



Ravijuhendi „Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 3

21.05.2021 kell 13.00–17.00

MS Teams

Osalesid töörühma liikmed: Ulvi Vaher (juht), Sulev Haldre, Ande Lindmäe, Anne Kirss, Kärt-Katrin Voolaid, Kersti Maala, Tiia Kõiv, Liisa Ringmäe, Gerda Mälk, Kristiina Lepik

Osalesid sekretariaadi liikmed: Aleksei Rakitin (juht), Angelina Strelkova, Teele Meren, Minni Saapar, Marika Saar, Kadi Kallavus

Metoodikakonsultant Kaja-Triin Laisaar

Koosolekut protokollis: Kadi Kallavus

Koosolekul osalesid kõik töörühma liikmed, seega oli kvoorum koos ja töörühm otsustusvõimeline.

Koosoleku päevakord ja arutelu:

1. Huvide deklareerimine

Töörühma ja sekretariaadi liikmed ei soovinud huvide deklaratsioone täiendada.

2. Koosolekute vahepeal toimunud tegevuste ülevaade

Anti ülevaade koosoleku vahepeal toimunud tegevustest, mille kohta saab lugeda eelmise, 14. aprilli koosoleku protokollis lisast.

3. Tõendusmaterjali arutelu ja soovitus koostamine

2. kliiniline küsimus: Kas fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele määrata antikongulsant lamotrigiin või levetiratsetaam või muu antikongulsant, et vähendada reproduktiivse düsfunktsiooni ja rasedusaegsete epileptiliste hoogude ning lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?

Sekretariaadi liige Angelina Strelkova tegi ülevaate 2. kliinilise küsimuse tõendusmaterjali kokkuvõtte ja soovitus koostamise tabelitest. Kaja-Triin Laisaar selgitas tabeleid.

Soovitud ja soovimatu mõju. Töörühma liige küsis, kas uuemates uuringutes on kajastatud levetiratsetaami seost laste kognitiivse arengu probleemidega, sest varasemates uuringutes ei ole olnud selle kohta piisavalt andmeid. Sekretariaadi liige kinnitas, et kaasatud uuringutest selgus, et levetiratsetaami ja lamotrigiini vahel statistilist erinevust nimetatud tulemusnäitaja puhul ei esinenud ning levetiratsetaami puhul ei esine suuremat kognitiivse arengu probleemide riski võrreldes kontrollrühma või mitteeksponeeritud lastega.

Kokkuvõttes ei esinenud uuringute tulemustes lamotrigiini ja levatiratsetaami puhul suurt teratogeenset toimet ja negatiivset mõju reproduktiivsele süsteemile ning need kaks ravimit sobiks kasutamiseks fertiilses eas naistel.

Töörühma liikmed soovisid saada tõendust ka lakosamiidi, eslikarbasepiini ja brivaratsetaami kohta. Sekretariaadi liige teeb vastavad lisaotsingud ja vaatab üle olemasoleva tõendusmaterjali. Täiendatud GRADE tabelid saadetakse töörühmale elektroonselt. Töörühm vaatab koosolekul sõnastatud soovitusel lisamaterjali saabudes uuesti üle ning vajadusel täiendab seda.

Vajaminevad ressursid. Selle teema juures arutati, et uuemate antikonvulsantide geneeriliste ravimite hinnad ei erine tõenäoliselt oluliselt vanemate antikonvulsantide hindadest. Siiski soovis töörühm näha antikonvulsantide hindade võrdlust, mille kohta tehakse haigekassale päring.

Toodi ka välja, et hetkel on turul ainult üks lamotrigiini ravim ning kui peaks tekkima lamotrigiini tarnehäire, võivad sellega kaasneda probleemid, nt muu tootja ravim ei pruugi saada kohe soodusravimite nimekirja ning ravi võib minna patsiendile kallimaks.

Töörühm teeb vajaminevate ressursside otsuse, kui täiendav informatsioon on läbi vaadatud.

Teostatavus. Arutati ravimite väljakirjutamise võimaluste kohta. Mõnda ravimit, nt lamotrigiini ja levatiratsetaami ei saa esmase ravina välja kirjutada, vaid enne peab proovima vanema põlvkonna ravimit või ravimite kombinatsiooni. Piirang kehtib kõigile epilepsiaga inimestele. Lamotrigiini ja levatiratsetaami võiks saada esmavalikuna noortele naistele välja kirjutada ilma, et neil oleks eelnevalt midagi muud proovitud.

Püsisekretariaadi esindajad kinnitasid, et kui selle ravijuhendi tõendusmaterjali põhjal selgub, et mõnda ravimit, mida ei ole praegu võimalik esmavalikuna määrata, võiks siiski esmavalikuna saada määrata, siis selline ettepanek rakenduskavas tehakse. Sekretariaat paneb töörühma jaoks kirja praegused haigekassa poolt kehtestatud võimalikud ravimite väljakirjutamise järjestused. Lisaks tehakse haigekassale päring võimaliku kulu kohta, mis kaasneks, kui lamotrigiini ja levatiratsetaami oleks võimalik määrata esmavalikuna ilma, et enne teisi ravimeid ja kombinatsioone proovida.

Järeldused. Arutati, kas on põhjust eelistada lamotrigiini või levatiratsetaami või on tegemist nn võrdselt heade ravimitega. Küsimuse eest vastutav sekretariaadi liige tõi välja, et teadusartiklite põhjal ei ole toimeainetel suurt erinevust. Lamotrigiini puhul on üks väga madala tõendatuse astmega uuring, kus on leitud seos autismiga, levatiratsetaami puhul on kokkuvõttes vähem uuringuid. Töörühma liikmed nõustuvad, et me ei saa anda soovitusi, kus eelistame ühte teisele, sest arvestama peab nende ravimite teiste kõrvaltoimetega ning teatud sündroomide puhul ei kasuta nt lamotrigiini esimesena. Riskide mõttes ei ole olulisi erinevusi, aga näidustused ravimitel erinevad. Lamotrigiiniga on vajalik aeglane alustamine, levatiratsetaamiga on võimalik efekt kohe saavutada, olemas on intravenoosne variant. Töörühma tõi välja, et arstid eelistaks ilmselt seda, et oleks olemas valikuvõimalus.

Soovituse koostamise arutelu. Vastutav sekretariaadi liige esitas asjakohased teiste ravijuhendite ja enda koostatud soovitused. Töörühm arutas, kas ja milliseid soovitusi üle võtta saame ning millised soovitused peaksime ise koostama.

1. Informeerige fertiilses eas epilepsiaga naisi võimalikest antiepileptilistest ravimitest tingitud kõrvaltoimetest naise enda reproduktsiivsele süsteemile ja loote arengule (eeskätt kaasasündinud väärearengutest ja närvisüsteemi arenguhäiretest), mis sõltub antiepileptilise ravimi tüübist, annusest ja arvust. (RCOG)

Selle soovitus juurde tulla tagasi, kui tegeleme esimese kliinilise küsimusega (nõustamise küsimus). Selle kliinilise küsimuse juures nõustamisega ei tegele.

2. Eelistage võimalusel mitte määrata valproaati fertiilses eas tüdrukutele ja naistele (sh enne puberteeti). Välja arvatud juhul, kui kõik teised antiepileptilised ravimid on ostunud ebaefektiivseteks või talumatuteks ning on tagatud efektiivne kontratseptsioon. Valproaadile eksponeeritud naistel suureneb oluliselt risk polütsüstiliste munasarjade sündroomi ning lootel suurte kaasasündinud väärearengute (eriti neuraaltoru defektid) ja närvisüsteemi arenguhäirete tekkeks. Risk on eriti kõrge, kui kasutada valproaati kõrges annuses või polüteraapia komponendina. (NICE, RCOG, SIGN)

Siin on tegemist pigem negatiivse soovitusega. Olemasoleva tõenduse ja kliinilise küsimuse põhjal tundub, et peaksime pigem andma positiivse soovitusena kasutada levetiratsetaami ja lamotrigiini. Samas võiks olla välja toodud, et võimalusel valproaati esmavalikuna mitte määrata. Sulgudes olev „sh enne puberteeti“ läheb ravijuhendi sihtrühmast välja ning seda soovitusse ei lisa. Soovi korral võib soovitus selgitusse kirjutada, et võimalusel määrata levetiratsetaami ja lamotrigiini juba enne fertiilset iga või teha vastav praktiline soovitus või panna see kirja rakenduskavasse. Soovitus sellisel kujul töörühm üle ei võta.

3. Eelistage määrata võimalusel esmavalikuna lamotrigiini või levetiratsetaami fertiilses eas tüdrukutele või naistele, kuna nende teratogeenne toime ja negatiivne toime naise reproduktsiivsele süsteemile on minimaalsed.

Sama sisuga soovitus koostab töörühm selles ravijuhendis, kuid mitte sellises sõnastuses.

4. Vältige võimalusel polüteraapiat (eriti valproaadiga) fertiilses eas tüdrukutele või naistele, kuna see võib soodustada infertiilsuse teket ning suurendada ravimite teratogeensust. (NICE, RCOG, SIGN)

Polüteraapiat käsitlevatele uuringute kohta eraldi tõenduste ei otsitud, kuigi paljudes kaasatud uuringutes oli polüteraapiat käsitletud. Polüteraapia infertiilsuse tekke soodustamine ja ravimite teratogeensuse suurendamine tulid välja kaasatud uuringutest. Töörühma liikmete arvates on see oluline soovitus, mida võiks ravijuhendis anda, sest polüteraapiat kasutatakse sageli. Vastutav sekretariaadi liige Angelina teeb eraldi otsingu ravimite mono- ja polüteraapia kohta ning vaatab üle olemasoleva tõendusmaterjali. Töörühm ei võta soovitus üle.

5. Eelistage võimalusel mitte määrata fertiilses eas tüdrukutele või naistele (sh enne puberteeti) topiraamaati, fenobarbitaali, fenütoiini, etosüksimiidi, klobasaami nende teratogeense mõju tõttu.

Selle soovitusel koostas vastutav sekretariaadi liige ise uuringutulemuste põhjal. Töörühm otsustas seda soovitusi mitte kasutada. Ravimite kõrvaloimetest informeeritakse patsiente nõustamisel, mida käsitleb esimene kliiniline küsimus.

6. Kaaluge karbamasepiini, okskarbasepiini või primidooni kasutamist vajadusel fertiilses eas tüdrukutele või naistele (sh enne puberteeti). Kuid tuleb võtta arvesse, et karbamasepiin võib suurendada loote väiksema peaümbermõõdu ja suurte kaasasündinud malformatsioonide tekke riski. Okskarbasepiinile eksponeerimine võib soodustada autismispektri häire teket. Primidooni tavitamisel esineb suurem oht raseduse katkemiseks.

Selle soovitusel koostas vastutav sekretariaadi liige ise uuringutulemuste põhjal. Töörühm otsustas seda soovitusi mitte kasutada. Ravimite kõrvaloimetest informeeritakse patsiente nõustamisel, mida käsitleb esimene kliiniline küsimus.

Praktilised soovitusel

1. Epilepsiaga naistel, kes planeerivad jääda rasedaks, peab olema epilepsia käsitluses pädev arst, kes määrataks antiepileptilist ravi sõltuvalt riskidest lootele ja epileptiliste hoogude kontrollist (RCOG).

Eesti kontekstis ei ole põhjust täpsustada, et arst peab olema „epilepsia käsitluses pädev“. Leiti, et ravijuhendis tuleb otsustada ning anda eraldi praktilised/tervishoiukorralduslikud soovitusel selle kohta, kuidas korraldada patsiendi suunamine (nt kui perearst või ämmaemand saab teada naise rasedusest) – millal suunata, kellele suunata. Töörühm otsustas seda soovitusi mitte kasutada.

2. Soodsa olukorra puhul võib kaaluda antiepileptiliste ravimite ärajätmist enne rasesustmist. Antiepileptilise ravi ärajätmine on võimalik ainult siis, kui epilepsia on remissioonis, korduvate hoogude tõenäosus on väike ning naine on teadlik korduvate hoogude tagajärgedest. (SIGN)

See soovitus on käesoleva ravijuhendi kontekstist väljas. Me ei uurinud tõendusmaterjali, mille põhjal sellist soovitusi anda. Selle punkti juurde tuleb töörühm hiljem tagasi (1. kliiniline küsimus) ning vajadusel otsib tõendusmaterjali lisaks.

3. Võimalusel peab naine raseduma sobiva antiepileptilise ravimi foonil väikseimas efektiivses annuses. (SIGN, RCOG)

Töörühm ei võta soovitusi üle.

4. Loote ultraheliuuringuga 18+0 – 20+6 gestatsiooninädalal saab tuvastada suuri südamerikkeid ning neuraalset häireid. Kõigile epilepsiaga naistele peaks olema pakutud detailne ultraheliuuring vastavalt National Health Service Fetal Anomaly Screening Programme standarditele. (RCOG)

Töörühm ei võta soovitusi üle.

5. Kui võtta arvesse epileptilistest hoogudest tingitud haigestumus ja suremus, siis ei tohi lõpetada antiepileptiliste ravimite kasutamist raseduse ajal ilma eelneva kokkuleppeta spetsialistiga. (SIGN)

Selle kliinilise küsimuse all seda soovitusi anda ei saa, sest ei ole ravimite kasutamise lõpetamise kohta teadusuuringuid otsitud. Antikonvulsantide määramist raseduse ajal käsitletakse 5. ja 6. kliinilises küsimuses. Vajadusel tuleme nende küsimuste juures selle soovitusi juurde tagasi.

Koostati soovitus:

Fertiilses eas tüdruku või naise epilepsia ravis eelistage lamotrigiini või levetiratsetaami.

Arutati, kas peaks lisama „esmaavaliku ravis“. Otsustati see välja jätta, sest soovitus kehtib ka neile, kes juba tarvitavad muud ravimit. Lisaks arutati, kas lisada „eelistada võimalusel“. Otsustati, et „eelistage“ juba sisaldab seda, et kui võimalik, siis kasutage neid kahte ravimit. Soovitus selgitusse tuleb kirja panna põhjendus miks soovitame eelistada lamotrigiini ja levetiratsetaami. Soovitusi mustandi valproaadi kohta koostab sekretariaat ning saadab töörühmale täiendamiseks.

4. Edasine töökordaldus

2. kliinilise küsimuse lisaotsingu tulemused (lakosamiidi, eslikarbepiini ja brivaratsetaami ning mono- ja polüteraapia kohta) saadetakse töörühmale elektroonselt enne 18. juuni koosolekut.

Töörühmale saadetakse 2. kliinilise küsimuse soovitus täiendamiseks ja kommenteerimiseks.

Sekretariaat teeb antikonvulsantide hindade päringu (kuu- või päevamaksumus) haigekassale ning esitab tulemused töörühmale elektroonselt enne 18. juuni koosolekut. Lisaks koostatakse ravimite väljakirjutamise õiguse järjestuse tabel. Kolmandaks teeb sekretariaat lamotrigiini ja levetiratsetaami esmaavaliku võimaliku kulu päringu haigekassale. Eelnevat tehes mitte ära unustada levetiratsetaami intravenooset varianti (tegemist haiglasisesse raviga).

Nädal enne järgmist koosolekut saadetakse töörühmale järgmiste kliiniliste küsimuste GRADEpro tabelid tutvumiseks ning soovitusi koostamise tabelid hinnangu andmiseks (otsuse tegemiseks GRADEpro-s).

Järgmine koosolek toimub MS Teamsi vahendusel 18.06 kl 13.00–17.00.