



Ravijuhendi „Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 5

27.08.2021 kell 13.00–17.00

MS Teams

Osalesid töörühma liikmed Ulvi Vaher (juht), Sulev Haldre, Ande Lindmäe, Anne Kirss, Tiia Kõiv, Liisa Ringmäe, Gerda Mälk.

Koosolekule hilinesid töörühma liikmed Kristiina Lepik (liitus kl 15.00), Kärt-Katrin Voolaid (liitus kl 16.00).

Koosolekult puudus töörühma liige Kersti Maala.

Osalesid sekretariaadi liikmed: Aleksei Rakitin (juht), Teele Meren, Minni Saapar, Kadi Kallavus.

Koosolekule oli kutsutud ravijuhendite püsisekretariaadi liige, metoodikakonsultant Kaja-Triin Laisaar.

Koosolekut protokollis Kadi Kallavus.

Koosolekul ei olnud kvoorum koos.

Koosoleku päevakord ja arutelu kokkuvõte

1. Huvide deklaratsioonid, protokollis kinnitamine, järgmiste koosolekute ajad

Töörühma ja sekretariaadi liikmed ei soovinud huvide deklaratsioone täiendada.

Kinnitati eelmise, 18.06 koosoleku protokoll.

Arutati, kas edaspidi teha koosolekuid kaks korda kuus ja korraga kaks tundi. Lepiti kokku, et edaspidi püütakse teha koosolekuid kaks korda kuus. Püsisekretariaadi esindaja Kadi Kallavus saadab kõigile võimalikud koosolekute kuupäevad hääletamiseks.

2. Tõendusmaterjali arutelu ja soovitus koostamine

4. kliinilise küsimuse (Kas fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel määrata juba enne rasestumist foolhappe või mitte määrata, et vähendada lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?) lisaotsingu tulemuste tutvustamine ja soovitus koostamine.

Küsimuse eest vastutav sekretariaadi liige Teele Meren tegi ülevaate lisaotsingu tulemustest. Kuna eelmisel koosolekul ette kantud tõendusmaterjal oli tulemusnäitajate kohta varieeruv või isegi vasturääkiv, siis otsustati vaadata veel allikaid, sh vanemaid allikaid. Uuringute sihtrühmad on väga erinevad ja epilepsiaga uuritavate rühmad väikesed, tihti statistiliselt olulisis tulemusi ei saadud.

- Soovitud mõju. Olemasolev tõendus kinnitab, et foolhappe mõjutab lapse kognitsiooni ja ennetab autistlikke jooni. Lisaotsingu tulemused kinnitavad, et võib olla seos foolhappe ja raseduse katkemise ennetamisel, aga tõendus puudub foolhappe mõjust väärarendite ennetamisele.
- Soovimatu mõju. Vähene tõendus on kõrgema foolhappe doosi soovimatu mõju kohta, aga nendesse uuringutesse ei ole kaasatud epilepsiaga naised ning soovimatu mõju võib olla saadud väikese valimi tõttu.
- Vajamineva ressursid. Eestis registreerimata foolhapet sisaldavaid ravimeid on 0,4 mg ja 5 mg suurustes ravivormides. Enamasti on nendeks toidulisandid, millele ei rakendu Haigekassa poolsed soodustused. Toidulisandite maksumust on raske üheselt hinnata kuna on mitmeid erinevaid toote pakkujaid. Foolhappe 5 mg preparaat ei ole Haigekassa poolt hetkel kompenseeritav.

Järgnevalt on esitatud sõnastatud soovitused ja neile eelnenud arutelu:

Fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele määrake foolhappe ravi raseduse planeerimise hetkest kuni vähemalt I trimestri lõpuni. (Tugev soovitus)

Arutati, kas kirjutada soovitusse, miks foolhapet määrata ehk mis tulemusnäitajate puhul uuringutes leiti foolhappe soodne mõju. Töörühm otsustas, et see kirjutatakse lahti soovitusse selgituses.

Arutati, mida tähendab „raseduse planeerimine“, st mis hetkest alates algab raseduse planeerimine. Uuringutes ei ole see konkreetselt defineeritud, mõnes ravijuhendis kirjas, et vähemalt kolm kuud enne rasestumist võiks foolhappe kasutamisega alustada. Leiti, et foolhappe määramine oleks mõttekas just neile, kellel on tekkinud soov rasestuda, mitte määrata seda kõigile tüdrukutele ja naistele.

Töörühm leidis, et foolhappe määramine võiks olla üks nõustamise teemadest. Juba ravi alustades võiks rääkida tüdrukule ja naisele, et kui ta soovib rasestuda, siis peab arstile sellest teada andma ning enne rasestumist peaks võtma hakkama foolhapet – see tähendab, et rasedus peaks olema planeeritud, naine peab olema nõustatud ja teadlik, et ta peab oma rasedust planeerima ja vastava teemaga tervishoiutöötaja poole pöörduma. Raseduse planeerimiseks saabki lugeda seda hetke, kui naine raseduse teemaga arsti juurde pöördub.

Arutati ka, et mida tähendab *vähemalt* I trimestri lõpuni, et kas pärast seda võib ära lõpetada. Foolhappe soovitused on algselt olnud eelkõige neuraalorüü defekti ennetamisega seotud ja seetõttu on enamik uuringuid käsitletud foolhappe kasutamist I trimestri lõpuni, sest loote neuraalorüü sulgub selleks ajaks. Leidub vähesel määral tõendust, et foolhappe kasutamisel pärast I trimestrit on soodne mõju kõnearengule ja autistlike joonte ennetamisel, kuid puudub piisav tõendus, et vastav soovitus teha. Seega võib foolhapet tarvitada raseduse lõpuni, aga vastava tõendusmaterjali soovituse tegemiseks ei ole veel piisavalt tõendusmaterjali.

Fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele valige foolhappe päevane annus vastavalt juhule arvestades järgnevat soovitusi:

- epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele olenemata ravist 400 mcg foolhapet päevas;
- epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kellel on perekonnas esinenud neuraalorüü defektiga lapsi, 5 mg foolhapet päevas. (Tugev soovitus)

Arutati, kas on piisavalt tõendust, et soovitada epilepsia diagnoosiga naisele 5 mg foolhapet päevas. Mitmetes Inglismaa ja Šotimaa uuringutes on leitud seos suurema foolhappe annuse ja kognitiivsete häirete (autistlike joonte ja kõnearengu mahajäämuse) ennetamise vahel. Töörühm arutas ka seda, et 5 mg soovitused on juba rohkem kui 10 aasta tagusest ajast ning varasemalt oli teada, et riskiraseduste puhul peaks võtma suuremat annust ja epilepsiaga nahised arvati n-ö automaatselt riskirasedateks ilma, et oleks selles sihtrühmas korralikke uuringuid tehtud. Rahvusvahelise Epilepsiavastase Liiga (ILAE) 2019. aastal Tomson ja kaaskolleegide avaldatud artiklis arutatakse sama küsimuse üle ning pigem soovitatakse seal 400 mcg. Ühes uuringud (Björk jt 2018) leiti pöördvõrdeline seos kõrgema foolhappe kontsentratsiooni ja autistlike joonte puhul – mida kõrgem foolhappe kontsentratsioon, seda suurem tõenäosus autistlike joonte ennetamiseks. Samas puudub konkreetse annuse soovitus. Kaasasündinud väärarendite puhul selline tõendus puudub.

ILAE raportis on kajastatud ka võimalikku foolhappe kahjulikkust.

Eelnevat arvesse võttes pidas töörühm mõistlikuks jääda 400 mcg juurde, sest 5 mg soovitamise kohta ei ole piisavalt tõendust. Küll aga on piisavalt tõendust 5 mg soovitada neile, kellel on perekonnas esinenud neuraalorü defektiga laps, mis on ka üldine soovitus kõigile naistele.

Arutati, kas anda kontsentratsiooni määramise praktiline soovitus. Töörühma liikmete praktiline kogemus patsientide verekontsentratsiooni tulemustest oli erinev – osadel on kogemus, et esineb tihti madalat kontsentratsiooni, teistel, et seda ei esine tihti. Arutati, millal seda määrata ja kes määrab. Leiti, et kontsentratsiooni määramine oleks põhjendatud n-ö keerulisemate juhtude puhul, aga kõigil patsientidel pigem mitte. Töörühm ei pidanud oluliseks vastavat soovitusi anda.

Arutati, kas jätta juhendisse sisse soovitus „epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kellel on perekonnas esinenud neuraalorü defektiga lapsi, soovitage 5 mg foolhapet päevas“. Leiti, et kuna see on teaduslikult tõendatud kõigi naiste puhul, siis võiks selle siingi soovitusse sisse jätta.

Patsiendijuhendit koostades peaks mõtlema selle peale, et kas ja kuidas sõnastada seda, et foolhappe tarvitamine peaks olema regulaarne.

5. kliinilise küsimuse (Kas rasedal epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel, kes tarvitab suure teratogeensusega antikonvulsanti, tuleb see asendada antikonvulsandiga lamotrigiin või levetiratsetaam või mitte asendada, et vähendada rasedusaegsete epileptiliste hoogude ning lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?) tõendusmaterjali tutvustamine ja soovitus koostamine

Küsimuse eest vastutav sekretariaadi liige Minni Saapar tegi ülevaate tõendusmaterjalist. Puudusid juhuslikustatud kontrolliga uuringud ja metanalüüsid, aga leidis kuus sobivat vaatlusuuringut, mis käsitlesid ravimi vahetamist raseduse ajal. Uuringute valimid olid väikesed. Teistes ravijuhendites anti peamiselt praktilisi soovitusi. Antikonvulsandi vahetamine võiks vähendada teratogeensusega kaasnevat riski, aga on võimalik, et see võib samas suurendada epileptiliste hoogudega seotud riske, kuid alati pole seosed statistiliselt olulised. Uuringud käsitlesid seda, kui oluline on patsienti kaasata otsustusprotsessi.

Arutati, et selle küsimuse puhul peaks piisama ühest soovitusest. See on väga konkreetne olukord: naine on rase ja tarvitab teratogeenset ravimit – mida siis teha? Oluline on tähele

panna, et selline olukord on planeerimata rasedus (neuroloogiga konsulteerimise suhtes), sest planeeritud raseduse puhul sellist olukorda üldjuhul ei olegi. Planeeritud raseduse puhul on patsiendile juba enne rasestumist määratud ohutum ravim. Arutati, et kui kasutada soovitusel sõna „planeerima“, siis see võib viidata sellele, et rasestumine toimus planeerimata, aga mõeldakse pigem planeerimata ravi.

Sõnastati järgmine praktiline soovitus:

Kui antikonvulsantravi on enne rasestumist korrigeerimata, peab naisel olema võimalus erakorraliseks neuroloogi konsultatsiooniks. Ei ole soovitatav järsult lõpetada või muuta antikonvulsantravi ilma neuroloogi konsultatsioonita.

Leiti, et juhendis peaks käsitlema nõustamise teema all (1. kliiniline küsimus) ka raseduse planeerimise vajalikkust ja sealhulgas võimalikku ravimite vahetamist.

Arutati neuroloogi e-konsultatsiooni võimaluste üle ning leiti, et see võimalus peaks hetkel olema olema üle Eesti.

Minni Saapar esitas teiste ravijuhendite soovitusel:

Teised ravijuhendid on siinkohal andnud praktilisi (kliinilisi) soovitusi. Enim vastab meile küsimusele RCOG juhend "Epilepsy in pregnancy" (2016), mis annab järgnevalt kaks soovitusel:

* Kokkupuude valproaadiga ning antiepileptikumide polüteraapiaga tuleb minimeerida, muutes patsiendi ravi enne rasestumist vastavalt epilepsia spetsialisti soovitusel pärast riskide ja kasude hoolikat hindamist.

* Epilepsiaga naised kes tarvitavad antiepileptikume ja rasestuvad ootamatult, peavad saama oma ravi epilepsiaspetsialistiga kiiresti arutada. Kunagi ei ole soovitatav antiepileptikumide võtmist järsult ja ilma informeeritud aruteluta lõpetada või muuta.

Analoogselt annab kolm kliinilist soovitusel SIGN ravijuhend "Diagnosis and management of epilepsy in adults" (2015, uuendatud 2018):

* Võimaluse korral tuleks raseduse ajal valproaati alati vältida.

* Fertiilses eas naistel, eriti naistel, kes kaaluvad rasedust, tuleks valproaadi asemel kaaluda teisi antiepileptikume. Siiski, valproaat võib mõnede naiste puhul olla ainus tõhus epilepsia ravim ja see ei tohiks selle kasutamist välistada.

* Arvestades epileptiliste hoogudega (sealhulgas äkilise seletamatu surmaga epilepsia hoo ajal) seotud haigestumuse ja suremuse riske, ei tohi ühegi antiepileptikumi võtmist raseduse ajal katkestada, välja arvatud juhul, kui seda on eelnevalt epilepsia spetsialistiga arutatud. (kl)

4. Edasine töökordaldus

Sekretariaadi liikmed koostavad soovitusel selgitused ning korrigeerivad soovitusel sõnastust. Kõik soovitusel ja soovitusel selgitused saadetakse töörühmale lugemiseks ja kommenteerimiseks esimesel võimalusel.

Septembri koosoleku ja oktoobri koosolekute ajad lepatakse kokku elektroonselt. Septembris on kokku lepitud 29.09 kl 13-17, aga püütakse leida veel üks kahetunnise koosoleku aeg.