



Ravijuhendi „Epilepsia käsitus fertiilses eas naistel ja rasedatel“ töörühma ja sekretariaadi koosolek nr 6

29.09.2021 kell 13.00–17.00

MS Teams

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

Koosolekult puudus töörühma liige Kristiina Lepik

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

Koosolekut protokollis Kadi Kallavus.

Koosolekul oli 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, 27.08 koosoleku protokoll.

Arutati novembri, detsembri ja jaanuari koosolekute aegasid ning lepiti kokku, et detsembris või jaanuaris võiks ühe pika kontaktkoosoleku teha. Püsisekretariaadi esindaja Kadi Kallavus saadab kõigile võimalikud koosolekute kuupäevad hääletamiseks.

2. Eelmisel koosolekul koostatud 4. ja 5. kliinilise küsimuse soovitude kinnitamine.

Töörühm kinnitas konsensuslikud 4. ja 5. kliinilise küsimuse soovitused.

3. Tõendusmaterjali arutelu ja soovitude koostamine

3. kliinilise küsimuse (Kas fertiilses eas epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel, kes kasutab antikõnulsanti, tuleks määrata kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv või muu kontratseptiiv soovimatu koosmõju vähendamiseks?) teaduskirjanduse tutvustamine ja soovitude koostamine.

Küsimuse eest vastutav sekretariaadi liige Marika Saar tõdes, et teistes ravijuhendites oli vähe allikaid antikõnulsantide ja kontratseptiivide koosmõju kohta ning need olid pigem vanemad allikad, nt NICE puhul aastast 2004. Ka süstemaatilise otsinguga leitud artiklites uuemate ravimite puhul on tõendus kaudne, tegemist on farmakokineetiliste andmetega, andmed koosmõjust põhinevad enamasti väga väikese uuritavate hulgaga jälgimisuuringutest tervetel vabatahtlikel. Vähe on uuemaid andmeid epilepsiaga naistel läbiviidud uuringutest. Ei ole publitseeritud ühtegi meta-analüüsi, mis hindaks antiepileptilisel ravil olevate fertiilses eas naistel antikõnulsantide ja kontratseptiivide koosmõju tulemusena kas epileptiliste hoogude

sageduse kasvu või soovimatut rasedust. Kokkuvõttes on tõendusmaterjal väga madala kvaliteediga.

Antikonvulsandid võib jagada kaheks – maksaensüüme indutseerivad (esinevad soovimatud koosmõjud teatud rasestumisvastaste vahenditega) ja mitteindutseerivad antikonvulsandid (üldiselt käsitus sama, nagu naistel, kes ei kasuta antikonvulsante, v.a lamotrigiin). M. Saar näitas tööruhmale tabelit, kus on ravimid vastavalt ära jaotatud. Vastavalt sellele, mis antikonvulsanti naine kasutab, tuleb teha valik rasestumisvastase vahendi osas. Selline tabel, kus on ravimid ja soovitused rasestumisvastase vahendi valikuks, lisatakse ravijuhendisse selle teema soovituste juurde või ravijuhendi lissasse (vt protokoll lisa 1). Tabelisse/algoritmi pannakse need ravimid, mis on Eestis kasutusel või mis tulevad tõenäoliselt lähiajal kasutusse. Teises tabelis on ensüüme indutseerivatest ja mitteindutseerivatest antikonvulsantidest loetelu, kuhu lisatakse ka Eestis tavaliselt mitte kasutatavad antikonvulsandid, sest võib ette tulla erijuhte.

M. Saar tegi ülevaate teaduskirjanduses leitud ravimite soovitud ja soovimatutest mõjudest.

Töörühm arvas, et **soovitud ja soovimatu mõju eeldatavat suurust** on raske hinnata, sest ei saa kindlalt eelistada hormonaalset kontratseptiivi, kuna eelistus sõltub kasutatavast ravimist ja selle koosmõjust rasestumisvastase vahendiga. Seega märkis töörühm soovitud ja soovimatu mõju varieeruvaks.

Väärtushinnangute puhul arutati, et mis võiks olla patsiendile vastuvõetamatu. Kui patsient kasutab ensüüme indutseerivaid antikonvulsante, siis tema rasestumisvastaste vahendite valik on tunduvalt väiksem. Samas patsiendile on tähtis, et ei oleks raseduse ajal hoogusid ja et ta ei rasestuks, kui seda parajasti ei soovi, seega võiks olla patsient valmis teatavaks piiranguks rasestumisvastaste vahendite valikus. Seega arvas töörühm, et oluline varieeruvus väärtushinnangutes tõenäoliselt puudub.

Vajaminevate ressursside juures arutati, et kas võib olla mõni vahend, mis ei ole patsiendile kättesaadav. Töörühm arvas, et rasestumisvastaste vahendite, sh SOS-vahendite kättesaadavusega probleeme ei tohiks olla. Praktilisest aspektist ei ole emakasisene vahend kiireim meetod, sest vaja on saada aeg naistearsti juurde ja teha analüüsid. M. Saar pidas oluliseks rõhutada, et apteekrid peaksid teadma, et SOS-pille peaks patsient võtma topeltannuses. Kui ravijuhend saadetakse avalikkusele lugemiseks, peab see jõudma ka apteekriteni, nt vastavate seltside ja liitude kaudu.

M. Saar koostas soovituste mustandid, mida tööruhma liikmed täiendasid. Kinnitati järgmised soovitused:

1) Epilepsia diagnoosiga tüdrukut ja naist, kes kasutab antikonvulsanti, informeerige võimalikest antikonvulsantide ja rasestumisvastaste vahendite koostoimetest ning nõustage sobiva rasestumisvastase vahendi valikul.

Praktiline soovitus

2) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat antikonvulsanti, soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid:

- emakasisene vahend (nii vasega kui levonorgestreeli sisaldavad),

- medroksüprogesteroonatsetaadi süstid, kuna need ei oma koosmõju antikõnvulsantidega.

Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

3) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat antikõnvulsanti, ärge soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid:

- kombineeritud hormonaalsed suukaudsed kontratseptiivid,
- ainult gestageeni sisaldavad suukaudsed kontratseptiivid,
- kombineeritud hormonaalsed transdermaalsed plaastrid,
- kombineeritud hormonaalsed vaginaalrõngad,
- gestageene sisaldavad implantaadid.

Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

Soovituste nr 2 ja 3 juures tekkis arutelu, et paljud noored ei pruugi tahta emakasisest vahendit ning kui nad siiski soovivad kombineeritud hormonaalseid vahendeid kasutada, tuleb neid informeerida, et soovitus nr 3 nimetatud rasestumisvastaste vahendite toime võib olla ebapiisav ja on oht soovimatuks rasestumiseks. See täiendav informatsioon lisatakse soovituse põhjendusse.

Arutati, kas peaks kirjeldama hormoone sisaldavate rasestumisvastaste vahendite kasutamise võimalust/skeemi nendel tüdrukutel ja naistel, kes kasutavad ensüüme indutseerivaid antikõnvulsante. Näiteks olukorrad, kui ei saa vahetada antikõnvulsanti või ei saa/ei soovi kasutada soovitatavat rasestumisvastast vahendit. Otsustati, et eraldi soovitus sellest ei tee, aga M. Saar kirjutab soovituste põhjenduses nn täiendavatest võimalustest ja skeemidest.

4) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme mitteindutseerivat antikõnvulsanti (v.a lamotrigiin), võite soovitada kõiki rasestumisvastaseid vahendeid.

Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

5) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat antikõnvulsanti või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, soovitage hädaabi rasestumisvastase vahendina:

- vasega (mittehormonaalne) emakasisene vahend kuni 5 päeva jooksul,
- topeltannuses (3mg) levonorgestreeli sisaldavad SOS-pillid kuni 72 tunni jooksul.

Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

6) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat antikõnvulsanti või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, ärge soovitage hädaabi rasestumisvastase vahendina:

- ulipristaalatsetaati sisaldavaid SOS-pille, sest need ei ole piisavalt tõhusad soovimatu rasestumise ära hoidmiseks ja nende kasutamist tuleb vältida.

Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

7) Epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel, kes kasutab lamotrigiini, ärge soovitage kasutada kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, kuna need võivad vähendada lamotrigiini toimet ja suurendada epilepsiahoogude tekkeriski.

Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

Töörühm arutas, milline võiks olla soovitus tugevus. Leiti, et kuna need on soovitused, mida kindlasti arst peaks arvesse võtma ning mida ka patsiendid teada tahavad, siis võiks olla tegu tugeva soovitusel. Soovituse sõnastus vaadatakse pärast koosolekut üle, kuid sisulisi muudatusi ei tehta. Soovitused saadetakse töörühmale lugemiseks.

7. kliinilise küsimuse (Kas epilepsia diagnoosiga naisele soovitada loomulikku sünnitusviisi või keisrilõiget, et vähendada ema sünnitusaegsete tüsistuste ning lapse kaasasündinud kahjustuste tekke tõenäosust?) tõendusmaterjali tutvustamine ja soovitus koostamine

Küsimuse eest vastutav sekretariaadi liige Angelina Strelkova tegi ülevaate tõendusmaterjalist. Süstemaatilise otsinguga leiti kaks jälgimisuuringut, lisaks üks ekspertarvamus ning samuti on seda teemat käsitletud kahes ravijuhendis. Antud teema kohta leiti vaid 1 väikse valimiga jälgimisuuring, mis käsitleb ainult mõnesid töörühma huvitavaid tulemusnäitajaid ning enamik tulemusi pole statistiliselt olulised. Kahes kaasatud ravijuhendis on toodud selle teema kohta peamiselt praktilised soovitused ning allikaid, millele baseeruvad need arvamused, pole esitatud.

Enamikul epilepsiaga naistest kulgeb loomulikul teel sünnitus tüsistusteta. Ühes prospektiivses uuringus ei esinenud statistiliselt olulist erinevust sünnitusviiside vahel epilepsiaga naistel võrreldes epilepsiata naistega (Mawer G, 2010). Uuringus, kus käsitleti kokku 105 last sündinud 103-l epilepsiaga naistel, ei leitud statistiliselt olulist erinevust keisrilõike ja loomuliku sünnituse vahel järgmiste tulemusnäitajate puhul: lapse Apgari hinne, lapse asfüksia, lapse perinataalne entsefalopaatia ja tüsistusteta sünnitus (Melikova S, 2020). Uuringuid teiste tulemusnäitajate kohta ei leitud.

Melikova et al. uuringus keisrilõikega sündinud lastel esines statistiliselt sagedamini perinataalne hüpoksia (OR = 2,84; 95% CI 1,04–7,76; p < 0,05; n = 105). Uuringus oli esile toodud, et perinataalne hüpoksia sagedasem esinemine keisrilõike rühmas võis olla seotud rasedusaegsete epileptiliste hoogude esinemisega enamikul naistest, kes on sünnitanud keisrilõike abil (79,1% vs loomulikul teel 52,8%) (Melikova S, 2020).

2002. aastal ilmunud raamatus "Medical disorders in obstetric practice" on ekspertarvamus, et emapoolne epilepsia diagnoos on harva näidustus keisrilõikeks, välja arvatud juhtudel, kui rasedal tekib epileptiline hoog sünnituse teises staadiumis või rase ei ole võimeline loomuliku sünnituse käigus tegema koostööd. Sellele arvamusele baseeruvad siiani enamik uuringuid (Donaldson JO, 2002).

Pikemalt arutati **väärtushinnangute** üle. Naiste eelistused, kuidas sünnitada, võivad olla erinevad, kuid töörühma liikmed ei ole oma töös näinud erinevust ilma epilepsiata ja epilepsiaga rasedate eelistuste vahel. Töörühm on arvamusel, et tavaliselt, kui ema või loote tervise seisukohalt ei ole vahet ja on probleemideta kulgenud rasedus, siis soovitatakse loomulikku sünnitust, sest keisrilõige on ikkagi operatsioon.

Mõjude tasakaal ehk soovitud ja soovimatu mõju vahetõrjumine viitab pigem sekkumise ehk loomuliku sünnituse soovitamisele, sest keisrilõikel olulisi eeliseid ei ole. Töörühm ei teinud tugevat otsust, sest olemas on erandid, nt kui naisel on epileptilised hood raseduse teises staadiumis.

Töörühm arutas **vajaminevate ressursside** teemat ning märkis, et loomulikku sünnitusega võiks kaasneda keskmine sääst, kuigi selle küsimuse kontekstis ei ole see oluline teema. Keisrilõige on küll kulukam, kuid see ei ole tavalise praktika, sest kui näidustust ei ole, siis soovitatakse loomulikku sünnitust ning kui on näidustus, siis tehakse keisrilõige hoolimata vajaminevatest ressurssidest. Tervisekassa esindaja tõi välja, et keisrilõige on tervishoiuteenuste loetelus loomulikust sünnitusest 1000 eurot kallim.

Koostati järgmised soovitused:

- 1) Epilepsia diagnoosiga naisele soovitage loomulikku sünnitusviisi.
Tugev soovitus, väga madal tõendatus
- 2) Epilepsia diagnoosiga naisele selgitage, et enamikul neist kulgeb sünnitus sarnaselt epilepsiata naistega.
Praktiline soovitus

Põhjenduses erandid välja tuua (epileptilised hood).

- 3) Epilepsia diagnoosiga rasedal kaaluge keisrilõiget, kui tal esinevad raseduse kolmandas trimestris sagedased toonilis-kloonilised või pikaajalised fokaalsed hood.
Praktiline soovitus

Põhjenduses kirjutada lahti, et soovitusel tahetakse vältida sünnitusaegsete hoogudega seotud tüsistusi.

Soovitused, mida töörühm kaalus:

Epilepsia diagnoosiga naine peab sünnituse ajal jätkama antikonvulsantravi vastavalt senisele raviskeemile.

Epilepsia diagnoosiga rasedale pakkuge sünnituse ajal adekvaatset analgeesiat ja asjakohast hooldust, et vähendada magamatust, stressi, dehüdratatsiooni ja väsimust (1. soovitusel põhjendusse lisada)

Kui suukaudne ravimite võtmine pole võimalik, siis kasutage parenteraalset viisi

Epilepsia diagnoosiga rasedale pakkuge sünnituse induktioonravi vastavalt sünnitusabi näidustustele

Soovituste sõnastust korrigeeritakse ning soovitused kinnitatakse järgmisel koosolekul.

Töörühm arutas, kas peaks kirjutama „epilepsia diagnoosiga naine“ või „epilepsiaga naine“. Arvati, et võiks olla „epilepsiaga naine“, kuid seda arutatakse uuesti, kui kõik soovitused on kinnitatud.

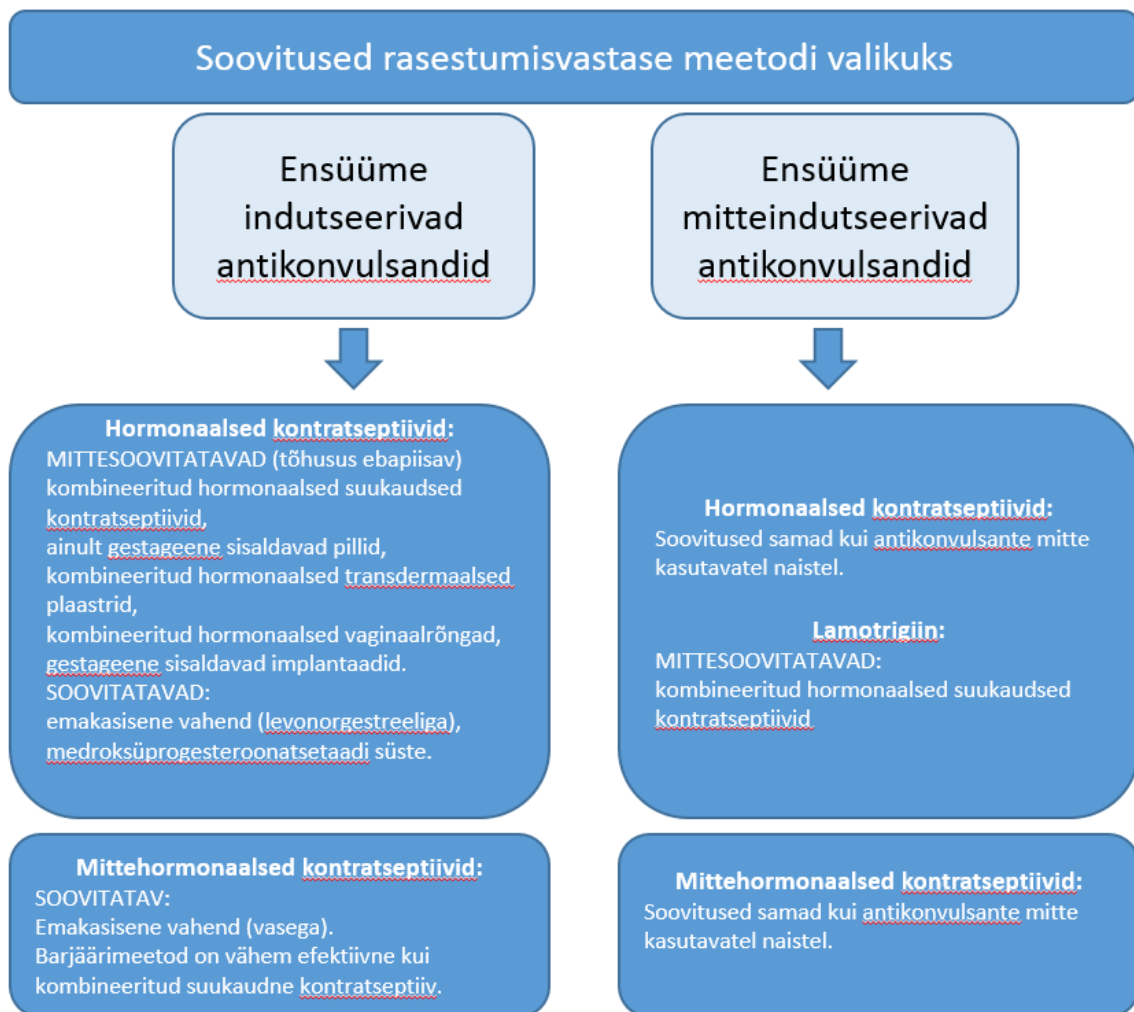
4. Edasine töökorraldus

Töörühmale saadetakse lugemiseks 7. kliinilise küsimuse korrigeeritud soovitused. Nii 3. kui 7. kliinilise küsimuse soovituste põhjendused koostatakse ja saadetakse töörühmale lugemiseks.

Järgmised koosolekud toimuvad 13. okt kl 14–16 ja 29. okt kl 13–15.

Lisa 1. Antikonvulsantide ja rasestumisvastaste vahendite tabelid

ENSÜÜME INDUTSEERIVAD ANTIKONVULSANDID	ENSÜÜME MITTEINDUTSEERIVAD ANTIKONVULSANDID
Karbamasepiin	Atsetasolamiid
Okskarbesepiin	Klobasaam
Topiramaat ≥ 200 mg ööpäevas	Klonasepaam
Fenobarbitaal	Etosuksimiid
Fenütoiin	Gabapentiin
Primidoon	Lakosamiid
Eslikarbesepiin	Lamotrigiin*
Rufinamiid	Levetiratsetaam
Perampaneel ≥ 12 mg ööpäevas	Pregabaliin
Felbamaat	Retigabiin
	Naatriumvalproaat
	Tiagabiin
	Vigabatriin
	Zonisamiid



Lisa 2. Muudatused 3. kliinilise küsimuse soovitusel pärast 29.09.2021 koosolekut

1) Epilepsia diagnoosiga tüdrukut ja naist, kes kasutab antikonvulsanti, informeerige võimalikest antikonvulsantide ja rasestumisvastaste vahendite koostoimetest ning nõustage sobiva rasestumisvastase vahendi valikul.

Praktiline soovitus

2) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat antikonvulsanti, soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid:

- emakasisene vahend (nii vasega kui levonorgestreeli sisaldavad),
- medroksüprogesteroonatsetaadi süstid, ~~kuna need ei oma koosmõju antikonvulsantidega.~~

Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

Muudatuse põhjus: selgitust mitte soovitusse jätta, vaid panna soovitusse põhjendusse.

3) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat antikonvulsanti, ärge soovitage järgmisi rasestumisvastaseid vahendeid:

- kombineeritud hormonaalsed suukaudsed kontratseptiivid,
- ainult gestageeni sisaldavad suukaudsed kontratseptiivid,
- kombineeritud hormonaalsed transdermaalsed plaastrid,
- kombineeritud hormonaalsed vaginaalrõngad,
- gestageene sisaldavad implantaadid.

Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

4) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme mitteindutseerivat antikonvulsanti (v.a lamotrigiin), võite soovitada kõiki rasestumisvastaseid vahendid.

Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

5) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat antikonvulsanti või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, soovitage hädaabi rasestumisvastase vahendina:

- vasega (mittehormonaalne) emakasisene vahend kuni 5 päeva jooksul,
- topeltannuses (3mg) levonorgestreeli sisaldavad SOS-pillid kuni 72 tunni jooksul.

Tugev positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

6) Epilepsia diagnoosiga tüdrukule või naisele, kes kasutab ensüüme indutseerivat antikongulsanti või on lõpetanud selle kasutamise viimase 28 päeva jooksul, ärge soovitage hädaabi rasestumisvastase vahendina:

- ulipristaalatsetaati sisaldavaid SOS-pille, ~~sest need ei ole piisavalt tõhusad soovimatu rasestumise ära hoidmiseks ja nende kasutamist tuleb vältida.~~

Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

Muudatuse põhjus: selgitust mitte soovitusse jätta, vaid panna soovituse põhjendusse.

7) Epilepsia diagnoosiga tüdrukul või naisel, kes kasutab lamotrigiini, ärge soovitage kasutada kombineeritud hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, ~~kuna need võivad vähendada lamotrigiini toimet ja suurendada epilepsiahoogude tekkeriski.~~

Tugev negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste

Muudatuse põhjus: selgitust mitte soovitusse jätta, vaid panna soovituse põhjendusse.

Muudatused esitatakse kinnitamiseks 13.10.2021 töörühma koosolekul.