C. Trends in antiepileptic drug use and individual treatment pattern during the first trimester of pregnancy: An evaluation of the German Embryotox cohort (*Abstract*). *Birth Defects Res.* 2021;113:767-72.

Vortrag im 33rd Annual Meeting of the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) (28.06. – 01.07.2021, virtuelles Meeting)

Beitrag im Einzelnen: Selektion der Daten entsprechend Ein- und Ausschlusskriterien, Aufbereitung und Darstellung der Daten.

Publikation 3: Hoeltzenbein M, Slimi S, Fietz AK, Onken M, Dathe K, Schaefer C. Lacosamide use during pregnancy – An evaluation of the German Embryotox database (*Abstract*). *Reprod Toxicol.* 2019;88:143-4.

Poster auf der 30th European Network of Teratology Information Services (ENTIS)-Conference (05.07. – 07.09.2019, Oslo)

Beitrag im Einzelnen: Selektion der Daten entsprechend Ein- und Ausschlusskriterien, Aufbereitung und Darstellung der Daten, Erstellen des Posters.

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift Sofia Slimi

7. Lebenslauf

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

8. Publikationsliste

Slimi S, Hoeltzenbein M, Fietz AK, Onken M, Dathe K, Schaefer C. Antiepileptic treatment pattern during the first trimester of pregnancy – An evaluation of the German Embryotox cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Forthcoming 2021. ISPE Mid-Year Meeting 2021 (virtuell), Vortrag.

Hoeltzenbein M, Slimi S, Fietz AK, Onken M, Dathe K, Schaefer C. Trends in antiepileptic drug use and individual treatment pattern during the first trimester of pregnancy: An evaluation of the German Embryotox cohort. *Birth Defects Res.* 2021;113:767-72. OTIS Annual Meeting 2021 (virtuell), Vortrag.

Hoeltzenbein M, Slimi S, Fietz AK, Onken M, Dathe K, Schaefer C. Lacosamide use during pregnancy – An evaluation of the German Embryotox database. *Reprod Toxicol.* 2019;88:143-4. ENTIS Conference 2019, Oslo, Poster.

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders bei meiner Betreuerin, PD Dr. med. Maria Hoeltzenbein, möchte ich mich für die Überlassung des interessanten Promotionsthemas, die ausgezeichnete Betreuung und das mir entgegengebrachte Vertrauen herzlichst bedanken. Für die vielen anregenden und inspirierenden Diskussionen bin ich sehr dankbar. Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Christof Schaefer für die wertvollen Anregungen und stete Unterstützung bedanken.

Außerdem möchte ich Anne-Kathrin Fietz und Lukas Lohse meinen Dank für ihre Hilfestellungen im Rahmen der statistischen Auswertungen äußern.

Dem gesamten Team des Pharmakovigilanz- und Beratungszentrums für Embryonaltoxikologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von PD Dr. med. Katarina Dathe möchte ich für die Unterstützung, sowie für ihre Beratung und Dokumentationstätigkeit als Grundlage dieser Arbeit danken. Speziell möchte ich mich bei Dr. med. Marlies Onken und Sandra Zinke herzlich bedanken.

Ein großes Dankeschön geht an Eric, der immer an mich geglaubt hat und für mich da war, und an meine Familie für ihre liebevolle Unterstützung.

Schließlich bedanke ich mich herzlichst bei allen schwangeren Frauen sowie allen Ärztinnen und Ärzten, die engagiert dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie über die Schwangerschaften berichtet haben und diese Arbeit ermöglicht haben.

10. 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: Slimi, Sofia

Emailadresse: sofia.slimi@charite.de

Matrikelnummer: 226574

PromotionsbetreuerIn: PD Dr. med. Maria Hoeltzenbein

Promotionsinstitution/ Klinik: Pharmakovigilanz- und

Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie, CVK

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Sofia Slimi innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu ihrem Promotionsvorhaben „Einsatz von Antiepileptika in der Schwangerschaft – Auswertung der Behandlungsmuster basierend auf der Embryotox Datenbank“ wahrgenommen hat.

Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 28.10.2020
- Termin 2: 10.03.2021
- Termin 3: 13.04.2021

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

- Empfehlung zur adäquaten Deskription der Patientinnenpopulation je nach Art und Verteilung der Variablen
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung geeigneter statistischer Tests in Abhängigkeit von den Fragestellungen (Chi-Quadrat- und McNemar-Test)
- Empfehlungen zur korrekten Anwendung logistischer Regression zur Adjustierung bzgl. potenzieller Confounder und zur Identifizierung möglicher unabhängiger Prädiktoren für die Diagnose einer Epilepsie bzw. die Verordnung einer Polytherapie
- Bitte explizit erwähnen, dass dies eine retrospektive Studie mit explorativem Charakter ist und die p-Werte entsprechend keinen konfirmatorischen Charakter haben und dass keine Adjustierung bzgl. multiplen Testens (z.B. Bonferroni-Korrektur) vorgenommen wird.
- Bitte in der Diskussion aufgreifen, dass die in dieser explorativen Arbeit gefundenen Resultate durch weitere unabhängige Studien bestätigt werden müssen.

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:

Name des Beraters/ der Beraterin:

20.04.2021

A. Stroux

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

 CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie
Campus Charité Mitte
Charitéplatz 1 | D-10117 Berlin